

Anesteziologie a intenzivní medicína

2024/2

ISSN 1805-4412 (ON-LINE)

ROČNÍK 35, ROK 2024, ČÍSLO 2 (ČERVEN)

Z obsahu

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL PAPER

Management pacientů s traumatem v ČR – výsledky dotazníkové studie
napříč 12 traumacentry pro dospělé

*Management of patients with trauma in the Czech Republic – results of a questionnaire study
across 12 trauma centers for adults*

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Patogeneze euglykemické ketoacidózy asociované se SGLT2 inhibitory
Pathogenesis of euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors

Management embolie plodovou vodou
Management of amniotic fluid embolism

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Euglykemická ketoacidóza asociovaná se SGLT2 inhibitory a DPP4 inhibitory –
rozbór kazuistik

*Euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors –
discussion of case reports*

KLINICKÁ FYZIOLOGIE / CLINICAL PHYSIOLOGY

Klinická fyziologie respiračního systému a patofyziologie hyperkapnie

Clinical physiology of the respiratory system and pathophysiology of hypercapnia

KRÁTKÁ SDĚLENÍ / SHORT COMMUNICATIONS

Alois Alzheimer: lékař, na kterého se zapomíná

Alois Alzheimer: The doctor, who was forgotten

...

Impaktováno v Emerging Sources Citation Index.
Indexováno v EMBASE, Excerpta Medica, Scopus,
Emerging Sources Citation Index.
Excerpováno v Bibliographia medica čechoslovaca,
EBSCO – ACADEMIC SEARCH COMPLETE.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

REDAKČNÍ RADA / EDITORIAL BOARD

VEDOUCÍ REDAKTOR / EDITOR-IN-CHIEF

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.

ZÁSTUPCI VEDOUcíHO REDAKTORA / ASSOCIATE EDITORS

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC

prof. MUDr. Jan Beneš, Ph.D.

EMERITNÍ VEDOUcí REDAKTOŘI / EMERITE EDITORS-IN-CHIEF

MUDr. Ivan Herold, CSc.

prof. MUDr. Milan Adamus, Ph.D., MBA

REDAKTOŘI / EDITORS

doc. MUDr. David Astapenko, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Martina Kosinová, Ph.D., FESAIC

EXTERNÍ PORADNÍ SBOR / ADVISORY BOARD

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC

doc. MUDr. Jarmila Drábková, CSc.

prof. MUDr. František Duška, Ph.D., AFICM, EDIC

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

prof. MUDr. Vladimír Šrámek, Ph.D., EDIC

MUDr. Anatolij Truhlář, Ph.D., FERC

doc. MUDr. Roman Záhorec, CSc.

EDITOŘI SEKCI / EDITORS OF THE SECTIONS

Intenzivní medicína

prof. MUDr. Jan Beneš, Ph.D.

doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D., EDIC

doc. MUDr. Pavel Dostál, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Jan Máca, Ph.D.

MUDr. Bronislav Stibor

Algeziologie

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.

doc. MUDr. Tomáš Gabrhelík, Ph.D.

MUDr. Jan Lejčko

prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.

Urgentní medicína

doc. MUDr. Roman Škulec, Ph.D.

MUDr. Jana Kubalová

MUDr. Anatolij Truhlář, Ph.D., FERC

Anesteziologie a perioperační medicína

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC

doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D., MHA, LL.M.

prof. MUDr. Ivan Čundrle, Ph.D.

MUDr. Dušan Mach

MUDr. Peter Merjavý, Ph.D., EDRA, CETC

prof. MUDr. Pavel Michálek, Ph.D., DESA, MSc.

MUDr. Daniel Nalos

prof. MUDr. Petr Štourač, Ph.D., MBA, FESAIC

prof. MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA

Nezařazené příspěvky/Jiné

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC

doc. MUDr. David Astapenko, Ph.D., MBA

MUDr. Renata Černá Pařízková, Ph.D., LL.M.

doc. MUDr. Martina Kosinová, Ph.D., FESAIC

Rok 2024; Ročník/volume 35

Číslo/number 1 (březen)

Vychází: 5x ročně

ISSN 1805-4412 (on-line)

Evidováno u Ministerstva kultury ČR

pod č. j. E 6101

Cit. zkratka: **Anest intenziv Med.**

Webová stránka časopisu včetně archivu

www.aimjournal.cz

Vydavatel:

Česka lékařská společnost

J. E. Purkyně, o.s.

Sokolská 31, 120 26 Praha 2, IČ: 00444359



Nakladatel:

Solen, s.r.o., www.solen.cz

Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ: 25553933

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Odpovědná redaktorka:

Mgr. Helena Zedníčková

e-mail: zednickova@solen.cz / tel.: 778 976 986

Grafická úprava, sazba:

DTP Solen, Mgr. Tereza Krejčí

Zasílání rukopisů:

Zasílejte prostřednictvím

redakčního systému ACTAVIA

na webových stránkách **www.aimjournal.cz**.

Předplatné:

Pro ČR i SR zajišťuje:

Solen, s.r.o.,

Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Tel.: 585 209 206, e-mail: předplatne@solen.cz

Předplatné objednávejte na emailu předplatne@solen.cz, ve kterém uveďte jméno a příjmení, fakturační údaje a mailovou adresu, na kterou má být časopis zasílán.

Cena pro ČR: předplatné na rok 2024 **500 Kč**, jednotlivé číslo 110 Kč

Cena pro SR: předplatné na rok 2024 **25 €**, jednotlivé číslo 6 €

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Jakákoli reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce a písemným souhlasem vlastníka autorských práv. Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Impaktováno v Emerging Sources Citation Index.
Indexováno v EMBASE, Excerpta Medica, Scopus,
Emerging Sources Citation Index. Excerptováno
v Bibliographia medica checoslovaca,
EBSCO – ACADEMIC SEARCH COMPLETE.

Role recenzentů – nenahraditelná, ale bohužel neviditelná...

