

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Postgraduální doktorské studium v biomedicině

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Ferdinand Polák

Užití trombelastografie při hodnocení koagulace u žen s fyziologicky a
patologicky probíhajícími těhotenstvími

The Use of Thromboelastography in Evaluation of Coagulation in Females with Physiological
or Pathological Pregnancy

DISERTAČNÍ PRÁCE

Školitel: MUDr. Josef Závada, CSc.

Praha, 2011

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, 23.5.2011

MUDr. Ferdinand Polák

Identifikační záznam:

POLÁK, Ferdinand. *Užití trombelastografie při hodnocení koagulace u žen s fyziologicky a patologicky probíhajícím těhotenstvím. [The Use of Thromboelastography in Evaluation of Coagulation in Females with Physiological or Pathological Pregnancy]*. Praha, 2011. 121 s. Disertační práce (PhD.). Univerzita Karlova, 1. Lékařská fakulta, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Školitel Závada, Josef

Abstrakt

Úvod: Cílem této práce bylo porovnat trombelastografické koagulační parametry zdravých těhotných žen, zdravých netěhotných žen a žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (preeklampsie, mrtvé plody) a dále tyto výsledky porovnat s referenčními hodnotami používanými pro běžnou populaci. V případě zjištění významných rozdílů mezi těhotnými a netěhotnými ženami vypracovat nová referenční rozmezí pro použití u těhotných žen.

Soubor a metody: Prospektivní observační studie porovnávající trombelastografické parametry zdravých těhotných žen ve třetím trimestru gravidity (skupina GRAV, 60 žen), zdravých netěhotných žen ve fertilním věku (skupina NON-GRAV, 43 žen) a žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (skupina PATOL, 50 žen). Výběrová percentily byly použity pro vytvoření nových referenčních rozmezí.

Výsledky a závěry: Zjistili jsme statisticky významné rozdíly mezi skupinami GRAV a NON-GRAV. Proto jsme, na základě získaných výsledků, vypracovali nová referenční rozmezí trombelastografie pro těhotné ženy. Koagulační změny u žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím jsou hůře předvídatelné a mohou vést nejen k hyperkoagulačním, ale i k hypokoagulačním stavům.

Klíčová slova: trombelastografie, těhotenství, koagulace, referenční rozmezí, preeklampsie, mrtvý plod

Abstract

Introduction: The target of this study was to compare thromboelastography coagulation parameters in the following three groups: a) healthy pregnant women, b) healthy non-pregnant women and c) pregnant women with pathological pregnancy and also to compare it to reference limits for the common population. If appropriate, we would propose recommendations for new reference ranges for pregnant women in their third trimester.

Materials and methods: Prospective observational study, comparing, by using thromboelastography, the blood samples of 60 healthy women in their third trimester of pregnancy (group GRAV) to the samples of the control group of 43 healthy non-pregnant fertile women (group NON-GRAV) and to the samples of 50 women with pathological pregnancy (preeclampsia, fetal death) in their third trimester (group PATOL). Selective percentiles were used to determine new reference limits.

Results and conclusions: We found statistically significant differences between groups GRAV and NON-GRAV. Therefore, we established, based on our results, new thromboelastography reference limits for pregnant women. Coagulation changes during pathological pregnancy are less predictable and can lead to hypercoagulation, but also to significantly hypocoagulation status.

Keywords: thromboelastography, pregnancy, coagulation, reference ranges, preeclampsia, fetal death

Obsah:

1. Úvod	7
1.1. Koagulační změny v těhotenství	8
1.2. Preeklampsie	9
1.3. Koagulační změny u preeklampsie	11
1.4. Mrtvý plod	11
1.5. Současný stav monitorace a terapie	12
1.6. Trombelastografie jako metoda	13
2. Hypotézy	17
3. Cíle	18
4. Soubor a metodika	18
4.1. Místo a čas provádění studie	18
4.2. Soubor	18
4.3. Metodika odběrů a trombelastografického vyšetření	20
4.4. Statistická analýza	21
5. Výsledky	22
6. Tabulky	25
7. Grafy	32
8. Obrázky	39
9. Diskuse	47
10. Závěr	50
11. Odborné publikace autora	51
12. Přílohy	101
13. Seznam zkratk	114
14. Literatura	115
15. Shrnutí práce	120
16. Poděkování	121

1. Úvod

V průběhu těhotenství dochází k fyziologickému posunu koagulační rovnováhy ve smyslu hyperkoagulace (1, 2, 3, 4). Ačkoliv je tato skutečnost obecně známa, není v klinické praxi vždy dostatečně brána na zřetel a pro těhotné ženy bývají mnohdy používány stejné normy koagulačních vyšetření jako pro běžnou populaci (5). Pro některé laboratorní koagulační parametry již bylo doporučeno vypracování a použití „těhotenských“ norem (6, 7). U většiny žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím je popisována dále vystupňovaná hyperkoagulace, existují ale i ženy s hypokoagulačním stavem (8).

Právě závažné poruchy koagulace patří mezi hlavní příčiny mateřské úmrtnosti v těhotenství, období porodu a v šestinedělí - na prvním místě je to krvácení v důsledku těžké diseminované intravaskulární koagulace (DIC), hned na druhém místě pak tromboembolické příhody se svými komplikacemi.

Diseminovaná intravaskulární koagulace ohrožuje ženy především v období porodu a krátce po něm. Dochází přitom k masivnímu krvácení nejprve z rodidel, poté i z jiných orgánů. Často i přes časnou a agresivní terapii následuje rozvoj šoku a multiorgánového selhání s potřebou umělé plicní ventilace a intenzivní komplexní terapie na anesteziologicko-resuscitačním oddělení. Kromě DIC mohou, zvláště v období ukončování těhotenství, nastat i jiné krvácivé příhody, a to např. jako komplikace rutinně prováděných postupů – svodné anestezie, kanylace arterií a žil, orotracheální intubace atd. Tyto krvácivé komplikace ale bývají ve většině případů méně závažné a jejich řešení se zásadním způsobem neliší od postupů uplatňovaných na mužích a netěhotných ženách.

Na rozdíl od krvácivých komplikací se tromboembolické komplikace vyskytují v průběhu celého těhotenství, období porodu i v šestinedělí. Zvláště ohrožené jsou ženy s dědičnými poruchami srážení krve - především syndromem APC rezistence (rezistence koagulačního faktoru Va na aktivovaný protein C) při tzv.

leidenské mutaci, hyperhomocysteinémií způsobenou homozygotní mutací methylenetetrahydrofolát-reduktázy (MTHFR), s některými autoimunitními onemocněními (např. lupus erythematosus) a dále ženy s některými specifickými těhotenskými komplikacemi (preeklampsie, HELLP syndrom). Rovněž u žen s mrtvým plodem většinou pozorujeme patologicky zvýšené srážení krve. Vystupňovaná „těhotenská“ hyperkoagulace je také pravděpodobně jednou z hlavních příčin opakovaných potratů u (z hemokoagulačního hlediska) geneticky nepříznivě predisponovaných žen.

V posledních letech je k vyšetření aktuálního stavu koagulace stále častěji využívána, kromě běžných laboratorních testů, také trombelastografie (TEG[®]) (9, 10, 11). Tato metoda je rychlá, použitelná přímo u lůžka či na operačním/porodním sále jako tzv. „bed-side monitoring“, eventuálně může sloužit ke zjištění aktuálního stavu koagulace před kanylací arterií, centrálních žil či provedením centrální nervové blokády (12, 13).

1.1. Koagulační změny v těhotenství

K úspěšnému průběhu těhotenství a porodu je nutné zabránit nežádoucímu děložnímu krvácení. Také ale nesmí docházet k trombotizaci děložních a placentárních cév. Tyto dva zdánlivě protichůdné požadavky vedou během těhotenství k posunu koagulační rovnováhy (1, 2, 3, 4). Ačkoliv nebylo podrobné vysvětlení těchto koagulačních změn dosud uspokojivě podáno, zdá se, že základním principem koagulační rovnováhy v těhotenství je na jedné straně aktivace koagulačního systému a na druhé straně aktivace fibrinolýzy (3, 14). K aktivaci koagulačního systému v průběhu těhotenství přispívá zpomalení toku krve, snížení aktivity proteinu S a naopak zvýšení aktivity protrombinu a hladiny některých plazmatických koagulačních faktorů (fibrinogen, f. VII, f. VIII a vWF). Zvyšuje se i koncentrace inhibitorů fibrinolýzy (PAI-1, PAI-2, TAFI). Podle některých autorů je ale v těhotenství naopak fibrinolýza zvýšeně aktivována a je jedním z kompenzačních mechanismů těhotenské

„hyperkoagulace“. Na této kompenzaci se dále podílí těhotenská hemodiluce, zvýšená aktivita TFPI a placentou produkováný annexin V. Souhrnem lze konstatovat, že v průběhu fyziologické gravidity dochází k mnoha změnám v systému koagulace/antikoagulace a že výsledkem těchto změn je spíše hyperkoagulační než hypokoagulační stav (15). V časném poporodním období dochází k dalšímu vystupňování hyperkoagulace, protože jsou odbourány některé kompenzační vlivy. Toto období je tedy z hlediska trombotických komplikací velmi rizikové. K celkové úpravě hemokoagulační rovnováhy na předtěhotenskou úroveň dochází zhruba po třech až šesti týdnech po porodu (16, 17). Koagulační změny, ke kterým dochází u žen s preeklampsii jsou podrobněji popsány níže.

1.2. Preeklampsie

Preeklampsie je nozologická jednotka vyskytující se u těhotných žen. Její prevalence se ve střední Evropě udává v rozmezí 3,5-8,5% všech porodů (18). Vyskytuje se častěji u primipar (10-14%) než u multipar (5-7%). Je řazena mezi tzv. endoteliální choroby a její příčina není známa. Lze ale předpokládat jistou genetickou dispozici, protože ženy, jejichž matka či sestra trpěla preeklampsii, mají vyšší riziko výskytu tohoto onemocnění. Jako negenetické rizikové faktory se uvádějí především diabetes mellitus, hypertenze před těhotenstvím, kardiovaskulární a autoimunitní onemocnění, chronické onemocnění ledvin a obezita. Dalšími rizikovými faktory jsou vyšší věk a anamnéza preeklampsie při předchozím těhotenství.

Preeklampsie se nejčastěji objevuje po šestém měsíci těhotenství. U lehčích případů stačí k normalizaci hodnot klidový režim těhotné ženy. U těžších případů, kdy je krevní tlak zvýšen nad hodnoty 150/95, by měla být žena hospitalizována v nemocnici. V nejtěžších případech může preeklampsie přejít v eklampsii. Vzniklé křeče, mohou nebezpečně ohrozit těhotnou ženu i dítě. Dlouhodobě zvýšený krevní tlak též poškozují cévy v placentě, což může mít za

následek snížený přívod živin a kyslíku k plodu. V těžkých případech musí být těhotenství předčasně ukončeno císařským řezem. Po porodu odezní zpravidla akutní problémy během několika dní. Krevní tlak a močový nález se většinou znormalizují v průběhu čtyř až šesti týdnů.

Příznaky preeklampsie:

Hypertenze (více než 140/90)

Proteinurie

Otoky dolních končetin (někdy i horní končetiny, obličej)

Náhlý velký přírůstek na váze

Pokles diurézy

Cefalea

Poruchy zraku

Vnitřní neklid

Příznaky těžké preeklampsie (navíc k základním příznakům):

Silná cefalea

Poruchy visu („rozmazané vidění“)

Celkový pocit nemoci

Bolesti v horní oblasti břicha

Krvácení do mozku je nejčastější samostatnou příčinou mateřské mortality u preeklampsie. Z tohoto důvodu je indikována léčba jakéhokoliv vzestupu systolického tlaku nad 160 mm Hg a v případě potřeby anestezie při ukončování těhotenství je kvůli minimalizaci rizika hypertenze doporučováno použití svodné anestezie místo anestezie celkové (19).

1.3. Koagulační změny u preeklampsie

Koagulační změny u preeklampsie jsou dány především fibrotickou přestavbou cévní stěny s následnou nadměrnou aktivací trombocytů. Patofyziologické základy a možnosti aktivace trombocytů jsou popsány výše.

Imunitní reakce organismu ženy proti plodu, ke které dochází při preeklampsii, vede k lokálnímu nahromadění protilátek IgM, makrofágů a aktivaci komplementu v arteriálním systému dělohy (spirální arterie), ale i jiných orgánů (ledviny, mozek atd.). Následkem je perivaskulární zánět a fibrózní přestavba arteriol myometria a decidui, který vede k zesílení cévní stěny a zúžení lumen. Poškození endotelu a zvýšené smykové napětí trombocytů při průtoku těmito zúženými arterioly pak vede k aktivaci trombocytů, uvolňování uvedených srážecích faktorů a mediátorů (především von Willebrandův faktor, tkáňový faktor, trombin, endotelin, PAF). Výsledkem je pak hyperkoagulační stav a tvorba trombů s následnými příslušnými širokými a často závažnými klinickými důsledky pro matku i plod. Neléčená preeklampsie může při postižení jaterních arteriol přejít až v tzv. HELLP syndrom (**h**emolysis + **e**levated **l**iver enzymes + **l**ow **p**latelet syndrome) projevující se nejen hemolýzou (spotřební koagulopatie + trombocytopenie), ale i zhoršenou funkcí jater, která má za následek mj. sníženou syntézu „jaterních“ koagulačních faktorů a dále tím zvyšuje riziko krvácení. HELLP syndrom může ženu (i plod) akutně ohrožovat na životě a je proto často zásadní indikací k ukončení těhotenství. HELLP syndrom je v současné době mnohými autory považován spíše za samostatnou nozologickou jednotku než za komplikaci preeklampsie. Nicméně terapeutické postupy jsou u preeklampsie i u HELLP syndromu velmi podobné, kauzální léčbou je v obou případech ukončení těhotenství.

1.4. Mrtvý plod

Příčin odumření plodu může být velmi mnoho. Některé příčiny je možné více či méně snadno odvrátit (intrauterinní růstová restrikce, diabetes, preeklampsie,

sepsy atd.), některé příčiny jsou neodvratitelné (nehody, masivní abrupce placenty, strangulace, závažné vrozené vývojové vady atd.). V některých případech zůstává příčina odumření plodu nejasná. Nejčastějším klinickým příznakem je vymizení pohybů plodu, nicméně v časných fázích gravidity nemusí těhotná žena tento příznak vždy zaregistrovat. Diagnózu stanovuje porodník sonograficky. Kromě nesporné psychologické zátěže je matka v případě odumření plodu ohrožena četnými komplikacemi, přičemž poruchy hemokoagulace představují jedny z nejzávažnějších (20). U pozdě diagnostikovaného mrtvého plodu je matka ohrožena především hyperkoagulačním stavem, často s rozvojem diseminované intravaskulární koagulace. Mnohem vzácnější jsou situace s masivním krvácením (např. póurazová významná abrupce placenty) a následnou poruchou hemokoagulace. Tyto stavy je však třeba řešit velmi urgentně, neboť mohou těhotnou ženu akutně ohrožovat na životě.

Stanovení diagnózy mrtvého plodu je jednoznačnou indikací k rychlému ukončení těhotenství. Výjimkou je odumření jednoho z plodů při vícečetném těhotenství, kdy postupujeme v zájmu zdárného vývoje zbývajících plodů. Nejčastěji se k ukončení těhotenství při diagnóze mrtvého plodu volí indukce porodu vaginální cestou, v případech urgentních stavů s masivním krvácením bývá indikován císařský řez. Pokud to časové možnosti dovolí, je výhodné provedení centrální nervové blokády – nejčastěji epidurální analgesie/anestezie. Před jejím provedením je nezbytné znát aktuální koagulační stav těhotné ženy, k čemuž je možné využít i trombelastografii.

1.5. Současný stav monitorace a terapie

Většině pacientek s rizikem hyperkoagulačního stavu a s tím spojené tromboembolické nemoci je v současnosti většinou v průběhu hospitalizace podávána preventivní dávka nízkomolekulárního heparinu (low molecular weight heparin, LMWH) – většinou enoxaparin v denní dávce 0,2 ml (20 mg), u

obéznějších pacientek 0,4 ml (40 mg). V rutinní praxi není účinnost LMWH monitorována, ačkoliv tato možnost existuje (např. hodnocení faktoru aktivity anti-Xa).

1.6. Trombelastografie jako metoda

Metoda trombelastografie byla poprvé představena prof. Hartertem již v roce 1948 v německém Heidelbergu. Přístroj zaznamenával pevnost („strength“) koagula jako veličiny na rotující buben, přičemž střední hodnota ležela uprostřed záznamu. Tato tzv. střední hodnota byla získána na základě zkoumání vzorků z populace. V době svého vzniku ale tato metoda ještě nenašla větší klinické uplatnění. Příčinou byla nejen nespecifičnost získaného výsledku (vyplývající ze samotného principu metody – viz níže), ale především technická náročnost vyšetření.

V 70. letech byly na Hartertem popsáných principech trombelastografie vyvinuty v Rusku a Itálii novější analyzátory, ale ani ty se do rutinní klinické praxe neprosadily. Teprve v posledních dvou dekadách minulého století došlo v souvislosti s rozvojem informačních technologií (především nutné pro počítačové zpracování dat) k zásadnímu technickému zdokonalení této metody a následně k jejímu výraznějšímu uplatnění a rozšíření do klinické praxe.

Principem metody je in vitro měření viskoelastických vlastností plné krve. Zcela zásadní je především právě ta skutečnost, že se jedná o souhrnné hodnocení koagulačních vlastností plné krve, nikoliv jen některých jejích izolovaných složek. To je hlavní rozdíl proti většině běžných laboratorních koagulačních vyšetření, při kterých stanovujeme sice četné, ale více či méně izolované parametry (APTT, hladina fibrinogenu, počet trombocytů, protein S atd.), jejichž syntézou pak teprve můžeme získat širší a celkový přehled o koagulačním potenciálu vyšetřovaného vzorku.

Trombelastografie naproti tomu umožňuje posoudit koagulační vlastnosti krve komplexně, a to včetně interakce plazmatických koagulačních faktorů s krevními elementy (především trombocyty), procesu polymerizace krevní sraženiny a následné fibrinolýzy. Právě tyto procesy je obtížné či zcela nemožné hodnotit běžnými laboratorními koagulačními testy. Zvláště v případě přímého posouzení stupně a rychlosti fibrinolýzy znamená trombelastografie ve srovnání s laboratorními metodami pro klinika výrazný přínos. Stanovení fibrin-degradačních produktů je totiž pouze nepřímým ukazatelem fibrinolýzy a navíc má velmi nízkou specificitu.

V současnosti existuje více technických variant či modifikací této metody. V naší studii jsme použili ve světě zřejmě nejrozšířenější trombelastografický přístroj – TEG® Coagulation Analyzer Series 5000 od firmy Haemascop Corp., Skokie, IL, USA (Obr. 1), který pracuje na původním (Hartertem popsaném) principu. Základem přístroje je miska (kyveta), do které je pipetou umístěn vyšetřovaný vzorek plné krve o objemu 360 mikrolitrů. Do tohoto vzorku je pak shora ponořen měřící trn zavěšený na torzním drátku. Kyveta se vzorkem rotuje tam a zpět s úhlovou amplitudou $4^{\circ}45'$. Každá tato rotace trvá 10 sekund (Obr. 2).

Vznikající fibrinovaná vlákna mezi vnitřní stěnou kyvety a trnem ovlivňují amplitudu výkyvu trnu a jeho zpoždění za rotačním pohybem kyvety. Tyto změny pohybů trnu jsou elektromagneticky snímány a softwarem přístroje převedeny do grafického záznamu trombelastografické křivky (Obr. 3), která je odrazem pevnosti vznikajícího koagula v reálném čase. Sledujeme na ní pět hlavních specifických parametrů, které nám poskytují informace o jednotlivých fázích hemostázy (mj. plazmatické reakce, funkční úroveň fibrinogenu a trombocytů, stupeň fibrinolýzy) i o celkové úrovni koagulačního potenciálu:

Čas r – doba od zahájení vyšetření do vzniku prvního fibrinového vlákna

Čas k – doba od ukončení času r do dosažení určité definované pevnosti koagula

Úhel alfa – měří rychlost zesilování fibrinové sítě a tím rychlost nabývání pevnosti koagula

Maximální amplituda – ukazatel maximální absolutní pevnosti koagula v závislosti na interakci trombocytů a fibrinu vazbou na glykoproteinové receptory IIb/IIIa

LY30, LY60 – ukazatele fibrinolýzy, definují procentuální pokles maximální amplitudy za 30 resp. 60 minut.

Z těchto pěti základních parametrů je vypočítán tzv. **koagulační index (CI)** vyjadřující velmi srozumitelně souhrnný koagulační potenciál vyšetřovaného vzorku. Normou jsou hodnoty CI v rozmezí od minus 3 do plus 3 (-3 do +3). Hodnoty pod -3 ukazují na hypokoagulační stav, hodnoty nad +3 signalizují hyperkoagulační stav. Ačkoliv variabilita patologických stavů srážení krve je samozřejmě velmi široká a tudíž i variabilita vzniklých trombelastografických křivek může být prakticky nekonečně široká, existují určité základní typy křivek, které poskytnou vyšetřujícímu základní orientaci o typu patologie (Obr. 4.).

Samotné vyšetření probíhá při teplotě odpovídající aktuální tělesné teplotě vyšetřované osoby (nastavuje vyšetřující personál) a jeho provedení vyžaduje určitou zkušenost a manuální zručnost. Vyšetření musí být spuštěno do 3-4 min. po odběru. Již bylo uvedeno, že lze vyšetřovat nativní plnou krev nebo krev aktivovanou některým z aktivátorů (např. kaolin). V některých oborech se využívají i speciální vzorky – např. v kardiochirurgii vzorky s heparinázou (odlišení vlivu heparinu). Další modifikací je přidání tkáňového faktoru a blokátoru receptoru IIb/IIIa při vyšetřování funkční kapacity fibrinogenu nebo

tzv. platelet mapping při zkoumání celkových funkčních vlastností trombocytů. Finální vzorek (vždy o objemu 0,360 ml) se pipetuje do kyvety, přičemž je třeba se vyvarovat bublin vzduchu ve vzorku. Po dobu celého měření je nutno vyloučit otřesy a vibrace, které mohou na vznikající křivce způsobovat artefakty.

Na stejném základním principu jako klasická trombelastografie pracuje také její modernější verze tzv. „rotační trombelastografie“ neboli ROTEG[®] (Obr. 5). Někdy se tato metoda také nazývá trombelastometrie (TEM[®]). Zásadním rozdílem oproti klasické metodě je to, že vyhřívaná kyveta se vzorkem je zde umístěna pevně, zatímco do vzorku ponořený hrot se otáčí, a to v pravidelném rytmu tam a zpět s úhlovou amplitudou 4,75°. Tento hrot je vlastně rotující sensor zavěšený na systému kuličkových ložisek. Navíc je metoda doplněna o opto-mechanickou detekci a modernější software (Obr. 6). ROTEG je v porovnání s klasickým trombelastografem celkově více automatizován, práci se vzorkem např. provádí samotný přístroj (automatická pipeta). To snižuje personální náročnost vyšetření a především eliminuje chyby (bias) vzniklé variabilitou manuálních zručností jednotlivých vyšetřujících. Další podstatnou výhodou je výrazně menší citlivost na mechanické vibrace. Odpadá zde také nutnost každodenní kalibrace. Přes tyto nikoliv nevýznamná uživatelská vylepšení nepřináší rotační trombelastografie zásadně jiné či lepší informace než původní metoda. Hodnocení křivky i jednotlivých parametrů je velmi podobné, pouze parametry mají jiné názvy a zkratky (Tabulka 1.). Kromě vyšetřování nativní krve je i rotační trombelastografií samozřejmě možné použitím jednotlivých aktivátorů či inhibitorů různým způsobem modifikovat (podobně jako klasický TEG – viz výše) a získat tak podrobnější resp. přesnější informace (Tabulka 2.).

Pomocí trombelastografie (event. rotační trombelastografie) dokážeme komplexně a spolehlivě posoudit rychlost tvorby koagula, jeho výslednou pevnost a také rychlost jeho následného rozpadu (fibrinolýzy). Nevýhodou

tohoto komplexního pohledu je poněkud menší míra specifčnosti. Není to tedy metoda vhodná pro přesnou a podrobnou diagnostiku specifických koagulačních poruch.

Díky svým přednostem (globální hodnocení hemostázy jako dynamického procesu, rychlé získání výsledku, možnost použití přímo u lůžka či na operačním sále) se tato metoda hodnocení aktuálního stavu koagulace uplatnila především v oborech, kde dochází v krátkém čase k významným změnám koagulačního stavu, často v souvislosti s většími krevními ztrátami. Již dobře prokázaný a nezpochybnitelný je přínos této metody v kardiochirurgii (21) a v transplantační medicíně, především při transplantacích jater (22, 23). Dalším oborem, kde trombelastografie nachází dobré uplatnění, je porodnictví. Využití trombelastografie je praktické a výhodné jak u fyziologicky probíhajícího těhotenství (např. hodnocení koagulace před zavedením epidurálního katetru), tak především u patologicky probíhajících těhotenství (zvláště preeklampsie) (4, 5, 24, 25).

2. Hypotézy

1. Koagulační změny v průběhu těhotenství jsou natolik významné, že pro těhotné ženy není možné používat stejná referenční rozmezí trombelastografického vyšetření jako pro běžnou populaci. Předpokládáme, že je třeba pro těhotné ženy vypracovat speciální „těhotenské“ normy trombelastografických parametrů. Při použití takto upravených norem bude možné přesněji interpretovat výsledky koagulačních vyšetření a lépe tak identifikovat koagulačně „rizikové“ pacientky.
2. U žen s preeklampií a/nebo s mrtvým plodem, jsou změny v koagulaci v porovnání se zdravými těhotnými výraznější a hůře předvídatelné. Koagulační stav této skupiny těhotných žen je vhodné na konci těhotenství a v průběhu porodu monitorovat.

3. Cíle studie

1. Porovnat trombelastografické koagulační parametry zdravých těhotných žen ve třetím trimestru jejich gravidity s koagulačními parametry zdravých netěhotných žen ve fertilním věku a s referenčními hodnotami užívanými pro běžnou populaci. V případě zjištění významných rozdílů vypracovat na základě získaných výsledků nová referenční rozmezí trombelastografie pro těhotné ženy.
2. Porovnat trombelastografické koagulační parametry žen s fyziologicky a s patologicky probíhajícím těhotenstvím. Vzhledem k prevalenci a závažnosti stavů byly do skupiny patologicky probíhajících těhotenství zařazeny ženy s preeklampií a/nebo mrtvým plodem.

4. Soubor a metodika

4.1. Místo a čas provádění studie

Tato prospektivní observační studie probíhala na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Gynekologicko-porodnické klinice a v Trombotickém centru 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze od 1.11.2003 do 31.10.2010. Do souboru bylo zařazeno celkem 153 žen.

4.2. Soubor

4.2.1. Skupina GRAV - zdravé těhotné ženy

Do této skupiny bylo zařazeno 60 náhodně vybraných zdravých žen ve III. trimestru fyziologicky probíhajícího těhotenství, které se ve sledovaném období dostavily na uvedenou kliniku ke kontrole svého zdravotního stavu nebo

k porodu. Z toho bylo 30 žen před začátkem porodu (prokazatelně bez děložní činnosti - pořízen kardiokografický záznam) a 30 žen v 1. době porodní.

Vylučovací kritéria – skupina GRAV:

- a. Věk pod 15 nebo nad 45 let
- b. Anamnéza hemokoagulační poruchy a/nebo tromboembolické nemoci
- c. Antikoagulační a/nebo antiagregační terapie během těhotenství (před zařazením do studie)
- d. Nesouhlas ženy se zařazením do studie

4.2.2. Skupina NON-GRAV – zdravé netěhotné ženy ve fertilním věku

Do této skupiny bylo zařazeno 43 netěhotných žen ve fertilním věku.

Vylučovací kritéria – skupina NON-GRAV:

- a. Věk pod 15 nebo nad 45 let
- b. Anamnéza hemokoagulační poruchy a/nebo tromboembolické nemoci
- c. Antikoagulační a/nebo antiagregační terapie v období 30 dnů před zařazením do studie
- d. Užívání hormonální antikoncepce v posledních 6 měsících
- e. Aktuálně probíhající těhotenství
- f. Porod, potrat nebo umělé přerušování těhotenství v posledních 6 měsících
- g. Nesouhlas ženy se zařazením do studie

4.2.3. Skupina PATOL – ženy s patologicky probíhajícím těhotenstvím

V této skupině bylo vyšetřeno 50 žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím, a to ve třetím trimestru při přijetí do nemocnice. Z toho bylo 41 žen s mírnou preeklampií, 5 žen s těžkou preeklampií a 4 ženy s mrtvým plodem.

Vstupní kritéria - definice preeklampsie:

mírná preeklampsie - arteriální hypertenze (systolický TK ≥ 140 mmHg či diastolický TK ≥ 90 mmHg po 20. týdnu těhotenství u předtím normotenzních žen) a dokumentovaná proteinurie $\geq 0,3$ g/24 hod.;

těžká preeklampsie - arteriální hypertenze (systolický TK ≥ 160 mmHg či diastolický TK ≥ 110 mmHg po 20. týdnu těhotenství u předtím normotenzních žen), dokumentovaná proteinurie (+++ či ≥ 5 g/24 hod.) a minimálně jeden z následujících symptomů: oligourie < 400 ml/24 hod., cerebrální či zrakové symptomy, plicní edém, cyanoza.

Vylučovací kritéria – skupina PATOL:

- a. Věk pod 15 nebo nad 45 let
- b. Anamnéza hemokoagulační poruchy a/nebo tromboembolické nemoci
- c. Antikoagulační a/nebo antiagregační terapie během těhotenství (před zařazením do studie)
- d. Nesouhlas ženy se zařazením do studie

Každá žena absolvovala před zařazením do studie informativní rozhovor s lékařem a poté vyjádřila písemně svůj souhlas se zařazením do studie. Etická komise Všeobecné fakultní nemocnice udělila souhlas s prováděnou studií. Vzory Informovaných souhlasů, Informací pro účastnice studie a kopie Rozhodnutí Etické komise VFN jsou uvedeny v přílohách této práce.

4.3. Metodika odběrů a trombelastografického vyšetření

Před zahájením případně po přerušení infuzní terapie, byl ženám odebrán vzorek žilní krve z periferní žilní kanyly o průměru 18-20G metodou dvou injekčních stříkaček, přičemž na vyšetření byl použit vzorek ze druhé stříkačky po odtažení minimálně trojnásobku tzv. „mrtvého prostoru“ první stříkačkou. Z 1 ml celé

krve aktivované kaolinem bylo trombelastograficky vyšetřeno 360 µl vzorku (přesný postup viz doporučení výrobce - Haemascopie Corp., Skokie, IL, USA, www.haemoscope.com). Samotná analýza přístrojem TEG[®] začala do 4 minut od náběru vzorku a probíhala při teplotě 37°C. Při tělesné teplotě rodičky nižší 36°C či vyšší 38°C by byla teplota přístroje příslušně upravena. (V našem souboru ale nebyla žádná žena s uvedenou výchylnou tělesné teploty.) Zaznamenávány byly tyto parametry: čas r, čas k, úhel alfa (AA), maximální amplituda (MA) a LY60 jako faktor fibrinolýzy. Z naměřených hodnot byl spočítán koagulační index (CI). Přístroj TEG[®] byl každodenně kalibrován a testován (viz doporučení Haemascopie Corp., Skokie, IL, USA, www.haemoscope.com).

Současně s vyšetřením na trombelastografu byla provedena tato hematologická laboratorní vyšetření: APTT, INR, trombinový čas (TT), fibrinogen (Fbg), antitrombin III (ATIII), D-dimery (DD), protein C (PC), protein S (PS), počet leukocytů (WBC), hladina hemoglobinu (Hb), počet trombocytů (PLT). Tato vyšetření byla provedena v laboratořích Trombotického centra 1. LF UK a VFN v Praze. Odběry na tato vyšetření byly prováděny ze stejné kanyly a shodným způsobem jako vzorek na vyšetření TEG[®].

4.4. Statistická analýza:

Pomocí programů MedCals a Excel (www.medcalc.be/index.php) byl proveden výpočet základních statistických charakteristik, tj. průměru, směrodatné odchylky (SD) a mediánu pro spojité veličiny. Ke srovnání dvou skupin byl použit neparametrický Mann-Whitneyův test pro dva nezávislé výběry. Rozdíly mezi skupinami byly hodnoceny jako statisticky významné při $p < 0,01$. Výběrové percentily byly použity pro stanovení nových referenčních rozmezí (26, 27, 28).

5. Výsledky

5.1. Skupina GRAV

Průměrný věk ve skupině GRAV byl 28,8 let. Průměry pěti sledovaných trombelastografických parametrů v této skupině žen se sice nacházely v referenčním rozmezí pro běžnou populaci, ale vždy velmi blízko „prokoagulační“ hranici této „běžné“ normy: čas *r* 4,7 (SD 1,7), „běžná“ norma 4-8 min.; čas *k* 1,5 (SD 0,5), „běžná“ norma 1-4 min.; úhel alfa 69,6 (SD 5,5), „běžná“ norma 47-74°; maximální amplituda 71,3 (SD 4,5), „běžná“ norma 55-73 mm; koagulační index 2,7 (SD 1,8), „běžná“ norma (-3)-(+3). Nebyl zjištěn větší sklon k fibrinolýze (LY60 1,1 (SD 1,6), „běžná“ norma 0-8%). Průměrné hodnoty sledovaných laboratorních parametrů se také pohybovaly blízko „prokoagulační“ hranice běžných norem, v případě fibrinogenu (Fbg), D-dimerů (DD) a proteinu S (PS) dokonce mimo tyto normy. Průměrné hodnoty a příslušné směrodatné odchylky laboratorních parametrů byly následující: INR 0,86 (SD 0,1), APTT 30,0 s (SD 3,9), TT 13,4 s (SD 1,4), Fbg 5,2 g/l (SD 0,6), ATIII 102,3 % (SD 14,8), DD 349,9 ug/l (SD 138,6), protein C 127,1 % (SD 25,1), protein S 42,4 % (SD 13,7), WBC 11,88*10⁹/l (SD 3,47), Hb 117,06 g/l (SD 10,99), PLT 222,13 *10⁹/l (SD 64,35). Ani u trombelastografických ani u laboratorních parametrů nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi ženami před a po začátku děložní činnosti.

5.2. Skupina NON-GRAV

Průměrný věk žen ve skupině NON- GRAV se statisticky významně nelišil od skupiny GRAV (30,9 vs. 28,8 let. Průměrné hodnoty sledovaných trombelastografických parametrů se nacházely v referenčním rozmezí pro běžnou populaci a lišily se statisticky významně od hodnot naměřených ve skupině zdravých těhotných žen (NON-GRAV vs GRAV): čas *r* 7,8 (SD 2,8) vs. 4,7 min (SD 1,7); čas *k* 2,7 (SD 0,9) vs. 1,5 min (SD 0,5).; úhel alfa 54.4 (SD 11.5) vs.

69.6° (SD 5.5); maximální amplituda 63.1 (SD 5.4) vs. 71.3 mm (SD 4.5); koagulační index -1.9 (SD 3.0) vs. 2.7 (SD 1.8); LY60 4.8 (SD 3.6) vs. 1.1% (SD 1.8).

Porovnání výsledků trombelastografického vyšetření skupin GRAV a NON-GRAV je dále uvedeno v Tabulce 3. a v Grafech 1.-6.

Statisticky významné rozdíly byly také ve většině sledovaných laboratorních parametrů (NON-GRAV vs. GRAV): INR 0,99 (SD 0,06) vs. 0,86 (SD 0,07) $p=0,001$; APTT 34,09 (SD 4,10) vs. 29,97 (SD 3,92) $p=0,001$; TT 14,32 (SD 1,45) vs. 13,41 (SD 1,40) $p=0,002$; Fbg 3,15 (SD 0,55) vs. 5,16 (0,61) $p=0,001$; ATIII 98,93 (SD 9,26) vs. 102,32 (SD 14,84) $p=0,183$; DD 83,09 (SD 76,95) vs. 349,46 (SD 139,70) $p=0,001$; WBC 6,42 (SD 1,69) vs. 11,88 (SD 3,47) $p=0,001$; Hb 130,05 (SD 12,57) vs. 117,06 (SD 10,99) $p=0,001$; PLT 260,93 (SD 61,30) vs. 222,13 (SD 64,35) $p=0,004$.

Porovnání výsledků laboratorního vyšetření skupin GRAV a NON-GRAV je dále uvedeno v Tabulce 4.

Na základě výsledků zdravých těhotných žen jsme pomocí výběrových percentilů vypracovali nová referenční rozmezí (5.-95. percentil) pro použití trombelastografie v těhotenství. Tato naše doporučení uvádíme v Tabulce 5.

5.3. Skupina PATOL

Průměrný věk žen ve skupině PATOL se statisticky významně nelišil od skupiny GRAV (28,7 vs. 28,8 let). Ve skupině PATOL byly při přijetí do nemocnice zjištěny mírně prokoagulační hodnoty naměřených trombelastografických parametrů ve srovnání se skupinou GRAV, rozdíly ale nebyly statisticky významné. Průměrné hodnoty byly následující (PATOL v čase T1 vs. GRAV): čas r 4,4 (SD 2,0) vs. 4,7 (SD 1,7) $p=0,461$, čas k 1,3 (0,4) vs. 1,5 (0,5) $p=0,030$, úhel alfa 71,0 (7,7) vs. 69,6 (5,5) $p=0,324$,

maximální amplituda 73,1 (4,7) vs. 71,3 (4,5) $p=0,079$, koagulační index 3,2 (1,8) vs. 2,7 (1,8) $p=0,219$. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 6.

Výsledky sledovaných laboratorních parametrů ve skupině PATOL byly následující: INR 0,87 (SD 0,07); APTT 32,02 (SD 5,10); Fbg 5,08 (SD 1,10); DD 355,22 (SD 162,04); PLT 203,3 (SD 67,89); protein S 72,11 (SD 28,70); protein C 123,3 (SD 30,35).

6. Tabulky

Seznam tabulek

- 6.1. **Tab. 1** – Základní měřené parametry klasické trombelastografie (TEG) a rotační trombelastografie (ROTEG).
- 6.2. **Tab. 2** – Modifikace rotační trombelastografie.
- 6.3. **Tab. 3** – Trombelastografické parametry těhotných a netěhotných žen.
- 6.4. **Tab. 4** – Laboratorní parametry těhotných a netěhotných žen.
- 6.5. **Tab. 5** – Doporučení na nová referenční rozmezí trombelastografie pro těhotné ženy
- 6.6. **Tab. 6** – Trombelastografické parametry žen s fyziologicky (GRAV) a patologicky (PATOL) probíhajícím těhotenstvím.

Tab. 1 – Základní měřené parametry klasické trombelastografie (TEG) a rotační trombelastografie (ROTEG).

(pato)fyziologický děj	hodnocený faktor	definice	parametr TEG	parametr ROTEG
aktivace koagulace v plazmě	srážecí čas (clotting time)	čas od zahájení měření do vzniku prvních fibrinových vláken	r	CT
zesilování koagula	rychlost zasilování koagula (clot formation time)	čas dosažení definovaného stupně pevnosti koagula	k, úhel alfa	CFT
maximální pevnost koagula	maximální pevnost koagula (maximum amplitude, maximum clot firmness)	maximální pevnost koagula	MA	MCF
fibrinolýza	rychlost resp. stupeň fibrinolýzy	procentuální pokles MA (MCF) za daný čas	LY30, LY60	ML

Tab. 2 – Modifikace rotační trombelastografie.

název testu	aktivátor / inhibitor	přínos - získaná informace
NATEG	žádný	základní (nativní) vyšetření
EXTEG	tkáňový faktor	rychlejší posouzení dynamiky zesilování koagula, jeho maximální tuhosti a následné fibrinolýzy
INTEG	povrchový (kontaktní) aktivátor	posouzení plazmatické složky srážení (mj. vliv heparinu, hirudinu, faktoru VIII)
APTEG	tkáňový faktor + aprotinin	inhibice fibrinolýzy in vitro; při současném vyšetření EXTEG možnost rychlého posouzení fibrinolýzy
FIBTEG	tkáňový faktor + antagonist receptorů IIb/IIIa	posouzení funkční kapacity fibrinogenu
HEPTEG	povrchový aktivátor + heparináza	detekce resp. odlišení případného vlivu heparinu

Tab. 3 – Trombelastografické parametry těhotných a netěhotných žen.

	GRAV (n=60)		NON-GRAV (n=43)		p-value
	průměr	SD	průměr	SD	
r	4.75	1.74	7.81	2.76	0.001
k	1.48	0.45	2.72	0.94	0.001
AA	69.58	5.52	54.38	11.48	0.001
MA	71.33	4.45	63.06	5.4	0.001
LY60	1.15	1.78	4.83	3.64	0.001
CI	2.68	1.79	-1.91	3.01	0.001

Zkratky:

r – čas r (min), k – čas k (min), AA – úhel alfa (stupně), MA – maximální amplituda (mm), LY60 – faktor fibrinolýzy (%), CI – koagulační index, SD – směrodatná odchylka

Tab. 4 – Laboratorní parametry těhotných a netěhotných žen.

	GRAV (n=60)		NON-GRAV (n=43)		p-value
	mean	SD	mean	SD	
INR	0,86	0,07	0,99	0,06	0,001
APTT	29,97	3,92	34,09	4,1	0,001
TT	13,41	1,4	14,32	1,45	0,002
Fbg	5,16	0,61	3,15	0,55	0,001
ATIII	102,32	14,84	98,93	9,26	0,183
DD	349,46	139,7	83,09	76,95	0,001
WBC	11,88	3,47	6,42	1,69	0,001
Hb	117,06	10,99	130,05	12,57	0,001
PLT	222,13	64,35	260,93	61,3	0,004

Zkratky:

APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas (s), INR – international normalized ratio, TT – trombinový čas (s), Fbg – fibrinogen (g/l), ATIII – antitrombin III (%), DD – d-dimery (ug/l), WBC – počet leukocytů ($10^9/l$), Hb – hemoglobin (g/l), PLT – trombocyty ($10^9/l$), SD – směrodatná odchylka

Tab. 5 – Doporučení na nová referenční rozmezí trombelastografie pro těhotné ženy

	TROMBELASTOGRAFICKÉ PARAMETRY*					
	r (min)	k (min)	AA (°)	MA (mm)	LY60 (%)	CI
Referenční rozmezí pro běžnou populaci	4 - 8	1 - 4	47 - 74	55 - 73	0 - 15	(-3) - (+3)
Naše doporučení pro těhotné ženy	2 - 8	1 - 3	60 - 77	64 - 76	0 - 3	0 - 5

*pro kaolinem aktivované vzorky

Zkratky:

r – čas r (min), k – čas k (min), AA – úhel alfa (stupně), MA – maximální amplituda (mm), LY60 – faktor fibrinolýzy (%), CI – koagulační index

Tab. 6 – Trombelastografické parametry žen s fyziologicky (GRAV) a patologicky (PATOL) probíhajícím těhotenstvím.

	GRAV (n=60)		PATOL (n=50)		p-value
	Průměr	SD	průměr	SD	
r	4.75	1.74	4.44	1,99	0.461
k	1.48	0.45	1.27	0.39	0.030
AA	69.58	5.52	70,98	7.70	0.324
MA	71.33	4.45	73.13	4.67	0.079
LY60	1.15	1.78	2,59	3,5	0.008
CI	2.68	1.79	3.18	1.84	0.219

Zkratky:

r – čas r (min), k – čas k (min), AA – úhel alfa (stupně), MA – maximální amplituda (mm), LY60 – faktor fibrinolýzy (%), CI – koagulační index, SD – směrodatná odchylka

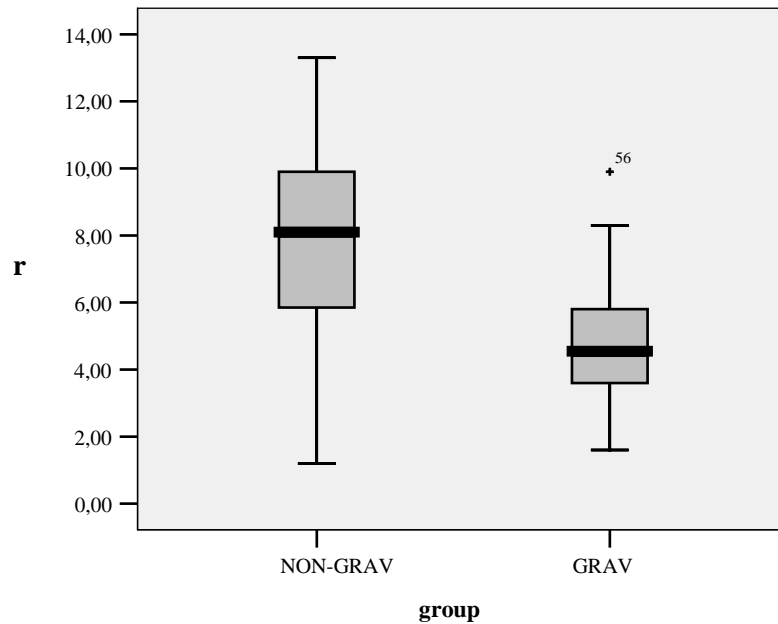
7. Grafy

Seznam grafů

- 7.1. **Graf 1.** – **Čas r.** Porovnání skupiny zdravých netěhotných se skupinou zdravých těhotných žen
- 7.2. **Graf 2.** – **Čas k.** Porovnání skupiny zdravých netěhotných se skupinou zdravých těhotných žen
- 7.3. **Graf 3.** – **Úhel alfa.** Porovnání skupiny zdravých netěhotných se skupinou zdravých těhotných žen
- 7.4. **Graf 4.** – **Maximální amplituda.** Porovnání skupiny zdravých netěhotných se skupinou zdravých těhotných žen
- 7.5. **Graf 5.** – **LY60.** Porovnání skupiny zdravých netěhotných se skupinou zdravých těhotných žen
- 7.6. **Graf 6.** – **Koagulační index.** Porovnání skupiny zdravých netěhotných se skupinou zdravých těhotných žen

Graf 1. – Čas r

Porovnání skupiny zdravých netěhotných se skupinou zdravých těhotných žen

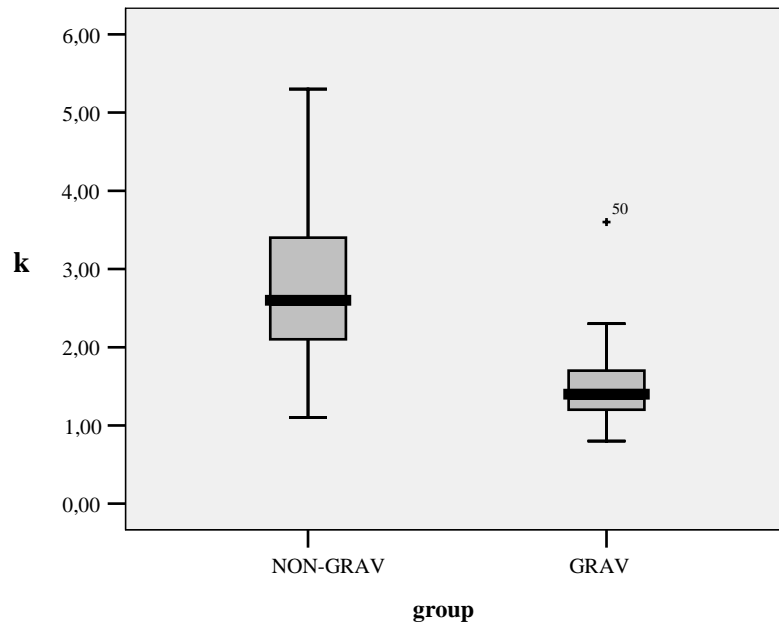


Vysvětlení:

V “boxu” se nachází 50% sledovaných hodnot, čára uvnitř je medián. Od horní hrany boxu k čáře nahoře je 25% hodnot a od spodní hrany boxu k dolní čáře je rovněž 25% sledovaných hodnot. Značky mimo jsou extrémní hodnoty a jsou označeny pořadovým číslem účastníka studie v testovaných souborech.

Graf 2. – Čas k

Porovnání skupiny zdravých netěhotných se skupinou zdravých těhotných žen

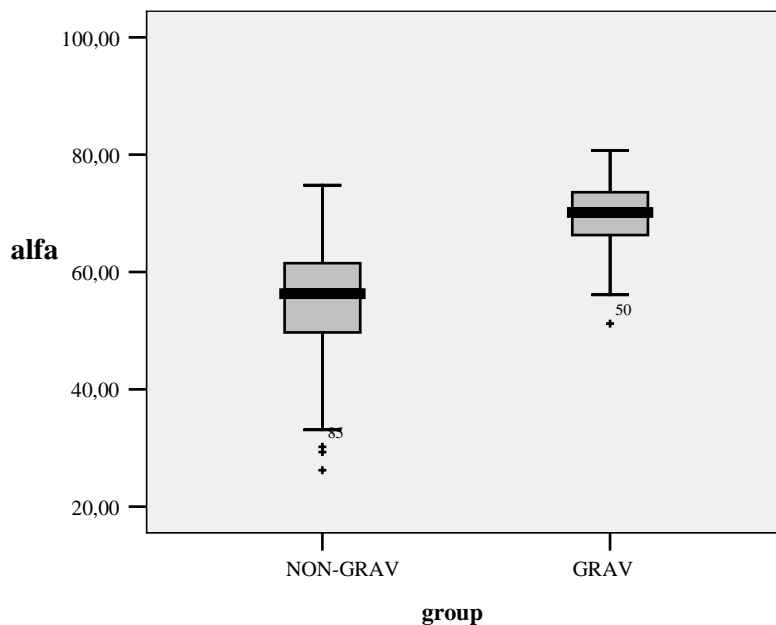


Vysvětlení:

V “boxu” se nachází 50% sledovaných hodnot, čára uvnitř je medián. Od horní hrany boxu k čáře nahoře je 25% hodnot a od spodní hrany boxu k dolní čáře je rovněž 25% sledovaných hodnot. Značky mimo jsou extrémní hodnoty a jsou označeny pořadovým číslem účastníka studie v testovaných souborech.

