

KAZUISTIKA

Manažment septickej diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie pomocou antitrombínu a heparínu a význam tromboelastometrie v diagnostike heparínovej rezistencie

Durila M.¹, Salaj P.², Součková H.³, Astraverkhava M.¹, Beroušek J.¹

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Ústav hematologie a krevní tranfúze, Centrum pro trombózu a hemostázu, Praha

³Gynekologicko-porodnická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Anest. intenziv. Med., 27, 2016, č. 6, s. 358–363

SÚHRN

Ťažký septický stav je často sprevádzaný prítomnosťou diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIK) a multiorgánovou dysfunkciou. Pre tento syndróm je charakteristická zvýšená aktivácia koagulácie, a preto z patofyziologického hľadiska by bolo logické zasiahnuť do iniciácie zrážania podaním antitrombínu a heparínu. Avšak nie je dostatok randomizovaných štúdií, ktoré by jednoznačne dávali návod, ako tieto lieky používať. V našej kazuistike popisujeme manažment septickej DIK pomocou antitrombínu a heparínu bez krvácajúcich komplikácií. Zistili sme, že u danej pacientky k zastaveniu konzumpcie jednotlivých zložiek zrážania krvi bolo nutné udržiavať hladinu antitrombínu nad 90 % a pre vysoké riziko heparínovej rezistencie u septického stavu je vhodné monitorovať hladinu heparínu pomocou anti Xa s cieľom 0,5–0,6.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

antitrombín – heparín – heparínová rezistencia – diseminovaná intravaskulárna koagulopatia – tromboelastometria

ABSTRACT

Durila M., Salaj P., Součková H., Astraverkhava M., Beroušek J.: Management of sepsis-induced disseminated intravascular coagulopathy using antithrombin and heparin, and the use of thromboelastometry in establishing the diagnosis of heparin resistance

Severe sepsis is often accompanied by disseminated intravascular coagulation (DIC) and multiple organ dysfunction. Increased activation of coagulation is characteristic for this syndrome and therefore, from the pathophysiological point of view, it would be logical to intervene at the initiation of coagulation by the administration of antithrombin and heparin. Evidence from randomized studies offering clear instructions on the usage of these drugs is lacking though. In our case report we describe the management of septic DIC with antithrombin and heparin without bleeding complication. We have found that in order to stop the consumption of the coagulation blood components, it is required to maintain antithrombin levels above 90%. Because of the high risk of heparin resistance in sepsis it is appropriate to monitor the level of heparin with anti Xa with the aim of 0.5–0.6.

KEYWORDS

antithrombin – heparin – heparin resistance – disseminated intravascular coagulation – thromboelastometry

ÚVOD

Diseminovaná intravaskulárna koagulopatia (DIK) je patofyziologický stav hemokoagulácie, ktorý je sprevádzaný nadmernou konzumpciou zrážacích faktorov a koagulačných inhibítorov.

Je spojený s rizikom rozvoja multiorgánového zlyhania a pokiaľ sa nezakročí k adekvátnej terapii, tak vyúsťuje do život ohrozujúceho krvácania. Prvé štádium je nazývané non-overt DIK a druhé štádium overt-DIK. Jednou z častých príčin DIK

je aj ťažká infekcia – sepsa. Terapia sepse spočíva v podaní antibiotickej terapie a rovnako aj v terapii koagulopatie, keďže je všeobecne známe, že hemokoagulácia je úzko spätá so zápalovou odpoveďou. Avšak terapia DIK nemusí byť jednoduchá, a to z toho dôvodu, že jednotlivé štádia DIK môžu prebiehať rôzne rýchlo. Autori Levi et al. odporúčajú u pacientov, ktorí nemajú krvácajúce prejavy, profylaktické podávanie nefrakcionovaného či nízkomolekulárneho heparínu ako prevenciu tromboembolizmu [1]. U pacientov s rizikom krvácania títo autori odporúčajú substitúciu zrážacích faktorov podávaním čerstvej mrazenej plazmy (ČMP). Úloha antitrombínu (AT) a heparínu je široko diskutovaná a odborné spoločnosti sa pre nedostatok randomizovaných štúdií rozchádzajú v názore, či antitrombín u DIK podávať alebo nie a rovnako je podobný názor aj na aplikáciu heparínu. Napríklad Britská spoločnosť hematológie a Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu neodporúča všeobecne podávať antitrombín [1], ale na druhej strane Japonská spoločnosť trombózy a hemostázy antitrombín v liečbe DIK odporúča (sila odporúčania B₁) [2]. Warren et al. nenašli rozdiel v mortalite u pacientov na JIS s nešpecifickým deficitom AT, ak im bol alebo nebol AT substituovaný. V skupine pacientov so súčasným podávaním AT a heparínu bola zistená zvýšená incidencia krvácania [3]. Na druhej strane Kienast et al. ukázali, že antitrombín je účinný pri non-overt DIK a jeho podanie bez súčasného podávania heparínu viedlo k zníženej mortalite [4].