Na jednom z nedávných jednání redakční rady bylo otevřeno téma recenzentů – jejich dostatečný počet a odborná kvalita jsou zcela zásadní pro každý časopis, pokud si chce budovat nebo udržovat pověst odbornou komunitou respektovaného periodika [1–3] – bez ohledu na to, v jaké „lize“ (z pohledu velikosti impakt faktoru) se aktuálně nachází. Ostatně je to právě průkazná existence kvalitního recenzního řízení, kterými se „dobré“ časopisy odlišují od těch tzv. predátorských. Přestože je recenzní řízení základním předpokladem publikování výsledků vědecké práce, práce recenzentů je obvykle navenek anonymní, prakticky neviditelná, časově značně náročná a nehonoraná, v neposlední řadě někdy autory vnímaná jako nástroj kritiky a nikoliv pomoci – jinými slovy, recenzent je vždy v pozadí, i když často významně přispěje k výsledné podobě článku a jeho citačnímu ohlasu. I proto jsme se rozhodli ve formátu editorialem a) zdůraznit význam recenzního řízení pro časopis a v širším kontextu pro celou odbornou komunitu, b) komentovat vybrané aktuální problémy, ale zejména c) využít editorialem k poděkování všem recenzentům za jejich práci, bez níž by náš (ale ani jiný) časopis nemohl existovat.

Jaké role plní recenzní řízení pro časopis, vědu, ale i pro samotné recenzenty?

1. Garance kvality – správná recenze má garantovat odbornou kvalitu a vědeckou integritu publikovaného textu, recenzenti vyhodnocují validitu, spolehlivost a relevanci příspěvků, které jsou autory odesílány do redakce se žádostí o otisk.
2. Strážce vědy – recenzenti jednají jako strážci vědeckých znalostí a vědecké metodologie, určují hodnotu, význam a přínos výsledků vědecké činnosti ještě před tím, než jsou tyto přijaty k publikaci, čímž podporují důvěryhodnost a standardy akademických časopisů.
3. Peer Validation (český ekvivalent termínu nebyl nalezen) – recenzenti poskytují vzájemné ověření výzkumné práce kritickým hodnocením metodologie, výsledků, interpretací a závěrů, čímž zachovávají přísnost a důvěryhodnost vědeckého procesu a metodiky vědy.
4. Zpětná vazba a vylepšení odborného i formálního obsahu textu pro autory – recenzenti přinášejí autorům cennou zpětnou vazbu a konstruktivní kritiku, která je vede při zlepšování srozumitelnosti, struktury a celkové kvality jejich rukopisů a podporuje kulturu neustálého zlepšování vědecké komunikace. Hlavním cílem recenze nemá být primárně kritika, ale identifikace těch částí práce, kde recenzent vidí prostor či příležitost k dalšímu odbornému anebo jazykovému vylepšení textu.
5. Identifikace chyb a nedodržování zásad správné vědecké práce – recenzenti pomáhají odhalovat chyby, nesrovnalosti a potenciální

pochybení při výzkumu, jako je plagiátorství nebo manipulace s daty, chrání tak etické standardy a autentičnost odborných publikací.

6. Šíření odborných znalostí a nových vědeckých poznatků – recenzenti přispívají k vědeckému pokroku tím, že usnadňují publikování původního výzkumu, který rozšiřuje stávající objem odborné literatury (evidence) a podporují tak rozvoj daného oboru.
7. Uznání a přínos – recenze článků v odborných vědeckých časopisech je sice dobrovolná a nehonoraná služba, ale recenzentům poskytuje možnost pracovat pro svůj obor, jeho rozvoj a v neposlední řadě získat uznání za svou odbornost a práci pro odbornou komunitu.
8. Sebevzdělávání a profesní rozvoj – zapojení do procesu vzájemného hodnocení umožňuje recenzentům zlepšit své dovednosti kritického myšlení, rozšířit svou znalostní základnu a přispět k rozvoji vědecké komunikace, což v konečném důsledku slouží širší vědecké komunitě.

Jaké jsou aktuální problémy recenzního řízení v našem časopise? Podobně jaké v jiných časopisech – nedostatek recenzentů, kvalita recenzí a (ne)dodržování termínů. Zájem „stát se recenzentem“ je mezi lékaři našeho oboru nízký. O důvodech lze jen spekulovat, s největší pravděpodobností zde hraje roli časová a odborná náročnost recenzní práce, někdy možná i mylná premisa, že recenzentem může být jen lékař z akademického prostředí či s nějakým vědeckým titulem. Nikoliv, podstatné jsou znalost tématu, klinická zkušenost dané problematiky, znalost základů metodologie vědy a v neposlední řadě schopnost formulovat své recenzní připomínky tak, aby (na)plnily základní smysl a cíl recenzního řízení – upozornění na oblasti práce, kde je prostor pro zlepšení metodologické, obsahové či jazykové části textu. Jsme přesvědčeni, že takových lékařů má náš obor dostatek, jen o nich nevíme. Recenzenti renomovaných světových časopisů jsou často lékaři, kteří jsou „jen“ špičkoví odborníci v daném tématu, bez jakýchkoliv akademických hodností či titulů. Důkladná a poctivá recenze znamená často hodiny a hodiny práce nad textem, vyhledávání recentních vědeckých zdrojů, hledání vhodných formulací pro své připomínky a komentáře tak, aby byly vnímány konstruktivně a pozitivně, aby napomohly autorovi jeho text vylepšit v maximální možné míře (pokud to primárně verze textu vůbec umožňuje). Na náročnosti recenzí nemění zatím nic ani nástup AI do všech oblastí našeho profesního života, recenzní činnost samozřejmě nevyjímá. Otázky typu „může AI zásadně změnit (= zkrátit) recenzní práci...“ pokud ano, jaká je kvalita recenze? jsou přirozené

a legitimní z pohledu hledání efektivity a časové úspory jakékoliv lidské činnosti, kde se AI může uplatnit, tedy i recenzní činnosti. Průkazná data o vlivu AI na kvalitu recenze chybí, některé časopisy (např. Lancet Respiratory Medicine) ale již nyní použití AI pro recenzi zakazují [4].

Děkujeme všem **minulým i současným recenzentům** za jejich práci, za jejich službu odborné komunitě i za to, že jsou smíření s nevděčnou rolí recenzenta. Rolí, která je skryta v každém publikovaném článku, s rolí, která i když je neviditelná, je v pravém slova

smyslu zcela nenahraditelná. Nenahraditelná nejenom nástroji současné AI, ale především nenahraditelná pro náš obor, jeho rozvoj a udržení pozice ve vědeckém i akademickém prostředí.