Graf 3. – Úhel alfa

Porovnání skupiny zdravých netěhotných se skupinou zdravých těhotných žen

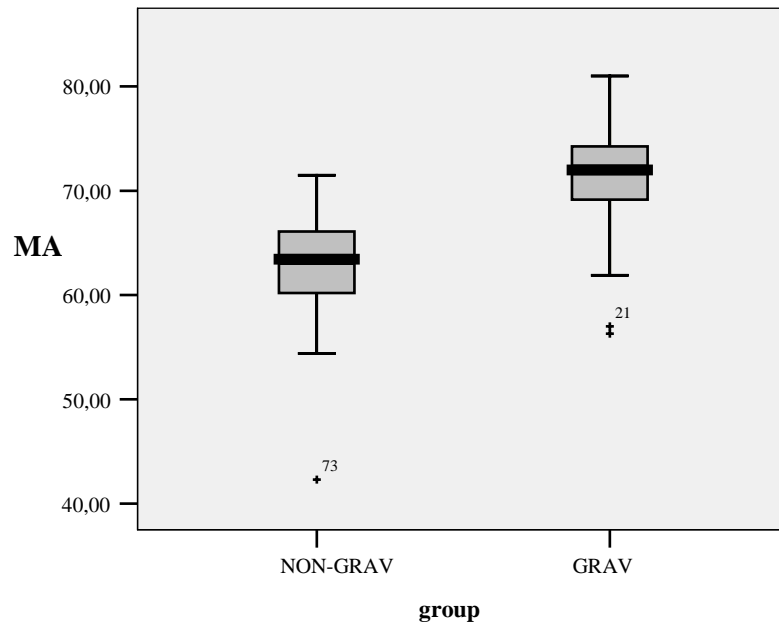


Vysvětlení:

V “boxu” se nachází 50% sledovaných hodnot, čára uvnitř je medián. Od horní hrany boxu k čáře nahoře je 25% hodnot a od spodní hrany boxu k dolní čáře je rovněž 25% sledovaných hodnot. Značky mimo jsou extrémní hodnoty a jsou označeny pořadovým číslem účastníka studie v testovaných souborech.

Graf 4. – Maximální amplituda

Porovnání skupiny zdravých netěhotných se skupinou zdravých těhotných žen

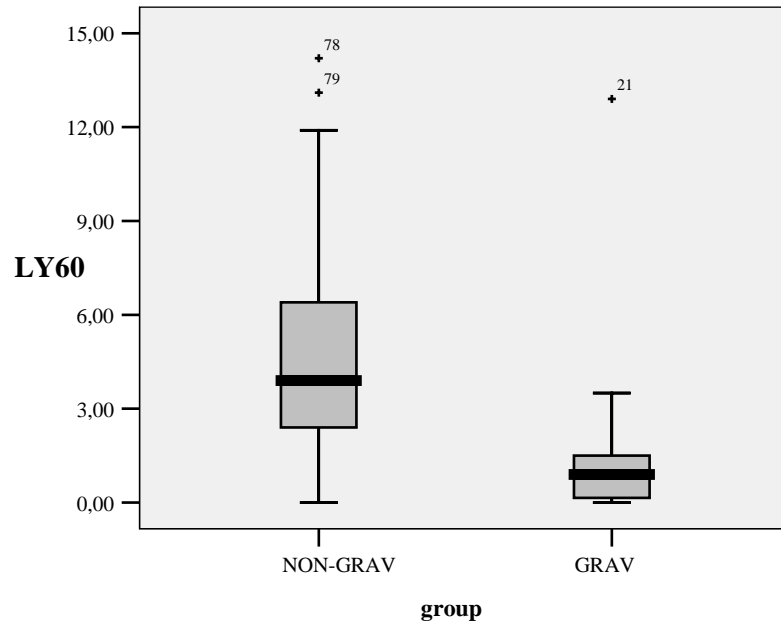


Vysvětlení:

V “boxu” se nachází 50% sledovaných hodnot, čára uvnitř je medián. Od horní hrany boxu k čáře nahoře je 25% hodnot a od spodní hrany boxu k dolní čáře je rovněž 25% sledovaných hodnot. Značky mimo jsou extrémní hodnoty a jsou označeny pořadovým číslem účastníka studie v testovaných souborech.

Graf 5. – LY60

Porovnání skupiny zdravých netěhotných se skupinou zdravých těhotných žen

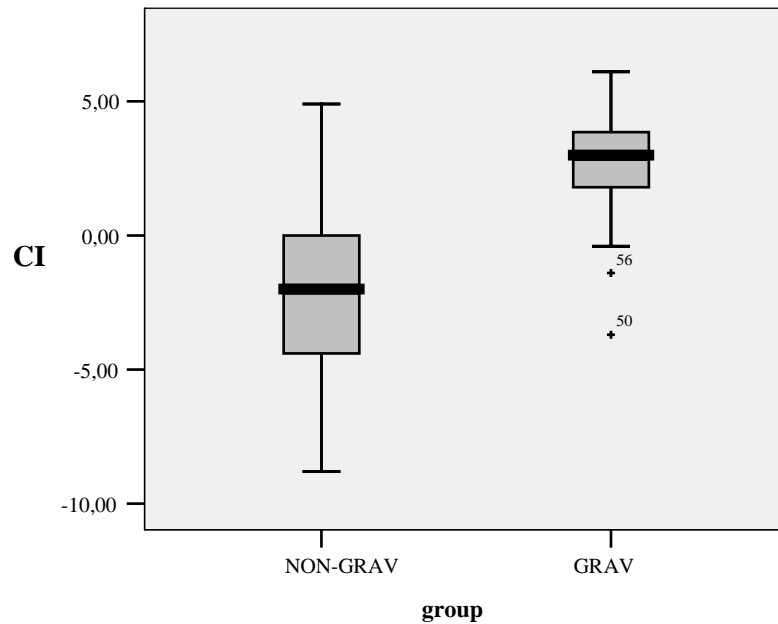


Vysvětlení:

V “boxu” se nachází 50% sledovaných hodnot, čára uvnitř je medián. Od horní hrany boxu k čáře nahoře je 25% hodnot a od spodní hrany boxu k dolní čáře je rovněž 25% sledovaných hodnot. Značky mimo jsou extrémní hodnoty a jsou označeny pořadovým číslem účastníka studie v testovaných souborech.

Graf 6. – Koagulační index

Porovnání skupiny zdravých netěhotných se skupinou zdravých těhotných žen



Vysvětlení:

V "boxu" se nachází 50% sledovaných hodnot, čára uvnitř je medián. Od horní hrany boxu k čáře nahoře je 25% hodnot a od spodní hrany boxu k dolní čáře je rovněž 25% sledovaných hodnot. Značky mimo jsou extrémní hodnoty a jsou označeny pořadovým číslem účastníka studie v testovaných souborech.

8. Obrázky

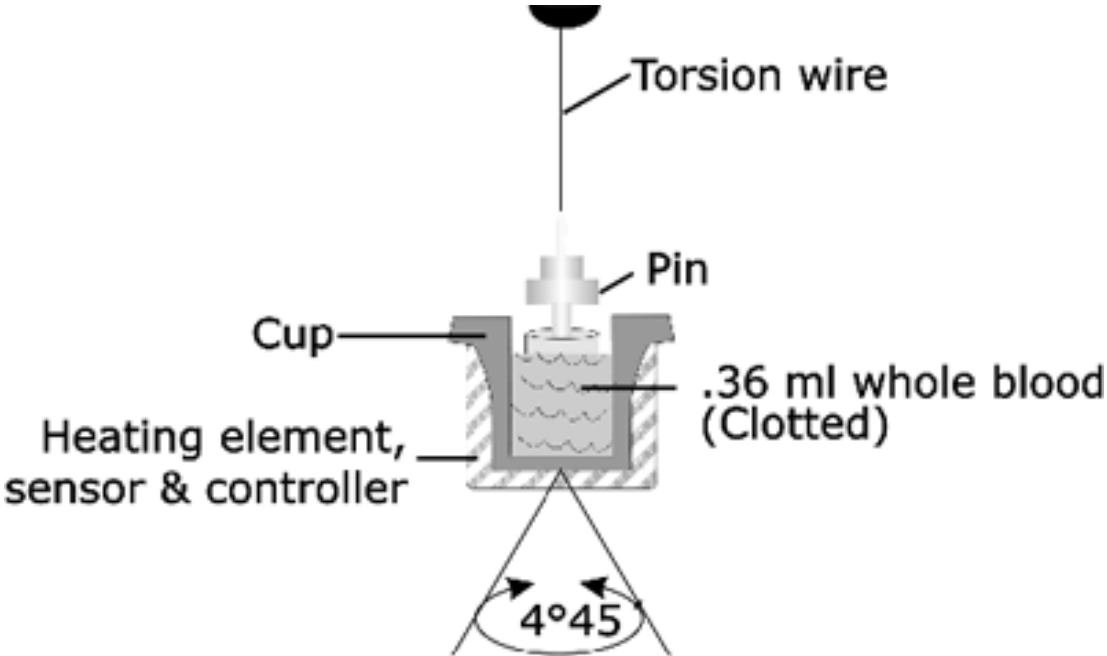
Seznam obrázků

- 8.1. **Obr. 1.** – Trombelastograf
- 8.2. **Obr. 2.** – Princip trombelastografie
- 8.3. **Obr. 3.** – Schématická trombelastografická křivka
- 8.4. **Obr. 4.** – Diagnostika dle trombelastografie – základní typy křivek
- 8.5. **Obr. 5.** – Rotační trombelastograf (ROTEG)
- 8.6. **Obr. 6.** – Princip rotační trombelastografie
- 8.7. **Obr. 7.** – Normální trombelastografická křivka typická pro běžnou populaci a typická křivka zdravé těhotné ženy

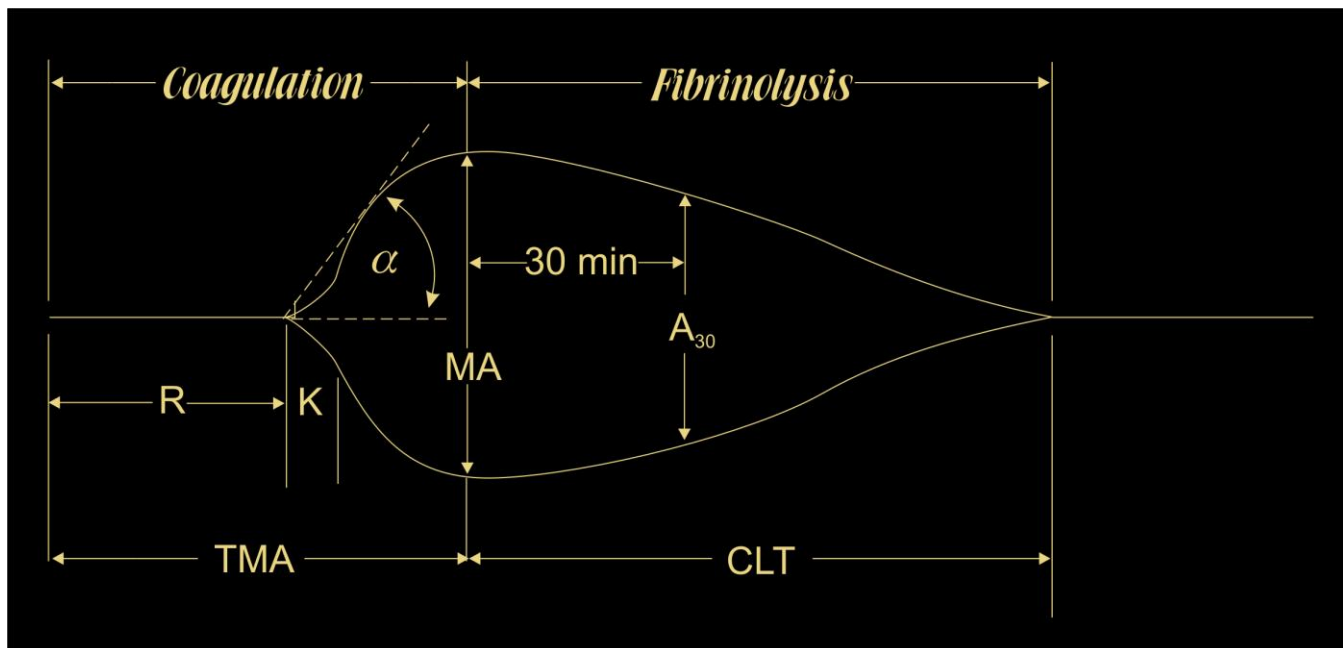
Obr. 1. – Trombelastograf



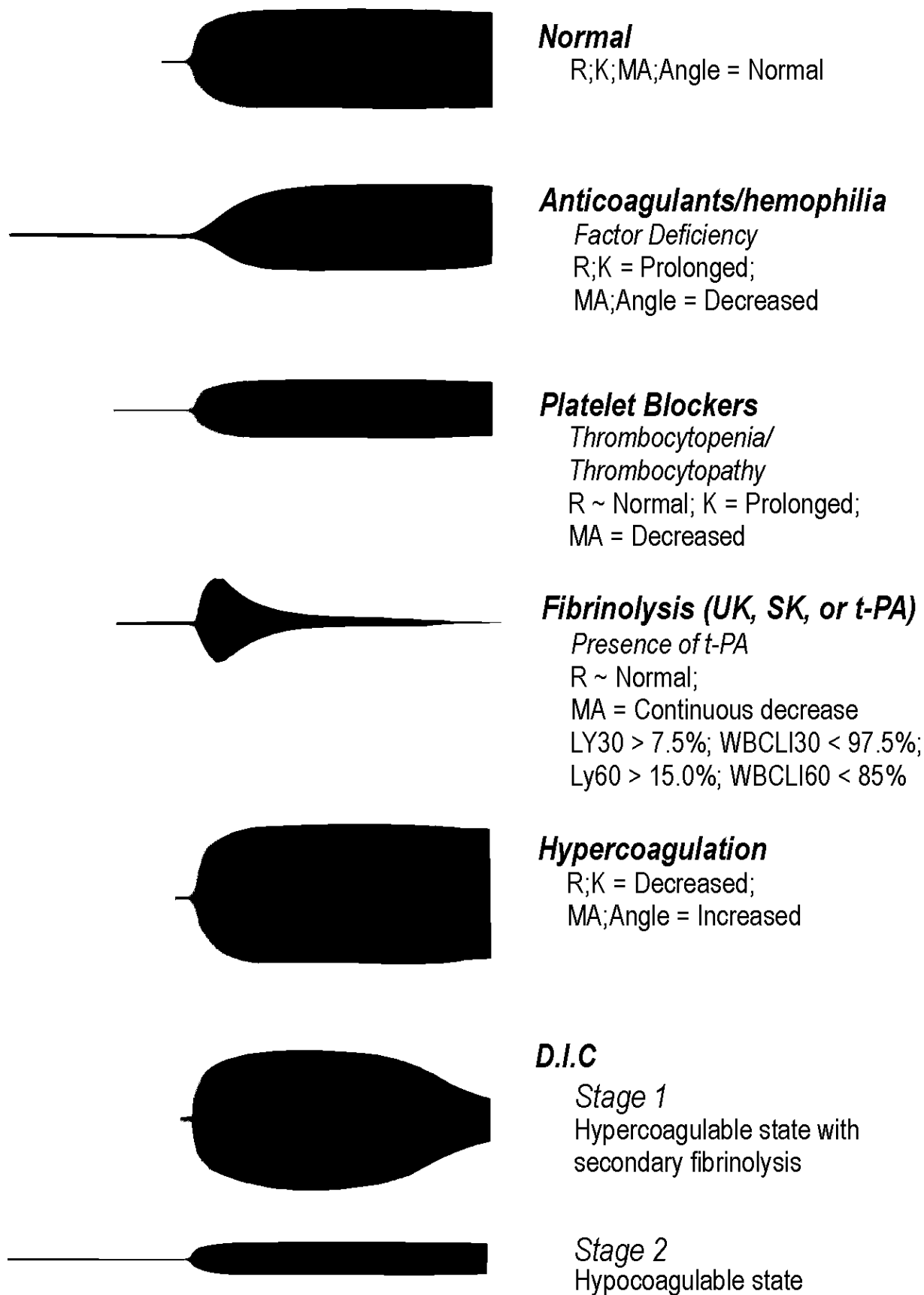
Obr. 2. – Princip trombelastografie



Obr. 3. – Schématická trombelastografická křivka



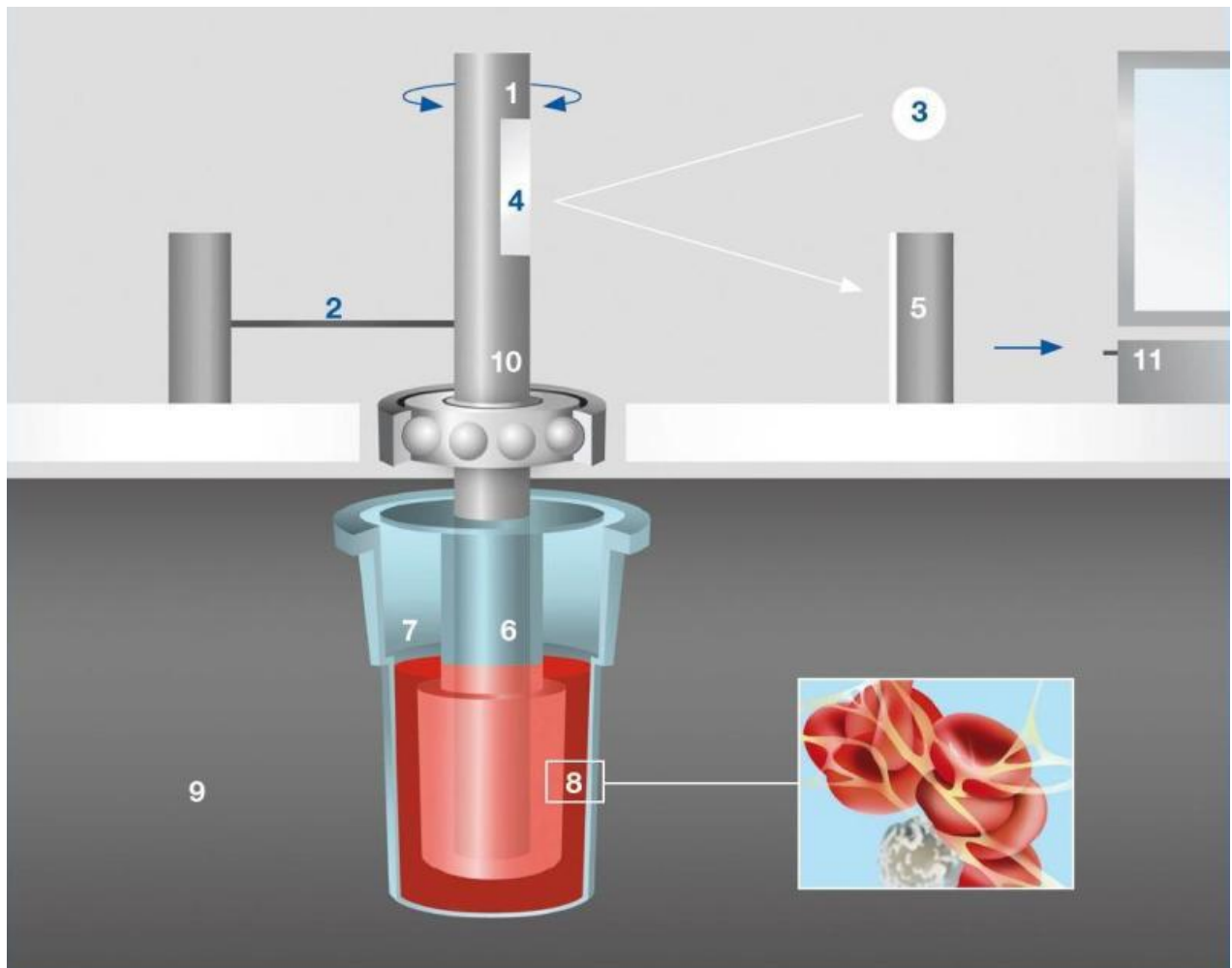
Obr. 4. – Diagnostika dle trombelastografie – základní typy křivek



Obr. 5. – Rotační trombelastograf (ROTEG)



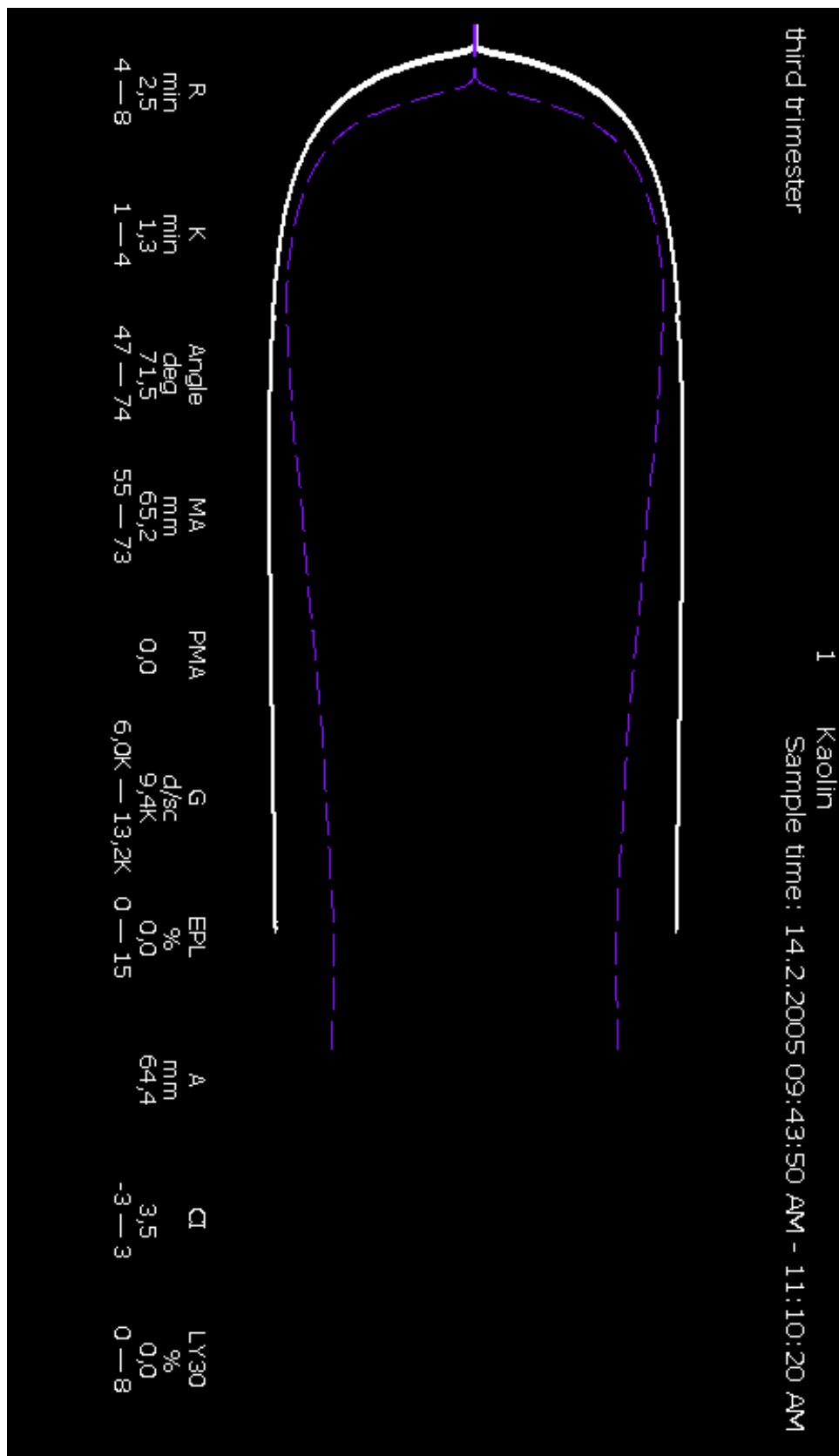
Obr. 6. – Princip rotační trombelastografie



Vysvětlivky:

1. Oscilující hrot
2. Jistící pružina
3. Světelný paprsek z LED zdroje
4. Zrcadlo
5. Detektor (elektronická kamera)
6. Snímací pin
7. Kyveta s krevním vzorkem
8. Vznikající fibrinová vlákna a shluky trombocytů
9. Vyhřívaný držák kyvety
10. Kuličkové ložisko
11. Počítač s příslušným softwarem

Obr. 7. – Normální trombelastografická křivka typická pro běžnou populaci (přerušovaná křivka) a typická křivka zdravé těhotné ženy (silná bílá křivka)



9. Diskuse

I během fyziologicky probíhajícího těhotenství je zvýšené riziko trombózy a tromboembolické nemoci (29, 30). Posun koagulační rovnováhy během fyziologického těhotenství ve smyslu hyperkoagulace byl prokázán i pomocí rotační trombelastometrie (ROTEM) (31). U žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (např. preeklampsie, mrtvý plod) dochází k ještě výraznější změně koagulační rovnováhy než u žen s fyziologicky probíhajícím těhotenstvím. Většinou se jedná o dále vystupňovanou hyperkoagulaci s následným zvýšeným rizikem komplikací včetně úmrtí plodu (32, 33). V některých případech (např. u těžkých preeklamsií s trombocytopenií) však naopak hrozí i hypokoagulační stavy (34). Do tří až šesti týdnů po porodu dochází potom k úpravě koagulačních poměrů a návratu k předtěhotenské rovnováze.

Při hodnocení určitého parametru u konkrétního jedince by měla být použita referenční rozmezí, která byla získána vyšetřením přiměřeně velkého vzorku zdravé skupiny stejných či podobných jedinců (26). To platí samozřejmě i pro hodnocení koagulace u těhotných žen. Nabízí se otázka, zda se koagulační stav u těhotných žen natolik liší od běžné populace, že je potřeba vypracovat zvláštní normy pro těhotné, či zda je tento rozdíl zanedbatelný a můžeme i pro těhotné ženy používat „běžné“ normy. Za tímto účelem jsme trombelastograficky a laboratorně vyšetřili koagulační stav 60 zdravých těhotných žen v posledním trimestru těhotenství a porovnali jejich koagulační parametry s kontrolní skupinou 43 zdravých netěhotných žen ve fertilním věku. Dále jsme získané hodnoty porovnali s normami používanými rutinně pro běžnou populaci. U většiny sledovaných zdravých těhotných žen jsme prokázali prokoagulační stav, nepotvrdili jsme ale teorii o zvýšené aktivaci fibrinolýzy. Rozdíly mezi skupinami zdravých těhotných a zdravých netěhotných žen byly statisticky

významné. Na Obrázku 7. je znázorněn rozdíl mezi „normální“ trombelastografickou křivkou a typickou křivkou těhotné ženy.

Z výsledků, které jsme získali, je patrné, že použití „běžných“ norem by mohlo vést při posuzování koagulačního stavu v těhotenství k nepřesné interpretaci. Proto jsme na základě zjištěných výsledků vypracovali nová, speciální referenční rozmezí pro těhotné ženy. Konkrétní stanovení nových „těhotenských“ norem pro trombelastografii je jedním z hlavních výsledků této práce, která v tomto směru přináší podstatný nový posun oproti dosud publikovaným pracím.

Dále jsme stejným způsobem vyšetřili 50 žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím. Vzhledem k prevalenci jsme do této skupiny zařadili ženy s preeklamsií a ženy s mrtvým plodem. U těchto žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím byl sice v průměru zjištěn více prokoagulační stav než u zdravých žen, ale rozdíly překvapivě nebyly v porovnání se skupinou zdravých těhotných žen statisticky významné. Pozorovali jsme zde ale větší rozptyl v naměřených hodnotách, což odpovídá naší hypotéze o hůře předpověditelných koagulačních změnách v této skupině žen. Domníváme se, že použití nových „těhotenských“ norem, vytvořených v předchozí fázi studie, umožňuje lépe identifikovat ženy, u kterých v souvislosti s patologicky probíhajícím těhotenstvím dochází k patologickým koagulačním změnám, a to ve smyslu hyperkoagulace i hypokoagulace.

U žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím může být trombelastografie v praxi využita především k určení žen s hypokoagulačním stavem, u kterých by rutinní nemonitorovaná antikoagulační terapie (např. nízkomolekulárním heparinem) mohla dále zvyšovat riziko krvácení. Pokud je u i těchto žen antikoagulační terapie lékařem indikována, pak je vhodná její monitorace - nejlépe hodnocením aktivity faktoru anti Xa. Pomocí trombelastografie je možné tuto monitoraci provádět také, jde však spíše o monitoraci celkového aktuálního stavu koagulace než o čistou monitoraci účinnosti LMWH. U ostatních žen

s patologicky probíhajícím těhotenství (tedy u žen s hyperkoagulačním stavem, kterých je většina) je terapie nízkomolekulárním heparinem výhodná, protože vede k příznivé úpravě jejich prokoagulačního stavu. Nedochozí přitom k výrazným výkyvům koagulačního stavu a riziku krvácení. Monitorace terapie nízkomolekulární heparinem v této skupině žen pomocí trombelastografie je možná, ale není nezbytná.

Určitou nevýhodou trombelastografie je nutnost poměrně precizního dodržení postupu při odběru krve a jeho následném vyšetření na trombelastografu. Při nedodržení všech výrobcem doporučených postupů (včetně nutnosti zpracovat vzorek do 3-4 min. od odběru) dochází k artefaktům a výsledek je potom neinterpretovatelný. I v našem souboru jsme měli poměrně velké procento „nepoužitelných“ trombelastografických křivek. Těmto ženám jsme provedli opakovaný odběr, případně jsme je ze studie vyřadili. Tato potřeba precizního provádění samotného vyšetření je z praktického hlediska neopomenutelným limitem trombelastografie. Při nutnosti „zbytečně“ opakovat vyšetření stoupají samozřejmě i finanční náklady.

Podobné práce popisující signifikantní rozdíly v koagulaci zdravých těhotných a netěhotných žen byly publikovány naposledy před více než deseti lety. Bohužel tyto práce mají určité zásadní limitace pro současné použití. Steer (35) a Koh (36) např. používali při vyšetřování kovové kyvetky pro opakované použití, u kterých lze předpokládat jiné parametry povrchu a tudíž aktivace koagulace než u jednorázových plastových kyvetek, které jsou používány v současnosti. Sharma (4) sice již používal plastové kyvetky a zjistil ve své studii signifikantní rozdíly trombelastografických parametrů u těhotných žen ve srovnání s netěhotnými ženami, a to při vyšetřování nativní krve i při vyšetřování celitem aktivovaných vzorků, nestanovil ale žádná doporučení pro úpravu referenčních rozmezí. Hlavním důvodem bylo to, že počty účastnic v jeho podskupinách byly pro taková doporučení nedostačující. Ve skupině netěhotných žen bylo totiž

pouze 32 žen, rozdělených navíc do dvou podskupin dle techniky trombelastografického vyšetření (17 žen nativně, 15 žen s celitem aktivovanými vzorky).

Metodologicky kvalitnější práce byly publikovány při vyšetřování a určení specifických referenčních rozmezí trombelastografie event. rotační trombelastografie pro novorozence a děti (37, 38, 39).

Recentně byly publikovány i tři práce zabývající se zjišťováním vlivu věku, pohlaví, etnika a případně užívání orálních kontraceptiv na výsledky trombelastografického vyšetření u dospělých (40, 41, 42). Zatímco vliv pohlaví se zdá být přesvědčivý – ženy jsou více prokoagulační než muži (42), tak vliv věku (40, 41, 43) a etnika (41, 42) už tak jednoznačný není a bude vyžadovat další studie.

Jistě i studium fyziologického vlivu těhotenství na koagulaci vyžaduje další výzkum, a to základní i klinicky aplikovaný. Trombelastografie ve svých různých technických modalitách by měla být součástí tohoto klinického zkoumání, neboť je pro své výše uvedené přednosti stále více při vyšetřování těhotných žen v praxi využívána.

10. Závěr

Koagulační změny na konci těhotenství, v průběhu porodu a po něm jsou natolik významné, že je vhodné upravit referenční rozmezí sledovaných koagulačních parametrů. Navrhovaná úprava referenčních rozmezí trombelastografických parametrů může přispět k přesnějšímu hodnocení koagulačního stavu u těhotných žen, a to u žen s fyziologicky i patologicky probíhajícím těhotenstvím. Koagulační změny u žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím jsou hůře předvídatelné než u zdravých těhotných žen. Po úpravě referenčních mezí je trombelastografie vhodná metoda k monitoraci koagulace u těhotných žen.

Odborné publikace autora

- 10.1.1. **Polák F**, Kolníková I, Lipš M, Pařízek A, Bláha J, Stříteský M: New Recommendations for Thromboelastography Reference Ranges for Pregnant Women (Thromb Res – přijato do tisku) – **impakt faktor 2,4**
- 10.1.2. **Polák F**, Bedřichová H, Kříž P, Boháčková L, Lipš M, Pařízek A, Kvasnička J: Coagulation changes during pregnancy and delivery – adjustment of reference ranges for thrombelastograph and for some laboratory test is necessary. Critical Care (2005), 9(Suppl. 1):P347 - **impakt faktor 1,9**
- 10.1.3. **Polák F**, Lipš M, Bedřichová H, Kříž P, Pařízek A: Užití trombelastografie při hodnocení koagulace u žen s fyziologicky a patologicky probíhajícími těhotenstvími. Čas. Lék. Česk. (2007), 146/4:396-400
- 10.1.4. Bělohlávek J, Schwarz J, Jirásek A, Krajina A, **Polák F**, Hrubý M: Idiopathic myelofibrosis complicated by portal hypertension treated with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Wien Clin Wochenschr (2001), 113/5-6:208-211 – **impakt faktor 0,6**
- 10.1.5. **Polák F**: Výživa pacientů léčených kontinuálními hemoeliminačními metodami na pracovištích intenzivní péče. Čas. Lék. Česk. (2004), 143/3:143-147
- 10.1.6. **Polák F**, Bělohlávek J, Hrubý M, Novák F: Odvykání od umělé plicní ventilace. Vnitř Lék (2001), 47/9:613-620
- 10.1.7. Bělohlávek J, Hrubý M, **Polák F**: Akutní nekrotizující pankreatitida. Čas. Lék. Česk. (2001), 140/16:483-486
- 10.1.8. Hrubý M, Novák F, Bělohlávek J, **Polák F**: Metabolický rozvrat u nespecifických střevních zánětů. Čas. Lék. Česk. (2001), 140/15:456-459

- 10.1.9. Bělohlávek J, Hrubý M, **Polák F**, Bortlík M: Nevarikózní akutní krvácení do horní části zažívacího traktu – terapeutický přístup. Čas. Lék. Česk. (2001), 140/10:295-298
- 10.1.10. **Polák F**: Ateroskleróza a její rizikové faktory. Prakt. Lék. (1999), 79/8:440-446



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres

1 Regular Article

2 New recommendations for thromboelastography reference ranges for
3 pregnant women4 Ferdinand Polak^{a,*}, Ivana Kolnikova^a, Michal Lips^a, Antonin Parizek^b, Jan Blaha^a, Martin Stritesky^a5 ^a Department of Anesthesiology and Intensive Care, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, and General University Hospital in Prague, Czech Republic6 ^b Department of Gynecology and Obstetrics, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, and General University Hospital in Prague, Czech Republic

7

ARTICLE INFO

8
9 Article history:
10 Received 29 January 2011
11 Received in revised form 31 March 2011
12 Accepted 4 April 2011
13 Available online xxxx
14
15
16
17 Keywords:
18 Thromboelastography
19 Pregnancy
20 Coagulation
21 Reference ranges

ABSTRACT

Introduction: The target of this study was to compare thromboelastography coagulation parameters in 22 pregnant and non-pregnant women. If appropriate, we would propose recommendations for new reference 23 ranges for pregnant women in their third trimester. 24

Materials and methods: Prospective observational study, comparing, by using thromboelastography, the blood 25 samples of 60 healthy women in third trimester of pregnancy (group GRAV) to the samples of the control 26 group of 43 healthy non-pregnant fertile women (group NON-GRAV). Selective percentiles were used to 27 determine new reference limits. 28

Results: Mean values and standard deviations (SD) in both groups were as follows (GRAV vs NON-GRAV): 29 time *r* 4.7 min (SD 1.7) vs. 7.8 (SD 2.8); time *k* 1.5 min (SD 0.5) vs. 2.7 (SD 0.9); alpha angle 69.6° (SD 5.5) vs. 30 54.4 (SD 11.5); maximum amplitude 71.3 mm (SD 4.5) vs. 63.1 (SD 5.4); coagulation index 2.7 (SD 1.8) vs. 31 -1.9 (SD 3.0); LY60 1.1% (SD 1.8) vs. 4.8 (SD 3.6). Due to statistically significant differences between both 32 groups, we established, based on our results, these new thromboelastography reference limits for pregnant 33 women: time *r* 2–8 min ("common" range 4–8 min), time *k* 1–3 min ("common" range 1–4 min), alpha angle 34 60–77° ("common" range 47–74°), maximum amplitude 64–76 mm ("common" range 55–73 mm), LY60 0–3% 35 ("common" range 0–15%), coagulation index 0–5 ("common" range (-3) - (+3)). 36

Conclusions: It may not be suitable to use the same reference ranges for pregnant women as for the general 37 population. Therefore, we suggest new reference limits for thromboelastography in pregnant women. 38

© 2011 Published by Elsevier Ltd. 39

43

42

44 Introduction

45 During pregnancy, a physiological shift of coagulation balance 56 occurs in terms of hypercoagulation [1–3]. The main causes of 57 hypercoagulation during pregnancy are a slowdown of blood flow, a 58 reduction of protein S activity, an increase in prothrombin activity and 59 a higher concentration of some plasma coagulation factors (fibrino- 60 gen, factors VII, VIII and von Willebrand factor). There also exist some 61 physiological compensation mechanisms such as pregnancy hemodi- 62 lution and an increase in tissue factor-pathway inhibitor (TFPI) 63 activity. Even with the existence of these compensation mechanisms 64 hypercoagulation arises in physiological pregnancy. 65

Abbreviations: AA, alpha angle; CI, Coagulation index; GUH, General University Hospital; k, time k; LY60, fibrinolysis at 60 minutes; MA, maximum amplitude; r, time r; SD, standard deviation; TEG, thromboelastography; TFPI, tissue factor-pathway inhibitor.

* Corresponding author at: Department of Anesthesiology and Intensive Care, General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic. Tel.: +420 224962244; fax: +420 224962118.

E-mail address: ferdinand.polak@vfn.cz (F. Polak).

0049-3848/\$ – see front matter © 2011 Published by Elsevier Ltd.
doi:10.1016/j.thromres.2011.04.007

Please cite this article as: Polak F, et al, New recommendations for thromboelastography reference ranges for pregnant women, *Thromb Res* (2011), doi:10.1016/j.thromres.2011.04.007

43 Although this is common knowledge, pregnant woman coagulation 55 levels are routinely compared to the reference ranges of the 56 general population [4]. "Pregnancy" standards have been already 57 established for some of the laboratory coagulation parameters [5,6]. 58

59 Thromboelastography is a unique bedside method used to 60 examine blood coagulation. The basis of this method is an in-vitro 61 measurement of the viscoelasticity properties in blood. The throm- 62 boelastogram shows a dynamic model of the creation of coagulum 63 from initialization through acceleration to retraction or lysis. By 64 adding kaolin it is possible to accelerate the examination, which can 65 be clinically important in situations with fast changes in coagulation 66 status (life-threatening bleeding, disseminated intravascular coagulation 67 etc.) In the past few years thromboelastography has been used 68 more frequently for determining coagulation levels in others groups 69 of patients [7–10].

70 We hypothesize that coagulation levels change significantly during 71 pregnancy so it is not accurate to use the same reference ranges for 72 thromboelastography examinations for pregnant women as those used 73 for the general population. The target of this prospective observational 74 study was to compare thromboelastography coagulation parameters in 75 pregnant women with those of non-pregnant women. In the case of 76 finding significant variations in the levels of coagulation between these

77 two groups we will set new reference ranges for pregnant women based
78 on the data collected.

79 **Materials and methods**

80 *Study participants*

81 The GRAV group contained a random sample of 60 healthy women
82 who were in their third trimester of physiological pregnancy and who
83 came for a medical check-up or for childbirth to the Department of
84 Gynecology and Obstetrics at the General University Hospital (GUH)
85 and 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague.

86 *Inclusion and exclusion criteria*

87 The exclusion criteria for the GRAV group were: 1) below 15 years
88 or above 45 years of age; 2) a medical history of coagulopathy and/or
89 thromboembolic disease; 3) anticoagulation treatment and/or treat-
90 ment with anti platelet drugs during pregnancy; 4) the women who
91 did not consent to participate in the study.

92 The control group (NON-GRAV group) contained 43 healthy non-
93 pregnant women. The exclusion criteria for the NON-GRAV group were:
94 1) below 15 years or above 45 years of age; 2) a medical history of
95 coagulopathy and/or thromboembolic disease; 3) anticoagulation treat-
96 ment and/or treatment with anti platelet drugs in the last 30 days;
97 4) have used hormonal contraceptives in the last 6 months; 5) are
98 currently pregnant; 6) have undergone delivery or abortion in the last
99 6 months; 7) the women who did not consent to participate in the study.

100 Before being admitted into the study, all of the women underwent
101 an informative interview with a physician and expressed their written
102 consent to participate in the study. The Ethics Committee of the GUH
103 granted consent with the performed study.

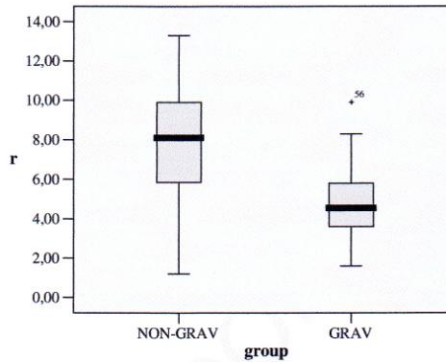
104 *Thromboelastography*

105 The sample of venous blood used for the study was taken prior to
106 any infusion therapy. The venous blood was taken from the 18-20 G
107 peripheral venous cannula using the two syringe method. Only the
108 sample from the second syringe was used for the study, after drawing
109 at least a three fold of the so called "dead space" using the first syringe.
110 A 360 µL sample from 1 mL of whole, kaolin-activated blood was
111 tested using thromboelastography (for exact procedure, see manufac-
112 turer's recommendations - Haemoscope Corp., Skokie, IL, USA, www.haemoscope.com). The analysis, using the TEG® device, was per-
113 formed within 4 minutes of taking the sample. The entire procedure
114 was performed at 37 °C. The following parameters were recorded:
115 time r, time k, alpha angle (AA), maximum amplitude (MA) and LY60
116 asparameter of fibrinolysis. Coagulation index (CI) was calculated
117 from the measured results. The TEG® device was calibrated and tested
118 daily (according to recommendations of Haemoscope Corp., Skokie, IL,
119 USA, www.haemoscope.com).

11.1 **Table 1**
11.2 Tromboelastographic parameters of pregnant and non-pregnant women.

	GRAV (n = 60)		NON-GRAV (n = 43)		p-value
	mean	SD	mean	SD	
11.5 R_A	4.75	1.74	7.81	2.76	0.001
11.6 K_A	1.48	0.45	2.72	0.94	0.001
11.7 AA	69.58	5.52	54.38	11.48	0.001
11.8 MA	71.33	4.45	63.06	5.4	0.001
11.9 LY60	1.15	1.78	4.83	3.64	0.001
11.10 CI	2.68	1.79	-1.91	3.01	0.001

11.11 Abbreviations:
11.12 r - r time (min), k - k time (min), AA - alpha angle (degree), MA - maximum amplitude (mm), LY60 - fibrinolysis factor (%), CI - coagulation index.



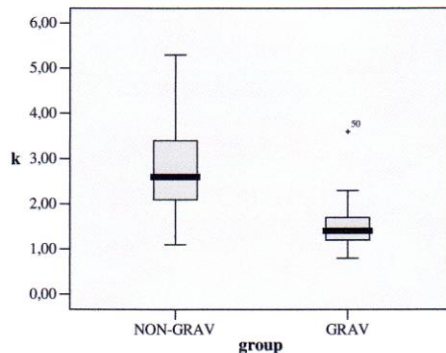
Graph 1. Time r. The bottom and top of the box represent the 25th and 75th percentile. The band inside the box shows the median. The ends of the whiskers represent the minimum and maximum of all the data except extreme value, which are plotted as a + with the identification number of the participant.

121 *Statistical analysis*

122 Calculations of basic statistical characteristics, i.e. mean, standard
123 deviation (SD) and median, for continuous variables and non-
124 parametric Mann-Whitney test were performed using the MedCals
125 and Excel applications (www.medcalc.be/index.php). The p-value
126 cut-off for significant difference was set at 0.01. Selective percentiles
127 were used to determine the new reference ranges [11,12].

128 **Results**

129 All the women who participated in the study were healthy and had
130 not undergone any anticoagulation and/or anti platelet drug treatment.
131 The mean age of the women in both groups was not significantly
132 different (the GRAV group 28.8 years, the NON-GRAV group 30.9 years).
133 The women in the GRAV group were all in their third trimester. There
134 was a significant difference in all the thromboelastography parameters



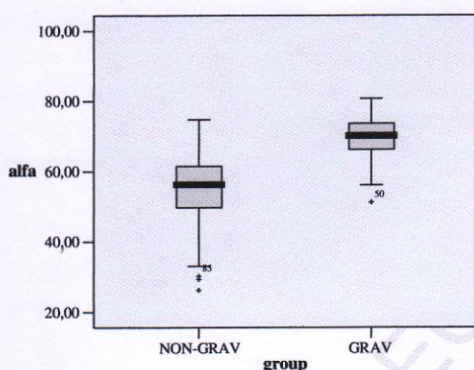
Graph 2. Time k. The bottom and top of the box represent the 25th and 75th percentile. The band inside the box shows the median. The ends of the whiskers represent the minimum and maximum of all the data except extreme value, which are plotted as a + with the identification number of the participant.

Please cite this article as: Polak F, et al, New recommendations for thromboelastography reference ranges for pregnant women, Thromb Res (2011), doi:10.1016/j.thromres.2011.04.007

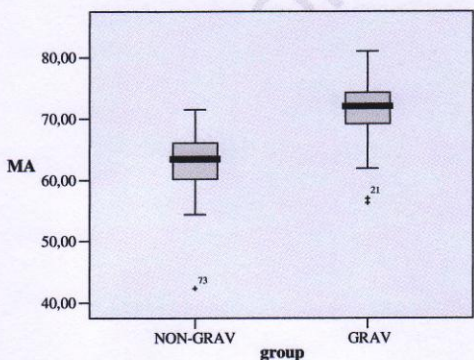
135 between the GRAV and NON-GRAV groups. The mean and SD of the
 136 recorded thromboelastography parameters for both groups are in
 137 Table 1. The median and distribution of each parameter are depicted in
 138 Graphs 1–6. The results showed a tendency for hypercoagulation in the
 139 pregnant women group in comparison to those of non-pregnant women.
 140 Using selective percentiles (5th – 95th percentile) we set new
 141 thromboelastography reference ranges for pregnant women. Refer to
 142 Table 2.

143 Discussion

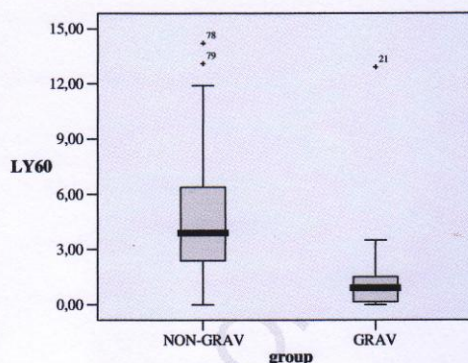
144 In a physiologic pregnancy, the risk of thrombosis and thromboem-
 145 bolic diseases is increased [13,14]. It appears that the basic principle of
 146 the coagulation balance during pregnancy is both the activation of the
 147 coagulation system on one hand and the activation of fibrinolysis on the
 148 other [15,16]. The adaptation of the coagulation status and return to the



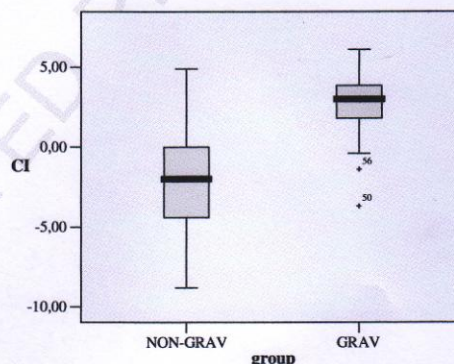
Graph 3. Alpha Angle. The bottom and top of the box represent the 25th and 75th percentile. The band inside the box shows the median. The ends of the whiskers represent the minimum and maximum of all the data except extreme value, which are plotted as an + with the identification number of the participant.



Graph 4. Maximum Amplitude. The bottom and top of the box represent the 25th and 75th percentile. The band inside the box shows the median. The ends of the whiskers represent the minimum and maximum of all the data except extreme value, which are plotted as an + with the identification number of the participant.



Graph 5. Fibrinolysis - LY60. The bottom and top of the box represent the 25th and 75th percentile. The band inside the box shows the median. The ends of the whiskers represent the minimum and maximum of all the data except extreme value, which are plotted as an + with the identification number of the participant.



Graph 6. Coagulation Index. The bottom and top of the box represent the 25th and 75th percentile. The band inside the box shows the median. The ends of the whiskers represent the minimum and maximum of all the data except extreme value, which are plotted as an + with the identification number of the participant.

pre-pregnancy balance takes place within three to six weeks after giving
 birth [17,18].