V našom prípade popisujeme úspešný manažment septickej DIK, ktorá bola liečená podávaním kombinácie antitrombínu a heparínu. Situácia bola komplikovaná rozvojom heparínovej rezistencie diagnostikovanej pomocou ROTEM a potvrdenej aktivitou anti Xa.

POPIS PRÍPADU

Tridsaťštyri ročná pacientka (pacientka dala súhlas k publikácii tejto kazuistiky), ktorá ambulantne podstúpila hysteroskopiu na pracovisku mimo FN Motol, bola vo večerných hodinách pre febrílie a celkovú slabosť, tj. v septickom šoku, dopravená záchrannou službou do FN Motol, kde bola následne prijatá na gynekologické oddelenie (TT 38,6 °C, TK 73/53 torr, P 137/min). Laboratórne bola zistená leukocytóza 16,9 x 10⁹/l, CRP 35,7 mg/l a prokalcitonín 75,84 µg/l. Bola nasadená antibiotická terapia a pacientka bola hospitalizovaná na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS). Hodnoty koagulačných testov sú opísané v tabuľke 1 (a rovnako celý vývoj prípadu s komentárom a výkonmi) a boli nasledovné: APTT-r 1,26 (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas – ratio), PT-r 1,45

(protrombinový čas – ratio), fibrinogén 2,32 g/l, AT 77%, d-diméry 1250 ng/ml, hemoglobín (Hb) 126 g/l, trombocyty 113 x 10⁹/l. Ráno ale koagulopatia progredovala: APTT-r 1,61, PT-r 1,79, fibrinogén klesol na 1,91 g/l, AT 68%, d-diméry stúpili nad 15 000 ng/ml, Hb poklesol na 117 g/l a trombocyty (Tr) ostali bez zmeny 113 x 10⁹/l. Keďže bolo podozrenie na počítajúci DIK, pacientke bolo podané 500 IU antitrombínu s cieľom zvýšiť hladinu antitrombínu na 80 % podľa vzorca:

$$[(\text{požadovaná hladina} - \text{aktuálna hladina}) \times \text{hmotnosť (kg)} \times 0,7, \text{ t. j. } (80-68) \times 56 \times 0,7 = 470 \text{ IU}]$$

a preventívna dávka nízkomolekulárneho heparínu-nadroparínu (LMWH) 0,3 ml s.c. Kontrola laboratórnych hodnôt za 6 hodín ukázala, že intervencia antitrombínom a profylaktickou dávkou LMWH nezastavila konzumpciu pri DIK a výsledky boli nasledovné: pokles AT 44 %, Tr 80 x 10⁹/l, fibrinogén 1,46 g/l, APTT-r 2,31, PT-r 2,59, Hb poklesol na 77 g/l, anti Xa 0,13. Pokles hemoglobínu nebol spôsobený hemodilúciou, pretože pacientka dostala medzičasom len 200 ml koloidov a 150 ml kryštaloidov, ale bol pravdepodobne spôsobený hemolýzou (objavila sa slabá hematúria, detekovaný hemoglobín v moči (3x), laktátdehydrogenáza bola zvýšená na 3,2 µkat/l, bilirubín bol zvýšený – 19 µmol/l celkový a konjugovaný 11 µmol/l). Vypočítané skóre DIK malo hodnotu 6 (<http://reference.medscape.com/calculator/dic-score>).