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC
předseda výboru ČSARIM a zástupce vedoucího redaktora

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.
vedoucí redaktor

LITERATURA

1. Peer Review Process [Internet]. last update 2024 Feb 4 [cited 2024 Jun 03]. Available from: <https://amj.amegroups.org/pages/view/peer-review-process>.

2. Cho YG, Park HA. Peer review process in medical journals. Korean J Fam Med. 2013 Nov;34(6):372-6. doi: 10.4082/kjfm.2013. 34. 6.372. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24340158; PMCID: PMC3856278.

3. Willis LD. The Peer Review Process. Respir Care. 2024 Mar 27;69(4):492-499. doi: 10.4187/respcare.11838. PMID: 38538018; PMCID: PMC11108116.

4. Cheng K, Sun Z, Liu X, Wu H, Li C. Generative artificial intelligence is infiltrating peer review process. Crit Care. 2024 May 7;28(1):149. doi: 10.1186/s13054-024-04933-z. PMID: 38715069; PMCID: PMC11077838.

EDITORIAL

Role recenzentů – nenahraditelná, ale bohužel neviditelná...

The role of reviewers – irreplaceable, but unfortunately invisible...

Černý V. - - - - - 85

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL PAPER

Management pacientů s traumatem v ČR – výsledky dotazníkové studie napříč**12 traumacentry pro dospělé**

Management of patients with trauma in the Czech Republic – results of a questionnaire study across

12 trauma centers for adults

Holubová G., Vymazal T., Beitzl E., Dráč P., Edelmann K., Gürlich R., Jícha Z., Kloub M., Kočí J., Krtilka M.,

Menšík P., Pavelka T., Matějka J., Pleva L., Šír M., Šrám J., Durila M. - - - - - 89

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Patogeneze euglykemické ketoacidózy asociované se SGLT2 inhibitory

Pathogenesis of euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors

Šitina M., Šrámek V. - - - - - 98

Management embolie plodovou vodou

Management of amniotic fluid embolism

Pešková K., Štourač P., Seidlová D. - - - - - 104

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Euglykemická ketoacidóza asociovaná se SGLT2 inhibitory a DPP4 inhibitory –**rozbor kazuistik**

Euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors – discussion of case reports

Šitina M., Šrámek V. - - - - - 116

KLINICKÁ FYZIOLOGIE / CLINICAL PHYSIOLOGY

Klinická fyziologie respiračního systému a patofyziologie hyperkapnie

Clinical physiology of the respiratory system and pathophysiology of hypercapnia

Řehák D., Astapenko D., Černý V. - - - - - 122



**Anesteziologie
a intenzivní
medicína** má od června 2023
impakt faktor

KRÁTKÁ SDĚLENÍ / SHORT COMMUNICATIONS

Alois Alzheimer: lékař, na kterého se zapomíná

Alois Alzheimer: The doctor, who was forgotten

Málek J. - - - - - 125

Použití plné krve u pacientů se život ohrožujícím krvácením v důsledku traumatu: souhrn a konsenzus jednání mezioborového panelu

Use of whole blood transfusion in patients with life-threatening bleeding after trauma: summary and consensus fo interdisciplinary board

Bláha J., Bohoněk M., Černý V., Klugar M., Kočí J., Loužil J., Řeháček V.,

Truhlář A., Zýková I. - - - - - 127

KORESPONDENCE / CORRESPONDENCE

Komentář k článku: Použití plné krve u pacientů se život ohrožujícím krvácením v důsledku traumatu: souhrn a konsenzus jednání mezioborového panelu

Commentary on the article: Use of whole blood transfusion in patients with life-threatening bleeding after trauma: summary and consensus fo interdisciplinary board

Blatný J. - - - - - 131

Komentář k článku: Použití plné krve u pacientů se život ohrožujícím krvácením v důsledku traumatu: souhrn a konsenzus jednání mezioborového panelu

Commentary on the article: Use of whole blood transfusion in patients with life-threatening bleeding after trauma: summary and consensus fo interdisciplinary board

Lejdarová H. - - - - - 132

ZPRÁVY ODBORNÝCH SPOLEČNOSTÍ / REPORTS FROM PROFESSIONAL SOCIETIES

Bronchoskopie jednorázovými endoskopy

Bronchoscopy with disposable endoscopes

Votruba J., Otáhal M., Balík M. - - - - - 133

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v těchto databázích: Scopus, WOS, Embase, Bibliographia medica čechoslovaca, Excerpta medica a Academic Search Complete

Časopis je impaktován v databázi WOS



Management pacientů s traumatem v ČR – výsledky dotazníkové studie napříč 12 traumacentry pro dospělé

Holubová G.^{1,2}, Vymazal T.¹, Beitzl E.³, Dráč P.⁴, Edelmann K.⁵, Gürlich R.⁶, Jícha Z.⁷, Kloub M.⁸, Kočí J.⁹, Krτίčka M.¹⁰, Menšík P.¹¹, Pavelka T.¹², Matějka J.¹², Pleva L.¹³, Šír M.¹³, Šrám J.¹⁴, Durila M.^{1,2}

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

²Zdravotnická záchranná služba hl. m. Prahy

³I. ortopedická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

⁴Traumatologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

⁵Klinika úrazové chirurgie Fakulty zdravotních studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

⁶Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

⁷Traumatologické centrum UVN-VFN Praha

⁸Oddělení úrazové chirurgie Nemocnice České Budějovice, a. s.

⁹Klinika urgentní medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové

¹⁰Klinika úrazové chirurgie FN Brno a LF MU, Brno

¹¹Traumatologické oddělení Krajská nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

¹²Klinika ortopedie a traumatologie Fakultní nemocnice Plzeň

¹³Klinika úrazové chirurgie a ortopedie Fakultní nemocnice Ostrava

¹⁴Traumatologicko-ortopedické centrum Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Úvod: Navzdory existenci mnoha doporučených postupů v managementu traumat jsou traumata stále vedoucí příčinou smrti u mladých věkových skupin a mortalita se v České republice za posledních 10 let nesnížila. Nadále není zcela jasně definovaná problematika oběhové stability, indikace podání plné krve, rutinní využití jednotlivých zobrazovacích metod a prioritizace jednotlivých kroků péče. Rozhodli jsme se prostřednictvím dotazníkové studie zmapovat podobu iniciální péče o traumatizované pacienty napříč Českou republikou v rámci 12 traumacenter a najít společnou definici oběhové stability pacienta, která je klíčová pro posloupnost jednotlivých diagnosticko-terapeutických kroků.