150
 151 There is even a more expressive change in the coagulation balance in
 152 women with pathologic pregnancies compared to those with physiologic
 153 pregnancies. In most cases, there is an enhanced hypercoagulation causing
 154 increased risk of complications, including the risk of fetal death [19,20]. On
 155 the other hand, in some minor cases (i.e. in severe preeclampsia with
 156 thrombocytopenia) there is an imminent risk of hypocoagulation [21]. So
 157 far, there is no satisfactory, detailed explanation of coagulation changes
 158 during pregnancy.

159 When evaluating a specific parameter in a particular individual, such
 160 reference ranges should be used that were obtained by examining an
 161 adequately large sample of a healthy group of closely matched individuals.
 162 This also applies to the coagulation evaluation in pregnant women. Now
 163 the problem arises, whether the coagulation status of pregnant women
 164 differs so much from a general population that it is necessary to work out
 165 special standards for pregnant women, or if this difference is insignificant
 166 enough to use "common" standards for pregnant women as well.

Please cite this article as: Polak F, et al, New recommendations for thromboelastography reference ranges for pregnant women, *Thromb Res* (2011), doi:10.1016/j.thromres.2011.04.007

12.1 **Table 2**
12.2 New reference ranges for pregnant women.

12.3	12.4	THROMBOELASTOGRAPHIC PARAMETERS*					
		r (min)	k (min)	AA (°)	MA (mm)	LY60 (%)	CI
12.5	Reference ranges for the general population	4 - 8	1 - 4	47 - 74	55 - 73	0 - 15	(-3) - (+3)
12.6	Our recommendation for pregnant women	2 - 8	1 - 3	60 - 77	64 - 76	0 - 3	0 - 5

*For kaolin-activated samples.

12.7 Abbreviations:

12.8 r - r time (min), k - k time (min), AA - alpha angle (degree), MA - maximum amplitude (mm), LY60 - fibrinolysis factor, CI - coagulation index.

167 For this purpose, we examined the coagulation condition of 60
168 healthy pregnant women in the last trimester of pregnancy and 43
169 healthy non-pregnant women (control group) using thromboelasto-
170 graphy. All women in the GRAV group subsequently delivered
171 without any thrombotic or inadequate bleeding complication. In this
172 group of healthy pregnant women, there was an increased amount of
173 "procoagulation" cases. Other studies, such as the one by Huissoud
174 which used thrombelastometry (ROTEM), showed a similar increase
175 in coagulability during uncomplicated pregnancy [22]. It is apparent
176 from the obtained results that the use of "common" standards could
177 lead to the misinterpretation of the current coagulation state during
178 pregnancy. Therefore, based on the obtained results, new special
179 reference ranges for pregnant women were set and we recommend
180 using them in clinical practice. In our opinion, the use of these new
181 standards will allow a more accurate interpretation of coagulopathies
182 during pregnancy.

183 Conflict of interest statement

184 None.

185 Acknowledgements

186 We thank very much Petr Kriz, Helena Bedrichova and Patricia
187 Marusicova for help with blood sample taking and help with thrombe-
188 lastography executing.

189 References

- 190 [1] Maiello M, Torella M, Caserta L, et al. Hypercoagulability during pregnancy:
191 evidence for a thrombophilic state. *Minerva Ginecol* 2006;58(5):417-20.
192 [2] Borrelli AL, De Lucia D, Bernacchi M, et al. Haemocoagulative modifications
193 correlated with pregnancy. *Minerva Ginecol* 2006;58(4):315-22.
194 [3] Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients
195 and postpartum women. *Anesth Analg* 1997;85(1):94-8.
196 [4] Wong CA, Liu S, Glassenberg R. Comparison of thrombelastography with common
197 coagulation tests in preeclamptic and healthy parturients. *Reg Anesth* 1995;20(6):
198 521-7.
199 [5] Wickstrom K, Edelstam G, Lowbeer CJ, et al. Reference intervals for plasma levels of
200 fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third-
201 trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64(1):31-40.
202 [6] Shizuka R, Amagai H, Kojima J, et al. A trial of setting of the reference interval of
203 trombin antithrombin III complex and fibrin-fibrinogen degradation products in
204 pregnant women. *Rinsho Byori* 1994;42(11):1194-8.
205 [7] Klein SM, Slougher TF, Vail PT, et al. Thromboelastography as a Perioperative
206 Measure of Anticoagulation Resulting from Low Molecular Weight Heparin: A
207 Comparison with Anti-Xa Concentrations. *Anesth Analg* 2000;91:1091-5.
208 [8] Mallett SV, Cox DJA. Trombelastography. *Br J Anaesth* 1992;69:307-13.
209 [9] Gordon H, Lyons G. Is it time to invest in a thromboelastograph? *Int J Obstetric*
210 *Anesth* 1999;8:171-8.
211 [10] Frolich MA, Gibby G, Mahla ME. Thrombelastography to assess coagulation in the
212 thrombocytopenic parturient. *Can J Anaesth* 2003;50(8):853.
213 [11] Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. Blackwell Science Ltd.; 2000
214 [12] Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 3rd edn. Oxford:
215 Blackwell Scientific Publications; 1994.
216 [13] Tan JY. Thrombophilia in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore* 2002;31(3):328-34.
217 [14] Martinelli I. Thromboembolism in women. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(7):709-15.
218 [15] Cerneca F, Ricci G, Simone R, et al. Coagulation and fibrinolysis changes in normal
219 pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors
220 during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive
221 fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73(1):3-6.
222 [16] Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J*
223 *Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119(2):185-8.
224 [17] Coolman M, de Groot CJ, Steegers EA, et al. Concentrations of plasminogen activators
225 and their inhibitors in blood preconceptionally, during and after pregnancy. *Eur J*
226 *Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128(1-2):22-8 Epub 2006 Apr 11.
227 [18] Saha P, Stott D, Atalla R. Haemostatic changes in the puerperium 6weeks
228 postpartum (HIP STUDY) - implication for maternal thromboembolism. *BJOG*
229 2009;116(12):1602-12 Epub 2009 Aug 14.
230 [19] Miall FM, Deol PS, Barnes TA, et al. Coagulation status and complications of
231 pregnancy. *Tromb Res* 2005;115(6):461-7 Epub 2004 Nov 5.
232 [20] Rai R, Tuddenham E, Backos M, et al. Thromboelastography, whole-blood
233 haemostasis and recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18(12):2540-3.
234 [21] Sharma SK, Philip J, Whitten CW, et al. Assessment of changes in coagulation
235 in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology* 1999;90
236 (2):385-90.
237 [22] Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, et al. Coagulation assessment by rotation
238 thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 2009;101(4):755-61.

Please cite this article as: Polak F, et al. New recommendations for thromboelastography reference ranges for pregnant women, *Thromb Res* (2011), doi:10.1016/j.thromres.2011.04.007

P347

Coagulation changes during pregnancy and delivery: adjustment of reference ranges for thrombelastography and for some laboratory tests is necessary

F Polak, H Bedrichova, P Kriz, L Bohacenkova, M Lips, A Parizek, J Kvasnicka

General University Hospital, Prague, Czech Republic
Critical Care 2005, **9**(Suppl 1):P347 (DOI 10.1186/cc3410)

Hypothesis The coagulation status in pregnant women is different from the general population in so far that we must adjust the reference range of coagulation tests for these women.

Objective To compare the coagulation parameters in pregnant and parturient women to normal ranges used for the general population. If there is a significant difference between these groups, set new ranges for thrombelastography and/or coagulation laboratory tests.

Participants Sixty healthy pregnant women (group HPW) were divided into two subgroups: 30 in the third trimester (subgroup TT) and 30 in the first period of delivery (subgroup FP).

Design and methods A prospective nonintervention study. In all women we performed thrombelastography and coagulation laboratory tests. Thrombelastography was performed from native blood after activation by 1% cellite. Blood samples were obtained from the peripheral vein, before any medical intervention.

Results The mean of all thrombelastographic parameters in the HPW group was in the normal range set for the general population, but mostly very close to a 'procoagulation' limit (mean time *r* 4.7 ± 1.7; time *k* 1.5 ± 0.5; alpha angle 69.6 ± 5.5; maximal amplitude 71.3 ± 4.5; coagulation index 2.7 ± 1.8); there was no statistically significant difference between subgroups TT and FP. In laboratory tests, the majority of parameters was also close to the 'procoagulation' limit of the normal range and, in addition, three of the parameters were outside the normal range (mean fibrinogen 5.2 ± 0.6; D-dimers 349.9 ± 138.6; protein S 42.4 ± 13.7). After the statistical analysis we adjusted the reference ranges for pregnant women. Some of our recommendations for thrombelastography are presented in Table 1.

Table 1

	Time <i>r</i>	Time <i>k</i>	Alpha angle	Maximal amplitude	Coagulation index
Normal population	4-8	1-4	47-74	55-73	-3 to +3
Pregnant women	2-8	1-3	60-77	64-76	0-5

Conclusions For assessment of coagulation status by thrombelastography and for some laboratory tests in pregnant and parturient women, it is necessary to set new reference ranges that are different from those for the normal population.

Acknowledgements Supported by grant IGA MZ No. NR/8157-3 and VZ 64165.

P348

The histopathologic effects on organs of desmopressin administered to rats in different doses

G Kutuk, L Dösemeci, M Cingi, T Gelen, H Gülmez, S Atalay, E Nizamoglu, A Ramazanoglu

University of Akdeniz, Antalya, Turkey
Critical Care 2005, **9**(Suppl 1):P348 (DOI 10.1186/cc3411)

Objectives Desmopressin is a synthetic analogue of vasopressin. It leads to the release of vWF, FVIII-C, t-PA, P-selectin from

endothelium, microthrombus and thromboembolism. In this study, the histopathologic effects of intravenous (i.v.) desmopressin given both in normal and high doses on organs of rats were studied.

Materials and methods This study was performed in 5-month-old female rats of Wistar type with the consent of the Ethics Committee of Experimental Animals. Three groups each consisting of 10 rats were formed. Following anesthesia and catheterization, the first group did not receive desmopressin (control). Desmopressin was administered slowly by i.v. route to group 2 and group 3 at 1.5 µg/kg and 4.5 µg/kg bolus doses, respectively. A 25 ml/kg/hour dose of 0.9% NaCl infusion was administered into each group. After 4 hours, laparotomy and thoracotomy were performed and the kidneys, pancreas, liver and heart were removed with their vessels using normal procedures (without damaging the stricture of the organs). These organs were examined histopathologically. Appearances of specimens were graded and evaluated statistically using the Mann-Whitney U test.

Results Normal findings were obtained in the histopathologic examinations of the liver, kidneys and heart. But mild inflammation, vacuolization, necrosis, microthrombus, and damage of endothelium were determined in the pancreas examinations of all groups. A significant difference was found in terms of the damage of the endothelium between groups in the pancreas (group 1 < group 3 and group 2 < group 3). In addition, a significant difference was found between group 1 and group 2 (group 1 < group 2) in vacuolization. A significant difference was not found in the appearances of microthrombus, inflammation and necrosis among groups.

Conclusions There is concern that desmopressin, used in the treatment of diabetes insipidus, may cause formation of thrombus, especially in the microvascular bed, and so this may result in disorders in the perfusion of target organs. But in our study, even though desmopressin was administered in high doses, it did not cause thromboembolic damages in several organs and capillary endothelium, and for this reason it can be used safely.

P349

Continuous hemodiafiltration for hypercytokinemia in tumor lysis syndrome

M Nakamura, H Hirasawa, S Oda, H Shiga, K Matsuda, E Watanabe

Department of Emergency & Critical Care Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan
Critical Care 2005, **9**(Suppl 1):P349 (DOI 10.1186/cc3412)

Tumor lysis syndrome (TLS) is a critical condition being presented with hyperuricemia, electrolyte disturbance and acute renal failure, and it is thought to be caused by massive release of cellular breakdown products due to substantial destruction of tumor cells. Some TLS patients develop multiple organ failure. Blood purification, such as hemodialysis is often performed on patients with TLS as a renal replacement therapy. We noticed that some TLS patients also had hypercytokinemia and speculated that such hypercytokinemia might be associated with the pathophysiology of TLS. On the other hand, we reported that continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter (PMMA-CHDF) can eliminate cytokines from the blood stream of patients. We therefore applied PMMA-CHDF on four patients with TLS with the expectation that PMMA-CHDF also can be an effective treatment against hypercytokinemia in TLS patients. All patients had hematological malignancy and received induction anti-tumor chemotherapy. During the chemotherapy, they developed hyperuricemia, hyperpotassemia and acute renal failure, and were diagnosed to have TLS. Two of them developed multiple organ

COAGULATION CHANGES DURING PREGNANCY AND DELIVERY

adjustment of reference ranges for thrombelastograph and for some laboratory tests is necessary



Polak F.¹, Bedrichova H.¹, Kriz P.¹, Bohacenkova L.¹, Lips M.¹, Parizek A.², Kvasnicka J.³

General University Hospital and 1st Medical Faculty of Charles University Prague, Czech Republic

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care, ² Department of Obstetrics and Gynecology, ³ Thrombotic Center and 1st Internal Department
ferdinand.polak@atlas.cz

Background

1. During pregnancy there are shifts of coagulation balance towards hypercoagulation. This is considered to be a physiological condition.
2. Thrombelastography is currently more and more used for assessment of coagulation status during pregnancy.

Hypothesis

Coagulation status in the last three months of physiological pregnancy and during delivery is different from general population insofar, that we must adjust reference ranges of coagulation tests for these women.

Objectives

1. To compare the coagulation parameters (thrombelastography and also standard laboratory tests) in pregnant and parturient women to normal ranges used for general population.
2. If there is significant difference in some parameters between these groups, set new ranges for thrombelastograph and/or standard laboratory tests.

Design

Prospective noninterventional study

Participants

60 healthy pregnant women (group HPW) divided into two subgroups:

1. 30 women in the third trimester (subgroup TT)
2. 30 parturient women in the first period of delivery (subgroup FP)

Exclusion criteria

1. Age under 15 or above 45 years.
2. History of coagulation and/or thromboembolic disease.
3. Anticoagulation and/or antiaggregation therapy during this pregnancy.

Methods

In all women we performed thrombelastography - we measured time r (r), time k (k), alpha angle (AA), maximal amplitude (MA), fibrinolysis factor (LY60) and coagulation index (CI). Blood samples were obtained (before any medical intervention) from peripheral vein in upper arm, with the use of an 18-20G-diameter peripheral venous cannula using a 2-injecto-syringe method, with testing to be performed using the second syringe following collection of a minimum of threshold the so called "dead space" with the first syringe. Using 1 ml of whole blood activated by 1% citrate a total of 360 µl of the sample was tested (for exact procedure see instructions provided by the manufacturer Haemoscope Corp., Skokie, IL).

The analysis itself using the TEG® instrument started within 4 minutes of sample collection and was performed at a temperature of 37 °C. If the parturient's body temperature was below 36 °C or above 38 °C, the instrument temperature was adjusted accordingly.

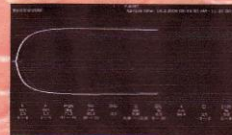
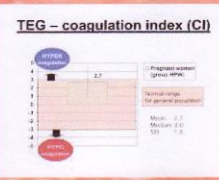
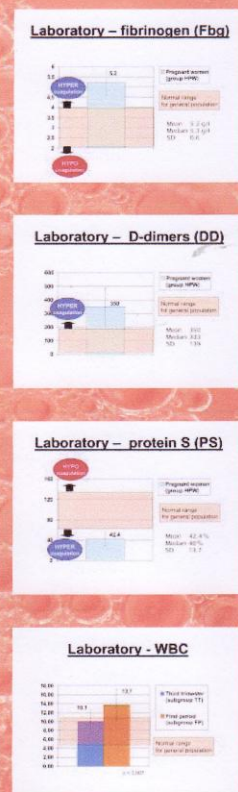
Along with the thrombelastography the following haematology laboratory tests were performed - white blood count (WBC), hemoglobin level (Hb), platelet count (PLT), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fbg), antithrombin III (ATIII), D-dimers (DD), protein C (PC), protein S (PS). For statistical analysis we used two sample t-test and calculation of percentiles.

Results:

Thrombelastography (TEG)



Laboratory



New reference ranges set for pregnant women

	Thrombelastography					Laboratory		
	r	k	AA	MA	CI	Fbg	DD	PS
General population	4-8	1-4	47-74	55-73	(-3) - (+3)	2-4	0-190	65-140
Pregnant women*	2-8	1-3	60-77	64-76	0 - 5	4-6	0-609	28-67

* (5.-95. percentile)

Discussion

- Thrombelastography
 - Mean of all investigated thrombelastographic parameters in HPW group was in the normal range set for general population, but mostly very close to a „procoagulation“ limit. There was no statistically significant difference between subgroup TT and FP.
- Laboratory tests
 - In laboratory test, the majority of parameters was also close to the „procoagulation“ limit of normal range, in addition, three of the parameters were outside the normal range (fibrinogen, D-dimers, protein S).
 - There was significant difference in white blood count between subgroup TT and FP (10.1 vs. 13.7; p<0.001).
 - After the statistical analysis we adjusted reference range for thrombelastographic parameters and also for some laboratory tests. Some of our recommendation we announce in the table.

Conclusions

For assessment of coagulation status by thrombelastography and also for some laboratory tests in pregnant and parturient women, it is necessary to set new reference ranges which are different from those for the normal population.

Acknowledgement:

Supported by grant provided by Internal Grant Agency of Ministry of Health of Czech Republic No. NR/6157-3 and Research Program No. 6416502

Užití trombelastografie při hodnocení koagulace u žen s fyziologicky a patologicky probíhajícím těhotenstvím

¹Polák F., ¹Lipš M., ¹Bedřichová H., ¹Kříž P., ²Pařízek A.

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny I. LF UK a VFN, Praha

²Gynekologicko-porodnická klinika I. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. V průběhu těhotenství dochází ke změnám koagulačního stavu, málokdy jsou však v praxi pro těhotné ženy používány jiné normy než pro běžnou populaci. Patologicky probíhající těhotenství mohou být spojena s výraznějšími koagulopatiemi. Trombelastografie je stále častěji používána k hodnocení aktuálního koagulačního stavu těhotných žen. Cílem studie bylo porovnat trombelastografické koagulační parametry žen s fyziologicky a patologicky probíhajícím těhotenstvím a s normami pro běžnou populaci.

Metody a výsledky. Trombelastograficky bylo vyšetřeno 60 žen ve III. trimestru fyziologicky probíhajícího těhotenství (skupina ZDRAVÉ) a 50 žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (ženy s preeklampsií nebo mrtvým plodem, skupina PATOL). Obě skupiny byly věkově srovnatelné. Průměrné hodnoty sledovaných parametrů ve skupině ZDRAVÉ se pohybovaly na „prokoagulační“ hranici norem pro běžnou populaci. Ve skupině PATOL byly průměrné hodnoty ještě více „prokoagulační“, ale rozdíly proti skupině ZDRAVÉ nebyly statisticky významné: čas r 4,7 (SD 1,7) vs. 4,4 (SD 2,0) p=0,461 (norma pro běžnou populaci 4–8 min), čas k 1,5 (0,5) vs. 1,3 (0,4) p=0,030 (norma 1–4 min), úhel alfa 69,6 (5,5) vs. 71,0 (7,7) p=0,324 (norma 47–74°), maximální amplituda 71,3 (4,5) vs. 73,1 (4,7) p=0,079 (norma 55–73 mm), koagulační index 2,7 (1,8) vs. 3,2 (1,8) p=0,219 (norma (–3)–(+3)). Ve skupině PATOL jsme pozorovali větší rozptyl hodnot než ve skupině ZDRAVÉ. Pomocí výběrových percentilů jsme na základě výsledků ve skupině ZDRAVÉ vypracovali nové normy trombelastografických parametrů pro těhotné ženy.

Závěry. Koagulační stav těhotných žen se významně liší od koagulačního stavu běžné populace. Navrhujeme proto nové trombelastografické normy pro použití v těhotenství. Koagulační změny u žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím jsou hůře předvídatelné než u zdravých těhotných žen.

Klíčová slova: trombelastografie, těhotenství, koagulopatie, preeklampsie.

ABSTRACT

Polák F., Lipš M., Bedřichová H. et al.: *The Use of Thrombelastography in Evaluation of Coagulation in Females with Physiological or Pathological Gravidity*

Background. During gravidity changes in coagulation develop, however different norms for pregnant women and prevailing population are rarely used. Pathological gravidity can be accompanied with more significant coagulopathies. Thrombelastography is more and more frequently used for evaluation of coagulation parameters of pregnant women. The aim of the study was to compare thrombelastographic coagulation parameters in females with physiological or pathological gravidity and with norms for prevailing population.

Methods and Results. 60 women in the 3rd trimester of physiological gravidity (group ZDRAVÉ) and 50 women with pathological gravidity (women with preeclampsia or with a dead fetus, group PATOL) were examined. Both groups were of the comparable age. Average values of studied parameters in the group ZDRAVÉ were found at the level of “procoagulation” limits for prevailing population. In the group PATOL, average values were even more “procoagulative”, however, differences to the ZDRAVÉ group were not significant: time r 4.7 (SD 1.7) vs. 4.4 (SD 2.0) p=0.461 (norm for prevailing population 4–8 min), time to 1.5 (0.5) vs. 1.3 (0.4) p=0.030 (norm 1–4 min), angle alpha 69.6 (5.5) vs. 71.0 (7.7) p=0.324 (norm 47–74°), maximal amplitude 71.3 (4.5) vs. 73.1 (4.7) p=0.079 (norm 55–73 mm), coagulation index 2.7 (1.8) vs. 3.2 (1.8) p=0.219 (norm (–3)–(+3)). In the group PATOL higher variability than in the group ZDRAVÉ was found. On the basis of the group ZDRAVÉ selection percentiles, new norms of thrombelastographic coagulation parameters for pregnant women were elaborated.

Conclusions. Coagulation during pregnancy differs significantly from that of prevailing population. That is why the new thrombelastographic norms for pregnant women are submitted. Coagulation changes in pathological pregnancies are more difficult to anticipate than in healthy gestations.

Key words: thrombelastography, pregnancy, coagulopathy, preeclampsia.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 396–400.

V průběhu těhotenství dochází k fyziologickému posunu koagulační rovnováhy ve smyslu hyperkoagulace (1–4). Ačkoliv je tato skutečnost obecně známa, není v klinické praxi vždy dostatečně brána na zřetel a pro těhotné ženy bývají mnohdy používány stejné normy koagulačních vyšetření jako pro běžnou populaci (5). Pro některé laboratorní koagulační parametry již byly vypracovány „těhotenské“ normy (6, 7). U většiny žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím je popisována dále vystupňovaná hyperkoagulace, existují ale i ženy s hypokoagulačním stavem (8). V posledních letech je k vyšetření aktuálního stavu koagulace stále častěji využívána, kromě běžných laboratorních testů, také trombelastografie (TEG®) (9–11). Tato metoda je rychlá, použitelná přímo u lůžka či na operačním/porodním sále jako tzv. „bed-side monitoring“, eventuálně může sloužit ke zjištění aktuálního stavu koagulace před provedením centrální nervové blokády (12, 13).

Koagulační změny v průběhu těhotenství jsou natolik významné, že pro těhotné ženy není možné používat stejná referenční rozmezí trombelastografického vyšetření jako pro běžnou populaci. Podle naší hypotézy je třeba pro těhotné ženy vypracovat speciální „těhotenské“ normy trombelastografických parametrů. Při použití takto upravených norem bude možné přesněji interpretovat výsledky koagulačních vyšetření a lépe tak identifikovat koagulačně „rizikové“ pacientky. U žen s preeklampií a/nebo s mrtvým plodem jsou změny v koagulaci v porovnání se zdravými těhotnými výraznější a hůře předvídatelné.

Cíle studie: 1. porovnat trombelastografické koagulační parametry těhotných žen s referenčními hodnotami užívanými pro běžnou populaci a v případě zjištění významných rozdílů vypracovat na základě získaných výsledků nová referenční rozmezí pro uvedenou skupinu žen; 2. porovnat trombelastografické koagulační parametry žen s fyziologicky a s patologicky probíhajícím těhotenstvím.

Každá žena absolvovala před zařazením do studie informativní rozhovor s lékařem a poté vyjádřila písemně svůj souhlas se zařazením do studie. Etická komise VFN udělila souhlas s prováděnou studií.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Prospektivní observační studie probíhala na Gynekologicko–porodnické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze od 1. 11. 2003 do 31. 10. 2006. Do souboru bylo zařazeno celkem 110 žen.

V první fázi studie bylo vyšetřeno 60 žen s fyziologicky probíhajícím těhotenstvím (skupina ZDRAVÉ). Tuto skupinu tvořilo náhodně vybraných 60 zdravých žen ve III. trimestru fyziologicky probíhajícího těhotenství, které se v období od 1. 11. 2003 do 31. 10. 2004 dostavily na uvedenou kliniku ke kontrole svého zdravotního stavu nebo k porodu. Z toho bylo 30 žen před začátkem porodu (prokazatelně bez děložní činnosti – pořízen kardiokografický záznam) porodu a 30 žen v 1. době porodní.

Ve druhé fázi studie bylo v období od 1. 4. 2005 do 31. 10. 2006 trombelastograficky vyšetřeno 50 žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (skupina PATOL). Do této skupiny bylo zařazeno 41 žen s mírnou preeklampií, 5 žen s těžkou preeklampií a 4 ženy s mrtvým plodem. Definice preeklampsie byly následující:

mírná preeklampsie – arteriální hypertenze (systolický TK ≥ 140

mmHg či diastolický TK ≥ 90 mmHg po 20. týdnu těhotenství u předtím normotenzních žen) a dokumentovaná proteinurie $\geq 0,3$ g/24 hod.;

těžká preeklampsie – arteriální hypertenze (systolický TK ≥ 160 mmHg či diastolický TK ≥ 110 mmHg po 20. týdnu těhotenství u předtím normotenzních žen), dokumentovaná proteinurie (+++ či ≥ 5 g/24 hod.) a minimálně jeden z následujících symptomů: oligurie < 400 ml/24 hod., cerebrální či zrakové symptomy, plicní edém, cyanóza.

Do souboru nebyly zařazeny ženy, které splňovaly alespoň jedno z vylučovacích kritérií: 1. věk pod 15 nebo nad 45 let; 2. anamnéza hemokoagulační poruchy a/nebo tromboembolické nemoci; 3. anti-koagulační a/nebo antiagregační terapie během těhotenství (před zařazením do studie) a 4. nesouhlas ženy se zařazením do studie.

Po podepsání informovaného souhlasu, ale před eventuelním zahájením infuzní terapie, byl ženám odebrán vzorek žilní krve z periferní žilní kanyly o průměru 18–20 G metodou dvou injekčních stříkaček, přičemž na vyšetření byl použit vzorek ze druhé stříkačky po odtažení minimálně trojnásobku tzv. „mrtvého prostoru“ první stříkačkou. Z 1 ml celé krve aktivované kaolinem bylo trombelastograficky vyšetřeno 360 μ l vzorku (přesný postup viz doporučení výrobce – Haemoscope Corp., Skokie, IL, USA, www.haemoscope.com). Samotná analýza přístrojem TEG® začala do 4 minut od náběru vzorku a probíhala při teplotě 37 °C. Při tělesné teplotě rodičky nižší 36 °C či vyšší 38 °C by byla teplota přístroje příslušně upravena. (V našem souboru ale nebyla žádná žena s uvedenou výchytkou tělesné teploty.) Zaznamenávány byly tyto parametry: čas r, čas k, úhel alfa, maximální amplituda (MA) a LY60 jako faktor fibrinolýzy. Z naměřených hodnot byl spočítán koagulační index (CI). Přístroj TEG® byl každodenně kalibrován a testován (viz doporučení Haemoscope Corp., Skokie, IL, USA, www.haemoscope.com).

Statistická analýza

Pomocí programů MedCals a Excel byl proveden výpočet základních statistických charakteristik, tj. průměru, směrodatné odchylky (SD) a mediánu pro spojité veličiny. Dále byly vypočteny výběrové percentily. Ke srovnání dvou skupin byl použit dvouvýběrový t-test. Rozdíly mezi skupinami byly hodnoceny jako statisticky významné při $p < 0,01$.

VÝSLEDKY

1. fáze: Ve skupině ZDRAVÉ se průměry pěti sledovaných trombelastografických parametrů sice nacházely v referenčním rozmezí pro běžnou populaci, ale vždy velmi blízko „prokoagulační“ hranici této „běžné“ normy: čas r 4,7 (SD 1,7), „běžná“ norma 4–8 min; čas k 1,5 (SD 0,5), „běžná“ norma 1–4 min; úhel alfa 69,6 (SD 5,5), „běžná“ norma 47–74°; maximální amplituda 71,3 (SD 4,5), „běžná“ norma 55–73 mm; koagulační index 2,7 (SD 1,8), „běžná“ norma (–3)–(+3). Nebyl zjištěn větší sklon k fibrinolýze (LY60 1,1 (SD 1,6), „běžná“ norma 0–8 %). Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi ženami před a po začátku děložní činnosti.

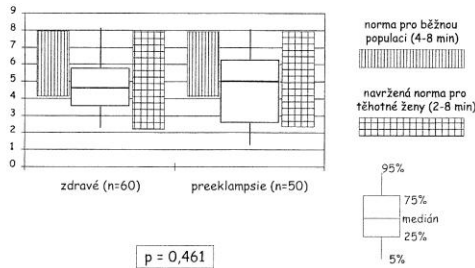
Na základě těchto výsledků zdravých žen jsme pomocí výběrových percentilů vypracovali nová referenční rozmezí (5.–95. percentil) pro použití trombelastografie v těhotenství. Tato doporučení jsou uvedena v tabulce 1.

2. fáze: Průměrný věk žen ve skupině PATOL se statisticky významně nelišil od skupiny ZDRAVÉ (28,7 vs. 28,8 let). Ve skupině PATOL byly zjištěny mírně prokoagulační hod-

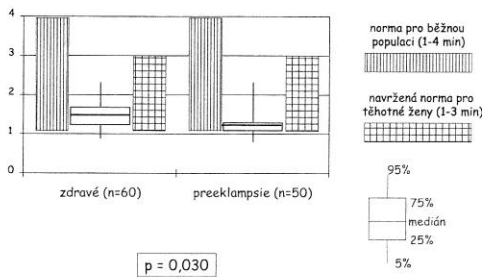
Tab. 1. Navrhované normy pro trombelastografii pro těhotné ženy

Trombelastografické parametry*					
	r (min)	k (min)	AA (°)	MA (mm)	CI
normy pro běžnou populaci	4–8	1–4	47–74	55–73	(-3)–(+3)
naše doporučení pro těhotné ženy	2–8	1–3	60–77	64–76	0–5

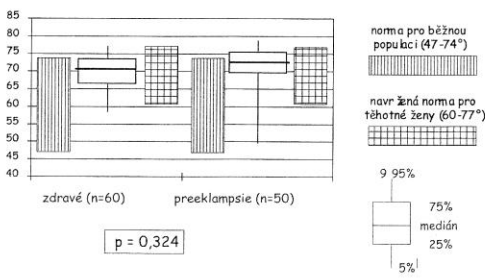
r – čas r (v minutách), k – čas k (v minutách), AA – úhel alfa (stupně), MA – maximální amplituda (v mm), CI – koagulační index, *vyšetření po aktivaci kaolínem



Graf 1. Čas r



Graf 2. Čas k

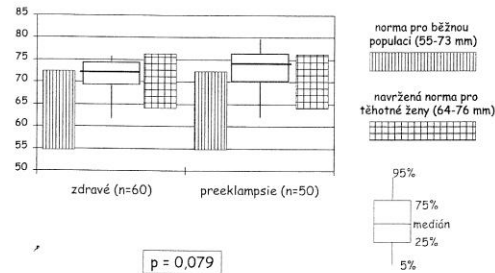


Graf 3. Úhel alfa

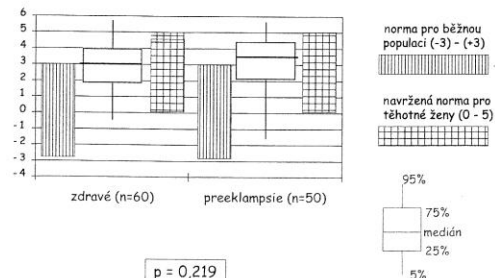
Tab. 2. Výsledky trombelastografie po aktivaci kaolínem

	ZDRAVÉ	PATOL	
počet	60	50	
věk (rok)	28,8	28,7	p=0,927
čas r (min.)	4,7 (1,7)	4,4 (2,0)	p=0,461
čas k (min.)	1,5 (0,5)	1,3 (0,4)	p=0,030
úhel alfa (°)	69,6 (5,5)	71,0 (7,7)	p=0,324
maximální amplituda (mm)	71,3 (4,5)	73,1 (4,7)	p=0,079
koagulační index	2,7 (1,8)	3,2 (1,8)	p=0,219

Uvedené hodnoty představují průměr (v závorce směrodatná odchylka).



Graf 4. Maximální amplituda



Graf 5. Koagulační index

noty naměřených parametrů ve srovnání se skupinou ZDRAVÉ, rozdíly ale nebyly statisticky významné. Průměrné hodnoty byly následující (PATOL vs. ZDRAVÉ): čas r 4,4 (SD 2,0) vs. 4,7 (SD 1,7) p=0,461, čas k 1,3 (0,4) vs. 1,5

(0,5) p=0,030, úhel alfa 71,0 (7,7) vs. 69,6 (5,5) p=0,324, maximální amplituda 73,1 (4,7) vs. 71,3 (4,5) p=0,079, koagulační index 3,2 (1,8) vs. 2,7 (1,8) p=0,219. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2 a v grafech 1 až 5. Pro názornost jsou

v těchto grafech vyznačeny také normy pro běžnou populaci a námi doporučené normy pro těhotné ženy.

DISKUZE

K úspěšnému průběhu těhotenství a porodu je nutné zabránit nežádoucímu děložnímu krvácení. Také ale nesmí docházet k trombotizaci děložních a placentárních cév. Tyto dva zdánlivě protichůdné požadavky vedou během těhotenství k posunu koagulační rovnováhy (1–4). Ačkoliv nebylo podrobně vysvětleno těchto koagulačních změn dosud uspokojivě podáno, zdá se, že základním principem koagulační rovnováhy v těhotenství je na jedné straně aktivace koagulačního systému a na straně druhé aktivace fibrinolýzy (3, 14). Do šesti týdnů po porodu dochází potom k úpravě koagulačních poměrů a návratu k předtěhotenské rovnováze (15).

I během fyziologicky probíhajícího těhotenství je zvýšené riziko trombózy a tromboembolické nemoci (16, 17). U žen s patologicky probíhajícími těhotenstvími (např. preeklampsie) dochází k ještě výraznější změně koagulační rovnováhy než u žen s fyziologicky probíhajícími těhotenstvími. Většinou se jedná o dále vystupňovanou hyperkoagulaci s následným zvýšeným rizikem komplikací včetně úmrtí plodu (18, 19). V některých případech (např. u těžkých preeklampií s trombocytopenií) však naopak hrozí i hypokoagulační stavy (20).

Při hodnocení určitého parametru u konkrétního jedince by měla být použita referenčních rozmezí, která byla získána vyšetřením průměrně velkého vzorku zdravé skupiny stejných či podobných jedinců (21). To platí samozřejmě i pro hodnocení koagulace u těhotných žen. Nabízí se otázka, zda koagulační stav u těhotných žen se natolik liší od běžné populace, že je potřeba vypracovat zvláštní normy pro těhotné, či zda je tento rozdíl zanedbatelný a můžeme i pro těhotné ženy používat „běžné“ normy. Za tímto účelem jsme trombelastograficky vyšetřili koagulační stav 60 zdravých těhotných žen v posledním trimestru těhotenství a porovnali jejich koagulační parametry s normami používanými rutinně pro běžnou populaci. V našem souboru jsme u většiny sledovaných zdravých těhotných žen prokázali prokoagulační stav, nepotvrdili jsme ale teorii o zvýšené aktivaci fibrinolýzy. Z výsledků, které jsme získali, je patrné, že použití „běžných“ norem by mohlo vést při posuzování koagulačního stavu v těhotenství k nepřesné interpretaci. Proto jsme na základě zjištěných výsledků vypracovali nová, speciální, referenční rozmezí pro těhotné ženy.

V druhé fázi studie jsme trombelastograficky vyšetřili 50 žen s patologicky probíhajícími těhotenstvími. V této skupině žen byl sice v průměru zjištěn více prokoagulační stav než u zdravých žen, ale rozdíly překvapivě nebyly statisticky významné. Pozorovali jsme zde ale větší rozptýlení v naměřených hodnotách, což odpovídá naší hypotéze o hůře předpověditelných koagulačních změnách u této skupiny žen. Domníváme se, že použití nových „těhotenských“ norem, vytvořených v první fázi studie, umožňuje lépe identifikovat ženy, u kterých v souvislosti s patologicky probíhajícími těhotenstvími dochází k patologickým koagulačním změnám, a to ve smyslu hyperkoagulace i hypokoagulace.

ZÁVĚR

Navrhovaná úprava referenčních rozmezí trombelastografických parametrů může přispět k přesnějšímu hodnocení koagulačního stavu u těhotných žen, a to u žen s fyziologicky i patologicky probíhajícími těhotenstvími. Koagulační změny u žen s patologicky probíhajícími těhotenstvími jsou hůře předvídatelné než u zdravých těhotných žen.

LITERATURA

1. **Maiello, M., Torella, M., Caserta, L. et al.:** Hypercoagulability during pregnancy: evidence for a thrombophilic state. *Minerva Ginecol.*, 2006, 58, s. 417-422.
2. **Borrelli, A. L., De Lucia, D., Bernacchi, M. et al.:** Haemocoagulative modifications correlated with pregnancy. *Minerva Ginecol.*, 2006, 58, s. 315-322.
3. **Cerneca, F., Ricci, G., Simone, R. et al.:** Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Repris. Biol.*, 1997, 73, s. 31-36.
4. **Sharma, S. K., Philips, J., Wiley, J.:** Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesth. Analg.*, 1997, 85, s. 94-98.
5. **Wong, C. A., Liu, S., Glassenberg, R.:** Comparison of thrombelastography with common coagulation tests in preeclamptic and healthy parturients. *Reg. Anesth.*, 1995, 20, s. 521-527.
6. **Wickstrom, K., Edelstam, G., Lowbeer, C. H. et al.:** Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third – trimester pregnancy. *Scand J. Clin. Lab. Invest.*, 2004, 64, s. 31-40.
7. **Shizuka, R., Amagai, H., Kojima, J. et al.:** A trial of setting of the reference interval of trombin antithrombin III complex and fibrin-fibrinogen degradation products in pregnant women. *Rinsho Byori.*, 1994, 42, s. 1194-1198.
8. **Orlikowski, C. E., Rocke D. A., Murray W. B. et al.:** Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *Br. J. Anaesth.*, 1996, 77, s. 157-161.
9. **Klein, S. M., Slougher, T. F., Vail, P. T. et al.:** Thromboelastography as a Perioperative Measure of Anticoagulation Resulting from Low Molecular Weight Heparin: A Comparison with Anti-Xa Concentrations. *Anesth. Analg.*, 2000, 91, s. 1091-1095.
10. **Mallett, S. V., Cox, D. J. A.:** Trombelastography. *Brit. J. Anaesth.*, 1992, 69, s. 307-313.
11. **Gordon, H., Lyons, G.:** Is it time to invest in a thromboelastograph? *Int. J. Obstetric. Anesth.*, 1999, 8, s. 171-178.
12. **Frolich, M. A., Hobby, G., Mahla, M. E.:** Thrombelastography to assess coagulation in the thrombocytopenic parturient. *Can. J. Anaesth.*, 2003, 50, s. 853.
13. **Lowenwirt, I., Dadić, P., Krishnamurthy, V.:** Essential thrombocytopenia and epidural analgesia in the parturient. Does thromboelastography help? *Reg. Anesth.*, 1996, 21, s. 525-528.
14. **Uchikova, E. H., Ledjev, I. I.:** Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Repris. Biol.*, 2005, 119, s. 185-188.

15. Coolman, M., de Groot, C. J., Steegers, E. A. et al.: Concentrations of plasminogen activators and their inhibitors in blood preconceptionally, during and after pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2006, 128, s. 22-28.
16. Tan, J. Y.: Thrombophilia in pregnancy. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2002, 31, s. 328-334.
17. Martinelli, I.: Thromboembolism in women. *Semin. Tromb. Hemost.*, 2006, 32, s. 709-715.
18. Mizlo, F. M., Deol, P. S., Barnes, T. A. et al.: Coagulation status and complications of pregnancy. *Tromb Res.*, 2005, 115, s. 461-467.
19. Rai, R., Tuddenham, E., Backos, M. et al.: Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage. *HUT. REPROD.*, 2003 18/12, s. 2540-2543.
20. Sharma, S. K., Philips, J., Whitten, C. W. et al.: Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology*, 1999, 90, s. 385-390.
21. Hendl, J.: Referenční hodnoty v klinické biochemii. Praha, Katedra klin. biochemie, ILF, 1987.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NR/8157-3.

KNIHY

Jedličková, A.: SYSTÉMOVÉ MYKÓZY

Praha, Jessenius Maxdorf, 2006. 130 s., první vydání, formát 110 mm, brož., čb., cena 195 Kč. ISBN 80-7345-000-X.

Až do poloviny 20. století patřila plísňová onemocnění k málo častým. A to ještě postihovala většinou nemocné s hrubě podlomenými obrannými silami, často diabetiky nebo nemocné v těžké malnutrici a mnohdy ve finálním stavu. Ale ani diagnostika mykóz nebyla na příslušné úrovni. A pokud jde o terapii – k dispozici byl jen jediný lék – kalium jodid, který lze jen těžko považovat za neúčinnější lék systémových a invazivních mykóz. Teprve na přelomu 20. století se začala objevovat účinná mykostatika: (Griseofungin byl objeven již dříve) nystatin, pimarin/natamycin, amfotericin B, mikonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol. V posledních letech však obohatily antimykotickou terapii již

skupiny nových léčiv: echokandiny, nikkomyciny aj. Bylo to ovšem potřeba – v posledních letech se mykotická onemocnění stala nejen častější, ale ve formě systémových invazivních mykóz léčebně velmi obtížnými infekcemi.

Problematice léčby mykóz byly v naší literatuře věnovány dvě malé monografie, ale obě vyšly, bohužel, už před 10 lety: (A. Tomšíková, Karolinum 1992 aj.; Haber, Galén 1995). Aktualizovaný monografický přehled této problematiky byl tedy více jak žádoucí. Napsání se ujala MUDr. A. Jedličková, vedoucí Antibiotického centra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Ta je, především pro své zkušenosti uznávanou autoritou v oblasti antimikrobiální léčby.

Systémové mykózy jsou útlá brožurka kapesního formátu o rozsahu pouhých 130 stran. Vlastní text je rozdělen do 6 kapitol. Po Úvodu následují *Původci mykotických onemocnění* (5 s.), *Laboratorní diagnostika mykóz* (17 s.) *Antimykotika* (79 s.)

a *Terapie invazivních mykóz* (6 s.). Krátká kapitola o *Chybách a omylech* (2 s.) odbornou část uzavírá. Následují jen doporučená literatura, přehled použitých zkratk, medailon autorky a rejstřík Rozsahy souboru literatury i věcného rejstříku jsou průměrné.

Text se dobře čte, je plně srozumitelný. Přehlednost zvýšilo zařazení několik přehledných tabulek (tak např. ve 4. kapitole *Antimykotika* je „protrahovaná“ tabulka dokonce na 35 stranách!). Téma bylo obsahově vyčerpáno, informační úroveň je velmi dobrá.

Komu knihu doporučit? Měli by si ji přečíst všichni, kteří se se systémovými mykózami v praxi setkávají. A i když je knižnice Farmakoterapie cílena především pro praxi, určitě v ní najdou poučení i kliničtí lékaři.

Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice I

Idiopathic myelofibrosis complicated by portal hypertension treated with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)*

Jan Bělohávek¹, Jirí Schwarz², Adam Jirásek², Antonín Krajina³, Ferdinand Polák¹, and Milan Hrubý¹

¹ Department of Internal Medicine IV, 1st School of Medicine, Charles University, Prague,

² Institute for Hematology and Blood Transfusion, Prague, and

³ Department of Radiodiagnosics, 1st School of Medicine, Charles University, Hradec Králové, Czech Republic

Summary. Idiopathic myelofibrosis may be accompanied by portal hypertension. The authors report a 56-year-old man with idiopathic myelofibrosis and splenomegaly complicated by hepatopathy, severe portal hypertension and recurrent variceal bleeding. A transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS) was inserted. Variceal bleeding never recurred. A short episode of encephalopathy, which is a known complication of porto-systemic shunting, ceased promptly after conservative treatment. The patient eventually died six months later due to metabolic deterioration and hepatic failure related to his underlying hematological disease. TIPS is a promising treatment modality for alleviating symptomatic portal hypertension in hematological disorders.

Key words: Idiopathic myelofibrosis, splenomegaly, portal hypertension, transjugular intrahepatic porto-systemic shunt.

Introduction

Idiopathic myelofibrosis (IMF) is defined as a chronic myeloproliferative disorder not preceded by other hematological conditions and characterized by varying degrees of bone marrow fibrosis, leukoerythroblastic blood changes, extramedullary hematopoiesis and hepatosplenomegaly [1, 2]. Patients with IMF may present with different clinical, cytological and histomorphological conditions [1]. In the presence of myelofibrosis, nearly any organ may be infiltrated with hematopoietic tissue. Predominantly the liver, spleen and lymph nodes are affected [3], but also pulmonary parenchymal [4] and peritoneal [5] infiltration have been described. The clinical appearance ranges from no symptoms to a florid symptomatology largely derived from splenomegaly, anemia and hypermetabolism. The overall prognosis remains poor in comparison to other myeloproliferative disorders and has not changed significantly over the past 20 years [1].

* The case history was presented as an abstract at the XIV. Hematology days held in Olomouc 2000, Olomouc, Czech Republic.

Myeloproliferative as well as lymphoproliferative disorders may be complicated by portal hypertension with bleeding esophageal varices and ascites. The incidence of portal hypertension reported for IMF ranges from 7% [6] to 17% [7].

Case report

We report a 56-year-old man with a history of splenomegaly since 1990. He underwent thorough investigation in 1993 and myelofibrosis was diagnosed on the basis of a bone marrow biopsy. The patient received long-term treatment with hydroxyurea and his grossly enlarged spleen was repeatedly irradiated (1994-10 Gy; 1995-10 Gy; 1996-5 Gy; March 1998-5 Gy). In 1998 he developed thrombocytopenia and anemia for which he required transfusions (approximately two transfusion units per week). Cyclosporin A was added because signs of autoimmune hemolysis, reticulocytosis and elevated bilirubin were seen. Subsequently, cyclophosphamide was given because a further progression of splenomegaly and leukocytosis was registered. In October 1998 the patient's splenomegaly became symptomatic, he felt a "full" abdomen. At this time his spleen had achieved a gigantic size and constituted 3/4 of his abdomen. Further irradiation with 10 Gy was carried out. Several weeks later the patient developed ascites and was hospitalized for the first episode of upper gastrointestinal bleeding. Esophageal varices were seen on endoscopy and signs of portal hypertension on abdominal ultrasound. From November 1998 to March 1999 the patient suffered six episodes of variceal bleeding treated endoscopically with variceal sclerosations. In May 1999 he was admitted to our department for the seventh episode of variceal bleeding. Grade IV varices were revealed on urgent endoscopy and the source of massive bleeding was localized in the variceal band in the distal esophagus. The overall blood loss was at least 1.5 liters. Successful sclerotisation was performed and full conservative treatment of portal hypertension was started. Physical examination revealed a remarkably poor nutritional state, marked hepatosplenomegaly and moderate ascites. Diffuse hepatopathy was confirmed on ultrasound and the tests revealed impaired liver function with poor proteosynthetic activity (see Table 1). Because of recurrent bleeding we recommended the insertion of a transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. The TIPS was created after puncture of the right portal vein branch, intraparenchymatous tract dilatation and placement of a PTFE (polytetrafluoroethylene)-coated stent graft (a large peripheral

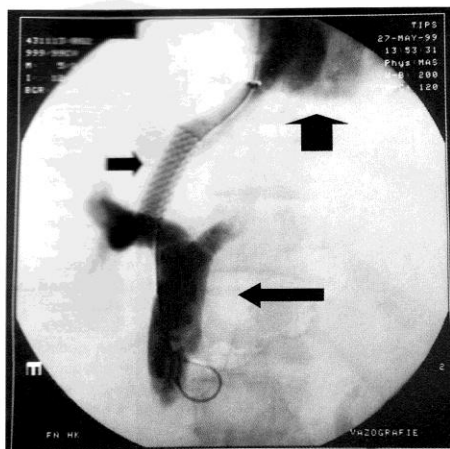


Fig. 1. Direct portography showing blood flow bypassing from the portal vein to the TIPS (transjugular intrahepatic porto-systemic shunt). The TIPS was created by implantation of a PTFE (polytetrafluoroethylene)-coated stent graft (a large peripheral stent graft, 12 × 58 mm in size, JOMED, Rangendingen, Germany) into the liver parenchyma, connecting the hepatic vein with a right branch of the portal vein. (large arrow = portal vein, small arrow = TIPS, wide arrow = right atrium)

Table 1. Laboratory values before and after implantation of TIPS (-- not available)

Laboratory values	Before TIPS	1 month post-TIPS	4 months post-TIPS
WBC ($\times 10^9/l$)	7.8	6.2	12.8
Hemoglobin (g/l)	88	83	92
Thrombocytes ($\times 10^9/l$)	46	55	66
INR	0.9	1.2	1.2
Total bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	34.9	27.4	35
Albumin (g/l)	34	35.1	37.4
Prealbumin (g/l)	0.17	0.18	0.09
Cholinesterase (μkat)	55	67	62
Total cholesterol (mmol/l)	1.82	--	1.78

stent graft, 12 × 58 mm in size, JOMED, Rangendingen, Germany). The post-TIPS porto-systemic gradient was reduced from 17 to 3 mm Hg and blood flow bypassed to the TIPS (Fig. 1). Following insertion of TIPS, the ascites started to resolve and nearly disappeared some days later. The size of the spleen was markedly reduced. One month after insertion of the TIPS, the patient was hospitalized for a brief episode of porto-systemic encephalopathy, which promptly ceased after conservative treatment. His liver function remained basically unchanged after the TIPS procedure (see table). The patient was readmitted four months after TIPS for reappearance of ascites and overall clinical deterioration. Spontaneous bacterial peritonitis was diagnosed. Antibiotic treatment improved his condition and he was discharged 14 days later. Later, however, his clinical condition slowly worsened. He developed persistent

anemia due to myelofibrosis. The patient died 6 months after TIPS following an orthostatic fall complicated by a large diffuse subcutaneous hematoma. Due to underlying overall exhaustion related to IMF, his poor nutritional state and low hepatic reserves, the protein load from the absorbing hematoma contributed to liver failure which could not be reversed.