Keďže pacientka mala zvýšené riziko krvácania (bola po inštrumentálnom výkone v uteru), bolo jej na základe ROTEM podané 3 g fibrinogénu a 2000 IU antitrombínu (vypočítaná dávka bola cieľená k dosiahnutiu 100 %) a pacientka bola preložená k ďalšej starostlivosti na Klinikum anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny s podporou obehu noradrenalinom 0,23 µg/kg/min a hranične respiračne suficientná. Kontrolné laboratórne výsledky boli nasledovné: vzostup Tr 100 x 10⁹/l, AT 109 %, fibrinogén 2,64 g/l, APTT-r 1,99, PT-r 2,13 a Hb spontánne stúpol na 107 g/l. Keďže profylaktická dávka LMWH sa ukázala ako neúčinná v zastavení DIK, rozhodli sme sa pristúpiť ku kontinuálnemu i.v. podávaniu heparínu 600 j/hod. Kontrolný ROTEM-NATEM ukázal dostatočný účinok heparínu (obr. 1a), čo sa odrazilo aj na laboratórnych výsledkoch (vzostup Tr na 102 x 10⁹/l, AT na 112 %, APTT-r na 2,81), a preto sme znížili dávku heparínu na 200 j/hod s cieľom APTT-r 2,0. Avšak cca za 10 hodín dochádza znovu k poklesu Tr na 82 x 10⁹/l, AT na 92% a APTT-r klesá na 1,68. Zvyšujeme dávku heparínu na 400 j/hod. Za 6 hodín dochádza k ďalšiemu poklesu Tr na 69 x 10⁹/l a AT klesá na 86 %, APTT-r 1,63. Podávame 1000 IU antitrombínu k zlepšeniu účinnosti heparínu. Zvýšenie dávky heparínu a substitúcia AT ale nemá efekt a DIK pokračuje – Tr 59 x 10⁹/l, APTT-r 1,55. Vyšetrujeme

KAZUISTIKA

Tab. 1 Časový vývoj laboratórných parametrov v priebehu DIK, intervencie a komentáre

Parameter	Leu x 10 ⁹ /l	Tr x 10 ⁹ /l	AT %	D-dim ng/ml	anti Xa U/ml	Fib g/l	APTT-r	PT-r
1. deň 21.23 hod	16,9	113	77	1250		2,32	1,26	1,5
2. deň 5.37 hod	18,4	113	68	> 15 000		1,91	1,61	1,8
Intervencia: 500 IU AT (dávka vypočítaná s cieľom 80 %) a 0,3 ml LMWH s. c. v 8.00 hod								
12.43 hod	16,3	80	44	> 15 000	0,13	1,46	2,31	2,59
Komentár: substitúcia na 80 % a preventívna dávka LMWH nestačí zabrániť konzumpcii pri DIC Intervencia: podanie 2000 IU AT (dávka vypočítaná s cieľom 100 %) a 3 g fibrinogénu (podľa ROTEM)								
16.08 hod	22,9	100	109	> 15 000		2,64	1,99	2,13
Intervencia: kontinuálne podanie nefrakcionovaného heparínu 600 j/hod i.v.								
18.25 hod	27,2	102	112			2,79	2,81	2,02
Komentár: vzostup Tr, AT a Fib svedčí o zásahu do DIC Intervencia: zníženie heparínu na 200 j/hod								
21.57 hod	29,4	106	112			2,67	2,08	1,8
3. deň 4.00 hod	25,3	82	92			2,56	1,68	1,65
Komentár: pokles Tr, Fib, AT - zhoršenie DIC Intervencia: zvýšenie heparínu na 400 j/hod								
10.58 hod	27,7	69	86			2,73	1,63	1,31
Komentár: zvýšenie dávky heparínu nevedie k zvýšeniu APTT-r a Tr a AT klesajú Intervencia: podanie 1000 IU AT								
16.23 hod	27,3	59	102	5873		2,59	1,55	1,46
Komentár: konzumpcia - DIK pokračuje, t.j. pokles Tr, AT je nižší než očakávaná hodnota, Fib klesá, APTT-r nestúpa a PT-r sa predlžuje, NATEM neukazuje efekt heparínu. Je podozrenie na vznik heparínovej rezistencie! Intervencia: kontrola anti Xa je 0,15 U/ml. Zvyšujeme dávku heparínu na 600 j/hod.								
22.11 hod	28,2	65	95		0,17	2,67	1,51	1,23
Komentár: nie je požadovaný efekt heparínu, cieľom je anti Xa 0,6 Intervencia: zvýšenie dávky heparínu na 1200 j/hod								