Metodika: Vytvořili jsme dotazníkovou multicentrickou studii a oslovili klinická pracoviště všech traumacenter v České republice. Otázky byly zaměřeny na postup při ošetření traumatizovaných pacientů. V květnu 2022 byl dotazník zaslán vedoucím lékařům všech 12 traumacenter v České republice stanovených dle aktuálního Věstníku Ministerstva zdravotnictví. Na základě odpovědí byly vytvořeny doplňující otázky. Vedoucí lékaři traumacenter odpovídali dle vlastního uvážení a aktuální situace na svém pracovišti. Získané odpovědi jsme zpracovali metodou popisné statistiky.

Výsledky: V osmi centrech je vedoucím trauma týmu traumatolog. Nejčastěji (ve čtyřech centrech) tvoří trauma tým šest osob. Plnou krev podává pouze pět pracovišť, ačkoliv si sedm z 12 center myslí, že má indikaci k podávání u traumatizovaných pacientů. Oběhovou stabilitu lze definovat jako systolický tlak nad 80–90 mmHg bez vasopresorické podpory a srdeční frekvenci pod 120/min, hraniční stabilitu jako stav, kdy je k udržení systolického TK nad 80–90 mmHg potřeba vasopresorická podpora a srdeční frekvence je 120–130/min a nestabilitu, kdy ani použití vasopresorů nevede ke stabilnímu udržení systolického tlaku nad 80–90 mmHg a srdeční frekvence je nad 130/min. Osm pracovišť má CT vyšetření jako součást urgentního příjmu a rutinní vyšetření RTG hrudníku, páneve a E-FAST (Extended Focused Assessment with Sonography in Trauma) provádí pouze tři pracoviště. Všechny 12 pracovišť se kloní k využití CT vyšetření u FAST pozitivního oběhově stabilního pacienta a čtyři centra i u hraničně stabilního pacienta ke stanovení definitivní diagnózy. Všechna centra jsou schopna provést hrudní drenáž na urgentním příjmu, 10 center provádí urgentní torakotomii a čtyři centra laparotomii. Pouze tři centra využívají katétr REBOA (Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta) na urgentním příjmu.

Závěr: Zjistili jsme, že navzdory určité variabilitě v postupu péče o traumata napříč Českou republikou je pojetí oběhové stability, hraniční stability a nestability společné všem traumacentrům. Toho lze využít v další odborné diskuzi směřující k optimalizaci managementu této skupiny pacientů.

Klíčová slova: ATLS, celotělové CT, FAST, plná krev, trauma, REBOA.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Gabriela Holubová, holubova.g@gmail.com

Článek přijat redakcí: 11. 8. 2023; Článek přijat k tisku: 2. 5. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(2):89-97

Management of patients with trauma in the Czech Republic – results of a questionnaire study across 12 trauma centers for adults

Summary: Despite the existence of many guidelines in the management of trauma, trauma is still the leading cause of death in young age groups, and mortality has not decreased in the Czech Republic over the past 10 years. The issues of circulatory stability, indications for the administration of whole blood, routine use of imaging methods, and prioritization of individual care steps are still not clearly defined. We decided to use a questionnaire study to map what the initial care of traumatized patients looks like across our country in 12 trauma centers and to define the circulatory stability of the patient, on which the sequence of individual diagnostic and therapeutic steps is built.

Methodology: We created a questionnaire-based multicenter study and addressed the clinical workplaces of all trauma centers in the Czech Republic. The questions were focused on the procedure for treating traumatized patients. In May 2022, the questionnaire was sent to the leading physicians of all 12 trauma centers in the Czech Republic, according to the current Bulletin of the Ministry of Health. Additional questions were created based on the answers. The leading physicians of the trauma centers answered at their discretion regarding the current situation at their workplace. We processed the answers obtained using descriptive statistics.

Results: In eight centers, the head of the trauma team is a traumatologist. Most often (in four centers), a trauma team comprises six people. Only five centers administer whole blood, although seven of the 12 centers believe it has an indication for administration in traumatized patients. Circulatory stability can be defined as a systolic pressure above 80-90 mmHg without vasopressors and a heart rate below 120/min; borderline stability as a condition where vasopressor support is needed to maintain the systolic blood pressure above 80-90 mmHg, and heart rate is 120-130/min and instability when even the use of vasopressors does not lead to maintain stable systolic pressure above 80-90 mmHg, and heart rate is above 130/min. Eight workplaces have CT scans as part of the emergency department, and routine X-rays of the chest, pelvis, and E-FAST (Extended Focused Assessment with Sonography in Trauma) are performed by only three sites. All 12 centers are inclined to use a CT scan at FAST positive circulatory stable patients, and four centers even in borderline stable patients to establish a definitive diagnosis. All centers can perform chest drainage in the emergency department; ten centers perform emergency thoracotomy, and four centers perform laparotomy. Only three centers use the REBOA (Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta) catheter in the emergency room.

Conclusion: Despite certain variability in trauma care management across the Czech Republic, the concepts of circulating stability, boundary stability, and instability are common to all trauma centers. These concepts can be used in further professional discussions to optimize the management of this group of patients.

Key words: ATLS, whole-body CT, FAST, whole blood, trauma, REBOA.

Úvod

Trauma je příčinou smrti u více než 5 000 obyvatel v České republice (ČR) ročně. Navzdory existenci mnoha doporučených postupů v péči o traumatizované pacienty se za posledních 10 let počet úmrtí v naší republice v důsledku traumatu výrazně nesnížil [1]. Trauma je nadále vedoucí příčinou úmrtí v České republice za rok 2021 ve věkové kategorii od 15 do 34 let [2]. Kromě vysoké mortality traumata u přeživších pacientů často vedou k dočasné nebo trvalé invaliditě a potřebě dlouhodobé péče o fyzické a duševní zdraví včetně náročné rehabilitace. Z výše uvedených důvodů tato skupina představuje obrovskou zátěž i pro národní ekonomiku [3].

V péči o traumatizované pacienty existuje více postupů, kterými se lze řídit, zejména v iniciálním ošetření těchto pacientů, například certifikované kurzy ATLS (Advanced Trauma Life Support), BATLS (Battlefield Advanced Trauma Life Support), ETC (European Trauma Course). Existence různých postupů by mohla vést k odlišné praxi v péči o traumatizované pacienty v rámci České republiky.