On autopsy, the liver was found to be enlarged and fibrotised, but the TIPS was patent. Microscopically, some of the small portal vein branches were occluded by obturating thrombi at the level of periportal tracts (Fig. 2A). Figure 2B illustrates the dilated lumina of small branches of the portal vein as a morphological sign of portal hypertension. Larger portal vein branches were free of obliterative processes. The patient's bone marrow was massively hypercellular, with focal fibrotisations predominantly around bone casts.

Discussion

Portal hypertension is a well documented complication of hematological disorders including myeloproliferative and lymphoproliferative syndromes as well as conditions causing coagulopathy leading to portal and/or splenic vein thrombosis or the Budd-Chiari syndrome [4, 8]. Veno-occlusive disease is a specific complication of bone marrow transplantation, which may cause symptomatic portal hypertension [9].

Complications related to portal hypertension deserve serious consideration. Variceal bleeding is one of the most dramatic and challenging conditions. The pathogenesis of portal hypertension in hematological disorders is not always fully understood. Sinusoidal and periportal infiltration and fibrosis causing increased intrahepatic vascular resistance to portal blood flow seems to be a prominent feature in myelofibrosis [10]. In our patient the cause of portal hypertension became entirely clear only on autopsy. The small branches of the portal vein were occluded by microthrombi, causing flow obstruction and elevated portal vein pressure.

The transjugular intrahepatic porto-systemic shunt is an endovascular method by which one actually creates a side-to-side porto-caval anastomosis [11]. The tract is located intraparenchymatously in liver. TIPS may be used in patients with coagulopathy and thrombocytopenia and is, on the whole, much less invasive than shunt surgery [12]. This was true for our patient as well. The surgical approach would have been highly risky in the setting of ascites, severe splenomegaly, hepatopathy and thrombocytopenia.

TIPS is usually implanted within about two hours, with only mild analgesedation [11, 13], and offers a good possibility of portal vein decompression. The grade of decompression, i.e. the resulting porto-systemic gradient, predicts not only the alleviation of symptoms related to portal hypertension but also the rate of the most common complication of any porto-systemic shunt, namely encephalopathy. Encephalopathy occurs in about 15–30% of TIPS patients and is usually mild, responding well to conservative treatment [13, 14, 15]. In our patient the episode of encephalopathy lasted for several hours and ceased after treatment with lactulose, branched-chain amino acid solutions and a low-protein diet. Following careful prevention by means of lactulose, the encephalopathy never recurred. The patient remained free of variceal bleeding until his death six months later.

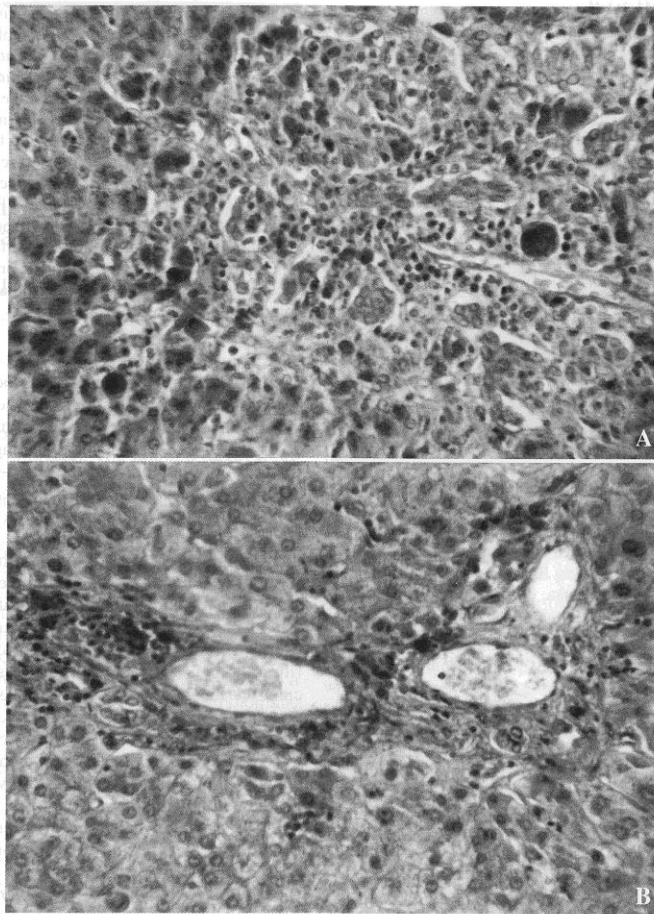


Fig. 2A, B. Postmortem liver biopsy specimens. **A** Microscopic investigation reveals the edge of a fibrotically widened portal tract with mild reactive proliferation of marginal bile ducts. Hemosiderosis can be detected in Kupfer cells, in portal tract macrophages and in periportal hepatocytes. Small portal vein branches occluded by obturating thrombi can be seen in some of the small portal tracts. **B** Fibrotic portal tract with a dilated portal vein branch. Hematoxylin eosin, 200 \times magnification

In conclusion, we would like to stress the role of TIPS in symptomatic portal hypertension. It is a straightforward solution for desperate conditions such as massive variceal bleeding, may be used in high-risk patients, and may improve the quality of life in patients with advanced-stage hematologic disorders. Nearly all hematological conditions with symptomatic portal hypertension including the Budd-Chiari syndrome, veno-occlusive disease and portal vein thrombosis are a potential indication for TIPS [15, 16, 17].

References

1. Reilly JT (1998) Pathogenesis and management of idiopathic myelofibrosis. *Bailliere's Clinical Haematology* 11: 751–767
2. Thiele J, Kvasnicka HM, Werden C, et al (1996) Idiopathic primary osteo-myelofibrosis: a clinico-pathological study on 208 patients with special emphasis on evolution of disease features, differentiation from essential thrombocytopenia and variables of prognostic impact. *Leuk Lymphoma* 22: 303–317
3. Pitcock JA, Reinhard EH, Justus BW, et al (1962) A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis. *Ann Intern Med* 57: 73
4. Garcia-Manero G, Schuster SJ, Patrick H, Martinez J (1999) Pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis secondary to myeloproliferative diseases. *Am J Hematol* 60: 130–135
5. Hung SC, Huang ML, Liu Sm, Hsu HC (1999) Massive ascites caused by peritoneal extramedullary hematopoiesis

- as the initial manifestation of myelofibrosis. *Am J Med Sci* 318: 198–200
6. Cervantes F, Pereira A, et al (1997) Idiopathic myelofibrosis: initial features, evolutive patterns and survival in a series of 106 patients. *Med Clin (Barc)* 109: 651–655
 7. Lee RB, Bithell TC, et al (1993) *Wintrobe's clinical hematology*, 9th edn. Myelofibrosis. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 2018–2033
 8. De Stefano V, Teofili L, Leone G, Michiels JJ (1997) Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Semin Thromb Hemostas* 23: 411–418
 9. Bearman SI (1995) The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Blood* 85: 3005–3020
 10. Dubois A, Dauzat M, Pignodel C, et al (1993) Portal hypertension in lymphoproliferative and myeloproliferative disorders: hemodynamic and histological correlations. *Hepatology* 17: 246–250
 11. Burroughs AK, Hons ChB, Patch D (1999) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin Liver Dis* 19: 457–473
 12. Brensing KA (1998) Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for acute variceal bleeding: an option? *Digestion* 59 [Suppl 2]: 37–40
 13. Conn HO (1993) Transjugular intrahepatic portal-systemic shunts: the state of the art. *Hepatology* 17: 148–158
 14. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK (1999) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 30: 612–622
 15. Kamath PS, McKusick (1997) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 11: 327–349
 16. Rössle M, Siegerstetter V, Huber M, Ochs A (1998) The first decade of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. *Liver* 18: 73–89
 17. Ganger DR, Klapman JB, McDonald V, et al (1999) Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 94: 603–608

Correspondence: Jan Bělohávek, M.D., Department of Internal Medicine IV, 1st School of Medicine, Charles University, Prague, U nemocnice 2, CZ-Prague 2, Czech Republic, 128 00, E-mail: jbelo@vfn.cz

(Received June 19, 2000, accepted after revision November 13, 2000)

Výživa pacientů léčených kontinuálními hemoelimačními metodami na pracovištích intenzivní péče

Polák F.

Klinika anesteziologie a resuscitace I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Při použití kontinuálních hemoelimačních metod (continuous renal replacement therapy) dochází k přímému i nepřímému ovlivnění metabolismu a nutričního stavu. Především dochází k úniku nutrientů do filtrátu. Ve významném množství se takto ztrácejí aminokyseliny, glukóza, vitaminy rozpustné ve vodě a dále některé minerály a stopové prvky. Ztráta aminokyselin se pohybuje v rozmezí 1,2–7,0 g/den. Pro bilanci glukózy během CRRT je zásadní to, jaké množství glukózy je přítomno v substitučních roztocích. Při obsahu glukózy v substitučních roztocích 100–180 mg/dl je glukózová bilance u většiny pacientů přibližně vyrovnaná. Ztráty lipidů a vitaminů rozpustných v tucích jsou zanedbatelné. V případě mikronutrientů mohou být významné především ztráty magnézia, kalcia, fosforu a vitaminů rozpustných ve vodě (hlavně B1, B6, C a kyselina listová). U některých látek dochází naopak k přesunu ze substitučních roztoků do krevního oběhu. Jedná se hlavně o laktát. Nepřímý vliv CRRT na výživu a metabolismus představují pochody způsobené vyplavením cytokinů a zánětlivých mediátorů v důsledku prvního kontaktu krve s membránou filtru. Pravděpodobně touto cestou dochází k poklesu sérové hladiny glutaminu v prvních dnech ošetřování. U většiny pacientů ošetřovaných některou z CRRT metod je proto nutné adekvátně upravit nutriční plán.

Klíčová slova: výživa, metabolismus, hemoelimační, kontinuální hemoelimační metody, CRRT, intenzivní péče, selhání ledvin.

SUMMARY

Polák F.: Therapeutic Nutrition of Patients Medically Managed by Continuous Renal Replacement Therapy at Intensive Care Units

The use of continuous renal replacement therapy (CRRT) can directly or indirectly influence patient's metabolism and nutritional status. The loss of nutrients into the filtrate is significant. It concerns aminoacids, glucose, water-soluble vitamins, some minerals and trace elements. The loss of aminoacids is about 1.2 to 7.0 g per day. The glucose balance during CRRT depends on the concentration of glucose in substitution solutions. When concentration between 80 to 180 mg/dl is used, the glucose balance in most of patients is kept. The loss of lipids and lipid-soluble vitamins is neglectable. From the micronutrients, significant becomes the loss of magnesium, calcium, phosphorus and that of water-soluble vitamins (mainly B1, B6, C and folic acid). Contrary to it, some components can cross from the substitution solution to the blood (e.g. lactate). Indirect effect of CRRT on the nutrition and metabolism represents the release of cytokines and inflammatory mediators resulting from the first contact of the blood with the filter membrane. The decrease of glutamine level in the beginning of therapy is probably a consequence of this inflammatory reaction. Nutritional plan of most of patients treated with CRRT is therefore necessary to adjust.

Key words: nutrition, metabolism, hemodialysis, continuous renal replacement therapy, CRRT, intensive care, renal failure.

Čas. Lék. čes., 2004, 143, pp. 143–147.

Kontinuální hemoelimační metody (continuous renal replacement therapy – CRRT) se staly již běžnou součástí péče o kriticky nemocné. V současnosti se dává přednost metodám veno-venózním před metodami arterio-venózními. Používá se kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH), kontinuální veno-venózní hemodialýza (CVVHD) a v poslední době hlavně jejich kombinace, tedy kontinuální veno-venózní hemodiafiltrace (CVVHDF).

Při všech těchto metodách dochází k přímému i nepřímému ovlivnění metabolismu. V prvé řadě dochází k úniku nutrientů do filtrátu (dialyzátu), k ovlivnění pH a bilance tekutin. Nepřímý vliv CRRT na výživu a metabolismus představují pochody

způsobené vyplavením cytokinů a zánětlivých mediátorů v důsledku prvního kontaktu krve s membránou filtru.

VLIVY OVLIVŇUJÍCÍ NUTRIČNÍ STAV

Aktuální stav výživy každého pacienta je dán výslednicí několika faktorů. V prvé řadě je to nutriční stav před začátkem onemocnění. Vliv samozřejmě mají i přidružená akutní či chronická onemocnění. Je-li pacient z jakékoliv indikace ošetřován některou z kontinuálních hemoelimačních metod, dochází k dalšímu zásahu do metabolismu. Tyto metody, zvláště

je-li pacient jimi ošetřován několik dní či týdnů, totiž nezanebatelným způsobem ovlivňují nutriční a metabolický stav daného pacienta.

VÝCHOZÍ NUTRIČNÍ STAV PACIENTA

Výchozí nutriční stav pacienta, tedy stav, ve kterém se nacházel pacient těsně před akutním onemocněním (trauma, operace, sepse), rozhoduje především o načasování nutriční podpory.

Je známo, že pacient přicházející na jednotku intenzivní péče (JIP) nebo na anesteziologicko-resuscitační oddělení (ARO) v dobrém nutričním stavu, nevyžaduje ihned plnou nutriční podporu. Z metabolického hlediska dbáme u těchto pacientů především na adekvátní přísun tekutin a zajištění minerálové a acidobázické rovnováhy. U dosud zdravých pacientů také není většinou nutné zahajovat CRRT hned v prvních hodinách či dnech, a proto vliv CRRT na výživu nebývá zásadnějším problémem.

Naopak u pacientů, kteří se dostávají na oddělení intenzivní péče již významněji malnutriční nebo jinak metabolicky kompromitovaní, je žádoucí zahájit vhodnou nutriční podporu co nejdříve.

PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ – AKUTNÍ

U většiny těžce nemocných pacientů hospitalizovaných na JIP či ARO nezáleží z hlediska výživy příliš na tom, co bylo základní příčinou jejich onemocnění. Dojde-li k rozvoji syndromu systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome – SIRS), ať už z infekční (sepse) nebo neinfekční příčiny, převažuje vždy katabolismus nad anabolizmem. To je dáno především toxickým vlivem cytokinů a sérových proteáz. Teprve se zlepšením celkového stavu máme šanci zvratit metabolickou bilanci ve prospěch anabolizmu. Je-li u pacienta v katabolické fázi zahájena CRRT (z renální nebo non-renální indikace), může při neadekvátním přísunu nutrientů dojít k dalšímu zhoršení metabolické bilance. Naopak vhodná nutriční podpora může tlžit důsledků katabolizmu snížit. Také v anabolické fázi onemocnění je správná úprava nutričního programu pro pacienta na CRRT podmínkou úspěšného zvládnutí nemoci.

Akutní renální selhání či nedostatečnost jiných orgánů může nutriční podporu nadále komplikovat. Díky schopnosti korekce tekutin a azotémie však CRRT umožňuje indikovat přesně takovou nutriční podporu, jakou pacient potřebuje.

PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ – CHRONICKÁ

U většiny pacientů na intenzivní péči mají na nutriční stav větší vliv onemocnění akutní (např. sepse) než onemocnění chronická. To platí přirozeně i pro pacienty vyžadující CRRT.

Z chronických onemocnění je třeba brát v úvahu především onemocnění jater (hlavně porucha syntézy, z hlediska CRRT pak intolerance laktátu), různá postižení gastrointestinálního traktu (morfológická i funkční) a diabetes mellitus (většina kriticky nemocných však má poruchu glukózového metabolismu i pokud tento problém dosud neměla).

VLIV HEMOELIMINAČNÍ LÉČBY – OBECNĚ

CRRT ovlivňuje výživu a obecně metabolismus mnoha způsoby. Z přímých vlivů jsou to především ztráty nutrientů filtra-

cí, difuzí a adsorpcí. Většina používaných filtrů propouští látky do velikosti 20 až 40 kDa. Ztrácejí se hlavně ve vodě rozpustné látky s malou molekulovou hmotností. Při konvekci (CVVH) dochází k větším ztrátám než při difuzi (CVVHD). U látek se středně velkou molekulovou hmotností je tento rozdíl výraznější než u látek s malou molekulovou hmotností. Adsorbce látek na filtrační membránu záleží mj. na materiálu filtru. Tento proces trvá jen do doby „nasytění“ filtru (většinou 6–8 hod.) a dále již nepokračuje. Na filtr adsorbují hlavně některé proteiny vč. interleukinů a dalších mediátorů.

U laktátu, glukózy a některých dalších látek naopak hrozí neadekvátní přísun. Zde je pak řešením použití substitučních (dialyzačních) roztoků bez těchto substrátů.

Nepřímý vliv na metabolismus může mít i volba koagulace (např. nebezpečí metabolické alkalózy při antikoagulaci citrátem). Samotná interakce mezi krví a membránou vyvolává malou zánětlivou reakci, která pak může mít nepříznivý vliv na proteinový metabolismus a imunokompetenci pacienta.

VLIV CRRT – ENERGIE

Akutní renální selhání bez přítomnosti sepse není spojeno se zvýšením energetického výdeje (1). V případě zahájení CRRT však dochází k zásahu do energetického metabolismu. Z důvodu nutnosti mimotělního oběhu dochází během CRRT většinou k určitým tepelným ztrátám (nezvladatelná hyperpyrexie je také jednou z non-renálních indikací CVVH). Velikost tepelných ztrát závisí především na velikosti ultrafiltrace (2). Energeticky mohou tepelné ztráty činit až 1500 kcal za den. Tyto ztráty mohou být částečně kompenzovány oxidací laktátového aniontu přítomného v substitučních roztocích (až 500 kcal/den) (3, 4). Na druhou stranu, konverze laktátu na bikarbonát v trikarbonickém cyklu naopak energii spotřebovává (5). Další energetické ztráty jsou způsobeny únikem nutrientů do ultrafiltrátu/dialyzátu. Ztráty energie vznikající během ošetřování pacienta kontinuálními hemoeliminacními metodami je vhodné vyrovnat adekvátním navýšením energetického příjmu ve výživě (cukry, tuky).

VLIV CRRT – CUKRY

Doporučená denní dávka glukózy u pacientů na intenzivní péči se pohybuje v rozmezí 2–6 g/kg/den, většinou mezi 3–4 g/kg/den (6). U pacientů s akutním selháním ledvin (ale často i u jiných kriticky nemocných pacientů) dochází ke zvýšení jaterní glukoneogeneze, zhoršení glukózové tolerance a rozvoji inzulinoresistence. Produkce glukózy v játrech navíc není účinně tlumena negativní zpětnou vazbou (7). K udržení normoglykémie je často nezbytné exogenní podávání inzulínu.

Je-li pacient ošetřován některou z kontinuálních hemoeliminacních metod, je třeba s jejím vlivem počítat. V první řadě záleží na tom, zda je glukóza (jiné cukry nepřipadají prakticky v úvahu) obsažena v substitučních (dialyzačních) roztocích. Na trhu jsou k dispozici jak roztoky zcela bez glukózy, tak roztoky s vysokým obsahem glukózy. Při použití bezcukerných roztoků dochází v závislosti na filtrovaném objemu ke ztrátám glukózy v rozmezí 40–80 g/den (4, 8, 9). Tyto ztráty, pokud nejsou hrazeny adekvátním navýšením glukózy ve výživě, vedou přirozeně k aktivaci glukoneogeneze. Glukóza je v tomto případě tvořena především z aminokyselin, což vede k další degradaci proteinů.

Naopak vysokocukerné roztoky (obsahující 1200 až 2500 mg glukózy na dl), primárně určené pro peritoneální dialýzu, vedou k excesivnímu navýšení příjmu glukózy se všemi negativními důsledky (8–10). Množství takto získané glukózy se pohybuje mezi 140 a 360 gramy na den (závisí na rychlosti průtoku dialyzátu a koncentraci glukózy v dialyzačním roztoku) (10).

Rovnováhu v glukózové bilanci zajišťují roztoky s obsahem glukózy v rozmezí 100–180 mg/dl (4).

Inzulín, jako protein o nízké molekulové hmotnosti, je odstraňován při CRRT. Dávkování inzulínu se řídí dle aktuální glykémie.

VLIV CRRT – TUKY

Tuky ani vitaminy rozpustné v tucích nejsou ve významném množství eliminovány během CRRT (7, 10). U pacientů s chronickou renální insuficiencí dochází při intermitentní dialýze (díky interakci krve s membránou filtru a aktivaci neutrofilů) ke zvýšené peroxidaci lipidů (11, 12). Je pravděpodobné, že podobné reakce probíhají i během CRRT.

VLIV CRRT – PROTEINY A AMINOKYSELINY

Stanovení potřeby a správného složení aminokyselin představuje asi nejsložitější problém při přípravě nutričního plánu pacientů na CRRT. Větší proteiny a látky navázané na proteiny (např. léky) nejsou při CRRT odstraňovány. Naopak látky s malou molekulovou hmotností, kam patří mj. aminokyseliny (molekulová hmotnost 60–220 Da), jsou pomocí CRRT odstraňovány snadno a ve významném množství. Dřívější studie uváděly denní ztráty aminokyselin v rozmezí 10 až 15 g, případně až 30 g (13). Podle novějších údajů jsou tyto ztráty nižší a pohybují se mezi 1,2 až 7,5 gramů (14, 15). Rozdíly zjištěných ztrát v různých studiích mohou být částečně způsobeny různou technikou odběru, skladování a vyšetřování vzorků. Z klinického hlediska je důležitější, že denní ztráta je závislá především na množství ultrafiltrátu (dialyzátu) (16), na koncentraci aminokyselin v plazmě (14, 17) a na volbě očisťovací metody (14, 18). Při CVVH jsou ztráty větší než při CVVHD, a to u dospělých (14) i u dětí (18). Nejvíce se ztrácejí aminokyseliny s nejvyšší koncentrací v plazmě (glutamin). Po zahájení CRRT navíc klesá hladina glutaminu více, než by odpovídalo ztrátám filtrací. Tento pokles je přechodný a s pokračováním CRRT (není-li měněn filtr) plazmatická hladina této podmíněně esenciální aminokyseliny i bez zvláštní substituce opět stoupá (15). Uvedený přechodný pokles může být způsoben aktivací stresových hormonů a cytokinů při úvodním styku krve s membránou filtru. U jiných aminokyselin tento jev nebyl pozorován. Další změnu ve složení aminokyselin u pacientů na CRRT představuje zvýšená hladina fenylalaninu (15, 16). Ta však není způsobena samotnou CRRT. Příčinou je porucha konverze fenylalaninu na tyrosin přítomná u pacientů s akutním selháním ledvin (ASL). Někteří autoři proto doporučují zvýšit množství tyrosinu ve výživě pacientů s ASL (19). Tyrosin je možno podávat enterálně i parenterálně, kvůli špatné rozpustnosti a stabilitě se však musí při parenterálním způsobu podávání aplikovat ve formě dipeptidu (19).

Denní příjem proteinů nebo aminokyselin by po zahájení CRRT měl být navýšen o 0,2 g/kg (20) a měl by se pohybovat v rozmezí 1,2 až 2,5 g/kg tělesné hmotnosti pacienta (11,

21–23). Při substituci je třeba počítat s tím, že při CRRT se do filtrátu (dialyzátu) ztrácí 4–12 % infundovaných aminokyselin (15, 16).

VLIV CRRT – VITAMINY

Mikronutrienty včetně vitaminů hrají důležitou úlohu v mnoha metabolických procesech (24). U pacientů v kritickém stavu je hladina antioxidantů a dalších mikronutrientů nižší než u zdravé populace (25, 26). Při CRRT dochází k úniku některých těchto látek do filtrátu/dialyzátu, a tak hrozí další pokles jejich sérových hladin. Odstraňovány však nejsou všechny mikronutrienty. Liposolubilní vitaminy nejsou prakticky při CRRT eliminovány. Ve vodě rozpustné vitaminy se naopak ztrácejí ve významném množství. Velikost ztrát je závislá mj. na velikosti molekuly. Vitaminy s malou molekulovou hmotností (B1, B6, C, kyselina listová) unikají více než vitaminy se středně velkou molekulou (B12). I zde platí, že při odstraňování středně velkých molekul je konvekce kvantitativně účinnější než difuze. Při CVVH a CVVHDF byly prokázány významné ztráty pyridoxal-5-fosfátu (P-5'-P, aktivní forma vitamínu B6) a kyseliny listové do filtrátu. Touto cestou se ztrácí denně 0,02 mg P-5'-P a 0,3 mg kyseliny listové. Současně dochází i k významným poklesům sérových hladin těchto vitaminů (27). Také v případě vitamínu C byly zjištěny významné ztráty do ultrafiltrátu během CVVH (528 umol, resp. 68 mg/den) (28). Signifikantní pokles sérové hladiny vitamínu C v souvislosti s CRRT však prokázán nebyl. Příjem vitaminů rozpustných ve vodě je u pacientů na CRRT vhodné navýšit, neexistují však zatím doporučení přesných dávek pro jednotlivé vitaminy.

VLIV CRRT – MINERÁLY A STOPOVÉ PRVKY

Během CRRT dochází k odstraňování důležitých minerálů a stopových prvků. Hlavní minerály (natrium, kalium, chloridy, kalcium, magnézium) jsou součástí některých substitučních, resp. dialyzačních roztoků, čímž jsou ztráty částečně kompenzovány. Přesto především přívod kalcia, magnézia a fosforu je většinou třeba navýšit. Většina kriticky nemocných pacientů s ASL má abnormální (většinou nízkou) plazmatickou hladinu těchto iontů již před zahájením CRRT. Morimatsu pozoroval, že CVVH a CVVHD tyto abnormální hladiny buď korigují pouze částečně (v případě kalcia a magnézia), nebo dokonce vedou k jejich dalšímu poklesu (v případě fosforu) (29). Klein na základě studie s mužskými traumatologickými pacienty doporučuje ve výživě pacientů na CRRT minimální množství kalcia 59,3 mmol/den (tzn. cca 2,4 g) a magnézia 20,6 mmol/den (cca 0,5 g) (30). Pokud je k antikoagulaci používán citrát, je potřeba kalcia a magnézia ještě větší. Citrát totiž tvoří komplexy s oběma těmito prvky a snižuje tak jejich volnou frakci. Fosfor ve většině substitučních roztoků není z důvodu stability přítomen, proto je třeba jeho ztráty hradit zvlášť. Většina (cca 90 %) fosforu v plazmě není vázána na bílkoviny a je tedy filtrovatelná. Pokles hladiny fosforu se spolu s poklesem hladiny chloridů a „neměřených“ aniontů (sulfáty, uráty, ketony, některé aminokyseliny) podílí na vzestupu pH během CVVH (31).

Někteří pacienti (dlouhodobě malnutriční, alkoholici apod.) trpí nedostatkem fosforu ještě před zahájením CRRT. K zajištění adekvátního přísunu tohoto prvku je tedy nezbytná monitorace jeho plazmatických hladin (32).

Množství většiny stopových prvků ve výživě pacientů na CRRT naproti tomu není pravděpodobně třeba navýšovat.

**VLIV CRRT – LAKTÁT, BIKARBONÁT,
ACETÁT**

Kvůli možnosti korekce acidózy obsahují substituční/dialyzační roztoky laktát, bikarbonát nebo acetát. V průběhu ošetření pak přestupují významná množství těchto pufovacích látek do krevního oběhu pacienta. V případě laktátu se tento přísun většinou pohybuje v rozmezí 800–1300 mmol/den (33), může však dosahovat až 2000 mmol/den (4). Denní endogenní obrát laktátu u zdravých lidí činí přitom okolo 2400 mmol. U většiny pacientů není nálož laktátu při CRRT větším problémem, ale u pacientů s poškozenou funkcí jater (snížená degradace) nebo při stavech se zvýšenou tvorbou laktátu (poruchy mikrocirkulace, hypoxie) může docházet k rozvoji či zhoršení laktátové acidózy (34, 35). Proto u těchto pacientů nejsou laktátové roztoky doporučovány (33). Ke klinicky nevýznamnému zvýšení sérové hladiny laktátu dochází při použití laktátových substitučních roztoků často i u ostatních pacientů. Během ošetření proto tolerujeme vyšší hladiny laktátu. Při vzestupu nad 4–4,5 mmol/l však již většinou přecházíme na jiný typ roztoků.

Při použití bikarbonátových substitučních (dialyzačních) roztoků tyto komplikace nehrozí. Navíc odpadá problém „zamaskování“ zvýšené produkce laktátu při eventuální hypoxii či zhoršené tkáňové perfuzi během CRRT (36). Další předností je možná nižší degradace proteinů u pacientů v sepsi (37). Tento jev však není spolehlivě prokázán. Hlavním problémem bikarbonátových roztoků je horší stabilita. Do nedávné doby nebyly na našem trhu komerčně vyráběné bikarbonátové roztoky k dispozici a bylo třeba je připravovat jednotlivě magistraliter v lékárně. V současnosti již tento problém nemáme, a tak v neprospěch bikarbonátových roztoků hovoří především vyšší cena a nutnost finálního míchání roztoků přímo na oddělení.

Acetátové substituční roztoky se používají mnohem vzácněji. Důvodem jsou především významné nežádoucí účinky (systémová vazodilatace, zhoršení kontraktility myokardu) a horší schopnost korekce acidózy (5, 34, 38, 39). Doporučit je můžeme snad jen u pacientů s hyperlaktémií a metabolickou alkalózou (4).

VLIV CRRT – ANTIKOAGULACE

Vliv antikoagulace zde zmíníme jen s ohledem na možné metabolické souvislosti. V tomto ohledu je „riziková“ především antikoagulace citrátem, protože při ní může vlivem většího přívodu aniontů docházet k rozvoji metabolické alkalózy.

ZÁVĚR

Vzhledem k tomu, že vliv CRRT na metabolismus a výživu není zanedbatelný, je vhodné u pacientů léčených kontinuálními hemoeliminacími metodami adekvátně upravit nutriční plán. Vhodné je navýšit příjem energie a substituovat ztráty nutrientů – především aminokyselin, kalcia, magnézia, fosforu a vitaminů rozpustných ve vodě. Při použití substitučních roztoků s doporučeným obsahem glukózy (100–180 mg/dl) nedochází k významnému narušení glukózové bilance. U většiny pacientů je možno používat laktátové substituční roztoky.

Zkratky

- ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení
- ASL – akutní selhání ledvin
- CRRT – kontinuální hemoeliminací metody (continuous renal replacement therapy)

- CVVH – kontinuální vevo-venózní hemofiltrace (continuous veno-venous hemofiltration)
- CVVHD – kontinuální vevo-venózní hemodialýza (continuous veno-venous hemodialysis)
- CVVHDF – kontinuální vevo-venózní hemodiafiltrace (continuous veno-venous hemodiafiltration)
- JIP – jednotka intenzivní péče
- SIRS – syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)

LITERATURA

1. Schneeweiss, B., Graninger, W., Stokenhuber, F. et al.: Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1990, 52, s. 596-601.
2. Matamis, D., Tsagourias, M., Koletos, K. et al.: Influence of continuous haemofiltration-related hypothermia on haemodynamic variables and gas exchange in septic patients. *Intensive Care Med.*, 1994, 20, s. 431-436.
3. Yagi, N., Leblanc, M., Sakai, K. et al.: Cooling effect of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 32, s. 1023-1030.
4. Druml, W.: Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. *Kidney Int.*, 1999 (Suppl. 72), s. S56-S61.
5. Veech, R. L.: The untoward effects of the anions of dialysis fluids. *Kidney Int.*, 1988, 34, s. 587-597.
6. Sobotka, L., Soeters, P. B.: Nutritional support in critically ill patients. In: Sobotka, L.: *Basics in clinical nutrition*. Prague, Galén, 2000, s. 166-172.
7. Marin, A., Hardy, G.: Practical implications of nutritional support during continuous renal replacement therapy. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2001, 4(3), s. 219-225.
8. Monaghan, R., Watters, J. M., Clancey, S. M. et al.: Uptake of glucose during continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med.*, 1993, 21, s. 1159-1163.
9. Frankenfield, D. C., Reynolds, H. N., Badellino, M. M. et al.: Glucose dynamics during continuous hemodiafiltration and total parenteral nutrition. *Intensive Care Med.*, 1995, 21, s. 1016-1022.
10. Bellomo, R., Martin, H., Parkin, G. et al.: Continuous arteriovenous hemodiafiltration in the critically ill: influence on major nutrient balances. *Intensive Care Med.*, 1991, 17, s. 399-402.
11. Druml, W.: Nutritional support in renal disease. In: Sobotka, L.: *Basics in clinical nutrition*. Prague, Galén, 2000, s. 179-186.
12. Toborek, M., Wasik, T., Drozd, M. et al.: Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Metabolism*, 1992, 41, s. 236-240.
13. Frankenfield, D. C., Reynolds, H. N.: Nutritional effect of continuous hemodiafiltration. *Nutrition*, 1995, 11, s. 388-393.
14. Mokrzycki, M. H., Kaplan, A. A.: Protein Losses in Continuous Renal Replacement Therapies. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1996, 7, s. 2259-2263.
15. Novák, I., Šrámek, V., Pittrová, H. et al.: Glutamine and Other Amino Acid Losses During Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *Artif. Organs.*, 1997, 21(5), s. 359-363.
16. Davies, S. P., Reaveley, D. A., Brown, E. A. et al.: Amino acid clearances and daily losses in patients with acute renal failure treated by continuous arteriovenous hemodialysis. *Crit. Care Med.*, 1991, 19, s. 1510-1515.
17. Davenport, A., Roberts, N. B.: Amino acid losses during continuous high-flux hemofiltration in the critically ill patient. *Crit. Care Med.*, 1989, s. 1010-1014.
18. Maxvold, N. J., Smoyer, W. E., Custer, J. R. et al.: Amino acid loss and nitrogen balance in critically ill children with acute renal failure: A prospective comparison between classic hemofiltration and hemofiltration with dialysis. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, s. 1161-1165.
19. Druml, W., Roth, E., Lenz, K. et al.: Phenylalanine and tyrosine metabolism in renal failure: dipeptides as tyrosine source. *Kidney Int.*, 1989 (Suppl 27), s. S282-S286.
20. Druml, W.: Nutritional support in acute renal failure. In: Mitch, W. E., Klahr, S.: *Nutrition and the Kidney*. Boston, Little Brown, 1998, s. 314-345.
21. Bellomo, R.: How to feed patients with renal dysfunction. *Blood Purif.*, 2002, 20(3), s. 296-303.
22. Bellomo, R., Tan, H. K., Bhonagiri, S. et al.: High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance. *Int. J. Artif. Organs.*, 2002, 25(4), s. 261-268.
23. Scheinkestel, C. D., Adams, F., Mahony, L. et al.: Impact of increasing parenteral protein loads on amino-acid levels and balance in critically-ill anuric patients on continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nutrition*, 2003, 19(9), s. 733-740.

24. Demling, R. H., DeBasse, M. A.: Micronutrients in critical illness. *Crit. Care Clin.*, 1995, 11(3), s. 651-673.
25. Goode, H. F., Cowley, H. C., Walker, B. E. et al.: Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit. Care Med.*, 1995, 23, s. 646-651.
26. Schorah, C. J., Downing, C., Piripitsi, A. et al.: Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1996, 63, s. 760-765.
27. Fortin, M. C., Amyot, S. L., Geadah, D. et al.: Serum concentrations and clearances of folic acid and pyridoxal-5'-phosphate during venovenous continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.*, 1999, 25, s. 594-598.
28. Story, D. A., Ronco, C., Bellomo, R.: Trace element and vitamin concentrations and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, s. 220-223.
29. Morimatsu, H., Uchino, S., Bellomo, R. et al.: Continuous veno-venous hemodiafiltration or hemofiltration: impact on calcium, phosphate and magnesium concentrations. *Int. J. Artif. Organs*, 2002, 25(6), s. 512-519.
30. Klein, C. J., Moser-Veillon, P. B., Schweitzer, A. et al.: Magnesium, Calcium, Zinc and Nitrogen Loss in Trauma Patients During Continuous Renal Replacement Therapy. *J. Parent Ent. Nutr.*, 2002, 26, s. 77-93.
31. Rocktäschel, J., Morimatsu, H., Uchino, S. et al.: Impact of continuous veno-venous hemofiltration on acid-base balance. *Int. J. Artif. Organs*, 2003, 26, s. 19-25.
32. Locatelli, F., Pontoriero, G., Di Filippo, S.: Elektrolyte disorders and substitution fluid in continuous renal replacement therapy. *Kidney Int.*, 1998 (Suppl. 66), s. S151-S155.
33. Kierdorf, H. P., Leue, C., Arns, S.: Lactate- or bicarbonate-buffered solutions in continuous extracorporeal renal replacement therapies. *Kidney Int.*, 1999 (Suppl. 72), s. S32-S36.
34. Davenport, A., Will, E. J., Davison, A. M.: The effect of lactate-buffered solutions on the acid-base status of patients with renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1989, 4(9), s. 800-804.
35. Davenport, A., Will, E. J., Davison, A. M.: Hyperlactataemia and metabolic acidosis during haemofiltration using lactate-buffered fluids. *Nephron.*, 1991, 59(3), s. 461-465.
36. Davenport, A.: Dialysate and substitution fluids for patients treated by continuous forms of renal replacement therapy. *Contrib. Nephrol.*, 2001, 132, s. 313-322.
37. Kierdorf, H. P., Leue, C., Heintz, B. et al.: Continuous venovenous hemofiltration in acute renal failure: is a bicarbonate- or lactate-buffered substitution better. *Contrib. Nephrol.*, 1995, 116, s. 38-47.
38. Morgera, S., Heering, P., Szentandrási, T. et al.: Comparison of lactate- versus acetate-based hemofiltration replacement fluid in patients with acute renal failure. *Renal. Fail.*, 1997, 19, s. 155-164.
39. Heering, P., Ivens, K., Thumer, O. et al.: The use of different buffers during continuous hemofiltration in critically ill patients with acute renal failure. *Intensive Care Med.*, 1999, 25(11), s. 1244-1251.

MUDr. Ferdinand Polák
 Klinika anesteziologie a resuscitace 1. LF UK a VFN
 128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
 fax: 224 962 118
 e-mail: ferdinand.polak@atlas.cz

KOMENTÁŘ

Výživa pacientů léčených kontinuálními hemoeliminacími metodami na pracovištích intenzivní péče

Přehledný článek dr. Poláka zpracovává aktuální problematiku nutriční podpory v intenzivní péči u pacientů, kteří jsou ošetřováni pomocí kontinuálních hemoeliminacími metod (CRRT). Tyto techniky se již staly rutinní součástí péče o kriticky nemocné pacienty a nabízejí ve srovnání s klasickým hemodialyzačním ošetřením řadu výhod. Za zmínku stojí zlepšení hemodynamické stability, možnost neomezeného přísunu nutričních substrátů, optimalizace vodní a elektrolytové bilance a plynulá eliminace odpadních metabolitů bez výkyvů v jejich hladinách. Na druhé straně je ovšem delší expozice krve umělým materiálům a neselektivní ztráty nebo naopak nekontrolovaný přísun substrátů příčinou klinicky významných problémů těchto metod. Biokompatibilita má za následek aktivaci zánětlivé odpovědi, která podstatně ovlivňuje metabolismus bílkovin a imunitní funkce organismu. Autor se ve svém článku podrobně zabývá vlivy CRRT na metabolismus a výživu pacientů v intenzivní péči a uvádí i řadu praktických doporučení na omezení nežádoucích účinků této terapie.

V souvislosti s článkem se nabízí několik doplnění. Tepelné ztráty u CRRT nejsou významné pouze z hlediska energetické bilance, ale díky zhoršené schopnosti termoregulace především v prvních dnech léčby jsou příčinou hypotermie až u 50 % (1) kriticky nemocných pacientů. Metabolické důsledky hypotermie nejsou u této populace s výjimkou terapeutické hypotermie u kraniotraumat, u stavů bezprostředně po KPCR a kardiocirurgických výkonů na mimotělním oběhu blíž prozkoumány, a proto bychom se měli delší hypotermie spíše vyvarovat. Podle naší zkušenosti nemusí ani ohřívání hemofitračních roztoků zabránit rozvoji hypotermie. Především u sledovaných pacientů je v některých případech třeba použít přídatné ohřívání návratové linky mimotělního oběhu.

Celkové ztráty aminokyselin především u vysokobjemové hemofiltrace (3–5 l/hod.) zřejmě dosahují i desítky gramů za 24 hod. Proto denní dávky aminokyselin pro pacienty na CRRT by se těchto případech měly pohybovat v horní části doporučeného rozmezí nad 2 g/kg tělesné hmotnosti. Hladiny některých aminokyselin např. glutaminu se v průběhu CRRT významně snižují (2, 3). Snižené hladiny glutaminu jsou u kriticky nemocných spojeny s vyšší mortalitou. Z praktických důvodů je procentuální složení aminokyselin v komerčních roztocích především u glutaminu, ale i dalších v porovnání s plazmou významně sníženo. Jednou z možností navýšení přívodu glutaminu je jeho podávání parenterální cestou nejčastěji ve formě dipeptidu s alaninem v dávkování 0,3–0,5 g/kg tělesné hmotnosti čistého glutaminu. Klinický význam substituce glutaminu a jeho dávkování u kriticky nemocných zůstává předmětem intenzivního výzkumu (4).

Oxidativní stres a poškození antioxidantní kapacity organismu se považuje za jeden z patofyziologických mechanismů, který má význam u kriticky nemocných. CRRT přispívá ke zvýšení oxidační zátěže pravděpodobně aktivací systémové zánětlivé odpovědi při styku krve s membránou filtru. Zároveň způsobuje ztráty ve vodě rozpustných antioxidantů především vitamínu C. Důsledkem jsou celkové snížené hladiny antioxidantů např. α - tokoferolu, β -karotenu a selenu (5, 6). Substituce těchto antioxidantních systémů by mohla příznivě ovlivnit schopnosti organismu vyrovnat se se zvýšenou oxidační zátěží v průběhu CRRT, nicméně literární zkušenosti zatím chybí.

LITERATURA

1. Yagi, N., Leblanc, M., Sakai, K. et al.: Cooling effect of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 32, s. 1023-1030.
2. Kuhlmann, M. K., Kohler, H.: Strategies for the use of amino acids. *Catabolism and retention. Anaesthesist.*, 2000, 49, s. 353-358.
3. Novák, I., Sránek, V., Pittrová H. et al.: Glutamine and other amino acid losses during continuous venovenous hemodiafiltration. *Artif. Organs.*, 1997, 21, s. 359-363.
4. Novák, F., Heyland, D. K., Avenell, A. et al.: Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, s. 2022-2029.
5. Metnitz, G. H., Fischer, M., Bartens, C. et al.: Impact of acute renal failure on antioxidant status in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2000, 44, s. 236-240.
6. Galli, F., Ronco, C.: Oxidant stress in hemodialysis. *Nephron.*, 2000, 84, s.1-5.

MUDr. František Novák
 JIP – IV. interní klinika I. LF UK a VFN
 128 02 Praha 2, U Nemocnice 2
 fax: 224 922 435
 e-mail: fnova@lf1.cuni.cz

Od dialýzy ke kontinuálním metodám

Kontinuální eliminační metody se stávají v současné době nedílnou součástí péče o kriticky nemocné. Uvedené metody (CVVH, CVVHD, CVVHDF) jsou stále více rozpracovávány a znalosti o jejich efektu se posouvají na metabolickou či mediátorovou úroveň. Dr. Polák ve svém článku velmi přehledně zdůraznil především metabolický dopad kontinuálních eliminačních metod a možnosti nutriční intervence během jejich využití.

Podstatný je jistě vliv na metabolismus aminokyselin. Tento vliv je velmi dobře v článku dr. Poláka rozpracován, za vhodné však považuji zdůraznit i možnost ztrát cysteinu, který se v kritickém stavu stává aminokyselinou, která je limitující pro tvorbu glutationu. Vedle nutnosti podávat dipeptid tyrosinu tak vyvstává i potřeba podání dostatečného množství cysteinu. Cystein je však ve svém vlastnostem přítomen pouze v několika aminokyselinových roztocích (např. řada Neonutrin). Bohužel většina roztoků, které jsou pro intenzivní péči připraveny, cystein neobsahuje. Kromě glutamátu (nebo glutaminu) je tedy třeba myslet během kontinuálních eliminačních metod i na cystein.

Změny minerálního metabolismu jsou dalším problémem, který je spojen s kontinuálními eliminačními metodami. Jde nejen o to, že nemocný ztrácí kalcium (který je ostatně i součástí velkého množství roztoků určených ke kontinuálním metodám), ale důležitá je zejména ztráta fosforu, který není v běžných roztocích pro CVVHD obsažen. Výjimku tvoří originální český bikarbonátový systém – Medisol Bi0 nebo Medisol Bi4. Tento systém obsahuje elektrolyty (kromě draslíku v Medisolu Bi0) ve fyziologických koncentracích, čímž zajistí nemocnému jejich stabilní koncentrace a lékaře nenutí ke zbytečně častým kontrolám mineralogramu a podávání fosfátů ve zvláštní infuzi.

Uvedený roztok pro kontinuální eliminační metody rovněž zabrání v podávání vysokých dávek laktátu (podle článku dr. Poláka může tato dávka činit 2000 mmol/den, což odpovídá 180 g kyseliny mléčné). Další výhodou českého originálního systému je i to, že bikarbonát je přidáván k finálnímu roztoku těsně před jeho použitím. To zajistí nejen dobrou stabilitu vyváženého roztoku, ale i jeho využití při antikoagulační pomoci citrátu. Citrátová antikoagulace je totiž riziková mj. i vzhledem k možnosti vzniku těžké metabolické alkalózy. Podle zkušeností dr. Maňáka a spolupracovníků z Kliniky gerontologické a metabolické FN v Hradci Králové bylo možno právě s použitím Medisolu Bi0 bez přidaného bikarbonátu metabolickou alkalózu do značné míry korigovat.

Je radostné zjištění, že kontinuální eliminační metody našly široké uplatnění v našich nemocnicích, a to především na našich jednotkách intenzivní péče. Je příjemné listovat fundovaným článkem dr. Poláka, který má s eliminačními metodami již značné zkušenosti. Neméně potěšující je však i skutečnost, že byl českými výrobci vyvinut originální bikarbonátový systém určený pro kontinuální eliminační metody.

prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.
 Klinika gerontologická a metabolická FN
 500 05 Hradec Králové
 fax.: 495 832 001
 e-mail: pustik@lfhk.cuni.cz

Odvykání od umělé plicní ventilace

Polák F., Bělohlávek J., Hrubý M., Novák F.

IV. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice, Praha, přednosta doc. MUDr. Aleš Žák, CSc.

Souhrn

Odvykání od umělé plicní ventilace je u většiny pacientů nekomplikované, u některých je však tento proces velmi složitý a dlouhodobý. Tito pacienti jsou označováni jako obtížně odvyknelí. Vhodná strategie odvykání a správné načasování extubace či dekannulace je důležité nejen z hlediska zdravotního stavu pacienta, ale i z hlediska nákladů na péči. Při určování pacientů vhodných k zahájení odvykání je vhodné používat předpovědní ukazatele úspěšnosti, nejpraktičtější se zdají být Tobin-Yangův index a poměr PaO_2/FiO_2 . Na základě dostupných informací se zdá, že tlaková podpora a odvykání pomocí Ayrova T je efektivnější než odvykání v režimu SIMV. Nadějně se v procesu odvykání jeví použití neinvazivní ventilace, ale tento prospěch není zatím jednoznačně prokázán. Používání odvykacích protokolů zkracuje dobu odvykání od umělé plicní ventilace. Autoři v článku shrnují nejnovější poznatky o problematice odvykání včetně uvedení nejčastěji používaných odvykacích ventilačních režimů a předpovědních ukazatelů úspěšnosti odvykání.

Klíčová slova: Umělá plicní ventilace - Odvykání - Intenzivní péče

Summary: Polák F., Bělohlávek J., Hrubý M., Novák F.: Weaning from Mechanical Ventilation

Weaning from mechanical ventilation is not complicated in the majority of patients, in some, however, this process is very complicated and lengthy. These patients are described as difficult to wean. A suitable weaning strategy and properly timed extubation or decannulation is important not only from the aspect of the patient's health status but also with regard to costs of care. When selecting patients suitable for weaning it is useful to use prognostic indicators of success. The Tobin-Yang index and ratio PaO_2/FiO_2 seem to be most useful. Based on available information it seems that the pressure support and weaning by means of T-piece is more effective than weaning using the SIMV regime. Promising seems the use of non-invasive ventilation but this was not proved unequivocally so far. The use of weaning protocols reduces the weaning period from mechanical ventilation. The authors summarize most recent findings on the weaning problem incl. the most frequently used ventilation regimes and prognostic indicators of successful weaning.

Key words: Mechanical ventilation - Weaning - Intensive care - Critical care

Vnitř. Lék., 47, 2001, No. 9, p. 613 - 620

O.

Motto:

„Připojit pacienta na ventilátor je podstatně jednodušší, než ho odpojit.“

Úvod

I na interních jednotkách intenzivní péče (JIP) se stává běžnou péče o pacienty s respiračním selháním a nutností umělé plicní ventilace (UPV). Proto by měl lékař pracující na interní JIP dobře znát výhody a nevýhody jednotlivých ventilačních režimů včetně techniky odvykání.