NATEM, a na výsledku nie je viditeľný efekt heparínu (obr. 1b). Máme podozrenie na vznik heparínovej rezistencie a vyšetrujeme hladinu FVIII, ktorá je častou príčinou heparínovej rezistencie, a rovnako vyšetrujeme aktivitu anti Xa. Hladina anti Xa je 0,15 U/ml, čo potvrdzuje heparínovú rezistenciu, hoci hladina FVIII je 95%. Keďže AT je dostatočný (102 %), zvyšujeme dávku heparínu na 600 j/hod s cieľom anti Xa 0,6. Toto zvýšenie ale podľa kontrolných laboratórných výsledkov nie je dostatočné (tab. 1, 3. deň 22.11 hod). Preto navyšu-

jeme dávku heparínu na 1 200 j/hod. Za 6 hodín je anti Xa 0,6, APTT-r 3,7 a už nedochádza k poklesu Tr a taktiež je vidno efekt heparínu na NATEM (obr. 1c), ktorý je potvrdený heparínázou (obr. 1d). Znižujeme dávku heparínu na 800 j/hod, ale opäť dochádza k poklesu Tr, AT, APTT-r a anti Xa na 0,4. Vraciame dávku heparínu na 1 200 j/hod a pacientku v stabilizovanom stave a bez noradrenalinovej podpory obehu prekladáme na JIS gynekologickej kliniky. Podľa kontrolných laboratórných výsledkov však pokračuje DIK (tab. 4. deň 17.30 hod),

Pokračování tabulky 1

Parameter	Leu x10 ⁹ /l	Tr x10 ⁹ /l	AT %	D-dim ng/ml	anti Xa U/ml	Fib g/l	APTT-r	PT-r
4. deň 4.00 hod	29,2	65	92	1214	0,63	2,17	3,7	1,19
Komentár: Tr už bez poklesu a PT-r v norme, dobrý efekt heparínu Intervencia: znižujeme dávku heparínu na 800 j/hod								
10.20 hod	27,2	62	90		0,4	2,64	2,14	1,15
Komentár: znovu zhoršenie účinnosti heparínu a DIK-pokles Tr, anti Xa a APTT-r Intervencia: zvýšenie heparínu na 1200 j/hod								
17.30 hod	24,1	63	89		0,35	2,73	1,82	1,11
Komentár: pokles anti Xa, APTT-r a AT Intervencia: podanie 500 IU AT (výpočet na 100 %)								
23.05 hod	19,6	60	93		0,56	3,21	3,03	1,06
Komentár: dobrý efekt podania antitrombínu na anti Xa a APTT-r								
5. deň 5.09 hod	17,1	62	91	313	0,49	2,79	2,73	1,06
17.18 hod	11,1	70	97		0,6	2,85	3,23	1,06
Komentár: dobrý efekt terapie, zvýšenie Tr a AT Intervencia: zníženie dávky heparínu na 800 j/hod								
6. deň 5.11 hod	7,6	64	92	253	0,17	2,82	1,35	1,04
Komentár: zhoršenie DIK, pokles Tr, AT, Fib, anti Xa, APTT-r Intervencia: pri nízkej hodnote leukocytov prechod na LMWH 2 x 0,6 ml s. c. s cieľom anti Xa 0,5-0,6								
11.06 hod					0,50			
7. deň 11.49 hod	7,6	112	103	303		3,20	1,16	0,99
23.23 hod					0,53			
8. deň 5.35 hod	6,7	147	108	213		3,16	1,11	1,03
Komentár: pacientka s dávkou LMWH 2 x 0,6 ml s. c. preložená na štandardné oddelenie a následne prepustená domov								

Legenda k tabuľke: Leu - leukocyty, Tr - trombocyty, AT - antitrombín, D-dim - D-diméry, APTT-r - aktivovaný parciálny tromboplastinový čas-ratio (pomer), PT-r - protrombínový čas-ratio (pomer)