V problematice traumat existují navíc oblasti, které nejsou zcela jasně definované a nadále jsou předmětem diskuzí, například definice oběhové stability, indikace podání plné krve, rutinní využití zobrazovacích metod

nebo prioritizace jednotlivých kroků v iniciálním managementu. To může rovněž potencovat vznik variability postupu péče o traumatizovaného pacienta. Z těchto důvodů jsme se rozhodli oslovit vedoucí lékaře všech Center vysoce specializované traumatologické péče (I. typu), dále označovaných jako traumacentrum/traumacentra.

Cílem této studie bylo vytvořit přehled současné situace v managementu traumat v ČR. Za traumatizovaného pacienta pro účely této studie byl považován triáž pozitivní pacient tak, jak ho definuje Věstník Ministerstva zdravotnictví [4], který je indikovaný k primárnímu směřování do traumacentra. Dalším cílem studie bylo najít parametry a postupy, ve kterých panuje shoda či variabilita napříč traumacentry a společně definovat pojem oběhové stability, který je zásadní pro další kroky poskytované péče.

Metodika

Sestavili jsme dotazník s 12 otázkami týkajícími se iniciálního managementu pacientů s traumatem po převzetí na urgentním příjmu. Dotazy byly vybrány s cílem zjistit, jak jednotlivá traumacentra postupují po přijetí takového pacienta, v jakém týmu pracují, dle jakých parametrů

prioritizují jednotlivé kroky, jak definují oběhovou stabilitu a jaké vybavení a postupy používají při ošetření.

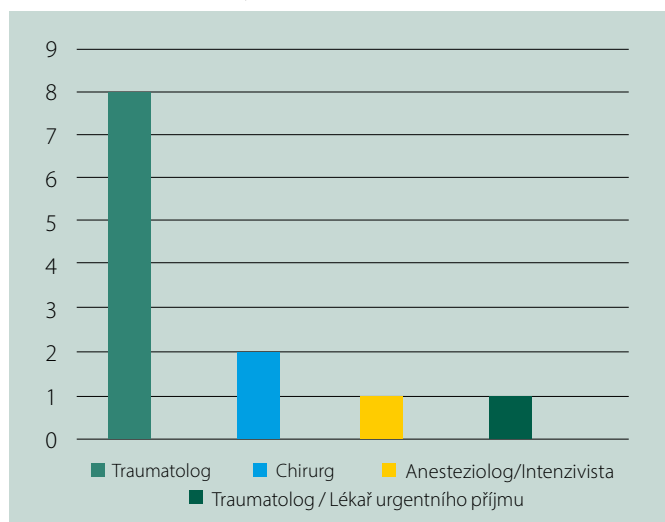
Dotazník byl rozeslán v květnu 2022 do 12 traumacenter pro dospělé v České republice uvedených ve Věstníku MZ ČR č. 3/2023 [5]. Odpovědi byly získány ze všech pracovišť v září 2022. Na základě získaných odpovědí byly položeny doplňující dotazy k upřesnění. Celkem dotazník obsahoval 17 otázek. Vedoucí lékaři traumacentra opovídali dle vlastního uvážení a aktuální situace na svém pracovišti. U některých otázek měli na výběr z několika možností a mohli vybrat více než jednu z nabízených odpovědí. Specializací traumatolog je v dotazníku míněn lékař se specializací ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, specializací chirurg je míněn lékař se specializací v základním oboru chirurgie. Odpovědi byly zpracovány metodami popisné statistiky.

Výsledky

1. Kdo je vedoucí trauma týmu ve Vaší nemocnici? Traumatolog, chirurg, anesteziolog/intenzivista, lékař urgentního příjmu?

Odpověď je shrnuta v Grafu 1.

Graf 1. Vedoucí trauma týmu



2. Kdo by měl být, dle Vašeho názoru, vedoucím trauma týmu? Traumatolog, chirurg, anesteziolog/intenzivista, lékař urgentního příjmu?

Devět pracovišť preferuje traumatologa jako vedoucího trauma týmu. Tři pracoviště připouštějí dvě možné specializace v následujících kombinacích a) anesteziolog/intenzivista nebo traumatolog, b) chirurg nebo traumatolog, c) lékař urgentního příjmu nebo traumatolog. Záleží na lokálních podmínkách a objektivních možnostech jednotlivých pracovišť.

3. Z kolika osob je tvořen trauma tým? Uveďte všechny stabilní členy trauma týmu.

Nejčastější počet stabilních členů trauma týmu (míněno lékařských i nelékařských profesí) je šest osob, a to celkem ve čtyřech centrech, ve třech centrech je tým tvořen devíti osobami, v dalších

třech centrech je tým tvořen sedmi osobami a ve třech centrech pěti členy. Pouze v jednom centru je trauma tým tvořen osmi členy a v jednom centru 10 členy. Do odpovědí byli zahrnuti pouze stabilní členové týmu, kteří jsou vždy přítomni. Nebyli zohledňováni konziliáři, kteří se dovolávají dle individuálního posouzení.

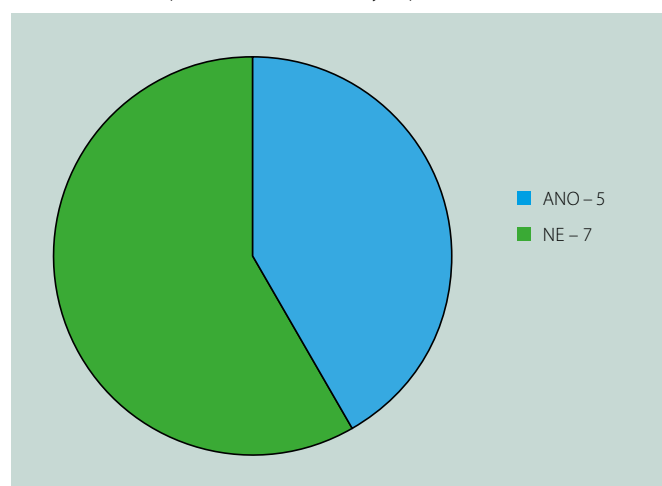
4. Kdo je členem trauma týmu?