UPV je používána v léčbě respiračního selhání ve větší míře od 60. let našeho století. Od té doby se vyvíjejí indikace i režimy UPV. Co se nezměnilo, je nutnost po zvládnutí respiračního selhání odvyknout pacienta od ventilační podpory a umožnit mu pokud možno normální životní režim bez ventiláto-

ru. Vzhledem ke komplikacím UPV [barotrauma, slabost dýchacích svalů, poškození trachey, toxicita kyslíku, ventilátorová pneumonie (20) atd.] je žádoucí odpojit pacienta od ventilátoru co nejdříve, jakmile to jeho zdravotní stav umožní.

Přesná, všeobecně uznávaná definice odvykání neboli „weaningu“ neexistuje. Obecně je možno weaning definovat jako „proces postupného snižování ventilační podpory“ (27). Problémem při stanovování jakékoliv definice weaningu je obtížnost stanovení „okamžiku zahájení“. Při dnešních možnostech ventilace moderními ventilačními režimy se totiž stírá rozdíl mezi léčebnými a odvykacími režimy UPV.

Vysvětlení pojmů

Daily Screen (DS) - denní skórování pacienta; používá se k určení schopnosti pacienta zahájit weaning.

Práce byla přednesena 26. května 2000 na XIX. Dnech mladých internistů, Martin, Slovenská republika

Spontaneous Breathing Trial (SBT) - test spontánního dýchání podle Elyho (4); ukazuje na schopnost pacienta samostatně dýchat, pomáhá při rozhodování o únosnosti extubace.

Weaning Failure (WF) - neúspěšné odvyknutí, selhání weaningu; někdy je za WF považováno nesplnění testu spontánního dýchání, někdy nemožnost odpojení pacienta od ventilátoru do 2 týdnů (8), resp. 3 týdnů (1), někdy nutnost reintubace do určité doby po extubaci (nejčastěji 48 hod.) (1, 8, 30).

Weaning Success (WS) - úspěšné odvyknutí, opak weaning failure.

Extubation Failure (EF) - neúspěšná extubace resp. nutnost reintubace do určité doby po extubaci, např. 24 hod. (18). Tento termín se však většinou nepoužívá a odvykání a extubace se bere jako jeden celek.

Extubation Success (ES) - úspěšná extubace, opak extubation failure.

Difficult to Wean Patient - těžce odvykavatel pacient; pacient, který nesplní SBT nebo podobný test spontánního dýchání.

Zahájení weaningu

Vzhledem k uvedeným obtížím se samotnou definicí weaningu je pochopitelně nemožné stanovit jednoznačně doporučitelné podmínky zahájení weaningu. Nicméně v okamžiku zahájení procesu odvykání by měla být odstraněna příčina, která vedla k zahájení UPV, nebo by stav pacienta měl být výrazně zlepšen (1, 8, 18, 30). Pacient by měl být hemodynamicky stabilní (21), bez kontinuální

ho podávání sedativ a vazoaktivních látek (1, 4, 8), neměl by být výrazně anemický (1, 8, 18, 30) ani febrilní (1, 8, 18, 21, 30). Respirační a ventilační funkce, hodnocené nejčastěji saturací periferní krve kyslíkem (10, 21, 30), Tobin-Yangovým indexem (4, 10) a poměrem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (4, 8), by měly být uspokojivé. Souhrnné jsou podmínky zahájení weaningu uvedeny v tabulce 1.

Ely některé z uvedených podmínek zahrnul do tzv. Daily Screen (4), při kterém je sestrou či respiračním terapeutem každé ráno zaznamenána hladina PEEP (Positive End Expiratory Pressure; pozitivní přetlak na konci výdechu), změřen a spočítán poměr $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a Tobin-Yangův index (f/Vt ; f = minutová dechová frekvence; Vt = dechový objem v litrech). Ke splnění DS musí být splněno všech 5 následujících podmínek:

1. $\text{PEEP} \leq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$,
2. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 200$ (při měření PaO_2 v mm Hg), resp. ≥ 26 (při měření PaO_2 v kPa),
3. $f/\text{Vt} \leq 105$,
4. zachovaný kašlací reflex (reakce na odsávání),
5. nepřítomnost kontinuálního tlumení a podávání vazopresorů (toleruje se intermitentní podávání sedativ a dopamin v dávce do $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Splnění DS je nejen známkou schopnosti pacienta zahájit weaning, ale je i nezávislým předpokladem ukazatelem úspěšné extubace (5).

Je třeba poznamenat, že na naší JIP u některých těžce odvykavatelých pacientů netrváme striktně na podmínkách uvedených v tabulce 1.

Při nadměrné agitovanosti pacienta zahajujeme odvykání i při kontinuálním podávání malé dávky analgosedací směsi. Rovněž malé dávky katecholaminů včetně noradrenalinu nepovažujeme za překážku k zahájení odvykání, a to i u kardiologických pacientů.

Odvykávací strategie

Samotné odvykání je většinou zahajováno testem spontánní ventilace. Při SBT podle Elyho (4) pacient dýchá 2 hodiny přes Ayrovo T a během této doby je měřena dechová frekvence (f), saturace krve kyslíkem (satO_2), tepová frekvence (TF), systolický tlak krve (sTK) a hodnotí se subjektivní pocity pacienta. Ke splnění SBT musí být splněna všechna tato kritéria: $f < 35/\text{min}$, $\text{satO}_2 \geq 90\%$, $\text{sTK} \leq 180 \text{ a } \geq 90 \text{ mm Hg}$, $\text{TF} \leq 140/\text{min}$, TF nesmí stoupnout ani klesnout o více než 20 %, nesmí být přítomna nadměrná úzkost pacienta. Zdá se, že stejnou výpovědní hodnotu má test i ve zkrácené verzi, kdy trvá pouze 30 minut (7).

Tab. 1. Podmínky zahájení weaningu

Kritérium	Přísnější hranice	Méně přísná hranice
1. Odstranění příčiny respirační insuficience nebo alespoň výrazné zlepšení stavu		
2. Nepřítomnost kontinuálního podávání vazoaktivních látek a sedativ		
3. Hemodynamická stabilita		
4. Normální mineralogram		
5. Nepřítomnost anémie	$\text{Hb} > 100 \text{ g/l}$	$\text{Hb} > 80 \text{ g/l}$
6. Nepřítomnost horečky	$\text{TT} < 37^\circ\text{C}$	$\text{TT} < 38,5^\circ\text{C}$
7. Poměr $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	> 200	> 200
8. Tobin-Yangův index (f/Vt)	< 105	< 105
9. SatO_2 při $\text{FiO}_2 \leq 0,4$ a PEEP 5 cm H_2O	$> 90\%$	$> 88\%$
10. PaO_2 při $\text{FiO}_2 \leq 0,4$ a PEEP 5 cm H_2O	$\geq 60 \text{ mm Hg}$	$\geq 60 \text{ mm Hg}$
11. Maximální inspirační (pod)tlak	$< 25 \text{ cm H}_2\text{O}$	$< 25 \text{ cm H}_2\text{O}$
12. Minutová ventilace	$\leq 10 \text{ l/min}$	$\leq 10 \text{ l/min}$
13. Vitální kapacita	$\geq 10 \text{ ml/kg}$	$\geq 10 \text{ ml/kg}$
14. Dechová frekvence	$\leq 35 \text{ dechů/min}$	$\leq 35 \text{ dechů/min}$

Vysvětlivky:

Hb - hodnota hemoglobinu;

TT - tělesná teplota;

PaO_2 - parciální tlak kyslíku v arteriální krvi (v mm Hg);

FiO_2 - frakce inspirovaného kyslíku;

f - minutová dechová frekvence;

Vt - dechový objem (v litrech);

SatO_2 - saturace krve kyslíkem;

PEEP - Positive End Expiratory Pressure (pozitivní přetlak na konci výdechu)

Jestliže pacient splní SBT (případně podobný test spontánního dýchání), je možno přistoupit k extubaci. Tento postup je běžný u krátkodobě ventilovaných pacientů, u kterých je nízké riziko reintubace (2, 31). U pacientů dlouhodobě ventilovaných je i po úspěšném splnění dvouhodinového SBT potřeba vhodnost extubace (dekanylace) důkladně zvážit. A to především s ohledem na možnou pozdější únavu pacienta a s tím spojené riziko nutnosti reintubace. U takových pacientů většinou ponecháváme zajištění dýchacích cest delší dobu (24 - 48 hod.) a teprve potom přistupujeme k extubaci (dekanylaci).

V případě selhání pacienta při testu spontánního dýchání weaning přerušujeme a připojujeme pacienta zpět na řízenou ventilaci. Tito pacienti bývají označováni jako těžce odvyknelí a vyžadují složitější techniku odvykání. Nejběžnějšími odvykacími režimy jsou potom u těchto pacientů SIMV, tlaková podpora a odvykání pomocí Ayrova T. Zvláště v posledních letech jsou zkoumány i další odvykací režimy.

Test spontánního dýchání neprovádíme u pacientů, u kterých již předem předpokládáme komplikovanější odvykání, tedy především u dlouhodobě ventilovaných. U takových pacientů postupujeme při weaningu stejně jako u pacientů, kteří nesplnili test spontánního dýchání.

SIMV (Synchronised Intermittent Mandatory Ventilation, synchronizovaná zástupová ventilace) - tento režim je využíván jak při terapii respiračního selhání, tak při weaningu. Při odvykání postupujeme tak, že v okamžiku, kdy se rozhodneme zahájit weaning, snížíme počet povinných dechů na 1/2 oproti řízené ventilaci (RV), přičemž ostatní parametry (FiO₂, PEEP atd.) neměníme. Pokud je pacient ventilačně stabilní a nedojde ke zhoršení klinického ani laboratorního stavu, snižujeme postupně počet povinných dechů, většinou alespoň 2krát denně o 2 - 4 dechy/min. (31). V případě známek respirační tísně počet povinných dechů opět zvýšíme. V noci necháváme pacienty většinou odpočinout na řízené ventilaci. Tento způsob odvykání je účinný, ale v porovnání s PS a T-piece je nejméně efektivní (1, 2, 8).

Pressure Support (PS, tlaková podpora, inspirační asistence) - tento způsob weaningu je možno použít pouze u pacientů, kteří mají dostatečnou vlastní dechovou aktivitu. Odvykání zahajujeme tím, že nastavíme takovou tlakovou podporu, aby pacient dostatečně ventiloval při dechové frekvenci 20 - 30/min. Postupně tlakovou podporu snižujeme, zpravidla o 2 - 4 cm H₂O minimálně 2krát denně (31). Při známkách respirační tísně tlakovou podporu opět zvýšíme. V noci pacienta necháváme odpočinout na řízené ventilaci, SIMV nebo na zvýšené tlakové podpoře. K extubaci přistupujeme většinou tehdy, pokud je pacient ventilačně suficientní při celkové podpoře 7 - 8 cm H₂O. Tato podpora v podstatě vyrovnává odpor endotracheální kanyly (ETK) a ventilačního okruhu. Tento odvykací režim má oproti SIMV a T-piece nejmenší riziko potřeby následné reintubace (1). Podle některých stu-

dií je i neefektivnější (1). Kombinace PS s SIMV nezkracuje dobu weaningu v porovnání se samotnou PS (6).

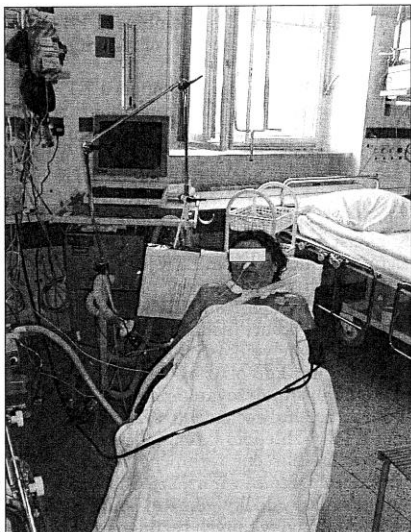
Novou možnost eliminace odporu ETK nabízí režim „Automatic Tube Compensation“ (ATC) (9, 29). Vychází z poznatku, že konstantní velikost inspirační tlakové podpory při klasickém režimu PS nekompensuje adekvátně odpor ETK během celé doby inspiria, protože velikost tohoto odporu se v průběhu inspiria (ale i expiria) mění. Odpor ETK závisí na vlastnostech ETK a na průtoku vzduchu. Zatímco velikost ETK je samozřejmě stále stejná, rychlost (a i směr) průtoku se během dechového cyklu mění. Na začátku inspiria je průtok největší, ke konci inspiria postupně klesá. Při výdechu se kromě velikosti mění navíc i směr průtoku. Adekvátní kompenzace odporu ETK se snahou o konstantní udržování endotracheálního tlaku během celého dechového cyklu je podstatou režimu ATC. Vzhledem k tomu, že ideální způsob ATC vyžaduje náročné technické zázemí, používá se v praxi tento režim v mírně zjednodušeném provedení. První výsledky ukazují snížení dechové práce pacientů odvykacích režimem ATC v porovnání s běžnou inspirační tlakovou podporou (9, 11).

Dalším režimem snižujícím přídatnou dechovou práci (dechová práce nutná k překonání odporu ventilačního okruhu vč. ETK) je „**proporcionální asistovaná ventilace**“ (Proportional Assist Ventilation, PAV). Při PAV je tlaková podpora upravována aktuálně dle pacientova ventilačního úsilí. Neřeší však problém změn odporu ETK během jednoho dechového cyklu, a proto je výhodné tento režim kombinovat s režimem ATC (16). Kvalitní posouzení přínosu ATC a PAV vyžaduje další studie.

T-piece (Ayrovo T, T-spojka) - v případě weaningu pomocí T-piece je pacient nejprve odtlumen a poté odpojen od řízené ventilace a připojen pomocí Ayrova T k nebulizátoru. Dýchá tak proudící zvlhčený a zpravidla též oteplený a okysličený vzduch. Minutový průtok vzduchu nebulizátorem resp. Ayrovým T by měl být alespoň 2,5krát větší, než je minutová ventilace nemocného a odvodné rameno Ayrova T musí mít objem nejméně jedné třetiny dechového objemu nemocného, aby bylo zabráněno vdechování okolního vzduchu (obr. 1.). V momentě respirační tísně pacienta připojíme zpět na řízenou ventilaci. Existují 2 varianty tohoto režimu:

1. pacienta připojujeme na T-piece pouze 1krát denně,
2. pacienta připojujeme na T-piece intermitentně několikrát denně s tím, že mezi jednotlivými epizodami T-piece nastavujeme minimálně na 1 hodinu odpočinkový režim (většinou RV). Obě tyto varianty jsou stejně efektivní (7).

Pokud pacient po 2 hodinách na T-piece nejvíe klinické známky respirační tísně, změříme Tobin-Yangův index, krevní tlak, tepovou frekvenci a saturaci krve kyslíkem. V případě, že pacient splní výše uvedená kritéria Spontaneous Breathing Trial (SBT), je možno přistoupit k extubaci.



Obr. 1. Weaning pomocí T-piece

Již bylo uvedeno, že tento postup, tedy extubace (dekanylace) po splnění SBT, není většinou možno aplikovat u dlouhodobě ventilovaných pacientů, kdy únava dýchacích svalů hraje v procesu odvykání často zásadní roli a kdy je pacient po 2 hodinách spontánní ventilace pomocí T-piece sice „v pořádku“, ale po delší době si ventilační podporu opět vyžádá. V těchto případech je nutno epizody ventilace pomocí T-piece postupně prodlužovat až na 24 případně 48 hod. a až poté, při dobré toleranci, pacienta dekanylovat.

Podle Estebanovy skupiny (8) vede weaning pomocí T-piece nejrychleji k extubaci pacienta v porovnání s PS a SIMV.

Neinvazivní ventilace - využití neinvazivního způsobu ventilační podpory je zkoumáno především v poslední době, a to hlavně u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) (10, 21, 22). Zdá se, že neinvazivní ventilace (Non-Invasive Positive Pressure Ventilation, NIPPV) má u těchto pacientů význam především v možnosti vyhnout se intubaci a tím pádem invazivní ventilaci s endotracheální intubací. Podle metaanalýzy z roku 1997 (13) však NIPPV nejenže snižuje potřebu endotracheální intubace, ale zlepšuje i přežívání. Tento příznivý efekt je ale zjevný pouze u pacientů s akutním respiračním selháním, jehož příčinou je exacerbace CHOPN. Význam NIPPV u akutního respiračního selhání z jiných příčin nebyl potvrzen. Při samotném odvykání od ventilátoru není efekt NIPPV zatím jednoznačně prokázán. A to i přesto, že bylo v poslední době publikováno několik studií naznačujících příznivý vliv NIPPV v této oblasti. Podle Giraulta (10) umožňuje neinvazivní ventilace časnější extubaci, ale nesnižuje

celkovou dobu ventilační podpory u pacientů s CHOPN. Snižuje však množství komplikací spojených s invazivní ventilací. Podle jiné studie (21) zkracuje NIPPV délku trvání weaningu i dobu pobytu na JIP a snižuje dokonce 60ti denní mortalitu. NIPPV vyžaduje dobrou spolupráci pacienta. Je možno použít celoobličejovou nebo nosní masku, přičemž efekt ventilace je u obou způsobů srovnatelný. Nosní maska bývá pacienty lépe tolerována (22). Mezi nežádoucí účinky NIPPV patří především distenze žaludku, podráždění kůže a zhoršená kvalita spánku.

BiLevel - přesné možnosti využití tohoto moderního ventilačního režimu i při weaningu nejsou zatím zcela prozkoumány. BiLevel, jehož principem je ventilace na dvou hladinách PEEP, je zatím využíván především jako „terapeutický“ režim (24, 28). Jeho největší předností je skutečnost, že pacient se může spontánně nadechnout kdykoliv během dechového cyklu ventilátoru. To umožňuje například snížit dávky tlumení a relaxace pacienta a tím zvýšit šanci na úspěšný weaning. Existují dvě základní varianty tohoto režimu:

1. BiPAP (Biphasic Positive Airway Pressure), kdy stanovíme poměr doby trvání „horního“ a „dolního“ PEEP, tzv. $T_H:T_L$ (time high to time low ratio);
2. APRV (Airway Pressure Release Ventilation), kdy pacient ventiluje po většinu času na „horním“ PEEP a pouze několikrát za minutu (dle nastavení na ventilátoru) dojde k rychlému poklesu tlaku na hodnotu „dolního“ PEEP a v zápětí k návratu na „horní“ PEEP.

Extubace (dekanylace)

Rozhodnutí o extubaci, případně dekanylaci, případně většinou lékaři. A to buď na základě aktuálního zhodnocení stavu pacienta, a nebo tak, že určí předem podmínky extubace (to v případě odvykání dle protokolu - viz níže). Často jsou používána pomocná kritéria umožňující předpovědět úspěšnost extubace (SBT, Tobin-Yangův index apod.). Správnost načasování extubace (dekanylace) je možno zpětně hodnotit podle případné nutnosti reintubace. Četnost reintubace (reintubation rate, RR) se podle literatury pohybuje mezi 4 - 17 % (30). Jaká je „správná“ četnost reintubace, je těžko rozhodnout. Příliš nízký RR svědčí o tom, že pacienti jsou ponecháváni na ventilátoru pravděpodobně déle než by bylo třeba a tudíž vzniká větší riziko „ventilátorových“ komplikací. Příliš vysoký RR naproti tomu poukazuje na předčasnost extubace. Přitom každá (re)intubace jako výkon má samozřejmě také svá rizika. U pacientů s tracheostomickou kanylou (TSK) existuje reálné riziko uzavření otvoru po kanylě a s tím spojených problémů se znovu zavedením TSK. Proto u rizikových pacientů přechodně zavádíme kovovou kanylou bez balónku, kterou ponecháváme dle potřeby i několik dní. Až v případě, že pacient je ventilačně sufficientní natolik, že riziko nutnosti rekanylace je minimální, přistupujeme k definitivní dekanylaci.

Předpovědní ukazatele úspěšnosti odvykání

Úspěch odvykání je možno s větší či menší přesností předpovědět již při jeho zahájení. Ačkoliv zásadní je samozřejmě klinický stav a subjektivní pocity pacienta (18), existují exaktní ukazatele, které mohou pomoci předpovědět šanci na úspěšné odvyknutí (tab. 2). Některé z těchto ukazatelů jsou součástí Daily Screen a byly již zmíněny výše (Tobin-Yangův index, poměr PaO_2/FiO_2). Dalším předpovědním ukazatelem je inspirační (pod)tlak v dýchacích cestách měřený 0,1 sekundy po začátku nádechu při uzavření dýchacích cest - tzv. okluzní tlak ($P_{0,1}$) (25). Další ukazatele již integrují více parametrů. CROP (32) zahrnuje hodnocení plicní poddajnosti (Compliance), dechové frekvence (Rate), saturace arteriální krve kyslíkem (Oxygenation) a maximální inspirační (pod)tlak (Pressure). Vypočte se podle vzorce:

$$CROP = C_{dyn} \times MIP \times (PaO_2/PAO_2)/f,$$

kde C_{dyn} je dynamická plicní poddajnost, MIP je maximální inspirační (pod)tlak, PaO_2 parciální tlak kyslíku v arteriální krvi, PAO_2 parciální tlak kyslíku v alveolech a f je minutová dechová frekvence.

Tab. 2. Předpovědní ukazatele úspěšnosti weaningu

Parametr (index)	Požadovaná hodnota	PPV	NPV
fVt [32]	< 105	0,78	0,95
CROP [32]	> 13 ml/dech/min	0,71	0,7
$P_{0,1}$ [25]	< 5,5 cm H ₂ O	0,85	0,80
$P_{0,1} * fVt$ [25]	> 450	0,89	0,86
PaO_2/FiO_2 [15]	> 238	0,90	0,10
Weaning index [12]	< 4/min.	0,96	0,95

Vysvětlivky:

f - minutová dechová frekvence;
 Vt - dechový objem (v litrech);
 CROP - index zahrnující plicní poddajnost (compliance), dechovou frekvenci (rate), oxygenaci a maximální inspirační tlak (pressure);
 $P_{0,1}$ - tlak v dýchacích cestách 0,1 sec. po uzavření dýchacích cest (tzv. okluzní tlak);
 PaO_2 - parciální tlak kyslíku v arteriální krvi (v mm Hg);
 FiO_2 - frakce inspirovaného kyslíku;
 Weaning index - index zahrnující hodnocení plicní mechaniky, ventilační vytrvalosti a efektivnosti výměny plynů;
 PPV - positive predictive value (udává šanci na úspěšné odvyknutí u pacienta, který splní daný parametr);
 NPV - negative predictive value (udává šanci na selhání při odvykání u pacienta, který nesplní daný parametr.)

Weaning index (WI) (12) zahrnuje hodnocení 3 faktorů. Za prvé mechaniku plic a hrudní stěny, která je dána tlakem nutným k rozepětí dýchacího systému a jeho naplnění vzduchem. Za druhé sílu a vytrvalost dýchacích svalů. Za třetí efektivnost výměny plynů. Respirační mechanika je posuzována podle vrcholového tlaku (Peak Airway Pressure, Ppk) v dýchacích cestách nutného k dosažení daného dechového objemu při pasivním (umělém) vdechu (Vt_{mv}). Ventilační schopnosti jsou posuzovány

pomocí tzv. Pressure-Time indexu (PTI) zahrnujícího uvedený Ppk, dechový objem při spontánním vdechu (Vt_{sb}), maximální inspirační (pod)tlak (MIP), inspirační čas (T_I) a celkovou dobu jednoho dechového cyklu (T_{tot}). PTI nad 0,15 signalizuje riziko únavy dýchacích svalů.

$$PTI = P_{breath} / MIP \times T_I / T_{tot},$$

kde PTI je index tlak-čas (pressure-time index), MIP je pacientem generovaný maximální inspirační (pod)tlak v cm H₂O, T_I je doba inspirační a T_{tot} je celková doba dechového cyklu.

$$P_{breath} = (Ppk - PEEP) \times Vt_{sb} / Vt_{mv},$$

kde P_{breath} je tlak, jaký musí pacient vyvinout k neasistovanému vdechu, Ppk je vrcholový tlak při umělém vdechu při ventilátorem daném dechovém objemu v cm H₂O, Vt_{mv} je ventilátorem daný dechový objem v ml, Vt_{sb} je dechový objem při spontánním vdechu v ml a $PEEP$ je pozitivní přetlak na konci výdechu v cm H₂O.

Efektivnost výměny plynů je určována dechovým objemem (VE_{40}) hypoteticky nutným k zajištění normokapnie, resp. $PaCO_2$ 40 mm Hg (5,3 kPa).

$$VE_{40} = (f_{mv} \times Vt_{mv} / BW) \times PaCO_{2mv} / 40,$$

kde VE_{40} je hypotetická hodnota minutové ventilace nutná k zajištění $PaCO_2$ 40 mm Hg, f_{mv} je minutová dechová frekvence při řízené ventilaci, Vt_{mv} je dechový objem při řízené ventilaci v ml, BW je tělesná hmotnost v kg a $PaCO_{2mv}$ je $PaCO_2$ při řízené ventilaci v mm Hg.

Normální hodnota VE_{40} je 90 - 120 ml/kg/min. Vyšší hodnoty jsou známkou zvětšeného mrtvého prostoru a/nebo zvýšené produkce CO_2 .

Weaning index se vypočítá na základě uvedených parametrů podle rovnice:

$$WI = PTI \times VE_{40} / Vt_{sb}.$$

Hodnota dechového objemu při spontánním vdechu (Vt_{sb}) musí být pro potřeby této rovnice přepočítána na tělesnou hmotnost pacienta (ml.kg⁻¹).

WI je udáván v jednotkách (min⁻¹) a nejedná se tedy v pravém slova smyslu o index. Přesto se název „weaning index“ běžně používá. WI je pravděpodobně nejpřesnější, ale z hlediska výpočtu také nejsložitější z uvedených předpovědních ukazatelů. Právě komplikovanost měření a výpočtu je největším omezením tohoto indexu z hlediska rutinního praktického využití.

K selhání weaningu někdy dojde i u pacientů, jejichž ventilační funkce již byly upraveny. Příčinou může být levostranná kardiální insuficience (23). Ukazatelem této (často málo klinicky zjevné) srdeční nedostatečnosti může být pH žaludeční stěny (pHi). U pacientů, kteří selhávají v procesu odvykání od UPV, dochází v rámci redistribuce krve (přednostní zásobení životně důležitých orgánů) ke snížení krevního průtoku splanchnické oblasti. Následkem splanchnické hypoperfuze je ischemie žaludeční stěny a její acidóza. Stupeň této

acidózy je možno určit různými způsoby. Jednoduchou metodou je výpočet pH_i na základě znalosti hodnoty sérové hladiny bikarbonátu a hodnoty pCO₂ žiludeční šťávy (19). Jinak je možno se orientovat i dle prostého změření pH žiludeční šťávy.

Dalším nadějným předpovědním ukazatelem je způsob spontánní ventilace během minimální dechové podpory. Pacienti, kteří mají spontánní dechy velmi variabilní (velké rozdíly mezi dechovými objemy a průtoky jednotlivých dechů), při weaningu selhávají. Pacienti schopní úspěšného odvyknutí od UPV mají většinu spontánních dechů z hlediska objemu a průtoku podobných (3).

Odvýkací protokoly

V posledních letech byly publikovány studie (14, 26), ve kterých byl prokázán příznivý vliv odvykacích protokolů na délku weaningu. Přitom nebyla zvýšena četnost nutných reintubací. V případě odvykání podle protokolu („Protocol Directed Weaning“) je lékařem předem dán scénář weaningu, např. kdy (podle stavu pacienta) snížit či zvýšit ventilační podporu, kdy extubovat. Poté již weaning provádějí sestry či jiný střední zdravotnický personál (respirační terapeuti) bez zásahu lékaře. Tento způsob odvykání, ačkoliv se to může zdát zvláštní, je efektivnější než tzv. „Physician Directed Weaning“, tedy odvykání podle jednotlivých

pokynů lékaře. Příčinou je nejspíše to, že sestra je u pacienta prakticky nepřetržitě a má tedy možnost rychleji reagovat na aktuální stav pacienta vhodnou změnou ventilačního režimu. Protocol Directed Weaning je možno použít u všech odvykacích režimů a má samozřejmě i příznivý vliv na snížení nákladů na léčebnou péči (lékař se může věnovat jiné práci). Vyžaduje však zkušené sestry, případně respirační terapeuti. Je třeba poznamenat, že funkce respiračních terapeutů je sice běžná v USA a Kanadě, ale v Evropě se s ní příliš nesetkáváme. V České republice, podobně jako v jiných evropských zemích, jsou péči o ventilované pacienty pověřeny sestry. Jejich pravomoci v řízení weaningu se na různých pracovištích mohou lišit, ale obecně jsou menší než pravomoci zmiňovaných respiračních terapeutů.

Ventilační karty

Na naší JIP weaning podle protokolů zatím nepoužíváme. Osvědčilo se nám však zavedení tzv. ventilačních karet, kam je zaznamenána každá změna ventilačního režimu, a to od intubace až po extubaci (obr. 2.). Změnu je povinen zapsat každý (lékař či sestra), kdo ventilační režim změnil. Výhodou je jednak možnost zpětného zhodnocení efektivnosti jednotlivých ventilačních (případně weaningových) režimů, a za druhé to, že každý nově

JIP - IV. interní ústava UPV
U nemocnice 2. Praha 2

Záznam o umělé plicní ventilaci

Jméno pacienta: Rodné číslo: Dg.: 196.0

Indikace UPV: ASPIR. PNEUMONIE Ventilátor: ADULT STAR Kanyla od: TSK od 21.2.

Datum	Hodina	Režim	BR	TV	PF	IP	FiO2	PEEP	PS	MV	MV spont	Podpis
22.2.	24:00	AS/ MV	14	650	45	0,5	40%	5		10		[Podpis]
22.2.	4:00	CMV+PS	-	-	-	-	-	10				[Podpis]
24.2.	8:00	=	8	600	=	=	=	=	=			[Podpis]
	11:00	CPAP+PS					40%	5	12	11		[Podpis]
	15:50	T-PEEP					60%					[Podpis]
	23:00	CPAP+PS					40%	5	10			[Podpis]
25.2.	8:15	T-PEEP					40%					[Podpis]
	21:00	CPAP+PS					40%	5	10			[Podpis]
26.2.	8:00	T-PEEP					-					[Podpis]
	14:00	CPAP+PS					40%	5	10			[Podpis]
24.2.	8:00	T-PEEP					-					[Podpis]
28.2.	8:30	DEW+PEEP					-					[Podpis]

Každý, kdo změnil ventilační režim, je povinen tuto změnu zapsat a čitelně se podepsat. (nebo ho přiškrtnout)

Vysvětlivky: BR = Breath Rate (počet dechů), TV = Tidal Volume (dechový objem), PF = Peak Flow, IP = Inspirační Pauza, PEEP = Positive End Expiratory Pressure (Pip), FiO2 = Frakce inspirovaného kyslíku, PS = Pressure Support (tlaková podpora), MV = Minutová Ventilace, MVspont. = MV spontánní. Podpis: jmenovka či klikyhák

Obr. 2. Ventilační karta

příchozí do služby (lékař i sestra) jednoduše získá informaci o průběhu ventilace pacienta v posledních hodinách či dnech.

Diskuse

Odvykání pacientů od ventilační podpory představuje postupný proces. Nejprve je třeba určit, zda je pacient schopen zahájit odvykání. Neexistují všeobecně uznávaná a tedy doporučitelná kritéria pro toto rozhodnutí. Většina autorů považuje za podstatné odstranění příčiny, která vedla k UPV, dobrý klinický stav pacienta včetně dobrého stavu vědomí a dobrých respiračních a ventilačních funkcí, absenci anémie a horečky. Ani v doporučovaných hodnotách (hemoglobin, tělesná teplota, satO_2) těchto parametrů není jednoznačná shoda. Šanci na úspěšné odvyknutí od ventilační podpory dále mohou pomoci určit tzv. předpovědní ukazatele. Některé z těchto ukazatelů (např. weaning index) (12) se zdají být velmi přesné, ale z hlediska rutinního používání jsou kvůli složitosti výpočtu nepraktické. Pro běžné použití je možno doporučit Tobin-Yangův index (f/Vt) (32) jako kritérium vylučující (u pacienta s $f/Vt > 105$ je pravděpodobnost, že odvykání bude neúspěšné 95 %) a poměr $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ naopak jako kritérium určující pacienty s velkou šancí na úspěšné odvyknutí. Podle Kriegera (15) totiž weaning úspěšně dokončí 90 % pacientů s $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 238$ (studie na 269 pacientech starších 70ti let). Vhodným ukazatelem selhávání pacienta při odvykání od umělé plicní ventilace je dle Mohsenifara (studie na 29 pacientech) hodnota pH žaludeční stěny (pHi) (19).

U většiny pacientů, u kterých je weaning na základě splnění těchto kritérií zahájen, probíhá odvykání rychle a bez větších komplikací. U pacientů, kteří jsou odvyknutelní těžce (převážně dlouhodobě ventilovaní), jsou v současnosti využívány nejčastěji 3 odvykací režimy: SIMV, tlaková podpora a odvykání pomocí Ayrova T. Tyto jsou také nejčastěji studovanými a zkoumanými režimy z hlediska rychlosti a úspěšnosti odvykání. Podle Brochardovy studie z roku 1994 (109 těžce odvyknutelných pacientů) (1) je nejefektivnějším odvykacím režimem tlaková podpora. Odvykání technikou

postupného snižování tlakové podpory je podle této studie nejrychlejší a má nejmenší riziko selhání. Podle Estebana (studie z roku 1995, 130 těžce odvyknutelných pacientů) (8) naopak vede nejrychleji k extubaci technika odvykání pomocí T-piece, přičemž není rozdíl, zda je pacient připojen na T-piece jedenkrát denně nebo intermitentně několikrát za den. Z této studie však byli vyloučeni pacienti s tracheostomií. Systematický přehled z roku 1999 (2) potvrzuje, že odvykání v režimu SIMV trvá déle než odvykání druhými dvěma nejčastěji užívanými režimy (PS a T-piece).

Ostatní odvykací režimy nejsou zatím široce rozšířeny. Nicméně zejména weaning za pomoci neinvazivní ventilace se podle některých studií jeví nadějně (např. Nava, 50 pacientů s CHOPN a akutním hyperkapnickým respiračním selháním) (21).

Ve dvou studiích (Kollef - 357 pacientů; Saura - 101 pacientů) (14, 26) byla potvrzena prospěšnost tzv. odvykacích protokolů, kdy weaning probíhá pod dohledem sestry nebo respiračního terapeuta podle lékařem předem daných pravidel. Tento způsob odvykání je dle Kollefa i levnější.

Závěr

Na základě stávajících poznatků nelze jednoznačně doporučit jeden konkrétní odvykací režim pro všechny ventilované pacienty. Nicméně se zdá, že odvykací techniky PS (tlaková podpora) a T-piece jsou efektivnější než SIMV. Používání moderních ventilačních režimů v procesu weaningu vyžaduje další studie. Při rozhodování o načasování weaningu a případné dekanylace je vhodné používat uvedené indexy, z nichž nejpraktičtější jsou pravděpodobně Tobin-Yangův index a poměr $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Efektivní je odvykání pomocí weaningových protokolů. Existuje jen málo studií o weaningu pacientů s tracheostomií, což je závažné, neboť právě odvykání dlouhodobě ventilovaných pacientů je nejsložitější. Nezbytným předpokladem úspěšného odvykání je erudovaný a zkušený tým lékařů, sester a dalšího středního zdravotnického personálu včetně rehabilitačních pracovníků.

Literatura

1. Brochard, L., Rauss, A., Benito, S. et al.: Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150: 896-903
2. Butler, R., Keenan, S. P., Inman, K. J. et al.: Is there a preferred technique for weaning the difficult-to-wean patient? A systematic review of literature. *Crit. Care Med.*, 1999; 27: 2331-2336
3. El-Khatib, M., Jamaledine, G., Soubra, R. et al.: Pattern of spontaneous breathing: potential marker for weaning outcome. *Intensive Care Med.*, 2001; 27: 52-58
4. Ely, E. W., Bennet P. A., Bowton, D. L. et al.: Large Scale Implementation of a Respiratory Therapist-driven Protocol for Ventilator Weaning. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159: 439-446
5. Ely, E. W., Baker, A. M., Evans, G. W. et al.: The prognostic significance of passing daily screen of weaning parameters. *Intensive Care Med.*, 1999; 25:581-587
6. Esteban, A., Alia, I., Ibanez, J. et al.: Modes of mechanical ventilation and weaning: a national survey of Spanish hospitals. *Chest*, 1994; 106: 1188-93
7. Esteban, A., Alia, I., Tobin, M. J. et al.: Effect of Spontaneous Breathing Trial Duration on Outcome of Attempts to Discontinue Mechanical Ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159: 512-518

8. **Esteban, A., Frutos, F., Tobin, M. J. et al.:** A Comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 345-350
9. **Fabry, B., Habberthur, C., Zappe, D. et al.:** Breathing pattern and additional work of breathing in spontaneously breathing patients with different ventilatory demands during inspiratory pressure support and automatic tube compensation. *Intensive Care Med.*, 1997; 23: 545-552
10. **Girault, C., Daudenthun, I., Chevron, V. et al.:** Noninvasive Ventilation as a Systematic Extubation and Weaning Technique in Acute-on-Chronic Respiratory Failure: a prospective, randomized controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 86-92
11. **Habberthur, C., Fabry, B., Stocker, R. et al.:** Additional inspiratory work of breathing imposed by tracheostomy tubes and non-ideal ventilator properties in critically ill patients. *Intensive Care Med.*, 1999; 25: 514-519
12. **Jabour, E. R., Rabil, D. M., Truweit, J. D. et al.:** Evaluation of a New Weaning Index Based on Ventilatory Endurance and the Efficiency of Gas Exchange. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 144: 531-537
13. **Keenan, S. P., Kernerman, P. D., Cook, D. J. et al.:** Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 1997; 10: 1685-1692
14. **Kollef, M. H., Shapiro, S. D., Silver, P. et al.:** A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician directed weaning from mechanical ventilation. *Crit. Care Med.*, 25, 1997; 4: 567-574
15. **Krieger, B. P., Ershowsky, P. F., Becker, D. A. et al.:** Evaluation of conventional criteria for predicting successful weaning from mechanical ventilatory support in elderly patients. *Crit. Care Med.*, 17, 1989; 9: 858-861
16. **Kuhlen, R., Guttman, J., Nibbe, L. et al.:** Proportional pressure support and automatic tube compensation: new options for assisted spontaneous breathing. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.*, 1997; 111: 155-159
17. **Leitch, E. A., Moran, J. L., Grealy, B.:** Weaning and extubation in the intensive care unit. Clinical or index-driven approach? *Intensive Care Med.*, 22, 1996; 8: 752-759
18. **Maldonado, A., Bauer, T. T., Ferrer, M. et al.:** Capnometric Recirculation Gas Tonometry and Weaning from Mechanical Ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 161: 171-176
19. **Mohsenifar, Z., Hay, A., Hay, J. et al.:** Gastric intramural pH as a predictor of success or failure in weaning patients from mechanical ventilation. *Ann. Intern. Med.*, 1993; 119: 794-798
20. **Morehead, R. S., Pinto, S. J.:** Ventilator-Associated Pneumonia. *Arch. Intern. Med.*, 2000; 160: 1926-1936
21. **Nava, S., Ambosino, N., Clini, E. et al.:** Noninvasive Mechanical Ventilation in the Weaning of Patients with Respiratory Failure Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann. Intern. Med.*, 1998; 128: 721-728
22. **Navalesi, P., Fanfulla, F., Frigerio, P. et al.:** Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit. Care Med.*, 2000; 6: 1785-1790
23. **Pinsky, M. R.:** The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med.*, 1997; 23: 493-503
24. **Rasanen, J., Cane, R. D., Downs, J. B. et al.:** Airway Pressure Release Ventilation During Acute Lung Injury: A Prospective Multicenter Trial. *Crit. Care Med.*, 1991; 10: 1234-1241
25. **Sassoon, C. S. H., Mahutte, K. C.:** Airway Occlusion Pressure and Breathing Pattern as Predictors of weaning Outcome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 148: 860-866
26. **Saura, P., Blanch, L., Mestre, J. et al.:** Clinical consequences of implementation of weaning protocol. *Intensive Care Med.*, 1996; 22: 1052-1056
27. **Slutsky, A. S.:** Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest*, 1993; 104: 1833-1859
28. **Smith, R. A., Smith, D. B.:** Does Airway Pressure Release Ventilation Alter Lung Function After Acute Lung Injury? *Chest*, 1995; 3: 805-808
29. **Stocker, R., Fabry, B., Eberhard, L. et al.:** Support of spontaneous breathing in the intubated patient: Automatic tube compensation (ATC) and proportional assist ventilation (PAV). *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.*, 1997; 111: 123-128
30. **Vallverdú, L., Calaf, N., Subirana, M. et al.:** Clinical Characteristics, Respiratory Functional Parameters, and Outcome of a Two-Hour T-Piece Trial in Patients Weaning from Mechanical Ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 158: 1855-1862
31. **Vassilakopoulos, T., Roussos, C. H., Zakynthinos, S.:** Weaning from mechanical ventilation. *J. Crit. Care*, 14, 1999; 1: 39-62
32. **Yang, K., Tobin, M.:** A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 324: 1445-1450

Došlo do redakce: 31. 1. 2001
Přijato: 21. 3. 2001

MUDr. Ferdinand Polák
IV. interní klinika VFN v Praze
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

AKUTNÍ NEKROTIZUJÍCÍ PANKREATITIDA

Bělohlávek J., Hrubý M., Polák F.
IV. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Spektrum akutní pankreatitidy sahá od mírné formy až po těžkou nekrotizující komplikovanou multiorgánovým selháním s vysokou mortalitou. Má různé příčiny, ne zcela jasnou patogenézi a těžko předvídatelný, proměnlivý průběh. Terapeutické možnosti jsou značně omezené. Jejich základem je podpůrná intenzivní péče, prevence rozvoje sepse a multiorgánového selhání a identifikace a léčba infikované pankreatické nekrózy. Chirurgická intervence je indikována při průkazu infikované nekrózy. V případech sterilní nekrózy komplikované multiorgánovým selháním je místo chirurgického řešení sporné.

Klíčová slova: akutní nekrotizující pankreatitida, multiorgánové selhání, mortalita, sterilní nekróza, infikovaná nekróza, antibiotická profylaxe.

SUMMARY

Bělohlávek J., Hrubý M., Polák F.: Acute Necrotizing Pancreatitis

Acute pancreatitis ranges from mild to severe necrotizing form complicated by multiorgan failure with high mortality rate. It has different causes, not entirely clear pathogenesis and unpredictable and variable course. Therapeutic measures are limited. The mainstay of therapy is supportive intensive care, prevention of sepsis and multiple organ failure and identification and treatment of infected pancreatic necrosis. Surgical approach is justified in verified infected necrosis. In case of sterile pancreatic necrosis complicated by organ failures is the role of surgical intervention debatable.

Key words: acute necrotizing pancreatitis, multiorgan failure, mortality, sterile necrosis, infected necrosis, antibiotic prophylaxis.

Bě.

Čas. Lék. čes., 140, 2001, No. 16, p. 483–486.

Projevy akutní pankreatitidy (AP) se liší. V 80 % případů probíhá jako mírná, rychle odeznívající ataka, ve zbylých 15–20 % jako těžká, nekrotizující forma, která může být provázena rozvojem multiorgánového selhání a sepse (1). Morbidita i mortalita akutní pankreatitidy je spojena s přítomností pankreatické nekrózy (2). Prognóza nemocného je pak v individuálním případě ovlivněna především rozvojem komplikací, ať již akutních, převážně systémových, nebo pozdních, často lokálních. Dominantní úlohu pak mezi komplikacemi sehrává a prognosticky je nejvýznamnější infikovaná nekróza (tab. 1) (3, 4). Incidence AP se pohybuje mezi 10–70/100 000/rok a postupně stoupá, což může být obraz vyšší konzumace alkoholu (5). Podmínkou přežití těžké ataky AP je většinou dlouhodobá intenzivní péče a často opakované chirurgické revize (6). Příčiny AP jsou různorodé, ale dominuje alkohol a cholelithiáza (tab. 2).

Tab. 1. Nejčastější časné a pozdní komplikace akutní pankreatitidy (3, 4)

Časné	pozdní
peritonitida	absces
šok	pseudocysta
orgánová selhání (ARDS, ASL, selhání jater, DIC)	přechod do chronické formy
hyperglykémie, hypokalcémie	
krvácení do GIT	
INFIKOVANÁ NEKRÓZA	

Tab. 2. Příčiny akutní pankreatitidy (upraveno podle 14, 37)

Časté	méně časté
alkohol	ERCP
idiopatická	hyperlipidémie
cholelithiáza	léky
	pancreas divisum
	trauma

KLINICKÝ OBRAZ

Akutní pankreatitida začíná náhle, projevuje se bolestí břicha, nejčastěji lokalizovanou do epigastria nebo do levého horního kvadrantu, bolest je stálá, tupá, někdy zdrcující, může vyzařovat do zad a nemocní vyhledávají úlevovou polohu. Bývá přítomna nauzea a/nebo zvracení, teplota, tachykardie, laboratorně pak leukocytóza, elevace pankreatických enzymů (amyláza, lipáza) a případně zánětlivých markerů. AP se již od začátku může projevit hypovolemickým šokem, způsobeným sekvestrací tekutiny do třetího prostoru retroperitonea nebo střeva při ileu, případně zvracením. Vazodilatace je příčinou septické složky sokového stavu. Fyzikálně bývá břicho meteoristické, citlivé v epigastriu, bez peristaltiky (7).

PATOGENEZA

Patogenetické mechanismy, které se účastní vzniku AP, nejsou stále zcela jasné. Více různých faktorů může zahájit proces

rozvoje AP, tj. poruchu buněčných mechanismů s nepříměnou aktivací zymogenů. Ischémie pankreatu může přispět k přechodu z mírné formy do formy hemoragicko-nekrotizující (8) a ischemicko-reperfuční inzult může AP přímo vyvolat (9). Významnou úlohu v rozvoji pankreatické sepse, tj. v infekci pankreatické a peripankreatické tkáně sehrává dysfunkční střevní stěna, přes kterou dochází k translokaci střevních bakterií. Nejčastěji zjišťovanými bakteriemi v infikovaném pankreatu jsou gram negativní tyčinky jako *E. coli* a enterokoky, ale mohou se vyskytnout i *Pseudomonas* sp., *Klebsiella* sp., *Citrobacter* a stafylokoky, což odpovídá teorii o zdroji infekce ve střevě. Ani *Candida alb.* není výjimkou. Přítomnost bakterií v mezenterálních lymfatických uzlinách byla zaznamenána již v časném průběhu AP a diseminace lymfatickou, hematogenní nebo i transperitoneální cestou do oběhu následuje (10).

KLASIFIKACE, ZÁVAŽNOST A PROGNÓZA

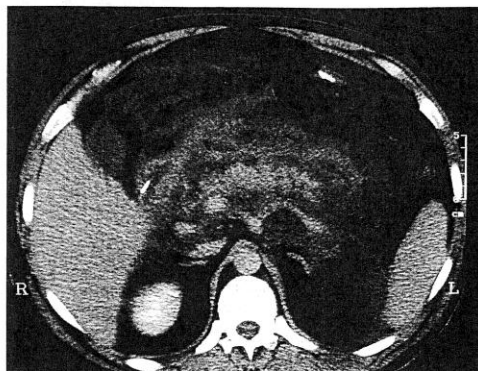
Na začátku onemocnění je vhodné každou ataku akutní pankreatitidy považovat za těžkou. K odlišení lehké formy od těžké lze použít jednak skórovací systémy, přímo „pankreatickým“ je např. Ransonovo skóre (11) (tab. 3) a obecně „intenzivistickým“ je APACHE II skórovací systém (12). Dosahuje-li Ransonovo skóre více než 5 a APACHE II více než 8 bodů, pak se jedná o těžkou AP. Nevýhodou Ransonova schématu je nutnost čekat 48 hodin na definitivní součet, naopak APACHE II může být hodnoceno denně, a tak použito ke sledování vývoje. O prognóze dále významně vypovídá přítomnost orgánových selhání (3).

Tab. 3. Ransonova revidovaná kritéria tíže akutní pankreatitidy (11) (* bylo uvedeno v originálním skórovacím schématu pro alkoholickou AP)

Při přijetí	po 48 hodinách
věk > 70 let	pokles hematokritu > 10 %
leukocyty > 18.10 ⁹ /l	vzestup urey > 3 mmol/l
glykémie > 12 mmol/l	deficit bází > 5 mmol/l
LDH > 8,6 µkat/l	Ca v séru < 2 mmol/l
AST > 0,65 µkat/l	odhadovaná sekvestrace tekutin > 4 l
	* pO ₂ < 8,0 kPa

Zlatým standardem v průkazu přítomnosti a rozsahu pankreatické nekrózy je vyšetření počítačovou tomografií s intravenózním podáním kontrastní látky (obr. 1). Morfologický nález, tj. velikost pankreatické nekrózy, totiž koreluje s prognózou (13, 14).

Dojde-li k infekci pankreatické nekrózy (u 30–70 % pacientů s akutní nekrotizující pankreatitidou), pak je infikovaná nekróza v 80 % příčinou úmrtí na AP (2, 15). Riziko infekce pankreatické nekrózy stoupá s velikostí nekrotického pankreatu a s časem od začátku ataky AP, s maximem za 3 týdny (2, 15). Klinicky je složité odlišit sterilní a infikovanou nekrózu. Odlišení má však zásadní význam, protože mortalita pacientů s infikovanou nekrózou se bez chirurgické intervence blíží 100 % (16). Nejspolehlivější metodou je biopsie tenkou jehlou pod CT kontrolou, jejíž senzitivita i specifita v odlišení sterilní a infikované pankreatické nekrózy dosahuje 90 % (17, 18). Biopsii lze provést i pod ultrazvukovou kontrolou. C reaktivní protein (CRP) je velmi senzitivní, ale málo specifický marker infikované nekrózy, který selhává při současném syndromu systémové zánětové odpovědi (19). Velmi slibným markerem do budoucna se jeví prokalcitonin, jehož hladina koreluje s přítomností infikované



Obr. 1. Vstupní postkontrastní CT břicha 37letého nemocného pátý den od začátku těžké akutní nekrotizující pankreatitidy (jsou patrné nesyťící se nekrózy pankreatu)

nekrózy a s tíží systémových komplikací a navíc po chirurgické revizi odliší na rozdíl od CRP recidivu infekce (18). Celková mortalita akutní nekrotizující pankreatitidy kolísá mezi 20–40 % (20). U sterilní nekrózy se mortalita pohybuje kolem 10 %, je-li však stav provázen multiorgánovým selháním, šokem nebo selháním ledvin, je mortalita významně vyšší. Infekce pankreatické nekrózy zvýší mortalitu oproti sterilní nekróze až třikrát. Akutní nekrotizující pankreatitida s infikovanou nekrózou a multiorgánovým selháním je smrtelná až v 80 % případů (2).