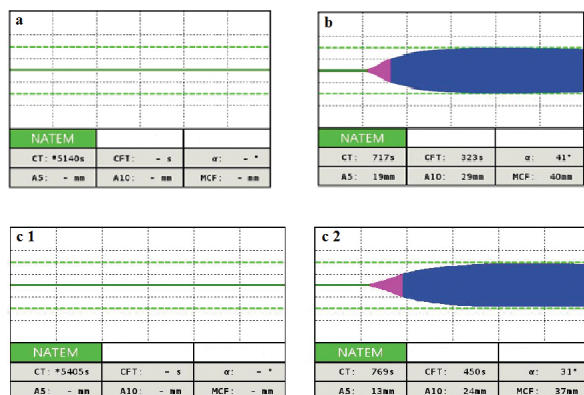
podávame 500 IU antitrombínu (výpočet na 100 % hladiny). Za 6 hodín vidíme dobrý efekt na anti Xa a APTT-r. Pokračujeme v nastavenej terapii. Ďalší deň sa laboratórne parametre znovu zlepšujú (tab. 5. deň 17.18 hod) a pri znížených zápalových parametroch znižujeme dávku heparínu na 800 j/hod. Avšak situácia sa opakuje a klesá anti Xa na 0,17, APTT-r 1,35 a pokles Tr a AT (viz tab. 1, 6. deň 5.11 hod). Keďže leukocyty sú už v norme (7,6 x 10⁹/l), prechádzame na nízkomolekulárny heparín 2 x 0,6 ml s.c. s cieľom anti Xa 0,5-0,6. Na tejto dávke

LMWH je anti Xa dostačujúce (0,5-0,53) (tab. 1, deň 7 a 8), dochádza k zlepšeniu laboratórných parametrov a pacientka je preložená na štandardné oddelenie. Na tejto dávke LMWH je následne prepustená domov.

DISKUSIA

Na tomto prípade chceme poukázať na to, že septická koagulopatia v zmysle konzumpcie zrážacích faktorov a teda rozvoj diseminovanej intra-

KAZUISTIKA



Obr. 1 ROTEM-NATEM krivky pri terapii heparínom

1a – vplyv heparínu na začiatku terapie, nedochádza k zrážaniu krvi

1b – nie je vplyv heparínu napriek kontinuálnemu podávaniu i. v., je podozrenie na vznik rezistencie

1c – znovu je vidno efekt heparínu

1d – efekt heparínu je potvrdený heparinázou (HEPTEM)

vaskulárnej koagulopatie môže byť úspešne liečená kombináciou antitrombínu a heparínu, a to bez krvácajúcich komplikácií. Podmienkou je, že sa s terapiou musí začať v počiatočnom štádiu, v tzv. non-overt DIK, a terapia musí byť dostatočne intenzívna.

Zaujímavých je niekoľko momentov:

1. Anemizácia v zmysle poklesu Hb – tento jav si vysvetľujeme pravdepodobnou hemolýzou, o čom svedčí voľný hemoglobín v moči, vyššia hladina bilirubínu a laktátdehydrogenázy. Zaujímavé je, že Hb po podaní 2 000 IU AT znovu stúpa, čo nevieme dobre vysvetliť, a rovnako stúpili aj trombocyty. Podobný fenomén sme už popisovali v minulej kazuistike (neseptická DIK) [5]. Pravdepodobne došlo k prerušeniu zvýšenej konzumpcie trombocytov a zastaveniu hemolýzy.
2. Substitúcia antitrombínu s cieľom dolnej hranice normy (vypočítaná dávka s cieľom 80–85 %) nebola efektívna v terapii DIK a rovnako ani dávka LMWH 0,3 ml s.c. Zdá sa, že v tomto prípade sa hladina antitrombínu musí pohybovať okolo 100 %, aby došlo k zastaveniu DIK (tab. 1. deň 16.08 hod) a nad 90 %, aby bol heparín účinný (4. deň 23.05 hod).
3. NATEM môže byť použitý na monitorovanie efektu heparínu a rovnako na detekciu heparínovej rezistencie (viď obr. 1). Parameter APTT je bežne používaný v praxi k monitorovaniu účinku heparínu, ale v praxi často nedochádza k očakávanému predĺženiu i napriek jeho vysokým intravenóznym dávkam. Dôvodom môže byť vznik heparínovej rezistencie spôsobenej napr. vysokou hladinou FVIII (ktorý falošne skráti APTT) alebo prítomnosť proteínov akútnej fázy, ktoré sťažujú o väzbu na heparín, napr. vitronectin, na histidín bohatý glykoproteín a PF4 [6].