Všech 12 trauma center má ve svém stabilním týmu anesteziologa/intenzivistu, 11 center má v týmu traumatologa / úrazového chirurga / ortopeda, sedm center radiologa, pět center obecného chirurga a v jednom centru je součástí stabilního týmu neurochirurg. Nejčastěji tvoří trauma tým tři nelékařští zdravotničtí pracovníci (NLZP), a to v šesti centrech, dva NLZP jsou stabilně součástí ve čtyřech centrech a čtyři NLZP jsou v týmu ve dvou traumacentrech.

5. Podáváte plnou krev u traumatických pacientů?

Odpověď je shrnuta v Grafu 2.

Graf 2. Podání plné krve u traumatických pacientů

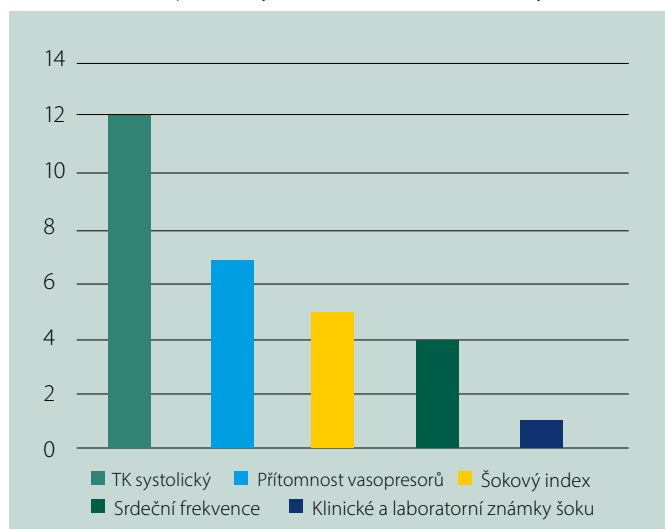


6. Má použití plné krve, dle Vašeho názoru, indikaci u traumatických pacientů?

Sedm center uvedlo, že podání plné krve má indikaci u traumatických pacientů, ačkoliv ji reálně podává pět z těchto center.

7a. Jak definujete oběhovou nestabilitu u traumatického pacienta? Systolický tlak 70, 80, 90, 100 mmHg bez vasopresorů, srdeční akce $\geq 90, 100, 110, 120, 130$ bez vasopresorů, přítomnost vasopresorů, systolický tlak 70, 80, 90, 100 mmHg s vasopresory, srdeční akce $\geq 90, 100, 110, 120, 130$ s vasopresory, šokový index nad 1 (srdeční akce vyšší než systolický tlak), jiný parametr?

Odpovědi na tuto otázku byly variabilní, proto byly položeny doplňující otázky k upřesnění pojmu oběhové stability. Četnost užívání jednotlivých parametrů k hodnocení oběhové stability je shrnuta v Grafu 3.

Graf 3. Užívané parametry k hodnocení oběhové stability

7b. Souhlasíte s tvrzením, že oběhovou stabilitu můžeme definovat jako systolický tlak ≥ 80 –90 mmHg bez vasopresorické podpory? Pokud je systolický tlak ≥ 80 –90 mmHg udržovaný vasopresory, jedná se o hraniční stabilitu? Pokud se nedaří udržet systolický tlak ≥ 80 –90 mmHg ani vasopresory, jedná se o oběhovou nestabilitu?

7c. Souhlasíte s tvrzením, že srdeční frekvence je důležitá při posouzení oběhové stability a může sloužit jako pomocné kritérium? Srdeční frekvence < 120 /min rovná se oběhová stabilita, srdeční frekvence 120–130/min rovná se hraniční stabilita, srdeční frekvence > 130 /min rovná se oběhová nestabilita?

Všechna centra se shodují na tom, že oběhová stabilita je při dosažení systolického tlaku nad 80–90 mmHg bez vasopresorické podpory. Za hraniční stabilitu všechna centra považují nutnost použití vasopresorů k udržení TK nad 80–90 mmHg, a pokud se TK nedaří udržet nad tyto hodnoty ani za použití vasopresorické podpory, jedná se o nestabilitu.

Pro pět center je dalším hodnotícím kritériem oběhové nestability šokový index. Pokud je srdeční frekvence vyšší než systolický tlak, tedy hodnota šokového indexu je nad jedna, pak považují takového pacienta za oběhově nestabilního.

Méně využívaným kritériem oběhové stability je hodnota srdeční frekvence. Všechna centra se ale shodují, že je důležitým pomocným kritériem k hodnocení oběhové stability. Jako stabilního pacienta lze považovat srdeční frekvenci pod 120/min, hraničně stabilního se srdeční frekvencí 120–130/min a nestabilního se srdeční frekvencí nad 130/min s ohledem na další kritéria oběhové stability.

Jako další pomocná kritéria jedno pracoviště hodnotí klinické a laboratorní známky šoku, laktát nad 2,2 mmol/l a BE (base excess) pod tři. Jedno pracoviště pak i věk a rezervy pacienta.

8. Pro sedm pracovišť je přítomnost vasopresorů známkou oběhové nestability bez ohledu na hodnotu

systolického krevního tlaku. Předpokládáme, že k vasopresorické podpoře se přistupuje, pokud není možné podáním tekutin dosáhnout systolický tlak ≥ 80 –90 mmHg. Souhlasíte s tímto tvrzením?

Tato otázka byla položena jako doplňující k upřesnění načasování zahájení vasopresorické podpory. Všechna pracoviště odpověděla, že k podání vasopresorů přistupují momentě, pokud není možné podáním tekutin dosáhnout systolický tlak ≥ 80 –90 mmHg.

9. Je na Vašem urgentním příjmu umístěno CT vyšetření jako jeho stavební součást?

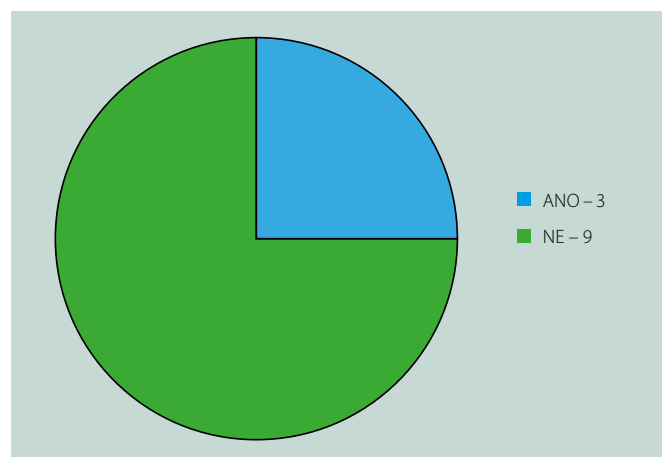
Osm pracovišť uvedlo, že mají CT vyšetření přímo na urgentním příjmu. Čtyři centra nemají CT vyšetření jako součást urgentního příjmu.