TERAPEUTICKÝ PŘÍSTUP

Dříve umírali nemocní s těžkou nekrotizující AP během hodin nebo několika dní na oběhové nebo respirační selhání (21). Dnes část z nich časnou fází AP přežije, aby 15–20 % z nich zemřelo později, v sepsi a v multiorgánovém selhání, po mnoha dnech či týdnech intenzivní péče (2, 14, 22). Je-li stanovena diagnóza AP, je třeba odlišit nemocné v riziku rozvoje závažných komplikací. Jsou to již výše uvedení pacienti s Ransonovým skóre kolem 4 bodů, s APACHE II skóre 8–9 bodů, s vysokým CRP (> 100 mg/l), případně se známkami počínajícího orgánového selhání. Tito nemocní vyžadují přijetí na JIP, monitoraci vitálních funkcí a časnou orgánovou podporu (23).

Podstatou intenzivní léčby je snaha o odstranění příčiny AP, jako např. uvolnění žlučových a/nebo pankreatických vývodných cest u biliární pankreatitidy komplikované obstrukcí nebo cholangitidou (24) a prevence sekundárních příčin rozvoje multiorgánového selhání, jako je hypoxie, hypovolémie a tkáňová hypoperfuze a v neposlední řadě pankreatická a nozokomiální infekce.

Hypoxie musí být včas rozpoznána a korigována, v případě nutnosti je třeba zahájit umělou plicní ventilaci včetně použití agresivních ventilačních režimů. Terapie hypotenze korekcí hypovolémie a zahájením inotropní podpory je druhým základním bodem intenzivní léčby. K volumové náhradě lze s výhodou použít koloidní roztoky jako hydroxyetyl škrob nebo dextran, po vyčerpání maximální denní dávky pak krystaloidy (3). Na našem oddělení podáváme pacientům s těžkou formou AP maximální objem tekutin, který hemodynamicky tolerují, což je často 10 i více litrů za prvních 24 hodin. Invazivní hemodynamické monitorování je u pacientů s těžkou AP v šokovém stavu běžné.

Z katecholaminů používáme většinou dobutamin a při hemodynamickém obrazu septického šoku noradrenalin. V literatuře se objevily příznivé zprávy o použití dopexaminu (25). K monitorování krevního průtoku ve splanchniku lze použít gastrickou tonometrii (26).

V léčbě mnohdy kruté bolesti u AP neváháme časně přistoupit k zavedení kontinuálního epidurálního katetru (27).

Vzhledem k výše uvedenému vztahu mezi infekcí pankreatické nekrózy a mortalitou je v současné době antibiotická profylaxe, respektive léčba infikované nekrózy považována za jednu z mála specifických terapeutických možností. Několik studií prokázalo snížené množství infekčních komplikací bez snížení mortality (28, 29). Pokles mortality byl dosud prokázán jen ve studiích s cefuroximem, ve které navíc klesla i délka pobytu na JIP, a tak i výdaje (30). Je třeba tedy provést randomizované multicentrické studie o vlivu antibiotik na prevenci rozvoje infikované pankreatické nekrózy, nicméně na základě dosud dostupných dat je zjevné, že prospěch z antibiotik převažuje nežádoucí účinky a že je možno tedy antibiotika v léčbě akutní nekrotizující pankreatitidy doporučit (31). My používáme u prokázané nekrotizující pankreatitidy v úvodu imipenem v dávce 4 g/24 hodin v kombinaci s teicoplaninem 200–400 mg/24 hodin. Imipenem podáváme nejméně dva až tři týdny.

Nemocní s těžkou atakou AP vyžadující dny a týdny intenzivní péče je třeba kvalitně živit. Perorální příjem je vyloučen a jako nutriční podpora zatím většinou převažuje parenterální výživa. Vzhledem k uvedeným skutečnostem o dysfunkci střevní bariéry se tak jeví enterální výživa do proximálního jejunu jako slibná možnost nutriční intervence (32, 33). Je podávána nejčastěji cestou tenké nazojejunální nutriční sondy. Sonda je zavedena většinou endoskopicky a její poloha musí být verifikována rentgenovým vyšetřením tak, aby konec dosahoval za Treitzovu membránu. Nám se rovněž osvědčila „funkční“ kontrola polohy. Po potvrzení správné polohy morfologicky zahajujeme nutrici podáním obarvené enterální výživy (např. metylenovou modří) a sledujeme barvu odpadů z derivační žaludeční sondy a moči. U pacientů s těžkou parézou žaludku a proximální částí tenké střevo může docházet k regurgitaci podané výživy přes zdánlivě dobrou polohu sondy. Z preparátů jsou používány běžně komerčně dostupné formule a v poslední době i imunonutriční přípravky (3). Enterální výživu navíc substituujeme pankreatickými enzymy.

Chirurgická intervence u těžké akutní pankreatitidy je indikována v případě nejisté diagnózy a u verifikované infikované nekrózy (34, 35). Přítomnost orgánového selhání u sterilní nekrózy není indikací k chirurgické intervenci (35).

Zcela novou možností léčby se jeví použití antagonisty PAF (platelet activating factor) Lexipafantu. Multicentrická dvojitě slepá studie s Lexipafantem přinesla velmi slibné výsledky: redukci mortality, menší výskyt lokálních komplikací, jako je nekróza, pseudocysta a absces a rychlejší ústup a snad i prevenci rozvoje orgánových selhání (36).

ZÁVĚR

Prognóza těžké nekrotizující pankreatitidy se v posledních letech mírně zlepšila. Zásahu mají nové diagnostické metody, intenzivní péče a uvážlivý přístup k chirurgické intervenci. Přesto není dostupný specifický lék. Základem terapie zůstává snaha o udržení a nerozšiřování lokálního procesu a prevence rozvoje orgánových selhání. Tedy důsledná péče o systémovou oxygenaci a perfuzi, přičemž časná indikace ventilační podpory, volumová resuscitace a katecholaminová podpora jsou samo-

zřejmostí. Imunonutrice podávaná cestou nazojejunální sondy do proximálního jejunu je realita dnešní intenzivní péče, parenterální výživa je indikována jen v případech, kdy nelze pomocí enterální výživy dosáhnout kalorické potřeby. Bolesti je třeba zbavit pacienta co nejdříve, nejlépe cestou epidurálního katetru. Časná antibiotická terapie snižuje procento infekce pankreatické nekrózy a snižuje nutnost chirurgické intervence. Je-li prokázána infekce pankreatické nekrózy, je třeba přistoupit k chirurgickému řešení.

Zkratky

AP	– akutní pankreatitida
APACHE II	– skórovací systém
CRP	– C reaktivní protein
CT	– výpočetní/počítačová tomografie
PAP	– platelet activating factor

LITERATURA

1. **Domínguez-Munoz, J. E., Malfertheiner, P.:** Management of severe acute pancreatitis. *The Gastroenterologist*, 1, 1993, s. 248-256.
2. **Beger, H. G., Rau, B., Mayer, J., Pralle, U.:** Natural course of acute pancreatitis. *World J. Surg.*, 21, 1997, s. 130-135.
3. **Sigurdsson, G. H.:** Acute pancreatitis: therapeutic options in multiple organ failure. In: *Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy*, edited by Büchler M. W., et al. Blackwell Science 1999.
4. **Bittner, R., Block, S., Büchler, M., Beger, H. G.:** Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis: different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 32, 1987, s. 1082-1087.
5. **Wilson, C., Imrie, C. W.:** Changing pattern of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961-1985. *Br. J. Surg.*, 77, 1980, s. 731-734.
6. **Miskovitz, P.:** Acute pancreatitis: further insights into mechanisms. *Crit. Care Med.*, 26, 1998, s. 816-817.
7. **Calleja, G. A., Barkin, J. S.:** Acute pancreatitis. *Med. Clin. North Am.*, 77, 1993, s. 1037-1056.
8. **Klar, E., Messmer, K., Warshaw, A. L., Herfarth, C.:** Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br. J. Surg.*, 7, 1990, s. 1205-1210.
9. **Sakorafas, G. H., Tsiotos, G. G., Sarr, M. G.:** Ischemia/reperfusion-induced pancreatitis. *Dig. Surg.*, 17, 2000, s. 3-14.
10. **Andersson, R., Eckerwall, G., Haraldsen, P.:** Novel strategies for the management of severe acute pancreatitis in *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2000*, edited by J. L. Vincent, Springer 2000.
11. **Ranson, J. H. C.:** Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 77, 1982, s. 633-638.
12. **Larvin, M., McMahon, M. J.:** APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*, 2, 1989, s. 201-205.
13. **Balthazar, E. J. et al.:** Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*, 174, 1990, s. 331-336.
14. **Baron, T. H., Morgan, D. E.:** Acute necrotizing pancreatitis. *NEJM*, 340, 1999, s. 1412-1417.
15. **Rau, B., Uhl, W., Buchler, M. W., Beger, H. G.:** Surgical treatment of infected necrosis. *World J. Surg.*, 21, 1997, s. 155-161.
16. **Banks, P. A.:** Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepatogastroenterology*, 38, 1991, s. 116-119.
17. **Gerzof, S. G., Banks, P. A., Robbins, A. H. et al.:** Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology*, 93, 1987, s. 1315-1320.
18. **Rau, B., Steinbach, G., Gansauge, F. et al.:** The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut*, 41, 1997, s. 832-840.
19. **Uhl, W., Büchler, M., Malfertheiner, P. et al.:** PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas*, 6, 1991, s. 253-259.
20. **Imrie, C. W.:** Underdiagnosis of acute pancreatitis. *Adv. Acute Pancreatitis*, 1, 1997, s. 3-5.
21. **Renner, J. G., Savage, W. T. L., Pantoja, J. L., Renner, V. J.:** Death due to acute pancreatitis: a retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig. Dis. Sci.*, 30, 1985, s. 1005-1011.
22. **Marshall, J. B.:** Acute pancreatitis. *Arch. Intern. Med.*, 153, 1993, s. 1185-1198.
23. **Rau, B., Pralle, U., Uhl, W. et al.:** Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.*, 181, 1995, s. 279-288.

24. Neoptolemos, J., Carr-Locke, D. L., London, N. J. et al.: Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet*, 11, 1988, s. 979-983.
25. Lund, N., de Asta, R., Cladis, F. et al.: Dopexamine hydrochloride in septic shock: effects on oxygen delivery and oxygenation of gut, liver, and muscle. *J. Trauma*, 38, 1995, s. 767-775.
26. Takala, J.: Splanchnic perfusion in shock. *Intensive Care Med.*, 20, 1994, s. 403-404.
27. Niesel, H. C., Limpel, L., Kaiser, H. et al.: Epidural Blokade zur Analgesie und Behandlung der akuten Pankreatitis. *Reg. Anaesth.*, 14, 1991, s. 97-100.
28. Pederzoli, P., Bassi, C., Vesentini, S. et al.: A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 176, 1993, s. 480-483.
29. Delcenserie, R., Yzet, T., Ducroix, J. P.: Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas*, 13, 1996, s. 198-201.
30. Sainio, V., Kempainen, E., Puolakkainen, P. et al.: Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet*, 343, 1995, s. 663-667.
31. Sainio, V., Puolakkainen, P., Kempainen, E. et al.: Antibiotic prophylaxis in infected pancreatic necrosis in Acute pancreatitis, *Blackwell* 1999.
32. Kalfarentzos, F., Kehagias, J., Mead, N. et al.: Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br. J. Surg.*, 84, 1997, s. 1665-1669.
33. Windsor, A. C., Kanwar, S., Li, A. G. et al.: Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut*, 42, 1998, s. 431-435.
34. Bradley, E. L. III., Allen, K. A.: A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am. J. Surg.*, 161, 1991, s. 19-25.
35. Bradley, E. L. III.: Necrotizing pancreatitis. *Br. J. Surg.*, 86, 1999, s. 147-148.
36. McKay, C., Curran, F., Sharples, C. et al.: Lexipafant in severe acute pancreatitis - a prospective, placebo-controlled, randomised trial. *Br. J. Surg.*, 84, 1997, s. 1239-1243.
37. Steinberg, W., Tenner, S.: Acute pancreatitis. *NEJM*, 330, 1994, s. 1198-1210.

MUDr. Jaroslav Bělohávek
 IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
 128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
 fax: 02/24 91 21 54
 e-mail: jbelo@vfn.cz

Kaposiho sarkom a lidský herpesvirus typ 8 (HHV-8)

Idiopatický mnohočetný pigmentovaný sarkom kůže – to bylo první jméno, které dal tomuto zvláštnímu onemocnění Moritz Kaposi v roce 1872, když popisoval případ u starého židovského muže. Byla to tehdy rarita a tou zůstala až do 60. let minulého století. Teprve transplantační komplikace a hlavně AIDS-pandemie na začátku let 80. oživila o toto onemocnění zájem a stále podrobnější studie přinesly především rozdělení Kaposiho sarkomu na 4 formy: a) klasická forma, postihující starší muže; b) iatrogenní forma při imunosupresivní terapii pro orgánovou transplan-

taci (3 %); c) endemická agresivní forma (regiony v centrální Africe); d) epidemická forma až u 30 % pacientů s AIDS.

Histologie je charakterizována abortivními cévními šterbinami s extravazáty a tumoriformními agregáty protáhlých buněk, velmi pravděpodobně endotelálního původu. V nich Chang et al. (1994) identifikovali částice herpetického viru jak v buňkách endotelálních, tak i ve spinoelulárních buňkách tumoriformních. Opožděný nástup Kaposiho sarkomu lze opodstatnit latencí virových částic RNA.

Významným objevem byla skutečnost, že herpetický virus v asociaci s Kaposiho sarkomem je schopen s lidským bcl-2 tvořit heterodimer a blokovat Bax molekulu. Jinými slovy virový bcl-2 je schopen potlačit apoptózu. Jsou přítomny ještě

další činitele, např. cytokiny IL-6, MIP-I a II, které jsou schopné měnit signály, určené infikovaným buňkám, a tím způsobit dysregulaci buněčného cyklu, jak se prokázalo v experimentech na myších, při kterých vznikl nádor podobný lidskému Kaposiho sarkomu. Souvislost naznačují i pozitivní výsledky antivirové terapie, při které nádor ustupuje a mizí z něho virové partikule.

Výsledky nejsou zatím nijak významné pro průběh Kaposiho sarkomu, ale průkaz virové patogeny otvírá zcela nové terapeutické možnosti.

Literatura:

Tschachler E.: Das Humane Herpesvirus Typ 8 (HHV 8). *Hautartz*, 51, 2000, s. 623-631.

P. Barták

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

METABOLICKÝ ROZVRAT U NESPECIFICKÝCH
STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮHrubý M., Novák F., Bělohávek J., Polák F.
IV. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Primární úlohou zažívací trubice je příjem a další zpracování tekutin a potravy. Kromě toho tvoří anatomickou hranici mezi vnějším světem a vnitřním prostředím organismu a plní důležitou roli v parakrinní a endokrinní sekreci. Specifickou skupinu onemocnění zažívací trubice, které jsou častými příčinami selhání střeva, tvoří tzv. nespecifické střevní záněty, nejčastěji zastoupené ulcerózní kolitidou a Crohnovou nemocí. Poškození integrity střevní sliznice a obranných mechanismů vede ke zvýšení propustnosti střevní stěny pro antigeny z potravy, saprofytické bakterie a patogenní mikroorganismy. Pokud je střevo ohroženo selháním, nabývají na významu faktory určující jeho reziduální funkci. Nejdůležitějšími jsou rozsah a lokalizace primárního onemocnění. Velmi důležité jsou předchozí operace střeva a adaptace jeho reziduálních částí. V neposlední řadě má význam možnost perorálního nebo enterálního příjmu potravy. V závislosti na rizikových faktorech a reziduální funkci střeva lze očekávat určité komplikace: dehydrataci, minerálovou dysbalanci, projevy proteinoenergetické malnutrice, infekční komplikace a syndrom mnohočetné orgánové dysfunkce. V rámci dalšího postupu je nutné rozhodnout, zda zažívací trubice bude v procesu realimentace využita nebo z něho vyloučena. Péče o pacienty s nespecifickými střevními záněty v kritickém stavu musí být zajištěna na jednotce intenzivní péče.

Klíčová slova: nespecifické střevní záněty, selhání střeva, metabolický rozvrat.

SUMMARY

Hrubý M., Novák F., Bělohávek J., Polák F.: Metabolic Disorders at Inflammatory Bowel Diseases

The primary function of the gastrointestinal system is to assist the intake and further processing of food and liquids. Besides that, it forms an anatomical barrier between the external environment and internal milieu. It is also highly important for its paracrine and endocrine function. Inflammatory bowel diseases, which frequently cause a gastrointestinal failure, form a specific group. Most frequently it is the ulcerative colitis and Crohn's disease. Impaired integrity of the gastrointestinal mucosa and failure of protective mechanisms lead to the increased permeability of the intestinal wall for antigens derived from food, saprophytic bacteria and pathogenic microorganisms. When the gastrointestinal failure is threatening, factors determining its residual function become more important. As decisive reveals the severity and location of the primary disease. Previous surgeries and adaptation of the residual part of the gastrointestinal system are important, as well as the possibility of peroral or enteral nutrient intake. Depending on the presence of risk factors and the degree of residual gut function, some complications can be expected: dehydration, mineral disorders, symptoms of protein and energy depletion, infection, and multiple organ dysfunction syndrome. It is highly important to decide whether the gastrointestinal system will be included into or excluded from the process of realimentation. Critically ill patients with inflammatory bowel diseases should be treated at an intensive care unit.

Key words: inflammatory bowel diseases, gastrointestinal failure, metabolic disorders.

Po.

Čas. Lék. čes., 140, 2001, No. 15. p. 456-459.

ETIOPATOGENEZE SELHÁNÍ STŘEVA
A METABOLICKÉHO ROZVRATU

Selhání střeva a metabolický rozvrat buď může mít za příčinu závažné primární onemocnění GIT, nebo se jedná o sekundární postižení funkce střeva v rámci nežádoucích účinků léčby tohoto onemocnění.

Ke klinickým příznakům selhání střeva u nespecifických střevních zánětů patří špatně ovlivnitelný častý odchod řídké stolice, ztráty tekutin a živin vedoucí k jejich deficitu, tzn. k dehydrataci, hypoproteinémii, hypovitaminózám (především vitamínů rozpustných v tucích), anémii a neprospívání, resp. poruchy růstu u dětí a adolescentů.

Mezi rizikové faktory, které podstatným způsobem ovlivňují průběh onemocnění a jeho reakce na léčbu, patří poruchy výživy. K vývoji malnutrice u nespecifických střevních zánětů vede nedostatečný příjem potravy, její zhoršené využití, zvýšené ztráty živin ze zažívací trubice a zvýšené energetické nároky organismu (1).

Příjem potravy je u nemocných často omezen z důvodu prevalence subjektivně nepříjemných stavů, které může jít do vyvo-

lat, ať již se jedná o nezávažné nepohodlné pocity v břiše, či silné bolesti a imperativní stolice.

Trávení je zhoršeno při snížené enzymatické aktivitě buněk střevní sliznice a porušené enterohepatální cirkulaci solí žlučových kyselin.

Výraznou redukcí funkční absorpční plochy střeva může způsobit například stomie nebo píštěl s vysokým odpadem střevního obsahu. Nejčastěji se však jedná o důsledek resekce postižené části zažívací trubice: typicky tračníku u ulcerózní kolitidy, zatímco u Crohnovy choroby může chybět i část tenkého střeva. V některých případech se rozvíjí tzv. syndrom krátkého střeva.

V neposlední řadě k malnutrici přispívá zvýšený výdej energie při relapsu základního onemocnění nebo při dlouhodobé léčbě kortikoidy, zvláště vysokými dávkami.

U nemocných s Crohnovou chorobou je častý deficit železa (2), způsobený nedostatkem železa v dietě, malabsorpcí železa při postižení žaludku nebo tenkého střeva základním onemocněním či v důsledku resekčních výkonů, popřípadě ztrátami krve do zažívací trubice. K deficitu vitamínu B₁₂ dochází většinou v důsledku resekce ilea (3). Deficit kyseliny listové bývá

způsoben podáváním sulfasalazinu (4). Deficit bílkovin, verifikovaný poklesem sérových koncentrací celkové bílkoviny, albuminu, transferinu a prealbuminu, má multifaktoriální mechanismus: patří sem nedostatek bílkovin v dietě, malabsorpce, porucha jaterního metabolismu a zvýšené ztráty střevem (5). Kortikoterapie, malabsorpce vápníku a vitamínu D, kouření a účinky prozánětlivých cytokinů vyvolávají metabolickou osteopatii s redukcí minerální složky jako kortikálních, tak trabekulárních kostí (6, 7). K poruše tvorby kostí přispívá též defektní syntéza kolagenu v důsledku deficitu vitamínu K (8). Nedostatek vitamínu K v důsledku malabsorpce po rozsáhlých resekcích a při dysmikrobii vyvolané antibiotickou léčbou se projevuje též příznaky zvýšené krvácivosti. V rámci hypolipidémie může dojít k deficitu vitamínu E, vedoucímu k reverzibilní neuropatii (9). Dlouhodobá malabsorpce tuků se může komplikovat deficitem vitamínu A. Při postižení tenkého střeva je častý deficit hořčičku, nezbytného jak pro zajištění neuromuskulárního převodu, tak pro udržení pozitivní dusíkové bilance.

Při současném deficitu základních živin, tekutin a minerálů jsou vytvořeny podmínky vývoje metabolického rozvratu. K tomuto procesu přispívají změny produkce cytokinů, uvolňovaných monocytů a polymorfonukleárních leukocytů. Dochází k narušení optimálního poměru mezi prozánětlivými a protizánětlivými, resp. proagregačními a protiagregačními mediátory (10). Důležitou roli zde hraje dostupnost esenciálních mastných kyselin obou řad, jak omega-6, tak omega-3 (11).

Buňky střevní sliznice jsou trvale v kontaktu s antigeny potravy, z nichž mnohé účinkují jako mutageny nebo kancerogeny (12). Vlivem této antigenní stimulace dochází ke zvýšené transkripci buněčných genů, podílejících se na vzniku a udržování zánětlivých reakcí (např. nukleární transkripční faktor κB) (13).

Základním energetickým substrátem pro slizniční buňky tlustého střeva jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA): octová, propionová a máselná (14). Vznikají ve střevním lumenu bakteriální fermentací karbohydrátů a energii uvolňují při beta-oxidaci (15). Jejich nedostatek způsobuje atrofii střevní sliznice (16) a zhoršení její bariérové funkce (17). Kolonocyty z distálních oblastí tlustého střeva mají u nemocných s ulcerózní kolitidou sníženou kapacitu oxidace kyseliny máselné (18). V animálním experimentu způsobuje inhibice beta-oxidace v buňkách sliznice distálních částí tlustého střeva vývoj histologických známek difúzní kolitidy (19). Analogicky se vysvětluje vznik tzv. diverzní kolitidy s atrofií a difúzním zánětem sliznice tračníku při dlouhodobé derivaci střevního obsahu např. po vytvoření ileostomie (20). Tyto změny jsou reverzibilní po aplikaci SCFA do lumina tračníku (21).

Sliznice tlustého střeva chrání jak svou vlastní integritu, tak celý organismus. Lumen tračníku je bohatým zdrojem potenciálně toxických cizorodých látek, zejména sulfidů a fenolů. Sulfidy inhibují beta-oxidaci v kolonocytech. Jsou detoxikovány thiometyltransferázou za vzniku sulfátů. U nemocných s ulcerózní kolitidou je zvýšená koncentrace bakterií redukujících sulfáty na sulfidy. Mesalamin redukuje koncentraci sulfidů ve stolici (22). Fenoly jsou ve střevě detoxikovány sulfatací. V důsledku nedostatečné sulfatace může u nemocných s ulcerózní kolitidou mít již běžná koncentrace fenolů ve střevě toxický účinek (23). Podle některých studií (24) se může snížená sulfatace fenolů podílet na etiopatogenezi ulcerózní kolitidy.

U nemocných s ulcerózní kolitidou se tvoří kvalitativně odlišný hlen: má sníženou kapacitu sulfatace, zvýšenou kapacitu sialyzace a obsahuje krátké oligosacharidy (25). Silou vrstvy hlenu v distálním tračníku se liší ulcerózní kolitida od Crohno-

vy nemoci. U první z nich je vrstva hlenu redukována na rozdíl od zesílené vrstvy u druhé (26). Snížení sulfatace a redukce vrstvy hlenu mohou snižovat protektivní vlastnosti hlenu vůči bakteriálním sulfatázám a zvyšovat tak riziko translokace bakterií (27). Abnormální složení hlenu u ulcerózní kolitidy, zejména z hlediska proteinů, bylo potvrzeno též chromatograficky (28) a imunohistochemicky (29).

PROJEVY METABOLICKÉHO ROZVRATU

U 2 % až 10 % nemocných s ulcerózní kolitidou se vyskytuje primární sklerózující cholangitida (30). Při ní dochází v důsledku fibrózně obliterativního zánětu k periduktální fibróze až k náhradě žlučovýchodů fibrózními pruhy (31). To má za následek mnohočetné striktury žlučovýchodů s příslušnou klinikou a laboratorní symptomatologií cholestázy. Nejčastějšími příznaky jsou ikterus, pruritus a nauzea (32). Stav může progredovat do sekundární biliární cirhózy s portální hypertenzí a selháním jater. U 1/2 až 1/3 nemocných se vyvíjí cholangio-karcinom (33).

Dlouhodobá kortikoterapie může způsobit minerálovou dysbalanci, poruchy metabolismu lipidů a diabetes mellitus. Kromě toho se kortikoidy mohou podílet na vzniku myopatie a osteopatie. Inhibují resorpci vápníku ze střeva, redukují jeho tubulární reabsorpci v ledvině, potlačují účinek PTH na skelet, stimuluji osteoklasty a potlačují osteoblasty (34). Výsledkem redukování tvorby a zvýšené resorpce kosti je osteopenie. Metabolická osteopatie u nespecifických střevních zánětů vzniká na podkladě proteinoenergetické malnutrice, malabsorpce vápníku a vitamínu D (35, 36), hypogonadizmu, kouření, amenorhey, účinku prozánětlivých cytokinů na kostní tkáň (37) a chronické kortikoterapie (38). Může se projevit aseptickou nektrózou hlavičky femoru, a to i bez vlivu případné terapie steroidy (39).

K významným poruchám metabolismu u nespecifických střevních zánětů patří anémie, refrakterní na substituci bílkovinami, vitaminy a železem, vyžadující substituci rekombinantním lidským erythropoetinem (40).

Oxalátová urolitiáza vzniká na podkladě hyperoxalurie při hyperoxalémii. Zvýšená resorpce oxalátů ze střeva je způsobena jednak nedostatečným množstvím vápníku, potřebného k neutralizaci oxalátů, a jednak přítomností solí žlučových kyselin.

Nespecifické střevní záněty se mohou komplikovat deficitem stopových prvků. Pokud není jejich nedostatek adekvátně hrazen potravou nebo některou z forem umělé výživy, dochází k projevům tkáňové nebo orgánové dysfunkce.

U stavů s postižením ilea základním onemocněním nebo u stavů po resekcii ilea je nutné pravidelně substituovat některé vitaminy, především B₁₂, D a K. Také jejich deficit může způsobit rozvoj klinicky závažných komplikací.

TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI

Terapie IBD spočívá v indukci remise a prevenci relapsu. Indukce remise má dva cíle: 1) Vytvoření mikroprostředí pro účinné zhojení střevních epitelí (redukce nežádoucích účinků mediátorů zánětu a fagocytujících buněk přímým potlačením mechanismů zánětu kortikosteroidy a mesalaminem; inhibice bakteriální degradace hlenu pomocí solí vizmutu). 2) Přímá podpora hojení epitelí (zvýšená dodávka butyrátu kolonocytům – rektálním nálevem do distálních částí tračníku, perorálně podávanou vlákninou k ovlivnění proximálních částí). Pre-

vence relapsu má několik cílů: 1) Redukce stresu epitelů (redukce produkce sulfidů snížením obsahu sulfátů, sulfitů a aminokyselin fenolů zrychlením střevní pasáže v důsledku zvýšeného podílu vlákniny v potravě (43); 2) Zajištění adekvátní výživy (zvýšená dodávka kyseliny máslé prostřednictvím cereálních vláknin); 3) Zvýšení odolnosti epitelů vůči poškození (hlavně zlepšení výživy) (44); 4) Zesílení epitelální bariéry (redukce škodlivých faktorů: stresu (45), deficitu železa (46), podvýživy (47)); 5) Redukce autoimunitního poškození epitelu (imunoprese azathioprinem).

Deficit energie, způsobený nedostatkem funkční resorpční plochy tenkého střeva, lze do určité míry ovlivnit dietním režimem. U Crohnovy choroby je typickým nálezem pokles tukových zásob v organismu jako důsledek přednostního využívání tuků v potravě coby zdroje energie (48). Na rozdíl od mastných kyselin s dlouhým řetězcem, které se středně dlouhým řetězcem, které intaktně prošly tenkým střevem, vstřebané v tračníku. Obdobným způsobem se v tlustém střevě vstřebávají mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které vznikají mikrobiální fermentací nevstřebaných karbohydrátů. Základním předpokladem tohoto způsobu šetření energií z potravy je ovšem kontinuální zaživací trubice. Významnou roli v nutriční podpoře nemocných hrají polynenasycené mastné kyseliny řady omega-3 (49).

Udržení adekvátní výživy je důležité zejména u nemocných v perioperačním období. Pokud nejsou přítomny kontraindikace enterálního příjmu, tj. masivní krvácení do GIT, perforace zaživací trubice, toxické megakolon nebo obstrukce střeva, je metodou volby enterální výživa (50). Vedle přípravků standardního složení lze použít některé speciální přídatky: necelulóзовou vlákninu, přípravky na bázi rybího řádku, resp. omega-3 a omega-6 mastné kyseliny nebo antioxidanty. Kromě toho je na místě substituce kyselinou listovou, vápníkem a vitamínem D. V období remise řada nemocných dodržuje velmi restriktivní dietu ve snaze omezit výskyt průjmů. Většinou se jedná o zbytečné vynechání laktózy a vlákniny. Intolerance laktózy se u nemocných s ulcerózní kolitidou vyskytuje stejně často jako u ostatní populace (51). Vláknina má pravděpodobně trojitý a protizánětlivý účinek na kolonocyty (52).

ZÁVĚR

Nespecifické střevní záněty jsou chronická zánětlivá onemocnění střeva s výrazným podílem imunologických pochodů v etiopatogenezi. Přes určité odlišnosti ve svých projevech mohou přispívat k rozvoji závažných metabolických poruch. Vedle konvenční medikamentózní, případně chirurgické terapie je nezbytné věnovat pozornost možnosti ovlivnit základní onemocnění nebo jeho reakci na léčbu vhodným dietním režimem, spočívajícím v současné eliminaci škodlivých složek výživy a substitucí potřebných látek.

Zkratky

SCFA – mastné kyseliny s krátkým řetězcem

LITERATURA

- Mingrone, G., Benedetti, G., Capristo, E. et al.: Twenty-four-hour energy balance in Crohn disease patients: metabolic implications of steroid treatment. *Am. J. Clin. Nutr.*, 67, 1998, s. 118-123.
- De Vizia, B., Poggi, V., Conenna, R.: Iron absorption and iron deficiency in infants and children with Crohn's disease. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.*, 14, 1992, s. 21-26.
- Filipsson, S., Hulton, L., Lindstedt, G.: Malabsorption of fat and vitamin B₁₂ before and after intestinal resection for Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 13, 1978, s. 529-536.
- Elsborg, L., Larsen, L.: Folate deficiency in chronic inflammatory bowel diseases. *Scand. J. Gastroenterol.*, 14, 1979, s. 1019-1024.
- Nordgren, S., Heliberg, R., Cederblad, A.: Fecal excretion of radio-labelled (⁵¹CiCl³) proteins in patients with Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 25, 1990, s. 345-351.
- Clements, D., Compston, J.: Osteoporosis: a serious complication of inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 6, 1994, s. 757-760.
- Ghosh, S., Cowen, S., Hannah, J., Fergusson, A.: Low mineral bone density in Crohn's disease but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology*, 107, 1994, s. 1031-1039.
- Shearer, M. J.: Vitamin K. *Lancet*, 345, 1995, s. 229-234.
- Howard, L., Ovesen, L., Satya-Murti, S., Chu, R.: Reversible neurological symptoms caused by vitamin E deficiency in a patient with short bowel syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.*, 36, 1982, s. 1243-1249.
- Levy, E., Rizwan, Y., Thibault, L. et al.: Altered lipid profile, lipoprotein composition, and oxidant and antioxidant status in pediatric Crohn disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71, 2000, s. 807-815.
- Shoda, R., Matsueda, K., Yamato, S., Umeda, N.: Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *Am. J. Clin. Nutr.*, 63, 1996, s. 741-745.
- Ames, B.: Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Science*, 221, 1983, s. 1256-1268.
- Aw, T. Y.: Molecular and cellular responses to oxidative stress and changes in oxidation-reduction imbalance in the intestine. *Am. J. Clin. Nutr.*, 70, 1999, s. 557-565.
- Jeppesen, P. B., Martensen, P. B.: Colonic digestion and absorption of energy from carbohydrates and medium-chain fat in small bowel failure. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 23, 1999, (Suppl. 5), s. S101-S105.
- Roediger, W. E. W.: The colonic epithelium in ulcerative colitis – an energy deficiency disease? *Lancet*, 2, 1980, s. 712-715.
- Kripke, S. A., Fox, A. D., Berman, J. L.: Stimulation of intestinal mucosal growth with intracolonic infusion of short chain fatty acid. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 13, 1989, s. 109-116.
- Wang, Q., Wang, X., Jeppsson, B.: Influence of colostomy on *in vivo* and *in vitro* permeability of the rat colon. *Dis. Colon. Rectum*, 39, 1996, s. 663-670.
- Roediger, W. E. W., Lawson, M. J., Kwok, V.: Colonic bicarbonate output as a test of disease activity in ulcerative colitis. *J. Clin. Pathol.*, 37, 1984, s. 704-707.
- Roediger, W. E. W., Nance, S.: Metabolic induction of experimental ulcerative colitis by inhibition of fatty acid oxidation. *Brit. J. Experim. Pathol.*, 67, 1986, s. 773-782.
- Glotzer, D. J., Glick, M. E., Goldman, H.: Proctitis and colitis following diversion of the fecal stream. *Gastroenterology*, 80, 1981, s. 438-441.
- Hartig, J. M., Soergel, K. H., Komorowski, R. A., Wood, C. M.: Treatment of diversion colitis with short-chain fatty acid irrigation. *N. Engl. J. Med.*, 320, 1989, s. 23-28.
- Pitcher, M. C. L., Cummings, J. H.: Hydrogen sulphide: a bacterial toxin in ulcerative colitis? *Gut*, 39, 1996, s. 1-4.
- Ramakrishna, B. S., Roberts-Thompson, J. C., Pannall, P. R., Roediger, W. E. W.: Impaired sulphation of phenol by the colonic mucosa in quiescent and active ulcerative colitis. *Gut*, 32, 1991, s. 46 až 49.
- Rampton, D. S., McNeil, N. L., Sarnar, M.: Analgesic ingestion and other factors preceding relapse in ulcerative colitis. *Gut*, 26, 1983, s. 466-469.
- Rhodes, J. M.: Unifying hypothesis for inflammatory bowel disease and associated colon cancer: sticking the pieces together with sugar. *Lancet*, 347, 1996, s. 40-44.
- Pullan, R. D., Thomas, G. A., Rhodes, M.: Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut*, 35, 1994, s. 353-359.
- Tsai, H. H., Gibson, G., Hart, C. A., Rhodes, J. M.: A novel mucin sulphatase from human feces: its identification, purification and characterization. *Clin. Science*, 82, 1991, s. 447-454.
- Podolsky, D. K., Iselbacher, K. J.: Glycoprotein composition of colonic mucosa. Specific alterations in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 87, 1984, s. 991-998.
- Froome, P., Sturrock, S., Ireton, J.: Colonic mucins in inflammatory bowel disease (IBD). *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 11, 1996, (Suppl.), s. A85.
- Olsson, R., Danielson, A., Janerot, G.: Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 100, 1991, s. 1319-1323.

31. Ludwig, J., LaRusso, N. F., Weisner, R. H.: The syndrome of primary sclerosing cholangitis. In: H. Popper et F. Schaggnor (eds.): Progress in liver diseases. W. B. Saunders, Philadelphia, 1990, s. 555-566.
32. Aadland, E., Schrumph, E., Fausa, O.: Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Scan. J. Gastroenterol.*, 22, 1987, s. 655 až 664.
33. Rosen, C. B., Nagorney, D. M.: Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Sem. Liver Dis.*, 11, 1991, s. 26-30.
34. Lukert, B. P.: Etidrinat in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Am. J. Med.*, 99, 1995, s. 233-234.
35. Hylander, E., Lagföged, K., Madsen, S.: Calcium balance and bone mineral content following small intestinal resection. *Scand. J. Gastroenterol.*, 16, 1981, s. 167-176.
36. Leichtmann, G. A., Bengoa, J. M., Bolt, M. J., Sitrin, M. D.: Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. *Am. J. Clin. Nutr.*, 54, 1991, s. 548-552.
37. Roux, C., Abithol, V., Chaussade, S.: Bone loss in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Osteoporosis International*, 5, 1995, s. 156-160.
38. Dinea, M., Fries, W., Luisetto, G. et al.: Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 94, 1999, s. 1292-1297.
39. Freeman, H. J., Kwan, W. C. P.: Brief report: Non-corticosteroid-associated osteonecrosis of the femoral heads in two patients with inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.*, 329, 1993, s. 1314-1316.
40. Schreiber, S., Howaldt, S., Schnoor, M. et al.: Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.*, 334, 1996, s. 619-623.
41. Christl, S. U., Gibson, G. R., Cummings, J. H.: Role of dietary sulphate in the regulation of methanogenesis in the human large intestine. *Gut*, 33, 1992, s. 1234-1238.
42. Pitcher, M. C. L., Beatty, E. R., Cummings, J. H.: Salicylates inhibit bacterial sulphide production within the colonic lumen in ulcerative colitis. *Gut*, 37, 1995, s. A15.
43. Cummings, J. H., Hill, M. J., Bone, E. S.: The effect of meat protein and dietary fibre on colonic function and metabolism. II. Bacterial metabolites in feces and urine. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32, 1979, s. 2086 až 2093.
44. Louks, D. C., Buell, M. G.: The differing protective effects of short chain fatty acids on ethanol-induced colonic mucosal injury. *Gastroenterology*, 106, 1994, s. A1036.
45. Saunders, P. R., Kosecka, U., McKay, D. M., Perdue, M. H.: Acute stressors stimulate ion secretion and increase epithelial permeability in rat intestine. *Am. J. Physiol.*, 267, 1994, s. G749-G799.
46. Berant, M., Khourie, M., Menzies, I. S.: Effect of iron deficiency on small intestinal permeability in infants and young children. *Paed. Gastroenterol. Nutr.*, 14, 1992, s. 17-20.
47. Worthington, B. S., Boatman, E. S., Kenny, G. E.: Intestinal absorption of intact proteins in normal and protein-deficient rats. *Am. J. Clin. Nutr.*, 27, 1987, s. 276-286.
48. Mingrone, G., Capristo, E., Greco, A. V. et al.: Elevated diet-induced thermogenesis and lipid oxidation rate in Crohn disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 69, 1999, s. 325-330.
49. Belluzi, A., Boschi, S., Brignola, C. et al.: Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71, 2000, (Suppl.) s. 339S-342S.
50. Gassul, M. A., Fernandez-Banares, F., Cabre, E.: Enteral nutrition in inflammatory bowel disease. In: J. L. Rombeau et R. H. Rolnadelii (eds.): Clinical nutrition: Enteral and tube feeding, 3rd edn. W. B. Saunders, Philadelphia, 1996, s. 403-416.
51. Lloyd, M. L., Olsen, W. A.: Disorders of epithelial transport in the small intestine. In T. Yamada (ed.): Textbook of gastroenterology, 2nd edn. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1995, s. 1661-1672.
52. Chapman, M. A. S., Grahn, M. F., Boyle, M. A.: Butyrate oxidation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis. *Gut*, 35, 1994, s. 73-76.

MUDr. Milan Hrubý
IV. interní klinika I. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: 02/29 86 93
e-mail: milan.hruby@lf1.cuni.cz

KNIHA

Storch, D., Mihulka, S.: ÚVOD DO SOUČASNÉ EKOLOGIE,

Portál, Praha 2000, 156 s., cena 197,- Kč.
ISBN 80-7178-462-1.

Problematika ekologie je mimořádně aktuální a i když v poslední době vyšla celá řada publikací zabývajících se ekologií, je jich vzhledem k závažnosti stále málo. Ostatně právě proto je vhodné věnovat pozornost knize, kterou právě uvedlo na knižní trh pražské nakladatelství Portál. Napsal ji David Storch, který se zabývá především evoluční teorií a ekologií společenstev a který působí jednak v Centru teoretických studií, jednak na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze a Stanislav Mihulka, který působí na Jihočeské univerzitě a který se rovněž zabývá evoluční ekologií a dále ekologií rostlin. Vzhledem ke svému odbornému zaměření autoři tematizovali zcela logicky jen určitou část ekologické problematiky s důrazem na jedince a prostředí, na život a smrt v populaci a druhů, na pravidla soužití a boje, na problém ostrovů, kolonizace a invaze, na ekologickou variabilitu a stabilitu, rozmanitost všeho živého a na ekologii globálního ekosystému.

Po tradičním úvodu je kniha rozdělena na 8 základních kapitol a celou řadu podkapitol. V závěru čtenář nalezne nejen seznam doporučené a citované literatury, ale také slovníček základních ekologických pojmů. Protože je publikace oživena celou řadou grafů, skic a zvýrazněných pasáží textu, je uveden i seznam těchto vyobrazení, která jsou poněkud netypicky nazývána „boxy“.

Názvy hlavních kapitol dobře vystihují následný strukturovaný text. V kapitole 1 s názvem Jedinec a prostředí je věnována pozornost tzv. ekologické nitce, tedy vztahům organismu a prostředí, dále geografickému rozšíření organismů, problematice přizpůsobení a přirozeného výběru a principu „jeden nemůže dělat všechno dobře“. Závěr patří problematice životní strategie.

Druhá kapitola pod názvem Život a smrti populací a druhů popisuje vznik a zánik druhů a populací, věnuje se problému populace v čase a vysvětluje, proč jsou různé druhy různě početné. Logicky pak následuje pojednání o populaci v prostoru.

Zajímavá a čtenářsky přitažlivá je kapitola 4 s názvem Pravidla soužití a boje. Čtenář se postupně seznamuje s problematikou vzniku a vývoje společenstev (ekologická sukcese), s konkurencí mezi druhy, se stavebními kameny společenstev, s potravní sítí a její dynamikou, se sou-

žitím v evolučním čase (koevoluce) a s evolucí společenstev.

Pátá kapitola je věnována Rozmanitosti živého světa, tedy lokální diverzitě (proč jsou různá prostředí různě bohatá), dále regionální a globální diverzitě a významu biologické rozmanitosti.

Šestá kapitola přibližuje problematiku ekologické variability a stability, tedy proměnlivost prostředí, reakce na proměnlivé prostředí, ekologickou stabilitu a složitost přírody a její dynamiku.

Ústředním tématem sedmé kapitoly je ekologie globálního ekosystému, tedy problematika struktury prostředí a postavení člověka jako klíčového druhu. Autoři se zamýšlejí nad současnými změnami globálního ekosystému a závěrem kladou otázku, zda nás čeká ekologická katastrofa.

Závěrečná, tedy osmá kapitola je stručná a týká se ekologické metodologie.

Recenzovaná publikace Davida Storch a Stanislava Mihulky se dobře čte, je přehledná a může přispět k dalšímu prohloubení našich znalostí o ekologii. Vždyť nám snad všem má záležet na tom, zda svět kolem nás bude příjemný a přátelský pro lidi i pro ostatní živé tvory.

Helena Haškovcová
198 00 Praha 9, Poděbradská 101/542

PŘEHLEDNÉ ČLÁNKY

NEVARIKÓZNÍ AKUTNÍ KRVÁCENÍ DO HORNÍ ČÁSTI ZAŽÍVACÍHO TRAKTU – TERAPEUTICKÝ PŘÍSTUP

Bělohávek J., Hrubý M., Polák F., Bortlík M.
IV. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Nevarikózní akutní krvácení do horní části zažívacího traktu je trvale častou hospitalizační diagnózou, vyžaduje nemalé finanční náklady a patří mezi významné příčiny morbidit a mortality. Za poslední léta se mortalita přes pokrok v endoskopické i intenzivní léčbě příliš nezlepšila. Stoupá totiž počet rizikových nemocných, především starších pacientů a nemocných s významnými komorbiditami. Základem terapeutického úspěchu je dosažení adekvátní hemodynamické a ventilační stability, zahájení farmakoterapie inhibitory protonové pumpy, případně somatostatinem a především časná endoskopie s možností moderních metod hemostázy. V případě dvou neúspěšných endoskopických výkonů je třeba přistoupit k chirurgickému zákroku.

Klíčová slova: nevarikózní krvácení do trávicího traktu, inhibitory protonové pumpy, somatostatin, endoskopie.

SUMMARY

Bělohávek J., Hrubý M., Polák F., Bortlík M.: Nonvariceal Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage. Therapeutic Approach

Nonvariceal acute upper gastrointestinal hemorrhage continues to be a frequent cause for hospital admission, consumes considerable financial resources and belongs to diagnoses associated with significant morbidity and mortality. Despite the progress in endoscopic and intensive care therapies the mortality remained unchanged. It results from the increasing number of high risk patients, namely the older ones with significant comorbidity. The cornerstone of therapeutical success is considered to be the adequate hemodynamic and ventilatory stability, initiation of pharmacotherapy with proton pump inhibitors and eventually somatostatin, and in particular, the early endoscopy using modern methods of hemostasis. In case of two unsuccessful endoscopic sessions the surgical approach is justified.

Key words: nonvariceal – upper gastrointestinal bleeding, proton pump inhibitors, somatostatin, endoscopy.

Bě.

Čas. Lék. čes., 140, 2001, No. 10, p. 295–298.

Krvácení do horní části zažívacího traktu je život ohrožující stav a vyžaduje zodpovědný diagnostický i terapeutický přístup. Bývá děleno na varikózní a nevarikózní. Ve sdělení se budeme věnovat nevarikóznímu krvácení.

Nevarikózní akutní krvácení do horní části gastrointestinálního traktu (GIT) je trvale častou příčinou hospitalizace, je značně finančně náročné a jedná se o stav spojený s významnou morbiditou i mortalitou. Podle různých epidemiologických studií dosahuje incidence 67–170/100 000 obyvatel a rok (1, 2). Mortalita se v několika epidemiologických studiích pohybuje mezi 8 a 14 % (1–3) a za posledních několik desetiletí se příliš nezměnila. Tento zdánlivý paradox lze vysvětlit stoupajícím procentem starších pacientů, pacientů s významnými přidruženými komorbiditami, jako je ledvinné selhání, kardiovaskulární onemocnění, sepse a maligní onemocnění při lepší dostupnosti krevních derivátů, významném zdokonalení endoskopických terapeutických metod a zlepšení intenzivní péče (8).

Zvýšený výskyt akutního krvácení do horní části GIT byl uváděn v souvislosti jednak s horším socioekonomickým stavem a prevalencí *Helicobacter pylori*, jednak s vyšším věkem. U starších, a to hlavně nad 75 let, stoupá nejen incidence, ale i mortalita akutního krvácení do horní části GIT (1). Mezi rizikové faktory krvácení patří tedy především infekce *Helicobacter pylori*, respektive jeho eradikace snižuje počet recidiv krvácení (4). Zvýšení sekrece žaludeční šťávy, stres, nesteroidní antirevmatika a antiflogistika, alkohol a kouření jsou dobře známými rizikovými faktory krvácení do horní části GIT (7,

8). Spojení mezi krvácením a blokátory kalciových kanálů je kontroverzní a kalciové blokátory nelze považovat za rizikový faktor (5–7).

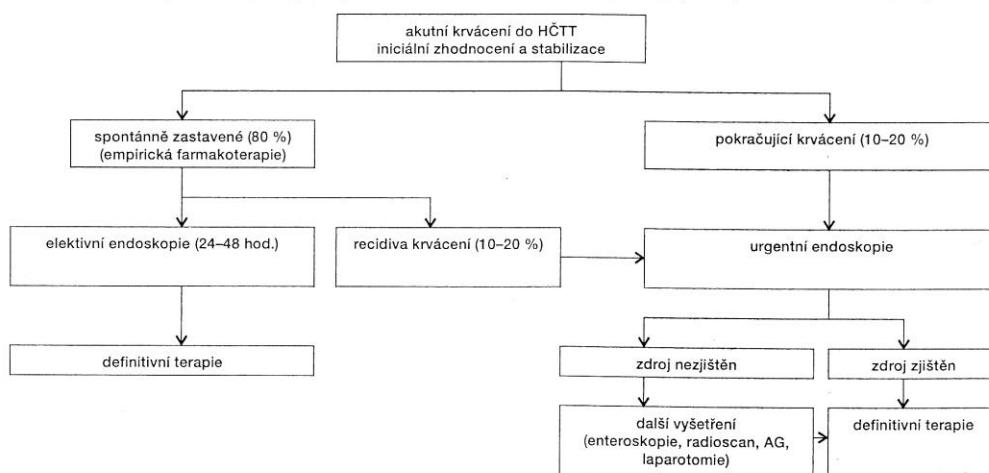
ZDROJE KRVÁCENÍ DO HORNÍ ČÁSTI GIT

Mezi nejčastější zdroje patří jednoznačně vředová choroba gastroduodena, která způsobuje téměř 50 % epizod krvácení do horní části GIT. Z toho je duodenální a žaludeční vřed zastoupen přibližně ve stejné míře. Významný podíl tvoří ještě eroze žaludku a krvácení z jícnových varixů, ostatní stavy se vyskytují již v menší míře (tab. 1).