V našej situácii išlo o druhý prípad, keďže hladina FVIII bola v tom čase 95% a zápal bol veľmi silný, o čom svedčia leukocyty s hodnotou nad $27 \times 10^9/l$. V našom prípade sme k nastaveniu hladiny heparínu používali anti Xa (zlatý štandard k monitorovaniu účinnosti heparínu, keďže APTT je ovplyvnené mnohými faktormi napr. deficit FXII, vysoká hladina FVIII...) s cieľom dolnej terapeutickú hranice 0,5–0,6 [7]. K dosiahnutiu tejto hladiny boli potrebné dávky heparínu 1 200 j/hod po celú dobu sepsy (6 dní) a až pri normálnej hladine leukocytov bolo možné prejsť na LMWH.

4. V prípade heparínovej rezistencie je výhodné monitorovať účinnosť heparínu pomocou anti Xa s cieľom dolnej hranice terapeutickú dávky, t.j. 0,5–0,6 bez ohľadu na APTT-r. (viď tab. 1). Táto hladina bola nutná k zastaveniu DIK (za podmienky hladiny AT nad 90 %) – viď tab. 1, pretože len čo došlo k poklesu anti Xa pod túto hodnotu, DIK pokračoval.

Vyššie opísané postrehy a fakty môžu vysvetľovať nejednotnosť odborných spoločností na postavenie antitrombínu a heparínu v liečbe DIK. Avšak náš prípad je dôkazom toho, že vychádzajúc z patofyziológie DIK, aj kombinácia antitrombínu a heparínu v terapii DIK môže byť bezpečná a veľmi efektívna.

Minimálnym limitom tejto kazuistiky je fakt, že pacientke boli aplikované počas celého obdobia terapie 2 jednotky ČMP, ktoré boli podané 2. deň terapie vo večerných hodinách, avšak bez zjavného vplyvu na koagulačné testy.

Záverom by sme chceli povedať, že k zastaveniu rozvoja septickej diseminovanej koagulopatie je možné použiť kombináciu terapie antitrombínu a heparínu bez krvácajúcich komplikácií. Pre vysoké riziko prítomnosti heparínovej rezistencie u septického stavu je vhodné monitorovať hladinu heparínu pomocou anti Xa s cieľom 0,5–0,6 a udržiavať hladinu antitrombínu nad 90 %.

LITERATÚRA

1. Levi, M., Toh, C. H., Thachil, J., Watson, H. G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.*, 2009, 145, p. 24–33.
2. Wada, H., Asakura, H., Okamoto, K. et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb. Res.*, 2010, 125, p. 6–11.
3. Warren, B. L., Eid, A., Singer, P. et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 286, p. 1869–1878.
4. Kienast, J., Juers, M., Wiedermann, C. J. et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without dissemina-

ted intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4, p. 90–97.

5. Durila, M., Teslík, L., Astraverkhava, M., Vymazal, T. Úloha tromboelastometrie a antitrombinu v manažmente počínajúcej diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie po peripartálnej hysterektómii. *Anest. Intenziv. Med.*, 2016, 27, 2, p. 75–77.

6. Pecka, M. Laboratorní monitorování antikoagulační léčby. Doporučení pro klinickou praxi. Vydáno 16.3.2006 u příležitosti konání XII. Pařížkových dní. Dostupné na [www: http://www.thrombosis.cz/sources/Guidelines-Monitoring_antikoagulace_STH_III062.pdf](http://www.thrombosis.cz/sources/Guidelines-Monitoring_antikoagulace_STH_III062.pdf)

7. Hirsh, J., Raschke, R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126, p. 188–203.

Podakovanie

Podporené projektom (Ministerstva zdravotníctva) koncepčného rozvoja výskumnej organizácie 00064203 (FN MOTOL) a Grantovou Agentúrou Univerzity Karlovy 1318514.

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

Do redakce došlo dne 28. 7. 2016.

Do tisku přijato dne 16. 9. 2016.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Miroslav Durila, Ph.D.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: miroslav.durila@fnmotol.cz