10. V případě, že máte CT na oddělení urgentního příjmu, přebíráte pacienta od ZZS přímo na vyšetřovně CT? Ne, nikdy. Ano, ale jen u oběhově stabilního pacienta. Ano vždy, i v případě oběhové nestability. Jiná podmínka?

Šest z osmi pracovišť, která mají CT přímo na urgentním příjmu, uvedlo, že nikdy nepřebírají traumatického pacienta od ZZS přímo na CT vyšetřovně. Jedno pracoviště si takového pacienta na CT vyšetřovně přebírá pouze v případě oběhové stability či hraniční stability a jedno centrum přebírá na CT vyšetření pacienta výjimečně, pokud se jedná o izolované kraniotrauma.

11. Provádíte standardně u traumatizovaného pacienta vyšetření E-FAST, RTG hrudníku a RTG pánve?

Pouze tři centra uvedla, že provádí standardně vše z uvedeného, tedy E-FAST, RTG hrudníku a RTG pánve. Tři centra provádí všechna vyšetření pouze u oběhově nestabilních pacientů. E-FAST bez RTG hrudníku a pánve vždy porovádí čtyři centra a pouze dvě centra provádí E-FAST bez rentgenového vyšetření pouze u oběhově nestabilních pacientů. Viz Graf 4.

Graf 4. Standardní provedení RTG hrudníku, RTG pánve, E-FAST u všech traumatizovaných pacientů

12. Při pozitivním nálezů vyšetření E-FAST je u oběhově nestabilního pacienta prioritou? Transport na operační sál k chirurgickému zákroku. Provedení celotělového vyšetření CT. Chirurgická intervence na oddělení urgentního příjmu (torakotomie, laparotomie, zevní fixace pánve)?

Devět traumacenter uvedlo, že při pozitivním nálezů na E-FAST vyšetření je u oběhově nestabilního pacienta, tzn. pokud se nedaří udržet systolický tlak ≥ 80 –90 mmHg ani vasopresory, prioritou transport na operační sál k chirurgickému zákroku. Dvě pracoviště zvolila možnost provedení chirurgické intervence přímo na urgentním příjmu a jedno centrum uvedlo možnost provedení CT vyšetření i přes oběhovou nestabilitu.

13. Při pozitivním nálezů vyšetření E-FAST je u oběhově stabilního pacienta prioritou? Transport na operační sál k chirurgickému zákroku. Provedení celotělového vyšetření CT. Chirurgická intervence na oddělení urgentního příjmu (torakotomie, laparotomie, zevní fixace pánve)?

Transport na operační sál k chirurgickému zákroku. Provedení celotělového vyšetření CT. Chirurgická intervence na oddělení urgentního příjmu (torakotomie, laparotomie, zevní fixace pánve)?

Všech 12 traumacenter se shoduje na provedení CT vyšetření u oběhově stabilního pacienta tzn. pokud je systolický tlak ≥ 80 –90 mmHg bez vasopresorické podpory.

14. Při pozitivním nálezů vyšetření E-FAST je u hraničně stabilního pacienta prioritou? Transport na operační sál k chirurgickému zákroku. Provedení celotělového vyšetření CT. Chirurgická intervence na oddělení urgentního příjmu (torakotomie, laparotomie, zevní fixace pánve)?

Transport na operační sál k chirurgickému zákroku. Provedení celotělového vyšetření CT. Chirurgická intervence na oddělení urgentního příjmu (torakotomie, laparotomie, zevní fixace pánve)?

Šest center zvolilo možnost transportu na operační sál k chirurgickému zákroku, pět center uvedlo provedení celotělového CT vyšetření a jedno traumacentrum zvolilo chirurgickou intervenci přímo na urgentním příjmu.

15. Jaký typ chirurgické intervence provádíte na urgentním příjmu? Jedná se o urgentní torakotomii, laparotomii či oba zákroky? Nebo jen drenáž hrudníku?

Všechna traumacentra uvedla, že provádí hrudní drenáž na urgentním příjmu. Urgentní torakotomii provádí 10 center a urgentní laparotomii čtyři centra.

16. Používáte katétr REBOA?

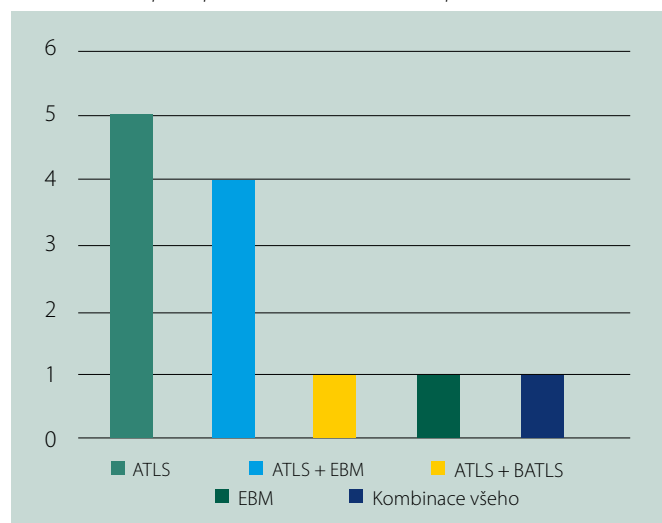
Pouze tři centra uvedla, že používají katétr REBOA. Dvě centra uvedla, že mají katétr již k dispozici na svých pracovištích nebo je objednaný, ale zatím ho nepoužívají.

17. Jaký typ postupu v nemocnici preferujete? ATLS, ETC, BATLS, Evidence based medicine (EBM), jiné?

Nejvíce užívaným postupem v péči o traumatického pacienta je ATLS. Pět center preferuje pouze tento postup. Jedno pracoviště kombinuje ATLS s BATLS kurzem, čtyři centra kombinují ATLS principy s EBM, jedno pracoviště se řídí pouze poznatky EBM (nejnovějšími vědeckými poznat-

ky, které nejsou jednotně specificky formulovány) a jedno pracoviště kombinuje vše uvedené. Jedno centrum uvedlo v možnosti jiné The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma. Viz Graf 5.