Tab. 1. Nejčastější příčiny krvácení do horní části gastrointestinálního traktu (podle 9,10)

Etiologický faktor	(9)	podíl (10)
vředová choroba	47 %	62 %
z toho duodenální vřed	24 %	
gastrický vřed	21 %	
eroze žaludku	23 %	14 %
jícnové varixy	10 %	6 %
Mallory-Weissův syndrom	7 %	
erozivní duodenitida	6 %	
ezofagitida	2 %	
malignity	3 %	
jiné	6 %	

Tab. 2. Diagnosticko-terapeutický postup u krvácení do horní části trávicího traktu (HČTT) (upraveno podle Lichtenstein et al., 1998)



POČÁTEČNÍ DIAGNOSTICKO-TERAPEUTICKÝ PŘÍSTUP (tab. 2)

Základní pravidlem v péči o pacienta krvácejícího do GIT je zhodnocení závažnosti krvácení, počáteční zajištění, případně časná, většinou jen „volumová“ resuscitace, respektive hemodynamická stabilizace. Zásadní je udržení adekvátní oxygenace a tkáňové perfuze. U 70–80 % krvácejících pacientů dojde již při podpůrné terapii ke spontánnímu zastavení krvácení (9, 11). Po přijetí krvácejícího nemocného je třeba zajistit kvalitní žilní přístup buď cestou centrální žíly, nebo alespoň dvou silných periferních kanyl, zahájit volumovou resuscitaci krystaloidy nebo koloidy, nabrat krev na laboratorní vyšetření, podat kyslík, rezervovat krevní deriváty a přirozeně důkladně sledovat vitální funkce, včetně diurézy. Často prováděná gastrická laváž je diagnostickým výkonem, který se senzitivitou kolem 50 % a specificitou 20 % potvrdí či vyloučí aktivní krvácení (12). Je možno naslepo zahájit konzervativní terapii blokátory protonové pumpy a případně vazopresinálními léky, jak bude uvedeno níže. Hlavní roli jak v diagnostice, tak v terapii pacienta krvácejícího do horní části GIT hraje endoskopista – gastroenterolog. Urgentní gastrokopie, která by měla být provedena do 12 hodin po přijetí, určí diagnózu až v 95 % případů (9).

ZÁVAŽNOST KRVÁCENÍ A RIZIKOVOST PACIENTA (tab. 3)

Prognóza nemocných s krvácením se liší a byla hodnocena v několika studiích. Podle studie BLEED (ongoing Bleeding, Low systolic blood pressure, Elevated prothrombin time, Erratic mental status, unstable comorbid Disease) by měli být na jednotku intenzivní péče (JIP) přijati nemocní s pokračujícím krvácením, hypotenzí, s prodlouženým protrombinovým časem, s poruchou vědomí a se zhoršením přidruženého onemocnění (13). V jiné recentní studii je za rizikového pacienta považován nemocný starší 65 let, se vstupní hodnotou hemoglobinu pod 80 g/l, v šokovém stavu, s hematemézou, s recidi-

vou krvácení, s významnou komorbiditou, s koagulopatií, s nutností podání více než 5 jednotek erymasy během prvních 24 hodin a nemocný vyžadující chirurgické řešení krvácení (14). V kombinaci s endoskopickým nálezem by tedy na JIP měli být jednoznačně přijati pacienti s hematemézou a enterorhagií, s masivním krvácením s nutností intubace před endoskopickým výkonem a pacienti s endoskopickými stigmaty recentního krvácení (aktivní arteriální krvácení, nekrvácející viditelná céva, přiléhající koagulum) (15). Na našem oddělení zásadně endoskopujeme nemocné s výše uvedenými rizikovými faktory na lůžku intenzivní péče, pacient je tak pod dohledem intenzivisty a ošetřující sestry JIP a endoskopista se může soustředit jen na samotný, většinou dlouhý výkon.

Tab. 3. Negativní prognostické faktory u pacientů s krvácením do horní části GIT (upraveno podle 13–15). TU EM = transfuzní jednotka erymasy

Rizikový pacient	závažnost stavu	endoskopický nález
věk > 65 let	šok	aktivní arteriální krvácení
Hb < 80 g/l	hemateméza a enterorhagie	nekrvácející viditelná céva přiléhající koagulum
významná komorbidita	nutnost podání > 5 TU EM za 24 hodin	
koagulopatie	masivní krvácení s nutností intubace recidivující krvácení nutnost operace	jícnové varixy portální gastropatie

TERAPIE NEVARIKÓZNÍHO KRVÁCENÍ DO HORNÍ ČÁSTI GIT

Základem je výše uvedená monitorace klinického a laboratorního vývoje stavu, stabilizace vitálních funkcí a obecná podpůrná intenzivní péče. Do specifické terapie patří farmakoterapie a endoskopická léčba.

FARMAKOTERAPIE

Za farmakoterapii považujeme podání antisekrecčních a vazomotorických léků. Cílem podání **antisekrecční látky** je zvýšení pH, protože z *in vitro* studií je známo, že hemostatické mechanismy jsou závislé na pH. Redukce žaludeční acidity tak může stabilizovat trombus pokrývající vředový defekt a zmírnit probíhající krvácení a/nebo zabránit recidivě (20). Studie antisekrecční léčby se lišily svojí strukturou, porovnáním typů stigmat recentního krvácení, vstupními riziky vzniku komplikací, dávkou podaného léku a použitou endoskopickou terapií (7). Khuroo (16) podával 220 pacientům bez endoskopického výkonu **omeprazol** v dávce 40 mg *i.v.* 2x denně nebo placebo po dobu pěti dní. V omeprazolové skupině byl významně snížen počet recidiv krvácení (10,9 % vs. 36,4 %) a počet nutných chirurgických výkonů (7,3 % vs. 23,6 %). Stačilo tedy léčit omeprazolem jen čtyři pacienty, aby bylo zabráněno jedné epizodě recidivy krvácení, a šest pacientů, aby se zabránilo jedné chirurgické intervenci. Navíc byla významně snížena potřeba transfuzí. V jiné studii Lin (17) randomizoval 100 pacientů do omeprazolové (40 mg *i.v.* bolus a 160 mg/den po dobu tří dnů) a cimetidinové (50 mg/hod. *i.v.*) skupiny po endoskopické léčbě termální probou nebo bipolární koagulací. Počet recidiv krvácení byl významně snížen v omeprazolové skupině (4 % vs. 24 % za 14 dní). V obou uvedených studiích v analýze podskupin podle stigmat recentního krvácení vykázal omeprazol významný přínos jen u skupiny pacientů s nekrvácící viditelnou cévou (18). Ve studii Hasselgrene (19) byl omeprazol podáván v kontinuální infuzi 8 mg/hod. po úvodním bolusu 80 mg *i.v.* po dobu tří dnů. Oproti placebo byl snížen počet operačních výkonů a stupeň a délka krvácení. Dostupná data tedy opravňují podání omeprazolu, respektive inhibitorů protonové pumpy, u pacientů s krvácením do horní části GIT z peptického vředu (18, 25). Tato léčba snižuje množství podaných krevních derivátů a snižuje počet nutných chirurgických výkonů. Vliv na mortalitu však spolehlivě prokázán nebyl. Jsou třeba další studie, které by definovaly optimální dávkování, cestu podání, délku léčby a podskupinu pacientů, která z léčby nejvíce profituje (25). My v současné době podáváme na úvod 80 mg *i.v.* bolus, pokračujeme 3 až 5 dní 40 mg *i.v.* po 12 hodinách podle endoskopického nálezu a rizikových faktorů a poté převádíme na perorální formu. Podle Bustamantovy metaanalýzy (25) jsou možná vhodnější podání formou kontinuální infuze po dobu 72 hodin.

Často používané **blokátory H₂ receptorů** v četných studiích nevykazují významný terapeutický účinek v léčbě pacientů s krvácícími vředy. Nesnižují totiž počet nutných transfuzí, nezabraňují recidivám krvácení, nesnižují nutnost chirurgických výkonů ani mortalitu (21–24).

Mezi **vazoaktivní léky** patří somatostatin s octeotidem a deriváty vazopressinu, v našich podmínkách tedy terlipressin. Účinek somatostatinu a octeotidu byl kladně hodnocen s ohledem na redukcí rizika pokračujícího krvácení a rizika recidivy krvácení v nedávno publikované metaanalýze (26). Zdá se, že somatostatin by mohl být dobrou alternativou v léčbě vysoce rizikových pacientů s pokračujícím krvácením nebo s vysokým rizikem recidivy (viditelná céva) po endoskopickém výkonu (14). Není příliš literárních dokladů o významu vazopressinu, respektive terlipressinu v léčbě nevarikózního krvácení do horní části GIT. Nesnižuje mortalitu a má významné nežádoucí účinky (snížení koronární perfuze a myokardiální kontraktility, arytmogenní efekt). Je-li to hemodynamicky možné, měl by být podáván společně s nitrátem (2, 28). V našich podmínkách jsme dosud krvácícím nemocným po-

dávali terlipressin v dávce 4 mg/24 hodin. V současné době vždy důkladně zvažujeme podání somatostatinu, přičemž finanční náročnost není zanedbatelný faktor.

ENDOSKOPICKÁ LÉČBA

Rozbor možností endoskopické léčby akutního krvácení do horní části GIT není stěžejním bodem tohoto sdělení, proto se omezíme na konstatování, že era endoskopie totálně změnila pohled na akutně krvácícího pacienta. Endoskopie zkrátila nutnou hospitalizační dobu a snížila nejen riziko recidivy krvácení, ale i nutnost chirurgického zákroku. Především však vedla ke snížení mortality (29, 32). Jejím významem tkví v identifikaci stigmat recentního krvácení: existuje totiž souvislost mezi endoskopickým nálezem hodnoceným podle Forrestovy klasifikace (33) a rizikem recidivy krvácení. Pacienti v šoku a s aktivním arteriálním krvácením při endoskopii (Forrest IA) mají 80% riziko pokračování krvácení nebo recidivy (31), pacienti s nekrvácící viditelnou cévou (Forrest IIA) a s přílehlým koagulem (Forrest IIB) mají 50% riziko recidivy krvácení během hospitalizace a naopak nemocní s černými nebo červenými skvrnami (Forrest IIC) a čistou vředovou bází (Forrest III) mají výbornou prognózu. Čím dříve je endoskopie provedena, tím lépe jsou stigmata recentního krvácení viditelná (31).

Endoskopickou „léčbou volby“ jsou **injekční techniky**, kdy se injikuje většinou ředěný adrenalin nebo fibrinové tkáňové lepidlo do místa krvácení a do jeho okolí. Endoskopický výkon se opakuje buď rutinně po např. 24 hodinách, případně při známkách pokračujícího krvácení či recidivy. Ani jeden z postupů nelze jednoznačně doporučit a je potřeba postupovat individuálně u každého konkrétního pacienta (31). Mezi **termokoagulační metody** patří tepelná sonda (heat probe), bipolární koagulace, argonový plazma beamer a laserová koagulace. Moderní je používání **hemoklipů**, ale jejich úlohu je třeba ještě zhodnotit. Recentní údaje ukazují, že k dosažení potřebného efektu endoskopické léčby je třeba výše uvedené techniky kombinovat (31). V případě, že po počátečním úspěšném endoskopickém výkonu dojde k recidivě krvácení, je vhodné opakovat znovu endoskopii. Lau recentně prospektivně porovnával endoskopii s chirurgickým výkonem u nemocných s recidivou krvácení po úspěšné endoskopii (34). V chirurgické větvi byla vyšší mortalita i morbidita. Nepříznivým prognostickým znakem při reendoskopii byla hypotenze pacienta a velký vřed. V praxi je tedy vhodné při recidivě krvácení zopakovat endoskopii a k chirurgickému řešení přistoupit až po dvou neúspěšných endoskopiích (31, 34).

ZÁVĚR

Krvácení do horní části GIT je urgentní stav vyžadující profesionální týmovou spolupráci intenzivisty, gastroenterologa-endoskopisty a případně chirurga. Základem terapie je podpůrná léčba, tedy dosažení adekvátní oxygenace a tkáňové perfuze, a to především u rizikových nemocných, tj. starších nemocných s významnými komorbiditami, v šokovém stavu, s hematemézou a s významnými endoskopickými stigmaty recentního krvácení. Časně provedená endoskopie je v současné době podmínkou úspěšné péče a jednoznačně snižuje počet recidiv krvácení, nutnost chirurgických výkonů a hlavně mortalitu nemocných. Farmakoterapie inhibitory protonové pumpy a případně somatostatinem u vysoce rizikových pacientů je

nedílnou, ale ne nejpodstatnější součástí léčby. K chirurgické-
mu výkonu je třeba přistoupit v případě pokračujícího krváče-
ní po dvou neúspěšných endoskopických výkonech.

Zkratky

BLEED – ongoing Bleeding, Low systolic blood pressure Elevated
prothrombin time, Erratic mental status unstable
comorbid Disease

GIT – gastrointestinální trakt

LITERATURA

1. Blatchford, O., Davidson, L. A., Murray, W. et al.: Acute upper gastrointestinal hemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *Br. Med. J.*, 315, 1997, s. 510-514.
2. Vreeburg, E. M., Snel, P., de Bruijne, J. W. et al.: Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis and clinical outcome. *Am. J. Gastroenterol.*, 922, 1997, s. 36-43.
3. Rockall, T. A., Logan, R. F., Devlin, H. B. et al.: Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Br. Med. J.*, 311, 1995, s. 222-226.
4. Jaspersen, D., Koerner, T., Schorr, W. et al.: *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer haemorrhage. *Gastrointest. Endosc.*, 41, 1995, s. 5-7.
5. Pahor, M., Guralnik, J. M., Furber, C. D. et al.: Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet*, 347, 1996, s. 1061-1065.
6. Smalley, W., Ray, W., Daugherty, J. et al.: No association between calcium channel blocker use and confirmed bleeding peptic ulcer disease. *Am. J. Epidemiol.*, 148, 1998, s. 350-354.
7. Rollhauser, C., Fleischer, D. E.: Ulcers and nonvariceal bleeding. *Endoscopy*, 31, 1999, s. 17-25.
8. Kankaria, A. G., Fleischer, D. E.: The critical care management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Critical Care Clinics*, 11, 1995, s. 347-368.
9. Lichtenstein, D. R., Berman, M. D., Wolfe, M. M.: Approach to the patient with acute upper gastrointestinal hemorrhage in Gastrointestinal Emergencies, Lippincott 1998.
10. Longstreth, G. F.: Epidemiology of hospitalisation for acute upper gastrointestinal hemorrhage: A population-based study. *Am. J. Gastroenterol.*, 90, 1995, s. 206-210.
11. Larson, G., Schmidt, T., Gott, J. et al.: Upper gastrointestinal bleeding: predictors of outcome. *Surgery*, 100, 1986, s. 722-765.
12. Cuellar, R. E., Gavalier, J. S., Alexander, J. A. et al.: Gastrointestinal tract hemorrhage: the value of a nasogastric aspirate. *Arch. Intern. Med.*, 150, 1990, s. 1381-1384.
13. Kollef, M. H., O'Brien, J. D., Zuckerman, G. R., Shannon, W.: BLEED: a classification tool to predict outcomes in patients with acute upper and lower gastrointestinal hemorrhage. *Crit. Care Med.*, 25, 1997, s. 1125-1132.
14. Jenkins, S. A.: Drug therapy for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Assessment of options. *Digestion*, 60 (Suppl. 3), 1999, s. 39 až 49.
15. Kankaria, A. G., Fleischer, D. E.: The critical care management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Critical Care Clinics*, 11, 1995, s. 347-368.
16. Khuroo, M. S., Yattoo, G. N., Javid, G. et al.: A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N. Engl. J. Med.*, 336, 1997, s. 1054-1058.
17. Lin, H. J., Lo, W. C., Lee, F. Y. et al.: A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch. Intern. Med.*, 158, 1998, s. 54-58.
18. Peterson, W. L., Cook, D. J.: Antisecretory therapy for bleeding peptic ulcer. *JAMA*, 158, 1998, s. 54-58.
19. Hasselgren, G., Lind, T., Lundell, L. et al.: Continuous intravenous infusion of omeprazol in elderly patients with peptic ulcer bleeding: results of a placebo-controlled multicenter study. *Scand. J. Gastroenterol.*, 32, 1997, s. 320-327.
20. Patchett, S. E., Enright, H., Afdhal, N. et al.: Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut*, 30, 1989, s. 1704-1707.
21. Zuckerman, G., Welch, R., Douglas, A. et al.: Controlled trial of medical therapy for active upper gastrointestinal bleeding and prevention of rebleeding. *Am. J. Med.*, 76, 1984, s. 361-366.
22. Collins, R., Langman, M.: Treatment with histamin H-2 antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, 313, 1985, s. 660-666.
23. Walt, R. P., Cottrell, J., Mann, S. G. et al.: Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. *Lancet*, 340, 1992, s. 1058-1062.
24. Salzman, J. R., Zawacki, J.: Therapy for bleeding peptic ulcers. *N. Engl. J. Med.*, 336, 1997, s. 1091-1093.
25. Bustamante, M., Stollman, N.: The efficacy of proton-pump inhibitors in acute ulcer bleeding. A qualitative review. *J. Clin. Gastroenterol.*, 30, 2000, s. 7-13.
26. Imperiale, T. F., Birgisson, S.: Somatostatin or octreotide compared with H₂ antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a metaanalysis. *Ann. Intern. Med.*, 127, 1997, s. 1062-1071.
27. Bracy, W., Peterson, W. L.: Medical therapy of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage in Textbook of GE Emergencies, Lippincott 1998.
28. DiPalma, J.: Gastrointestinal bleeding. In: Civetta, J. M., Taylor, R. W., Kirby, R. R. et al. *Critical Care*, Lippincott-Raven 1997.
29. Cooper, G. S., Chak, A., Way, L. E. et al.: Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: association with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointest. Endosc.*, 49, 1999, s. 145-152.
30. Bornman, P. C., Theodorou, N., Shuttleworth, R. D. et al.: Importance of hypovolaemic shock and endoscopic signs in predicting recurrent haemorrhage from peptic ulceration: a prospective evaluation. *Br. Med. J.*, 291, 1985, s. 245-247.
31. Palmer, K. R.: Ulcers and nonvariceal bleeding. *Endoscopy*, 32, 2000, s. 118-123.
32. Cook, D. J., Gayatt, G. H., Salena, B. J. et al.: Endoscopic therapy for acute nonvariceal hemorrhage: a metaanalysis. *Gastroenterol.*, 102, 1992, s. 139-148.
33. Mondardini, A., Barletti, C., Rocca, G. et al.: Non-variceal upper gastrointestinal bleeding and Forrest's classification: diagnostic agreement between endoscopists from the same area. *Endoscopy*, 30, 1998, s. 508-512.
34. Lau, J. Y., Sung, J. J., Lam, Y. H. et al.: Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N. Engl. J. Med.*, 340, 1999, s. 751-756.

MUDr. Jan Bělohlávek
IV. interní klinika I. LF UK a VFN
128 00 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: 02/24 92 35 24
e-mail: jbelo@vfn.cz

Ateroskleróza a její rizikové faktory

POLÁK F.

IV. interní klinika VFN, Praha,
přednosta doc. MUDr. P. Bartůněk, DrSc.

SOUHRN

Ateroskleróza je hlavním etiopatogenetickým podkladem kardiovaskulárních onemocnění a významně se tak podílí na mortalitě a morbiditě současné populace v civilizovaných zemích. Jde o chronický zánětlivý proces, který dle současné klasifikace probíhá v šesti stadiích: lipoidní proužky, zmnožení hladkého svalstva v intimě, preaterom, aterom, fibroaterom, komplikovaná léze. Některé rizikové faktory jsou neovlivnitelné, jiné lze příznivě ovlivnit změnou životního stylu či medikamentózně. Základem v terapii aterosklerózy a jejích následků je prevence a zodpovědný přístup jedince k vlastnímu zdraví. Především vhodnou skladbou potravy, eliminací kouření a dostatečnou fyzickou aktivitou lze snížit náklady na farmakoterapii a invazivní angiologické zákroky.

Klíčová slova: ateroskleróza - kardiovaskulární onemocnění - prevence.

SUMMARY

Polák F.: Atherosclerosis and its Risk Factors

Atherosclerosis is the main etiopatogenetic basis of cardiovascular diseases and participates thus in a significant way in the mortality and morbidity of the contemporary population in civilized countries. A chronic inflammatory process is involved which according to the contemporary classification develops in six stages: lipoid strips, proliferation of smooth muscles in the intima, preatheroma, atheroma, fibroatheroma, complicated lesion. Some risk factors cannot be influenced, others can be favourably influenced by lifestyle changes of medicamentous treatment. The basis of treatment of atherosclerosis and its sequelae is prevention and a responsible approach of the individual subject to his health. By a suitable composition of the diet, elimination of smoking and physical activity the costs on pharmacotherapy and invasive angiological operations can be reduced.

Key words: atherosclerosis - cardiovascular disease - prevention.

Prakt. Lék., 79, 1999, No. 8, p. 440-446.

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) zaujímají první místo mezi příčinami smrti v České republice. Jde především o onemocnění, která jsou projevem aterosklerotického postižení tepen. Z hlediska mortality je nejzávažnější ateroskleróza koronárních tepen projevující se akutními a chronickými formami ischemické choroby srdeční (ICHS).

Ateroskleróza je nejčastějším etiopatogenetickým podkladem ICHS. Tento proces je vystupňovanou reakcí cévní stěny na poškození. Chceme-li preventivně či léčebně ovlivnit rozvoj ICHS, musíme především působit na známé rizikové faktory, které k tomuto poškození vedou.

ATEROSKLERÓZA A JEJÍ GENEZE

Ateroskleróza je fibroproliferativní zánět cévní stěny, který je indukován

různými chemickými, fyzikálními a pravděpodobně i infekčními vlivy. Tento proces nastupuje již v dětství, avšak ve většině případů se klinicky manifestuje až v dospělosti. Progrese aterosklerózy v čase neprobíhá lineárně a platí, že stupeň aterosklerotického postižení nekoreluje přesně s klinickými příznaky.

Teorie aterogeneze zaznamenala v průběhu času řadu změn a stále se vyvíjí. V současnosti doporučovaná klasifikace popisuje v procesu aterosklerózy šest stupňů (22).

Prvním a nejlehčím projevem aterosklerózy na cévách jsou tzv. *lipoidní proužky*. Detekovány mohou být už v dětství, i když se klinicky nemanifestují. Nezužují totiž lumen tepny. Vznikají jako důsledek místní adaptace cévní stěny na působení zvýšeného mechanického tlaku krve. Většinou je lze nalézt naproti místu, kde se krevní proud větví. Obsahují především shluky makrofágů bohatých na lipidy a T

lymfocyty, tedy buňky charakteristické pro chronický zánětlivý proces (18). Prvním krokem při jejich tvorbě je migrace monocytů z krevního oběhu do subendoteliální vrstvy intimy. Tyto monocyty (makrofágy) jsou bohaté na lipidy, především na oxidovaný LDL cholesterol (oxLDL). Makrofágy totiž pohlcují oxLDL nejen přes vlastní receptory pro oxLDL, ale zejména pak svými scavengerovými receptory. Navíc mají schopnost oxidovat LDL. V druhé fázi potom makrofágy aktivně vychytávají další lipidy z krevního oběhu.

Další změnou je *zmnožení buněk hladké svaloviny v intimě*. Toto zmnožení je podmíněno jednak mechanickým účinkem zvýšeného tlaku v predilekční lokalizaci a jednak činností makrofágů v lipoidních proužcích. Makrofágy totiž mimo jiné produkují růstové faktory, čímž potencují mitogenní aktivitu hladkých svalových buněk. Mezi důležité růstové faktory produkované makrofágy patří například transforming growth factor beta (TGFβ). Proliferaci buněk hladké svaloviny však indukují i mnohé další růstové faktory: platelet derived growth (PDGF), interleukin 1 (IL-1), tumor necrosis factor alfa (TNFα) apod. Ani v této fázi není lumen tepny zúženo, ale její vnější rozměry mohou být větší.

Je možno si ovšem představit i poněkud odlišný vývoj. Totiž, že nejprve dojde k adaptivnímu zmnožení hladkého svalstva v intimě tepny na základě zvýšeného působení krevního proudu, do takto ztluštělého místa poté migrují makrofágy obsahující lipidy a tyto makrofágy potom produkují růstových faktorů dále urychlují a podporují množení hladkých svalových buněk.

V takto změněné cévní stěně dochází k dalšímu hromadění lipidů v makrofázích, které se další kumulací oxLDL mění na tzv. *pěnové buňky*. Pěnová buňka ztrácí mobilitu, a nacházíme ji proto na rozdíl od makrofágu pouze subintimálně. Produkuje růstové faktory a cytokiny, které potencují konstrikci hladké svaloviny (což postupně vede k její hypertrofii) a stimuluje fibroblasty k tvorbě kolagenu. Pěnové buňky mají na svém povrchu metaloproteinázy, tedy enzymy, které štěpí extracelulární matrix a plášť aterosklerotického plátu, čímž přispívají k jeho destabilizaci. Po zániku pěnových buněk se z nich uvolňují lipidy do extracelulárního prostoru v plátu, což má za následek zvýšení zranitelnosti plátu. Je tedy zřejmé, že pěnové buňky hrají v procesu aterosklerózy závažnou roli. V dalších stadiích dochází k ukládání oxLDL i v buňkách hladké svaloviny

a v endotelích, jakož i v okolní mezi-buněčné hmotě.

Malé shluky extracelulárních lipidů (*preaterom*) postupem času splývají a vzniká větší jádro plátu s obsahem extracelulárních lipidů, tedy *aterom*. Progrese této léze probíhá pozvolna dále a vede k rozvoji dalších pokročilejších aterosklerotických změn, především zmožování vaziva a vzniku tzv. *fibroateromu*. Ten je složen z lipidového jádra a fibrózního krytu obsahujícího hladké svalové buňky a vazivo. Složení aterosomu a fibroateromu je velmi variabilní, zejména pokud jde o obsah lipidů. Některé léze jsou převážně vazivové, jiné mají rozsáhlé nekrotické jádro složené z lipidů. Obě tyto změny se už však mohou projevit i klinicky - jsou-li postiženy koronární tepny, pak například námahovou anginou pectoris.

Nejzávažnějším typem aterosklerotického poškození cévy podle již zmíněné nové klasifikace je tzv. *komplikovaná léze*. Je způsobena většinou natržením povrchu plátu s následnou tvorbou trombu uvnitř intimy. Na takto poškozeném aterosklerotickém plátu může následně dojít k tvorbě trombu intraluminárního, často s dramatickým klinickým průběhem (akutní infarkt myokardu). Asi v 25 % případů se intrakoronární trombus vytvoří v důsledku povrchové eroze plátu (pravděpodobně retrakcí endotelů), tedy bez vzniku trhliny a intraintimálního trombu. Jak již bylo uvedeno výše, neprobíhá aterosklerotický proces lineárně. Jednou z možností této nelineární progresy mohou být právě nástěnné tromby či následné krvácení při ruptuře plátu, jež v některých případech probíhá asymptomaticky. Spontánní hojení těchto lézí však může urychlit aterosklerózu. Někteří autoři považují inkorporace nástěnných trombů do aterosklerotických plátů za podstatu progresy (25). Význam trombózy v rozvoji a průběhu aterosklerózy a jejich klinických projevů je evidentní, a to zejména při vzniku akutní cévní okluze.

Dalším podstatným, a podle některých hypotéz dokonce primárním faktorem při vzniku a rozvoji aterosklerózy je poškození endotelu. Endotel ve všech cévách v těle má patrně z histologicko-embryologického hlediska jednotný původ. Celkové množství endotelu v dospělém lidském těle je asi 1 kg a zaujímá přibližně plochu velikosti fotbalového hřiště. Má mnoho fyziologických funkcí. Z hlediska možného rozvoje aterosklerózy jsou podstatné hlavně tyto: netrombogenní povrch cévní stěny, produkce vazodilatačních (např. oxid dusnatý) a vazokonstrikčních

(např. endotelin) látek, růstových faktorů, cytokinů a schopnost oxidovat lipoproteiny v průběhu jejich transportu do intimy cévní stěny. Poškozený endotel produkuje méně vazodilatačních látek, více růstových faktorů a může se stát podkladem pro rozvoj nástěnného trombu. Na poškození endotelu se podílí především oxLDL, dále homocystein, hypoxie, cytomegalová (CMV) a chlamydiová infekce, interleukin 6 (IL-6), různé toxiny (např. z tabákového kouře) a další mechanické a imunologické vlivy (viz dále).

Jedním z nejkritičtějších momentů vývoje aterosklerózy je, jak bylo již uvedeno, destabilizace aterosklerotického plátu (ruptura, krvácení do plátu, povrchová eroze). Destabilizovaný plát je jednoznačně nejčastějším podkladem vzniku intrakoronárního trombu. Následný klinický projev má většinou dramatický průběh (nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu), často s těžkými následky pro pacienta a s nepříznivou prognózou. Stabilní plát se naproti tomu klinicky často vůbec neprojevuje, a pokud ano, potom nejčastěji jako stabilní námahová angina pectoris, která sice může pacienta více či méně omezovat, ale obvykle ho neohrožuje na životě.

Jaké faktory tedy vedou k destabilizaci plátu? Především tyto:

- vysoký obsah a nevhodné složení lipidů v plátu,
- zvýšené množství zánětlivých buněk a jejich produktů,
- stupeň stenózy způsobené samotným plátem,
- zvýšený nápor na stěnu cévy a nepříznivá konfigurace plátu,
- zvýšené množství oxidačních látek v krvi,
- snížené množství antioxidantních látek v krvi,
- snížené množství nenasycených mastných kyselin a zvýšené množství nasycených mastných kyselin,
- další faktory.

Pláty, na nichž vznikají trhliny, jsou typické tím, že jejich jádro tvoří lipidy, přičemž podíl lipidového jádra koreluje s rizikem ulcerace (7). Hranicí pro zvýšené riziko je obsah lipidové složky 40 %. Lipidy uvnitř plátu se skládají z cholesterolu a jeho esterů, především cholesterol linoleátu. Při tělesné teplotě má cholesterol konzistenci asi jako zubní pasta a je ve formě tekuté či krystalické (8). Právě poměr obou složek je dalším faktorem ovlivňujícím stabilitu plátu. Je-li poměr vysoký ve prospěch tekuté formy, je lipidový obsah méně kompaktní a řidší. Toto řídké lipidové jádro zvyšuje zranitelnost fibrózního krytu. Je málo pevné v tahu,

a tím zvyšuje nápor krve působící na fibrózní kryt, zvláště na jeho lem.

Také zánětlivé buňky - především pěnové buňky (makrofágy) a T lymfocyty - oslabují tloušťku a pevnost fibrózního krytu, a způsobují tak menší odolnost plátu proti ruptuře (13). Metaloproteinázy a další enzymy produkované makrofágy štěpí extracelulární matrix i plášť plátu. Interferon gama (produkovaný T lymfocyty) navíc negativně ovlivňuje syntézu kolagenu ve fibrózním povrchu plátu.

Mírný až střední stupeň okluze je z hlediska destabilizace plátu nebezpečnější než těžká stenóza. Podle Laplaceova zákona je nápor na obvodovou část stěny plátu přímo úměrný poloměru dané cévy a působícímu tlaku, nepřímým pak tloušťce fibrózního krytu. Za stejných podmínek jsou tedy léze postížené lehkou až mírnou obstrukcí vystaveny silnějšímu náporu v porovnání s těžšími stenózami, protože první jmenované mají větší poloměr (1).

Asi v 60 % případů vzniká trhlina plátu v místě, kde fibrózní kryt hraničí s normální stěnou cévy (15). To je totiž bod maximálního náporu na fibrózní kryt nejtenčí. Nevýhodný poměr ve složení lipidů uvnitř plátu také zvyšuje nápor na fibrózní kryt (viz výše). Nepříznivé velikosti přitokového a odtokového úhlu mohou měnit reologii krve na úrovni plátu, a tak rovněž ovlivnit možnost vzniku trhliny.

Mezi nejdůležitějšími antioxidanty patří vitamin E (α -tokoferol), antokyany (přírodní červené barvivo přítomné především v borůvkách, červené řepě a černém bezu) a flavobiony. Přírodními antioxidanty jsou estrogeny (např. estriol či 17- β -estradiol). Antioxidace působí i složky některých potravin (sójové boby, česnek, čaj) (11) a lipoproteiny o vysoké hustotě (high density lipoprotein, HDL). Vitamin C také patří mezi antioxidanty, ale zde má nejednoznačnou úlohu, protože sice mobilizuje α -tokoferol, ale též mobilizuje železo (Fe) z feritinu - a železo je oxidační látka.

Mezi významné oxidanty patří již výše zmíněné železo, dále homocystein (HC) a nasycené mastné kyseliny. Železo, které přijímáme v potravě především v mase, je významným růstovým faktorem pro buňky a bakterie.

Nepříznivá role homocysteinu v ateroscleróze byla objevena relativně nedávno, ačkoliv samotný homocys-

tein byl jako intermediární metabolit methioninu objeven Vigneaudem už v roce 1932 (16). Vzniká intracelulárně demethylací methioninu, odkud je transportován do plazmy, kde cirkuluje ve třech formách:

- vázaný na proteiny (hlavně albumin) - 70-80 %,
- v oxidované formě (homocystin a HC-cystein disulfid) - 20-30 %,
- v redukované formě - maximálně 1 % (2, 16).

Homocystein může být metabolizován dvěma způsoby:

1. **Transsulfurace:** asi 50 % HC se spojí se serinem a je vitamin B6 dependentním enzymem cystathionin- β -syntázou (CBS) ireverzibilně transsulfurováno na cystathionin (17).

2. **Remetylace zpět na methionin:** tato remetylace může probíhat následujícími dvěma cestami:

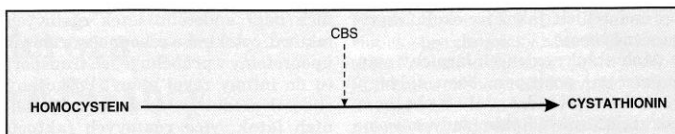
- při prvním způsobu je donorem metylové skupiny 5-metyltetrahydrofolát (hlavní forma folátu v plazmě), který vzniká z 5,10-metyltetrahydrofolátu pomocí cytosolového proteinu 5,10-metyltetrahydrofolát reduktázy (MTHFR). Pacienti s těžkou autosomálně recesivní MTHFR-deficiencí (známe asi 9 mutací daného genu) mají homocysteinurii a širokou škálu neurologických a cévních poškození (10);
- druhou cestou je betain-dependentní metylace pomocí betain-homocystein metyltransferázy (BHMT). BHMT byla nalezena pouze v jádrech. Androgeny samotné nebo spolu s estrogény mohou aktivovat tento enzym. Nižší koncentrace HC u premenopauzálních žen a během gravidity může být tedy spojena s efektivní remetylací HC touto cestou (16).

Právě tzv. „mírná hyperhomocysteinémie“, která je uváděna v souvislosti s vyšším rizikem ICHS a aterosklerózy obecně, je způsobena mutacemi genů kódujících CBS nebo MTHFR (17).

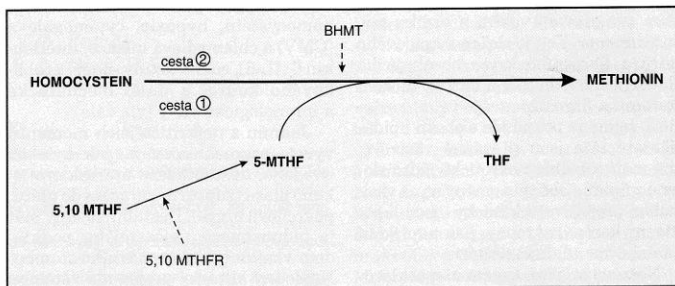
V plazmě můžeme měřit celkový HC i všechny tři jeho formy. Měříme bazální hodnotu homocysteinu nebo hodnotu po zátěži methioninem. Zátěžový test odhalí poruchy metabolismu methioninu a HC, které neodhalí měření bazální koncentrace, a je proto nezbytný k diagnostice právě výše zmíněné mírné hyperhomocysteinémie (tab. 1).

TAB. 1. Hodnocení koncentrace celkového homocysteinu v plazmě

5-15,9 $\mu\text{mol/l}$	normální
16-30,9 $\mu\text{mol/l}$	mírná hyperhomocysteinémie
31-100 $\mu\text{mol/l}$	střední hyperhomocysteinémie
nad 100 $\mu\text{mol/l}$	těžká hyperhomocysteinémie



OBR. 1. Metabolizace homocysteinu - transsulfurace



OBR. 2. Metabolizace homocysteinu - remetylace zpět na methionin

Plazmatická koncentrace HC je vyšší u mužů než u žen a stoupá s věkem (hlavně u žen) (4, 21). Děti mají koncentraci HC asi o 30 % nižší než dospělí (16). Estrogeny pravděpodobně snižují koncentraci HC, pro což svědčí následující příklady:

- postmenopauzální ženy mají vyšší HC než premenopauzální ženy;
- těhotné a ženy užívající orální hormonální antikoncepci mají nižší HC než ženy netěhotné a bez této antikoncepcie;
- během menstruačního cyklu se mění koncentrace HC - při vzestupu estrogenu klesá koncentrace HC a naopak.

Je zajímavé, že pacienti s diabetem mellitus 1. typu (DM 1. typu) mají nižší koncentraci HC v plazmě než kontrolní skupina zdravých osob, což znamená, že akceleraci aterosklerózy u diabetiků pravděpodobně nezpůsobuje homocystein. Zůstává otázkou, zda zjištění mírně zvýšené, či dokonce normální koncentrace HC u pacientů s DM 1. typu znamená zvýšené riziko předčasné aterosklerózy u těchto pacientů, a zda tedy v takovém případě léčebně zasahovat (21).

Snižování plazmatické koncentrace HC pomocí vitamínu B12 a kyseliny listové je účinné, snadné a levné (9, 23). Zdá se, že k účinnému snížení koncentrace HC stačí již nízké léčebné dávky folátů. Dávka kyseliny listové 2,5 mg/den má totiž stejný terapeutický efekt (snížení HC o 27 %) jako dávka 10,0 mg/den (14). Doporučený příjem kyseliny listové je pro normální populaci 0,4 mg/den, pro diabetiky 0,8 mg/den a pro těhotné 1,2 mg/den. Pří-

rodním zdrojem je především čerstvá zelená listová zelenina, ovoce, vnitřnosti, játra a sušené droždí. Naopak při příjmu vyšších dávek alkoholu koncentrace kyseliny listové klesá.

TAB. 2. Předpokládané působení homocysteinu

Předpokládané hlavní mechanismy účasti homocysteinu v atherogenezi
přímé toxické působení na endotel (porucha produkce oxidu dusnatého)
stimulace proliferace hladkých svalových buněk
jako trombotogenní činitel (ovlivnění exprese trombomodulinu a proteinu C)
zvýšení oxidace LDL

Podle některých názorů je právě poměr antioxidantů a oxidantů natolik důležitý, že i poněkud zvýšená koncentrace celkového i LDL cholesterolu za současně vysokého příjmu antioxidantů může být pro jedince výhodnější než situace opačná, tedy primárně sice nízká koncentrace cholesterolu, ale přitom vysoký příjem prooxidantních faktorů a nízký příjem antioxidantů.

Podle počtu dvojných vazeb se nenasycené mastné kyseliny dělí na polyenové (mají více dvojných vazeb) a monoenové (mají jednu dvojnou vazbu). Hlavními zástupci polyenových nenasycených mastných kyselin v lidském organismu jsou kyseliny linolová, linolenová a arachidonová, důležitým zá-

TAB. 3. Rizikové faktory aterosklerózy

Neovlivnitelné	Ovlivnitelné
genetické vloh	vysoká koncentrace celkového a/nebo LDL cholesterolu a dalších tuků v krvi
mužské pohlaví	arteriální hypertenze
věk	kouření cigaret
	diabetes mellitus, inzulinorezistence
	obezita centrálního typu
	sedavý způsob života, nedostatek pohybu
	nevhodné složení stravy
	nízká koncentrace HDL cholesterolu
	hyperhomocysteinémie
	hyperfibrinogénémie, zvýšený poměr PAI-1/TPA
	další faktory

stupcem monoenoových mastných kyselin je kyselina olejová. Narodil od jiných lipidů je nutné přivádět je potravou a nazýváme je tedy esenciálními. Zdrojem jsou především oleje z rostlinných semen (kukuřičný, slunečnicový, řepkový), margariny s příměsí rostlinných olejů a ryby. Nasycené mastné kyseliny působí jako oxidanty.

Dalším důležitým faktorem je alkohol. Ten ovšem působí různě v závislosti na dávce (5). V nízkých dávkách zvyšuje plazmatickou koncentraci HDL cholesterolu a působí příznivě, ve vyšších dávkách zvyšuje koncentraci triacylglycerolů (Tg), homocysteinu (snížením kyseliny listové) a mírně i cholesterolu, a působí tak v procesu aterosklerózy nepříznivě. U tzv. alkoholického Zieveho syndromu je vysoce zvýšena koncentrace triacylglycerolů i cholesterolu. Záleží i na druhu konzumovaného alkoholického nápoje. Zatímco červené víno má spíše protektivní účinek, působí pivo z hlediska aterosklerotického procesu převážně nepříznivě. Při konzumaci piva dochází k vzestupu plazmatických koncentrací glukózy a triacylglycerolů.

RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY

Již v předchozí části byly vyjmenovány nejdůležitější faktory vedoucí k destabilizaci aterosklerotického plátu. Všechny tyto faktory můžeme přirozeně považovat i za obecné faktory aterosklerózy. K nim navíc přiřazujeme další. Můžeme je rozdělit do dvou skupin - na ty životním stylem či farmakologickou léčbou neovlivnitelné a na ty ovlivnitelné (tab. 3).

Podrobný popis a rozbor výše uvedených rizikových faktorů by několikrát násobně přesahoval kapacitu nejen tohoto článku, ale i celého časopisu. Uvedena jsou proto jen ta fakta, která jsou

považována z praktického hlediska za nejdůležitější.

Genetické vloh

Nejdůležitější skupinou jsou primární hyperlipoproteinémie. Podle starší, ale dosud zřejmě nejpoužívanější klasifikace (dle Fredricksona), je dělíme do pěti základních typů. Zatímco typy I a V riziko aterosklerózy nezvyšují vůbec nebo jen nepatrně, jsou typy II a III výrazně spojeny s předčasnou aterosklerózou, především v koronárních tepnách. Také u IV. typu je riziko aterosklerózy zvýšené.

Typ II - familiární hypercholesterolémie

Jde o autosomálně dominantně dědičné onemocnění většinou s kompletní penetrací. Je mnohem závažnější u homozygotů než u heterozygotů. U geneticky determinovaných jedinců je výrazně zvýšena koncentrace celkového cholesterolu (TC) a cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (low density lipoprotein, LDL). Podkladem je u heterozygotů nedostatek a u homozygotů úplná absence buněčných LDL receptorů, což vede ke zpomalení clearance LDL a zvýšení jeho hodnoty v krvi. Odtud se dostává nejen do předilekčních míst za vzniku xantomů, xantelazmat či arcus lipoides corneae, ale především akceleruje průběh aterosklerózy. Homozygoti, jejichž plazmatické koncentrace celkového cholesterolu často přesahují 26 mmol/l, jsou ohroženi infarktem myokardu již před 20. rokem věku. U většiny heterozygotů jsou koncentrace TC většinou v rozmezí 7,8-13,0 mmol/l. U dvou třetin z nich lze bez léčby očekávat akutní koronární příhodu do 60 let věku.

K primární hypercholesterolémii patří i geneticky podmíněná hyperlipoproteinémie Lp(a).

Typ III-familiární dysbetalipoproteinémie

Charakter dědičnosti u tohoto onemocnění je nejasný. V plazmě se hro-

madí zbytky („remnants“) chylomiker a lipoproteinů o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein, VLDL), je porušena konverze VLDL na LDL, a proto jsou koncentrace LDL obvykle sniženy. Příčinou je výskyt mutantní formy apoproteinu apo E, tzv. apo E2. Diagnózu potvrzuje nepřítomnost izoform E3 a E4. Pacienti jsou kromě nebezpečí předčasné aterosklerózy postiženi tuberozními a tuberoeruptivními xantomy (hlavně na loktech a kolenou) či planárními xantomy dlanových rýh.

Typ IV - endogenní hypertriacylglycerolémie

Genetický přenos u IV. typu je heterogenní. Jde o poměrně rozšířené onemocnění, často s familiárním výskytem. Je většinou spojeno s poruchou glukózové tolerance a s obezitou. V plazmě nacházíme zvýšenou koncentraci triacylglycerolů (především v VLDL), hladiny cholesterolu mohou být normální či mírně zvýšené.

Novější klasifikace dělí primární hyperlipoproteinémie do šesti typů:

1. Primární exogenní hypertriacylglycerolémie (typ I dle Fredricksona).
2. Primární endogenní hypertriacylglycerolémie (IV).
3. Primární kombinovaná hyperlipoproteinémie (IIb).
4. Primární dysbetalipoproteinémie (III).
5. Primární hypercholesterolémie
 - monogenní (IIa)
 - polygenní.
6. Hyperlipoproteinémie Lp(a).

Další genetickou poruchou výrazně přispívající k urychlené progresi aterosklerózy je autosomálně recesivní deficiencie 5,10-metyltetrahydrofolát reduktázy. Následkem nedostatku tohoto enzymu je zvýšená koncentrace homocysteinu, již dříve uvedeného nezávislého rizikového faktoru aterosklerózy.

Mužské pohlaví

Muži jsou aterosklerózou a jejími klinickými projevy postiženi více než ženy a onemocnění se u nich projevuje dříve. Toto pravidlo ovšem platí pro ženy, u nichž ještě neproběhla menopauza. Po ní, pokud ženy nejsou pod vlivem hormonální substituční léčby (HRT), jsou rizika pro obě pohlaví příbližně vyrovnána.

Věk

Jak bylo již popsáno výše, je ateroskleróza progresivní proces. A přesto, že je prokázána možnost zastavení i regrese tohoto procesu, je ateroskleróza a její klinické projevy problémem především pacientů starších 60 let. Výjimkou jsou geneticky predisponovaní

jedinci s poruchou lipidového metabolismu (viz výše).

Vysoká koncentrace cholesterolu a aterogenních lipoproteinů v krvi

Do skupiny aterogenních lipoproteinů patří LDL, IDL, VLDL a Lp(a). Lipoproteiny obsahují hydrofobní jádro (obsahuje hlavně Tg a estery cholesterolu) a hydrofilní obal (fosfolipidy, neesterifikovaný cholesterol, apoproteiny). Plazmatické lipoproteiny se dělí dle hustoty na: HDL (lipoproteiny o vysoké hustotě, high density lipoprotein), LDL (lipoproteiny o nízké hustotě, low density density lip), CDL (lipoproteiny o intermediární hustotě, intermediate density lip.), VLDL (lipoproteiny o velmi nízké hustotě, very low density lip.) a chylomikrony. Lipoproteiny takto přiřazené do jednotlivých skupin se dále dělí podle velikosti částic a složení na další podskupiny (např. HDL do pěti podskupin). Složení různých skupin lipoproteinů je odlišné jak na úrovni jádra, tak i obalu. Zde hrají velkou roli hlavně apoproteiny. Mají totiž mimo jiné funkce kofaktorů enzymů lipoproteinového metabolismu a ligandů buněčných receptorů pro lipoproteiny. Důležitou měrou se tak podílejí na vychytávání lipoproteinových částic periferními tkáněmi, hepatocyty a cévní stěnou. Za zvlášť důležitý je v poslední době považován lipoprotein Lp(a). Hustotou je podobný frakci LDL a má kromě aterogenních účinků i účinek protrombogenní.

Metabolismus lipoproteinů je poměrně složitý a jeho podrobný popis není, jak bylo již výše uvedeno, podstatou této práce. Z klinického hlediska je důležité se snažit ovlivnit ty lipoproteiny, které hrají v procesu aterosklerózy závažnou roli:

HDL - zajišťují transport cholesterolu z periferních tkání do jater, a působí tedy v procesu aterosklerózy převážně kladně. Dosud je známo 5 druhů HDL: HDL2a-c, HDL3a-b. Částice HDL3b jsou nejmenší a jejich množství se mění s věkem a pohlavím. V dospělém věku mají ženy nižší koncentraci HDL3b než muži. Je možné, že vysoká koncentrace HDL3b je pro rozvoj aterosklerózy riziková. Naopak protektivní účinek má HDL2b. Do 9 let věku se jeho koncentrace u obou pohlaví neliší. Později mají ženy vyšší koncentraci než muži. Rutinně se stanovuje celková koncentrace HDL-cholesterolu. Měla by být minimálně 0,9 mmol/l. Je třeba si uvědomit, že po jídle (příjem tuků) se může koncentrace HDL snížit až o 10 %. Mezi další příčiny snížené hladiny HDL patří například kouření, androidní typ obezity,

TAB. 4. Doporučené maximální hodnoty LDL

2,6 mmol/l	u pacientů s již přítomnou ICHS
3,4 mmol/l	u pacientů bez ICHS, ale s dvěma rizikovými faktory ICHS
4,1 mmol/l	u pacientů bez ICHS s méně než dvěma rizikovými faktory ICHS

hypertriacylglycerolémie, užívání některých léků (betablokátorů) či genetická predispozice. Snížením hmotnosti, dostatečnou tělesnou aktivitou a některými hypolipidemiky (statiny, fibráty, kyselina nikotinová) lze naopak koncentraci HDL účinně zvýšit.

LDL - Také tato frakce lipoproteinů se dle velikosti rozpadá na další podskupiny. Neaterogennější jsou LDL částice menší než 25 nm (malé denzní LDL). Laboratorní nálezy naznačují, že malé denzní LDL jsou snáze oxidovatelné, mají menší afinitu k LDL-receptorům a jejich plazmatická clearance je tak snížena. Převaha těchto malých LDL částic o vysoké denzitě jeví ovšem výraznou souvislost s koncentrací triacylglycerolů, HDL-cholesterolu a je spojena s mnoha dalšími rizikovými faktory včetně DM 2. typu, obezity a protrahované clearance i ostatních plazmatických lipidů. Proto je zatím asi nemožné považovat vysoký podíl malých LDL za nezávislý rizikový faktor aterosklerózy (22). LDL je dále možné rozlišovat podle toho, zda jsou oxidované (oxLDL), nebo ne. Toto dělení má i klinický význam. Oxidace LDL probíhá ve dvou stupních. V prvním stupni dochází k lehké modifikaci, což má za následek zvýšenou vazbu monocytů na endotel. Ve druhém stupni se snižuje endoteliální tvorba vazodilatačně působícího oxidu dusnatého (NO), zvyšuje se tvorba IL-1 a exprese endotelinu. Uvolňování tromboxanu 2 (TXA2) a serotoninu působí prokoagulačně. Prokoagulační účinek má dále zvýšená tvorba PAI-1 (plasminogen aktivator inhibitor) a snížená syntéza tPA (tissue plasminogen activator) v endoteliích. OxLDL obsahují hodně lipoperoxidů a mají vyšší ultracentrifugační denzitu. Akumulací oxidovaných LDL částic se makrofágy přeměňují na pěnové buňky, jejichž velmi agresivní působení v procesu aterosklerózy bylo již popsáno v předchozí části. Stupně působení LDL v aterogenním procesu jsou tyto:

1. transport LDL krví,
2. retence LDL v cévní stěně,
3. modifikace LDL,
4. adherence a migrace monocytů,
5. diferenciace monocytů.

Podobně jako u HDL stanovujeme v klinické praxi většinou celkovou koncentraci LDL-cholesterolu. Ta by neměla dle National Cholesterol Educa-

tion Program (NCEP, 1992, USA) přesahovat v tabulce uvedené hodnoty (tab. 4).

Existují i poněkud odlišná doporučení pro cílové hodnoty - v České republice a v dalších zemích Evropy jsou to například doporučení České společnosti pro aterosklerózu z roku 1997 či doporučení European Atherosclerosis Society (EAC) z roku 1998.

Ke všem fyziologickým funkcím přitom stačí mnohem nižší koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C), a sice 0,7 mmol/l. Takto nízké hodnoty má většina jedinců pouze po narození, pak (především vlivem výživy) stoupají. Kromě geneticky postižených jedinců - homozygotů (výskyt v populaci asi 1:1 000 000, většinou nepřežijí pubertu) či heterozygotů (1:500) - má většina dospělých populace koncentraci LDL-C okolo 3,5 mmol/l. Je to výrazně ovlivněno stravovacími návyky. Při stravě bohaté zejména na živočišné tuky klesá počet LDL-receptorů v játrech, čímž se koncentrace LDL zvyšuje. Přitom je důležité si uvědomit, že cholesterol není narozdíl od triacylglycerolů energetickým substrátem.

Vnímavost cév vůči působení LDL-cholesterolu není, jak se zdá, u všech jedinců stejná (20). Možnost odhadu rizika aterosklerózy u konkrétního pacienta na základě vnímavosti jeho cév k LDL cholesterolu a dalším látkám by pravděpodobně znamenala revoluci v koncepci prevence ICHS.

Lp(a) - Jak bylo již uvedeno, působí Lp(a) nejen aterogenně, ale protrombogenně. Protrombogenní efekt je vysvětlován tím, že Lp(a) obsahuje řetězec (a), který kompetitivně inhibuje přeměnu plasminogenu na plazmin. Nicméně role Lp(a) v aterogenezi není ještě zcela zhodnocena (5). Za zvýšenou hodnotu považujeme více než 0,3 g/l. Farmakologické snižování Lp(a) je velmi obtížné. Jistý efekt se přikládá kyselíně nikotinové a fibrátům. Izolovaně zvýšené hladiny Lp(a) nebývají provázány zvýšením hodnot celkového cholesterolu či triacylglycerolů v séru.

Triacylglyceroly - skládají se z glycerolu a tří acylů mastných kyselin (MK). Podobně jako u malých denzních LDL byla zjištěna pozitivní korelace i mezi zvýšenou koncentrací Tg a rizikem ICHS, ale po zohlednění dalších faktorů (především HDL-C, LDL-C a celkového cholesterolu) je jejich ne-

závislost jako rizikového faktoru stále předmětem sporu (5). Plazmatická koncentrace Tg by neměla být větší než 1,8 mmol/l. Vysoká koncentrace Tg je rizikovým faktorem i pro některá jiná onemocnění (akutní pankreatitida).

Ve většině případů zvýšené koncentrace krevních lipidů vede správná dieta a další režimová opatření, případně vhodná farmakologická léčba k úpravě, a tím ke snížení rizika aterosklerózy.

Arteriální hypertenze

Význam vysokého krevního tlaku (TK) pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění byl prokázán v mnoha studiích. Hypertenze se výrazněji podílí na vzniku cévní mozkové příhody (CMP) než na ICHS. Za hypertenzi jsou považovány hodnoty TK vyšší než 140/95 mm rtuťového sloupce. U některých typů hypertenze je zvýšena koncentrace angiotenzinu II, který je proliferačně působícím faktorem pro hladké svalové buňky. Hypertenze také potencuje přestup makromolekul z krve do stěny cév. Souhrnná analýza studií snižování TK ukazuje snížení rizika CMP o 40 %, IM o 8 % a kardiovaskulární mortality o 10 % (3). V rámci nefarmakologického snižování TK hraje dominantní úlohu omezení kuchyňské soli (NaCl) v potravě (doporučuje se maximálně 6 g/den, u přísné neslané diety 3 g/den), dále omezení stresu a pravidelné cvičení. Při farmakologické léčbě hypertenze se uplatňují více skupin léčiv (především diuretika, betablokátory, ACE-inhibitory, Ca-blokátory).

Kouření cigaret

Kouření se na zvýšení rizika aterosklerózy podílí především tím, že zvyšuje sympatickou aktivitu, snižuje koncentraci HDL a zvyšuje koncentraci LDL v plazmě. Rovněž zvyšuje pCO (u silných kuřáků až o 10 %), což může vést k hypoxii endotelu. Podporuje též monoklonální proliferaci hladkých svalových buněk. Dále kouření přispívá zmožením erytrocytů ke zvýšené krevní viskozitě a zvýšení plazmatické koncentrace fibrinogenu. Kouření se podílí jak na vzniku aterosklerózy, tak na jejích trombotických komplikacích. Z klinického hlediska je důležité, že pokud kuřák přestane kouřit, dojde během 2-3 let k zotavení endotelu a z hlediska rizika kardiovaskulárních chorob se takový exkuřák neliší od nekuřáka (5). (Tento efekt není bohužel pozorován u dalších závažných onemocnění způsobených kouřením, např. riziko bronchogenního karcinomu.) Nejrizikovější je kouření cigaret, ale ani kouření doutníků či dýmky není bez rizika.

Diabetes mellitus, inzulinorezistence

Diabetes mellitus 1. i 2. typu (5) jsou rizikovými faktory aterosklerózy u mužů i žen. Přesný mechanismus není znám. Podílejí se na něm především hyperglykémie (neenzymatická glykace), hyperinzulinémie (inzulin jako anabolický hormon vede ke zvýšení syntézy Tg, cholesterolu a k proliferaci hladkých svalových buněk) a dyslipoproteinémie. Při hyperglykémii dochází k tvorbě tzv. advanced glycated end products (AGE), které, stejně jako hyperinzulinismus, vedou k expresi proliferačních a růstových faktorů, cytokinů a adhezivních molekul. U dyslipoproteinémie typické pro oba hlavní typy DM, je zvýšená koncentrace Tg, snížená koncentrace HDL-C a zvýšené se tvoří malé denzní LDL. Eliminace tohoto rizikového faktoru aterosklerózy spočívá především v dosažení euglykémie vhodnými režimovými opatřeními (snížení nadváhy, dieta, pohyb) a farmakologicky (PAD, inzulin).

Obezita

Riziko představuje především tzv. androidní typ obezity, při kterém se tuk ukládá v dutině břišní. Takto se tuk typicky ukládá predikčně u mužů a u žen po menopauze. U žen v reprodukčním věku se tuk ukládá přednostně v hýžděové oblasti, tzv. gynoidní typ obezity, který není z hlediska aterosklerózy rizikový. Gynoidní způsob ukládání tuku měl zřejmě význam ve fylogenezi jako zásobárna energetického substrátu pro období gravidity při nedostatečném přísunu potravin (např. v zimních měsících). K určení stupně a typu obezity dnes používáme především body mass index (BMI) a waist-hip ratio (WHR). Kombinace obezity a hyperlipoproteinémie je častá, ale není pravidlem (6) (tab. 5, 6).

TAB. 5. Hodnocení stupně obezity dle BMI

17-25	normální hodnota
25-30	mírná obezita
30-35	střední obezita
35-40	těžká obezita
více než 40	morbidní obezita

TAB. 6. Hodnocení typu obezity podle WHR

	ženy	muži
Gynoidní typ	WHR méně než 0,85	WHR méně než 1,00
Androidní typ	WHR více než 0,85	WHR více než 1,00

Sedavý způsob života, nedostatek pohybu, nevhodná strava

Tento nevhodný životní styl více či méně souvisí s již výše uvedenými rizikovými faktory a je možno jej ovlivnit výhradně režimovými opatřeními. Za vhodné se považuje alespoň jedna hodina nepřetržitého fyzického cvičení (jízda na kole, běh, aerobice apod.) každý 3. - 4. den. Energetický příjem v potravě je třeba přizpůsobit způsobu zaměstnání. Skladby potravy (omezení zejména nasycených tuků a cholesterolu, dostatečný přísun antioxidantů, vlákniny atd.) jsme se již dotkli v předcházejících odstavcích.

Hyperfibrinogémie

Fibrinogen se jako koagulační faktor uplatňuje především v té fázi ICHS, kdy dochází k uzavírání lumen cévy trombem. Ovšem trombóza má, jak bylo již výše uvedeno, vliv i na progresi aterosklerotického plátu. Při zvýšené koncentraci fibrinogenu v krvi (norma je 2-4 g/l) je tedy nejen zvýšené riziko komplikací aterosklerózy, ale je urychlen i růst plátu. Podle některých prací je zvýšená koncentrace VLDL doprovázena zvýšenou koncentrací fibrinogenu. Zvyšuje ji i kouření (5, 12).

Infekce

Již na začátku našeho století byla vyslovena hypotéza o možné účasti infekce na atherogenezi, ale jednoznačný důkaz o tom nebyl podán. V současnosti je nejvíce podezřelým infekčním agens *Chlamydia pneumoniae*, dále pak cytomegalovirus a *Helicobacter pylori*. Některé studie na zvířecích modelech již prokázaly, že preventivní podávání azitromycinu po předchozí chlamydiové infekci může zabránit následnému ztluštění intimy u pokusných zvířat (19). Vlivu infekce je v poslední době věnována velká pozornost. Ačkoliv její role není ještě zcela objasněna, zdá se, že především v pokročilejších stádiích aterosklerózy je přítomnost infekce v organismu riziková. Antibiotická léčba (především makrolidy) se jeví jako další možnost zpomalení procesu aterosklerózy, ačkoliv její vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl dosud dokázán.

Další faktory

Mezi další RF aterosklerózy patří již zmíněná zvýšená konzumace alkoholu, typ osobnosti, stres a pravděpodobně také vyšší koncentrace zásobní formy železa v těle - ferritinu.

Závěrem bychom chtěli zdůraznit, že ateroskleróza, dnes považovaná za chronický zánětlivý proces cévní stěny, je základním patofyziologickým mechanismem vzniku ICHS. I když tento proces probíhá dlouhodobě již od dět-

ství, klinicky se u většiny populace neprojevuje dříve než po několika desetiletích. Rychlost průběhu je ovlivněna mnoha faktory, z nichž některé jsou již definované dobře, některé méně dobře a o některých zatím ani nevíme. Důležité je, že většinu těchto faktorů můžeme ovlivnit, a tím snížit či oddálit nebezpečí vzniku klinických projevů ICHS. V posledních letech bylo na trh uvedeno množství účinných léků snižujících koncentraci krevních lipidů či krevního tlaku. Také diabetes mellitus je možno v dnešní době dobře farmakologicky léčit. I léčba už vzniklých projevů ICHS (např. akutní infarkt myokardu) je dnes zbytečná bez odpovědného přístupu každého jednotlivce ke svému zdraví. Situace v této oblasti není dosud uspokojivá. Nevhodné stravovací návyky, kouření a nízká fyzická aktivita jsou pro většinu populace třemi základními rizikovými faktory aterosklerózy a jejich klinických projevů. Všechny tyto faktory může každý sám u sebe ovlivnit, či dokonce eliminovat. Až v druhém sledu by měla následovat medicínská intervence - vhodná farmakologická léčba, vyhledávání osob s metabolickými poruchami apod. Z tohoto důvodu je potřeba už od dětství vychovávat jedince k zodpovědnému přístupu k vlastnímu zdraví. Dlouhodobá prevence je totiž nejúčinnějším způsobem boje proti ateroskleróze a jejím následkům včetně předčasného vzniku ICHS.

Poděkování

Za odbornou konzultaci při psaní tohoto článku, poskytnutí cenných rad a ochotnou pomoc patří můj velký dík především MUDr. Haně Bartákové, MUDr. Pavlu Kramlovi a Janě Potočkové z II. interní kliniky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Literatura

1. Ambrose, J. A., Weinrach, M.: Thrombosis in Ischemic Heart Disease. Arch. intern. Med., 156, 1996, s. 1382-1394. - 2. Aronson, D. C., Onkenhout, W., Raben, A. M., et al.: Impaired homocysteine metabolism: a risk factor in young adult with atherosclerotic arterial occlusive disease of the leg. Brit. Surg. 81, 1994, s. 1114-1118. - 3. Berkow, R., et al.: Merck Manual - Kompendium klinické medicíny. Nakladatelství X-Egem, Praha, 1996, s. 363. - 4. Brattström, L., Lindgren, A., et al.: Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. J. intern. Med., 236, 1994, s. 633-641. - 5. Coresh, J., Kwo, T. O., Jr.: Small, Dense Low-Density Lipoprotein Particles and Coronary Heart Disease Risk. A Clear Association With Uncertain Implications. JAMA, 276, 1996, s. 914-915. - 6. Česka, R.: Prevence srdečních a cévních onemocnění - Úloha cholesterolu a dalších tuků v krvi ve světle intervenčních studií. Léč. listy - příloha ZdN, 1997, s. 3. - 7. Davies, M. J., Richardson, P. D., Woolf, N., et al.:

Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophages, and smooth muscle cell content. Brit. Heart J., 1993, 69, s. 377-381. - 8. Falk, E.: Why do plaques rupture? Circulation, 1992, 86 suppl. 3, s. III-30-III-42. - 9. Frohlich, J. J.: Lipoproteins and homocyst(e)ine as risk factors for atherosclerosis: assessment and treatment. Can. J. Cardiol., 1995, 11 suppl. C, s. 18C-23C. - 10. Goyette, P., Frosst, P., Rosenblatt, D. S., Rozen, R.: Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Amer. J. Genet., 56, 1995, 5, s. 1052-1059. - 11. Johnson, L. E.: The emerging role of vitamins as antioxidants. Arch. Fam. Med., 1994, 3, s. 809-820. - 12. Kimura, S., Nishinaga, M., Ozawa, T., Shimada, K.: Thrombin generation as an acute effect of cigarette smoking. Amer. Heart J., 1994, 128, s. 7-11. - 13. Kovanen, P. T., Kaartinen, M., Paavonen, T.: Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atherosclerotic erosion or rupture in myocardial infarction. Circulation, 1995, 92, s. 1084-1088. - 14. Landgren, F., Israelsson, B., Lindgren, A., et al.: Plasma homocysteine in acute myocardial infarction: homocysteine-lowering effect of folic acid. J. intern. Med., 237, 1995, s. 381-388. - 15. Loree, H. M., Kamm, R. D., Stringfellow, R. G., Lee, R. T.: Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. Circ. Res., 1992, 71, s. 850-858. - 16. Malinow, M. R.: Homocyst(e)ine and arterial occlusive disease. J. intern. Med., 236, 1994, 6, s. 603-617. - 17. Mayer, E. L., Jabobsen, D. W., Killian, R.: Homocysteine and Coronary atherosclerosis. J. Amer. Cardiol., 1996, 27, s. 517-527. - 18. Moreno, P. R., Falk, E., Palacios, I. P., et al.: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. Circulation,

1994, 90, s. 775-778. - 19. Muhlestein, J. B., Anderson, J. L., Hammond, E. H., et al.: Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azitromycin prevents it in a rabbit model. Circulation, 97, 1998, 7, s. 633-636. - 20. Pyörälä, K., De Backer, G., Graham, I., et al.: Prevention of coronary heart disease in clinical practice - Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur. Heart J., 1994, 15, s. 1300-1331. - 21. Robillon, J. F., Caniver, B., Candido, M., et al.: Type 1 diabetes mellitus and homocyst(e)ine. Diabete-Metab 5, 1994, s. 494-496. - 22. Stary, H. C., Chandler, B. A., Dinsmore, R. E., et al.: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histopathological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation, 1995, 92, s. 1355-1374. - 23. Superko, H. R.: New aspects in lipidology and atherosclerosis. Can. J. Cardiol., 1995, 11 suppl. C, s. 4C-8C. - 24. Titus, K.: New Focus on Normal LDL Levels May Allow Development of Cardiac Disease Risk Prediction. JAMA, 1996, 276, s. 934-935. - 25. Wilcox, J. N.: Thrombotic mechanisms in atherosclerosis. Coon Artery Dis., 1994, 5, s. 223-229.

10. 5. 1999

MUDr. Ferdinand Polák
U Nemocnice 2
128 00 Praha 2

Filozofická fakulta Ostravské univerzity

pořádá

mezinárodní konferenci k 60. výročí úmrtí S. Freuda,
která se bude konat ve dnech 10. - 11. listopadu 1999
v Ostravě

S. FREUD - POSELSTVÍ A INSPIRACE

Na konferenci, která navazuje na psychoanalytický seminář v roce 1996 a je přípravou na prestižní mezinárodní sympozium v roce 2006, vystoupí významní domácí i zahraniční odborníci z oblasti psychologie, filozofie, historie, výtvarného umění, literatury a dalších vědních oblastí, aby si připomněli význam a dosah díla tohoto geniálního myslitele.

Příhlášku a další podrobné informace obdrží zájemci o účast na adrese:
Filozofická fakulta OU, Eva Mikešová, Reální 5, 702 00 Ostrava 1

11. Přílohy

Seznam příloh

- 11.1. Informovaný souhlas pro ženy s fyziologicky probíhajícím těhotenstvím (skupina GRAV)
- 11.2. Informovaný souhlas pro ženy s patologicky probíhajícím těhotenstvím (skupina PATOL)
- 11.3. Informovaný souhlas pro netěhotné ženy (skupina NON-GRAV)
- 11.4. Smlouva o poskytnutí účelové podpory (Grant IGA MZ ČR) – 1. strana
- 11.5. Potvrzení o rozhodnutí Etické komise Všeobecné fakultní nemocnice ze dne 26.8.2003
- 11.6. Rozhodnutí Etické komise Všeobecné fakultní nemocnice ze dne 20.8.2009
- 11.7. Hodnocení Závěrečné zprávy příjemce účelové podpory IGA MZ ČR

Příloha 12.1.

STUDIE TEG

INFORMOVANÝ SOUHLAS

s odběrem krevních (vzorků) pro koagulační vyšetření
(fyziologická těhotenství)

Identifikace :

Jméno a příjmení:

Rodné číslo:

Vyšetření:

Trombelastografické vyšetření (0,36 ml plné krve po odběru 2 ml plné krve z periferní žíly) a laboratorní koagulační vyšetření (15,7 ml plné krve) zdravé těhotné ve 3. trimestru těhotenství nebo v 1. době porodní a event. při odstranění zavedeného epidurálního katetru.

Podrobný popis na přiloženém listě

Prohlašuji, že jsem vysvětlil podstatu lékařského vyšetření způsobem, který byl dle mého soudu pro pacientku dobře srozumitelný.

Lékař:

Podpis:

Vážená paní:

1. Přečtěte si pozorně všechny součásti tohoto souhlasu
2. Pokud jste plně nerozuměl (a) textu nebo lékařovu vysvětlení, neváhejte se lékaře zeptat
3. Pokud jste porozuměl (a) a souhlasíte s provedením výkonu tak, jak Vám byl vysvětlen a souhlasíte s tímto prohlášením, prosíme, podepište jej na níže vyznačeném místě

Souhlasím s provedením lékařského vyšetření uvedeným výše. Jeho podstata mi byla lékařem srozumitelně vysvětlena.

Podpis:

Datum:

Poučení:

Plná informace o navrhovaném postupu je uvedena na další straně nebo listu tohoto souhlasu a je jeho nedílnou součástí. Pokud potřebujete, můžete lékaři položit jakékoli doplňující otázky. Máte právo navržený postup odmítnout. Takové odmítnutí neovlivní léčebnou péči, která je a bude Vám poskytnuta.

STUDIE TEG

INFORMACE PRO PACIENTKU

Příloha k informovanému souhlasu
(fyziologická těhotenství)

Trombelastografické vyšetření v porodnictví slouží lékařskému týmu ke stanovení stavu srážlivosti krve a je doplňujícím vyšetřením k vyšetřením běžně užívaným. Pomáhá při sledování a léčbě pacientek po porodu s velkou krevní ztrátou a s dalšími komplikacemi doprovázejícími těhotenství a porod, může usnadnit rozhodování o eventuelním podání epidurální analgézie.

Váš vzorek krve poslouží k vytvoření referenčních hodnot tohoto vyšetření na našem pracovišti. Výsledek trombelastografického vyšetření bude navíc porovnán se standardním laboratorním koagulačním vyšetřením.

K tomuto účelu Vám bude, budete-li souhlasit, odebrán vzorek krve ze žíly na horní končetině (předloktí nebo ruce). Pokud Vám bude v průběhu porodu zaveden epidurální katetr, bude Vám při jeho následném odstranění (zpravidla druhý den po porodu) odebrán stejným způsobem ještě jeden stejně velký vzorek krve.

Příloha 12.2

STUDIE TEG

INFORMOVANÝ SOUHLAS

s opakovaným odběrem krevního vzorku pro koagulační vyšetření
(2. fáze)

Identifikace :

Jméno a příjmení:

Rodné číslo:

Vyšetření:

Trombelastografické vyšetření (0,36 ml plné krve po odběru 2 ml plné krve z periferní žíly) a laboratorní koagulační vyšetření (15,7 ml plné krve) maximálně 7x v průběhu hospitalizace (6x krev pacientky + 1x pupečnicková krev).

Podrobný popis na přiloženém listě

Prohlašuji, že jsem vysvětlil podstatu lékařského vyšetření způsobem, který byl dle mého soudu pro pacientku dobře srozumitelný.

Lékař:

Podpis:

Vážená paní:

1. Přečtete si pozorně všechny součásti tohoto souhlasu
2. Pokud jste plně nerozuměl (a) textu nebo lékařovu vysvětlění, neváhejte se lékaře zeptat
3. Pokud jste porozuměl (a) a souhlasíte s provedením výkonu tak, jak Vám byl vysvětlen a souhlasíte s tímto prohlášením, prosíme, podepište jej na níže vyznačeném místě

Souhlasím s opakovaným provedením lékařského vyšetření uvedeným výše. Jeho podstata mi byla lékařem srozumitelně vysvětlena.

Podpis:

Datum:

Poučení:

Plná informace o navrhovaném postupu je uvedena na další straně nebo listu tohoto souhlasu a je jeho nedílnou součástí. Pokud potřebujete, můžete lékaři položit jakékoli doplňující otázky. Máte právo navržený postup odmítnout. Stejně tak máte právo odvolat svůj souhlas kdykoliv během sledovaného období. Takové odmítnutí neovlivní léčebnou péči, která je a bude Vám poskytnuta.

STUDIE TEG

INFORMACE PRO PACIENTKU

Příloha k informovanému souhlasu

(2. fáze)

Trombelastografické vyšetření v porodnictví slouží lékařskému týmu ke stanovení stavu srážlivosti krve a je doplňujícím vyšetřením k vyšetřením běžně užívaným. Pomáhá při sledování a léčbě pacientek po porodu s velkou krevní ztrátou a s dalšími komplikacemi doprovázejícími těhotenství a porod, může usnadnit rozhodování o eventuelním podání epidurální analgésie.

Váš vzorek krve poslouží k objasnění kvality srážení krve u pacientek s Vaší diagnózou. Na základě tohoto vyšetření nebude nijak měněna Vaše terapie.

K tomuto účelu, budete-li souhlasit, Vám bude během hospitalizace opakovaně (maximálně 6x) odebrán vzorek krve ze žíly na horní končetině (předloktí nebo ruce) a ihned vyšetřen. Zároveň bude stejným způsobem vyšetřena pupečnicková krev. Spolu s odběrem krve na trombelastografické vyšetření bude vždy odebrán vzorek krve k laboratornímu koagulačnímu vyšetření.

Příloha 12.3.

STUDIE TEG

INFORMOVANÝ SOUHLAS

s odběrem krevních vzorků pro koagulační vyšetření
(zdravé netěhotné ženy)

Identifikace :

Jméno a příjmení:

Rodné číslo:

Vyšetření:

Trombelastografické vyšetření (0,36 ml plné krve po odběru 2 ml plné krve z periferní žíly) a laboratorní koagulační vyšetření (15,7 ml plné krve) zdravé netěhotné ženy.

Podrobný popis na druhé straně nebo na přiloženém listě.

Prohlašuji, že jsem vysvětlil podstatu lékařského vyšetření způsobem, který byl dle mého soudu pro účastníky studie dobře srozumitelný.

Lékař:

Podpis:

Vážená paní:

1. Přečtěte si pozorně všechny součásti tohoto souhlasu
2. Pokud jste plně nerozuměl (a) textu nebo lékařovu vysvětlení, neváhejte se lékaře zeptat
3. Pokud jste porozuměl (a) a souhlasíte s provedením výkonu tak, jak Vám byl vysvětlen a souhlasíte s tímto prohlášením, prosíme, podepište jej na níže vyznačeném místě

Souhlasím s provedením lékařského vyšetření uvedeným výše. Jeho podstata mi byla lékařem srozumitelně vysvětlena.

Podpis:

Datum:

Poučení:

Plná informace o navrhovaném postupu je uvedena na další straně nebo listu tohoto souhlasu a je jeho nedílnou součástí. Pokud potřebujete, můžete lékaři položit jakékoli doplňující otázky. Máte právo navržený postup odmítnout. Takové odmítnutí neovlivní léčebnou péči, která by Vám případně měla být v budoucnosti poskytnuta.

STUDIE TEG

INFORMACE PRO ÚČASTNÍCI STUDIE

Příloha k informovanému souhlasu
(zdravé netěhotné ženy)

Trombelastografické vyšetření v porodnictví slouží lékařskému týmu ke stanovení stavu srážlivosti krve a je doplňujícím vyšetřením k vyšetřením běžně užívaným. Pomáhá při sledování a léčbě pacientek po porodu s velkou krevní ztrátou a s dalšími komplikacemi doprovázejícími těhotenství a porod, může usnadnit rozhodování o eventuelním podání epidurální analgézie.

Váš vzorek krve poslouží k vytvoření referenčních hodnot tohoto vyšetření na našem pracovišti. Výsledek trombelastografického vyšetření bude navíc porovnán se standardním laboratorním koagulačním vyšetřením.

K tomuto účelu Vám bude, budete-li souhlasit, odebrán vzorek krve ze žíly na horní končetině (předloktí nebo ruce).

Příloha 12.4.

456

SMLOUVA O POSKYTNUTÍ ÚČELOVÉ PODPORY NA ŘEŠENÍ PROJEKTU VÝZKUMU A VÝVOJE Č. NR8157-3/2004 (DÁLE JEN Smlouva)

Článek 1 Smluvní strany

Poskytovatel: ČR - Ministerstvo zdravotnictví
se sídlem: Palackého nám. č. 4, 128 01 Praha 2,
IČ: 00024341
zastoupený: ministrem zdravotnictví MUDr. J. Kubinyim, PhD.
(dále jen poskytovatel)

a

Příjemce: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
se sídlem: U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
forma organizace: SPO - Státní nebo krajská příspěvková organizace
bankovní spojení: 24035-021/0100
IČ: 00064165
zastoupenou: MUDr. Pavel Horák, CSc. MBA - zastupující ředitel
(dále jen příjemce)

uzavírají

ve smyslu ustanovení zákona č. 130/2002 Sb., o podpoře výzkumu a vývoje z veřejných prostředků a o změně některých souvisejících zákonů (zákon o podpoře výzkumu a vývoje), nařízení vlády č.461/2002 Sb., o účelové podpoře výzkumu a vývoje z veřejných prostředků a o veřejné soutěži ve výzkumu a vývoji, nařízení vlády č.267/2002 Sb., o informačním systému výzkumu a vývoje, § 51 zákona č. 40/1964 Sb., občanský zákoník, ve znění pozdějších předpisů, § 262 zákona č.513/1991 Sb., obchodní zákoník, ve znění pozdějších předpisů, § 10 zákona č. 2/1969 Sb., o zřízení ministerstev a jiných ústředních orgánů státní správy ČR, ve znění pozdějších předpisů, zákona č.218/2000 Sb., o rozpočtových pravidlech a o změně některých souvisejících zákonů (rozpočtová pravidla), ve znění pozdějších předpisů, níže uvedeného dne, měsíce a roku tuto Smlouvu o poskytnutí účelové podpory na řešení projektu výzkumu a vývoje.

Příjemce je povinen písemně informovat poskytovatele o změnách, které nastaly v době platnosti a účinnosti Smlouvy o poskytnutí účelové podpory na řešení projektu výzkumu a vývoje (dále jen Smlouva) a které se dotýkají jeho právní subjektivity, údajů požadovaných pro prokázání jeho způsobilosti nebo které by mohly mít vliv na řešení projektu, a to do 7 kalendářních dnů ode dne, kdy se o takové skutečnosti dozvěděl.

Článek 2 Projekt, účel poskytnuté účelové podpory a finanční zajištění projektu

1. Identifikační kód projektu: NR8157-3/2004
2. Název projektu: Užití trombelastografie při hodnocení koagulace u žen s fyziologicky a patologicky probíhajícím těhotenstvím, v období porodu a po něm.
3. Poskytovatel poskytne účelovou podporu ze státního rozpočtu výhradně na činnosti specifikované ve schváleném projektu k dosažení cílů uvedených v Žádosti o účelovou podporu IGA MZ tvořící nedílnou součást této Smlouvy (příloha č. 2).
4. Termín poskytnutí účelové podpory: poskytovatel začne poskytovat příjemci účelovou podporu (nedojde-li v důsledku rozpočtového provizoria k regulaci čerpání rozpočtu) nejpozději do 60 kalendářních dnů od nabytí účinnosti této Smlouvy a po předání údajů do centrální evidence projektů u nově schválených projektů, u řešených projektů ve druhém roce a dalších letech řešení do 60 kalendářních dnů od začátku kalendářního roku za podmínky splnění

Příloha 12.5.

Žádost o udělení účelové podpory IGA MZ ČR

Strana E.1

E. Stanoviska k projektu

Řešitel: MUDr. Ferdinand Polák

1. Vyjádření vědecké rady uchazeče/příjemce (instituce odpovědné za projekt)

Datum: Jméno, razítko a podpis:

2. Vyjádření etické komise uchazeče/příjemce (instituce odpovědné za projekt)¹

Etická komise nemá z etického hlediska námitek proti předloženému projektu a souhlasí s jeho realizací.

26. 8. 2003 MUDr. Hana Vrbová, CSc.
předsedkyně komise

Etická komise
Všeobecné fakultní nemocnice
a
I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Datum: Jméno, razítko a podpis:

3. Vyjádření odborné komise - ochrana pokusných zvířat - zákon č. 246/1992 Sb²

Datum: Jméno, razítko a podpis:

4. Souhlas a potvrzení správnosti statutárním zástupcem uchazeče/příjemce a jeho závazek dodržování zák. č. 130/2002 Sb., včetně Pravidel IGA MZ.

MUDr. Martin HOLCÁT

VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE
V PRAZE
ŘEDITEL
128 08 PRAHA 2, U NEMOCNICE 2

Datum: 5. 8. 2003 Jméno, razítko a podpis:

¹ Včetně posouzení ev. "Informovaného souhlasu pacienta" v souladu se zákonem č. 96/2001 Sb. m. s. o ochraně lidských práv a biomedicíně a zákona č. 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů.

² Zákon na ochranu zvířat proti týrání ve znění pozdějších předpisů. Viz Pravidla IGA MZ.

Příloha 12.6.

Etická komise
Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
ETHICS COMMITTEE
of the General University Hospital, Prague
Letterhead of the Ethics Committee (hereafter EC) including address

Na Bojišti 1
128 08 Praha 2
tel. 224964131, 224964132
Fax: 224964132

Vážený pan
MUDr. Ferdinand Polák
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny VFN a 1.LF UK
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2

16.9.2009
čj.: 1324/09 A, IS

Vážený pane doktore,

Etická komise VFN projednávala na své schůzi dne 20.8.2009 Vámi předložený dodatek čj.: 1324/09 A, IS ke grantu čj.: 2/03 VFN - IGA MZ ČR – VFN (Grant byl schválen EK VFN 26.8.2003 a grantovou agenturou mu bylo přiděleno č.: NR/8157-3)

Název původního grantu: Užití trombelastografie při hodnocení koagulace u žen s fyziologicky a patologicky probíhajícími těhotenstvím, v období porodu a po něm.

Datum doručení žádosti/*Date of submission of the Application Form:* 7.8.2009

Lhůta pro podání písemné zprávy o průběhu KH od jeho zahájení/*Time schedule for submission of the written Annual Report from the CT commencement:* 1x ročně/*Once a year* Jiná lhůta/*Other ...*

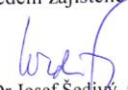
Úhrada nákladů spojených s posouzením žádosti a vydáním stanoviska/*Reimbursement of costs related to assessment and issue of the EC opinion:* Ano/*Yes* Ne, zdůvodnění/*No, reasons:.....*

Předložené dokumenty:

- 1) Žádost o schválení dodatku ze dne 5.8.2009
- 2) Dodatek protokolu studie (3.fáze studie) (2 stránky)
- 3) Informace pro účastníci studie (Příloha k informovanému souhlasu) (zdravé netěhotné ženy) -
- česká verze
- 4) Formulář informovaného souhlasu s odběrem krevních vzorků pro koagulační vyšetření (zdravé netěhotné ženy) - česká verze

Stanovisko komise:

EK VFN vydává souhlasné stanovisko k dokumentům 3.fáze pokračující výše zmíněné grantové studie (projednávané pod čj. 2/03 IGA-VFN) s **doporučením** uvedení zajištěné anonymizace osobních dat.


MUDr. Josef Šedivý, CSc.
předseda EK VFN

Etická komise
Všeobecná fakultní nemocnice
v Praze

1/2

Seznam členů etické komise/ List of the Ethics Committee Members:

	Muž/ Žena Male/ Female	Odbornost Specialist	Zaměstnanec zřizovatele EK*		Funkce v EK Role in EC	Přítomen Attendance		Hlasoval Voted	
			Ano Yes	Ne No		Ano Yes	Ne No	Ano Yes	Ne No
MUDr. Josef Šedivý, CSc.	M/M	Clinical Pharmacologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Předseda/ Chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jana Farkačová	Ž/F	Lab. Technician	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/ Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc.	M/M	Gynaecologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc.	Ž/F	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Anna Jedličková	Ž/F	Microbiologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Jiří Kolář	M/M	Cardiologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.	M/M	Oncologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Ladislav Korábek, CSc.	M/M	Dental surgeon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof. MUDr. František Perlík, DrSc.	M/M	Pharmacologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Jan Roth, CSc.	M/M	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mgr. Libuše Roytová Mgr. ThLic. of Theologie	Ž/F	Member of clergy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Magda Šišková, CSc.	Ž/F	Haematologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Místopředseda/ Vice-chairman	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JUDr. Šárka Špeciánová	Ž/F	Lawyer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mgr. Jana Vonásková	Ž/F	Lawyer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Marcella Trojánková	Ž/F	Nephrologist Privat Specialist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Tomáš Urban, PhD.	M/M	Cardiac and vascular surgeon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.	M/M	Paediatrist – Adolescent Med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

pozn: *Zaměstnanec zřizovatele EK/ Employee of EC appointing authority)

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje podle jednacího řádu v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy/The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with Good Clinical Practice and valid legal regulations:

Ano/Yes Ne/No

Komentář/Comments:

Datum/Date: 20.8.2009

Podpis předsedy EK nebo zástupce
Signature of Chairperson or Vice-Chairperson


MUDr. Josef ŠEDIVÝ, CSc.

Etická komise
Všeobecná fakultní nemocnice
v Praze

2/2

Příloha 12.7.

Hodnocení Závěrečné zprávy dle příjemců účelové podpory IGA MZ ČR

Příjemce: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze Praha 2


Projekt:	NR/8157 - 3	OK: 07	Pořadí: 9
Název:	Užití trombelastografie při hodnocení koagulace u žen s fyziologicky a patologicky probíhajícím těhotenstvím, v období porodu a po něm.	Hodnocení: B	
Příjemce:	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze Praha 2		IČO: 00064165
Řešitel:	Polák Ferdinand MUDr.		

**Hodnocení Závěrečných zpráv o řešení programových projektů
podporovaných IGA MZ, jejichž řešení bylo ukončeno k 31. 12. 2006.**

21.08.2007 -

Charakteristika hodnocení:

- kategorie A - vynikající řešení, zcela v souladu s anotací a termíny schváleného programového projektu, prioritní výsledky týkající se řešeného projektu byly prezentovány s dedikací IGA a reg.číslem podporovaného projektu v oponovaném časopise se známým impact faktorem nebo vynikající řešení se zásadním dopadem pro české zdravotnictví nebo řešení, které je chráněno patentem,
- kategorie B - velmi dobré řešení, zcela v souladu s anotací a termíny schváleného programového projektu, výsledky týkající se řešeného projektu byly prezentovány s dedikací IGA a reg.číslem podporovaného projektu v oponovaném časopisu,
- kategorie C - řešení s výhradami splnilo anotaci a termíny programového projektu, publikace výsledku týkající se řešeného projektu s dedikací IGA a reg.číslem je jasně dokumentována, ale ať tuzemská nebo zahraniční, je zveřejněna v neoponovaném časopise, či se jedná o abstrakt z přednášky či posteru v jakémkoli časopise nebo ve sjezdovém sborníku; v případě, že řešitel požádá o další účelovou podporu IGA MZ, nebude mu tato po dobu 1 roku udělena,
- kategorie D - řešení nesplnilo anotaci a termíny programového projektu z jiných než objektivních důvodů nebo dosažené výsledky týkající se řešeného projektu nejsou prokazatelně publikovány tiskem a jsou podány pouze v Závěrečné zprávě nebo zcela chybí; příjemce účelové podpory je povinen vrátit veškeré čerpané účelové finanční prostředky do státního rozpočtu a v případě, že řešitel projektu požádá o novou podporu IGA MZ nebude mu tato po dobu následujících 3 let udělena. Přehled hodnocení Závěrečných zpráv o řešení programových projektů podporovaných IGA MZ, jejichž řešení bylo ukončeno k 31.12.2006 - soubor ke stažení:

 soubor (115.1 kB)

© 1996 - 2006 Ministerstvo zdravotnictví
Palackého nám. 4 128 01 Praha 2
Tel.: +420 224 971 111, Fax: +420 224 972 111,
E-mail: mzcr@mzcr.cz

12. Seznam zkratek

AA	úhel alfa
ATIII	antitrombin III
APTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
CI	koagulační index
DD	D-dimery
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulace
Fbg	fibrinogen
Hb	hemoglobin
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
INR	international normalized ratio
k	čas k
LMWH	nízkomolekulární heparin
LY60	fibrinolýza za 60 minut
MTHFR	methylenetetrahydrofolát-reduktáza
MM	maximální amplituda
PAF	faktor aktivující destičky
PAI1	inhibitor aktivátoru plasminogenu 1
PAI2	inhibitor aktivátoru plasminogenu 2
PC	protein C
PLT	počet trombocytů
PS	protein S
r	čas r
ROTEG	rotační trombelastograf / trombelastografie
SD	směrodatná odchylka
TAFI	trombinem aktivovatelný inhibitor fibrinolýzy
TEG	trombelastograf / trombelastografie
TF	tkáňový faktor
TFPI	inhibitor cesty tkáňového faktoru
TT	trombinový čas
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice
WBC	počet leukocytů

13. **Literatura**

1. Maiello M, Torella M, Caserta L et al.: Hypercoagulability during pregnancy: evidence for a thrombophilic state. *Minerva Ginecol.* 2006; 58(5):417–422.
2. Borrelli AL, De Lucia D, Bernacchi M et al.: Haemocoagulative modifications correlated with pregnancy. *Minerva Ginecol.*, 2006; 58(4):315–322.
3. Cerneca F, Ricci G, Simone R et al.: Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 73(1):31-36.
4. Sharma SK, Philips J, Wiley J.: Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesth Analg.* 1997; 85(1): 94–98.
5. Wong CA, Liu S, Glassenberg R.: Comparison of thrombelastography with common coagulation tests in preeclamptic and healthy parturients. *Reg Anesth.* 1995, 20(6):521–527.
6. Wickstrom K, Edelstam G, Lowbeer CH et al.: Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third – trimester pregnancy. *Scand J. Clin Lab Incest.* 2004; 64(1):31–40.
7. Shizuka R, Amagai H, Kojima J et al.: A trial of setting of the reference interval of trombin antithrombin III complex and fibrin.fibrinogen degradation products in pregnant women. *Rinsho Byori.* 1994; 42(11):1194–1198.

8. Orlikowski CE, Rocke DA, Murray WB et al.: Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Anaesth.* 1996; 77(2):157–161.
9. Klein SM, Slougher, TF, Vail PT et al.: Thromboelastography as a Perioperative Measure of Anticoagulation Resulting from Low Molecular Weight Heparin: A Comparison with Anti-Xa Concentrations. *Anesth Analg.* 2000; 91:1091-1095
10. Mallett SV, Cox DJA.: Trombelastography. *Brit J Anaesth.* 1992; 69:307-313
11. Gordon H, Lyons G.: Is it time to invest in a thromboelastograph? *Int J Obstetric Anesth.* 1999; 8:171-178
12. Frolich MA, Hobby G, Mahla ME.: Thrombelastography to assess coagulation in the thrombocytopenic parturient. *Can J Anaesth.* 2003; 50(8):853
13. Lowenwirt I, Dadic P, Krishnamurthy V.: Essential thrombocythemia and epidural analgesia in the parturient. Does thromboelastography help? *Reg Anesth.* 1996; 21(6):525–528
14. Uchikova EH, Ledjev II.: Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119(2):185–188
15. Kvasnička J.: Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. 2003; Praha, Grada
16. Coolman M, de Groot CJ, Steegers EA et al.: Concentrations of plasminogen activators and their inhibitors in blood preconceptionally, during and after pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 128(1-2):22–28. Epub 2006 Apr 11
17. Saha P, Stott D, Atalla R.: Haemostatic changes in the puerperium '6weeks postpartum' (HIP STUDY) – implication for maternal thromboembolism. *BJOG.* 2009; 116(12):1602-12. Epub 2009 Aug 14
18. Janků P.: Hypertenze v těhotenství. *Interní Med.* 2007; 2:91-95

19. Gogarten W.: Preeclampsia and anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22(3):347-351
20. Binder T.: Psychologické a medicínské aspekty porodu mrtvého plodu. *Prakt Gyn.* 2007; 11(2):61-64
21. Tuman KJ, McCarthy RJ, Djuric M et al.: Evaluation of coagulation during cardiopulmonary bypass with a heparinase modified thrombelastographic assay. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1994; 8:144-149
22. Pivalizza EG, Abramson DC, King FS Jr.: Thromboelastography with heparinase in orthotopic liver transplantation. *Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998; 19(3):305-308
23. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT et al.: Effects of recombinant activated factor VII on coagulation measured by thromboelastography in liver transplantation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002; 13(4):309-313
24. Gorton HJ, Warren ER, Simpson NA et al.: Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation. *Anesth Analg.* 2000; 91(5):1279-1281
25. Harnett MJ, Datta S, Bhavani-Shankar K.: The effect of magnesium on coagulation in parturients with preeclampsia. *Anesth Analg.* 2001; 92(5):1257-1260
26. Hendl J.: Referenční hodnoty v klinické biochemii. 1987; Praha, Katedra klin. biochemie, ILF
27. Petrie A, Sabin C.: *Medical Statistics at a Glance.* 2000; Blackwell Science Ltd.
28. Armitage P, Berry G.: *Statistical Methods in Medical Research,* 3rd edn. 1994; Oxford, Blackwell Scientific Publications
29. Tan JY.: Thrombophilia in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore.* 2002; 31(3):328–334
30. Martinelli I.: Thromboembolism in women. *Semin Tromb Hemost.* 2006; 32(7):709–715.

31. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 2009; 101(4):755-61
32. Miall FM, Deol PS, Barnes TA et al.: Coagulation status and complications of pregnancy. *Tromb Res.* 2005; 115(6):461–467. Epub 2004 Nov 5
33. Rai R, Tuddenham E, Backos M et al.: Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2003; 18/12:2540-2543
34. Sharma SK, Philips J, Whitten CW et al.: Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology.* 1999; 90(2):385–390.
35. Steer PL, Krantz HB.: Thromboelastography and Sonoclot analysis in the healthy parturients. *J Clin Anesth.* 1993; 5(5):419-24
36. Koh SC, Viegas CC, Ng BL et al.: Thromboelastography in normal subjects and in various clinical states. *J Med Lab Sci.* 1993; 7:29-34
37. Oswald E, Stalzer B, Heitz E et al.: Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth.* 2010; 105(6):827-835. Epub 2010 Sep 29
38. Edwards RM, Naik-Mathuria BJ, Gay AN et al: Parameters of Thromboelastography in Healthy Newborns. *Am J Clin Pathol.* 2008; 130(1):99-102
39. Chan KL, Summerhayes RG, Ignjatovic V et al.: Reference Values for Kaolin-Activated Thromboelastography in Healthy Children. *Anesth Analg.* 2007; 105(6):1610-1613
40. Sucker C, Tharra K, Litmathe J et al.: Rotation thromboelastography (ROTEM) parameters are influenced by age, tender, and oral contraception. *Perfusion.* 2011 May 12. (Epub ahead of print)

41. Ji HW, Ma L, Gao XR et al.: Establishment of normal reference values for thromboelastography on Chinese population in Beijing. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011; 91(14):980-983
42. Scarpelini S, Rhind SG, Nascimento B et al.: Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42(12):1210-1217
43. Ng KF.: Changes in thrombelastograph variables associated with aging. *Anesth Analg*. 2004; 99(2):449-454

Internetové zdroje:

1. www.haemoscope.com
2. www.rotem.de
3. www.medcalc.be/index.php
4. www.porodnice.cz

14. Shrnutí práce

Cílem této práce bylo posouzení možností využití trombelastografie k hodnocení aktuálního stavu koagulace u těhotných žen. Vycházeli jsme z hypotézy, že vzhledem k fyziologickým těhotenským změnám v koagulační rovnováze ve smyslu hyperkoagulace není vhodné používat pro těhotné ženy referenční rozmezí trombelastografu doporučená výrobcem pro běžnou populaci. Dále jsme předpokládali, že u žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím bude těhotenská hyperkoagulace dále vystupňovaná.

V prospektivní observační studii jsme pomocí trombelastografie vyšetřili 60 zdravých těhotných žen, 50 žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (preeklampsie, mrtvý plod) a 43 zdravých netěhotných žen ve fertilním věku (kontrolní skupina). Zjistili jsme statisticky významné rozdíly v trombelastografických koagulačních parametrech mezi skupinou zdravých těhotných a zdravých netěhotných žen.

Na základě získaných výsledků jsme navrhli nová referenční rozmezí trombelastografie pro použití u těhotných žen.

U žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím jsme v porovnání se skupinou zdravých těhotných žen v souhrnu nezjistili statisticky významné rozdíly, zaznamenali jsme ale větší rozptyl hodnot, a to nejen ve smyslu hyperkoagulace, ale i hypokoagulace. Tyto ženy jsou tedy ohrožené nejen trombotickými, ale i krvácivými komplikacemi.

Trombelastografie je vhodná metoda pro rychlé posouzení aktuálního stavu koagulace u těhotných žen, může být použita při rozhodování o potřebě antikoagulační terapie, podání krevních derivátů (např. mražená plazma, trombocyty) i při rozhodování o možnosti provést centrální nervovou blokádu. Při tomto posuzování je ale u těhotných žen vhodné používat jiná referenční rozmezí trombelastografu než standardní rozmezí stanovená výrobcem pro běžnou populaci, protože použití standardních referenčních rozmezí při

vyšetření těhotných žen by mohlo být zavádějící a mohlo by vést k chybné diagnóze.

15. Poděkování

Za pomoc při realizaci celé studie a psaní této práce děkuji všem svým spolupracovníkům z Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, z Gynekologicko-porodnické kliniky, z Trombotického centra a z Centrálních hematologických laboratoří 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice. Největší dík za odborné rady, metodické vedení i podporu v průběhu celého doktorského studia patří mému školiteli MUDr. Josefu Zavadovi, CSc.

Tato práce byla podpořena grantem Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky č. NR/8157-3.