Graf 5. Druh postupu ošetření traumatického pacienta



Diskuze

Výsledky provedeného průzkumu ukazují jak shodu, tak i značnou variabilitu mezi postupy v péči o traumatizovaného pacienta mezi jednotlivými traumacentry v České republice.

Klíčovou otázkou v této oblasti je definice oběhové stability, která má zásadní vliv na rozhodnutí týkající se managementu pacienta. Nicméně doposud neexistuje v ČR ani ve světě jednotný konsenzus definice oběhové stability, který by vycházel z jasných a jednoduchých patofyziologických parametrů.

Recentní studie ale ukazují, že je snaha tyto parametry definovat a nizozemští autoři uvádějí jako parametry stability hodnotu systolického krevního tlaku a srdeční frekvence [6]. Na základě výsledků dotazníku lze říci, že hodnota systolického tlaku je i v České republice nejčastěji používaným kritériem k hodnocení oběhové stability. Ve všech centrech panuje shoda, že hemodynamicky stabilní pacient je takový, který má systolický tlak nad 80/90 mmHg bez přítomnosti vasopresorické podpory, hraničně stabilní pacient s nutností vasopresorické podpory k udržení TK nad 80–90 mmHg a nestabilní pacient, u kterého se těchto hodnot nedaří dosáhnout ani s vasopresorickou podporou. Tato jednotná definice oběhové stability, odvozená z výsledků provedeného průzkumu, má potenciál sjednotit postupy v péči o traumatizovaného pacienta napříč všemi traumacentry v ČR a zvýšit kvalitu poskytované péče.

Odbornost vedoucího trauma týmu se liší mezi jednotlivými traumacentry, ačkoliv Věstník MZ z roku 2021 definuje vedoucího pracovníka trauma týmu lékaře traumatologa či všeobecného chirurga [7]. To ale nemusí představovat zásadní problém v péči o traumata, jelikož současně dostupná evidence říká, že není signifikantní rozdíl v mortalitě těchto pacientů, je-li vedoucím trauma týmu chirurg či lékař s nechirurgickou specializací [8, 9, 10]. Důležitý je funkční trauma tým.

V České republice v současné době využívá katétr REBOA pouze minimum z dotazovaných pracovišť. Cílem dotazníku bylo zjistit dostupnost katétru, nikoli indikace k jeho použití. Systematické review s meta-

analýzou z roku 2021 podporuje pozitivní vliv použití katétru REBOA na celkovou mortalitu v porovnání s resuscitativní torakotomií [11]. Granieri et al. uvádí použití REBOA v iniciálním managementu u subdiafragmatického traumatického krvácení s refrakterní hemodynamickou nestabilitou jako validní nástroj [12]. UK-REBOA randomizovaná klinická studie z roku 2023 neprokazuje snížení mortality, naopak možné zvýšení mortality u traumatických pacientů s masivním krvácením a využitím REBOA v porovnání se standardní péčí [13]. Práce se shodují na tom, že je třeba provést další kvalitní studie k validnímu zhodnocení efektivity této metody.

Méně než polovina dotazovaných pracovišť podává plnou krev u pacientů s traumatem, avšak více než polovina pracovišť se domnívá, že má indikaci u této skupiny pacientů. Plná krev nevyžaduje centrifugaci a separaci jednotlivých komponent, obsahuje méně aditiv a celkový objem tekutin podaný pacientovi je redukován oproti komponentní terapii, což může vést ke snížení rizika rozvoje traumaticky indukované koagulopatie [14]. Plná krev má lepší hemostatický profil při vyšetření ROTEM (Rotational Thromboelastometry) díky přítomnosti všech koagulačních faktorů [15]. Některé studie ukazují na benefity z podání plné krve, i když současně dostupné systematické review hovoří o tom, že podání plné krve není asociováno s nižší mortalitou krvácejících traumatických pacientů, ani snížením užívání transfuzních přípravků, ale její použití je bezpečné [16]. V současné době probíhají studie zabývající se podáním plné krve vs. komponentní terapie.

Při pozitivitě E-FAST a oběhové stabilitě pacienta se všech 12 traumacenter kloní k provedení CT vyšetření k definitivní diagnostice poranění. Otázkou je tedy přínos E-FAST vyšetření jako součást standardního protokolu u oběhově stabilních pacientů. Přibývá studií přinášejících informace o tom, že ultrazvukové vyšetření je u traumatizovaných pacientů nespolehlivé a nedostatečně výtěžné, zatímco CT vyšetření přispívá k přesné definitivní diagnostice život ohrožujících poranění u traumatizovaného pacienta [17, 18]. Obecně je CT vyšetření přesnější v diagnostice patologií mediastina, mozku a retroperitonea oproti ultrazvukovému vyšetření.

Ačkoliv většina pracovišť uvedla, že se řídí postupem ATLS, kde je RTG součástí tzv. primary survey [19], jen tři pracoviště provádí standardně doporučená rutinní vyšetření RTG pánve, hrudníku a E-FAST u všech pacientů. Dle dotazíku k úpravě postupu dochází kvůli špatné dostupnosti RTG metod a jejich nízké výtěžnosti. Postup je tedy přizpůsoben lokálním podmínkám tak, aby nedošlo ke zdržení resuscitačních postupů, což je v souladu s ATLS postupy. Otázkou je, zda je rutinní provádění RTG hrudníku a pánve stále indikované vzhledem k dostupnosti CT vyšetření a možnosti přesnější diagnostiky.

Metaanalýza z roku 2014 srovnává vliv použití konvenčních zobrazovacích metod (RTG hrudníku, RTG pánve, E-FAST, selektivní CT) s provedením celotělového CT vyšetření a jeho vliv na celkovou mortalitu, s výsledkem signifikantního snížení mortality a doby pobytu na urgentním příjmu v případech provedení celotělového CT vyšetření [20]. Multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie REACT-2 z roku 2016 sice uvádí stejnou nemocniční mortalitu u časné provedení CT vyšetření v porovnání se standardními radiologickými metodami [21], avšak navazující analýza stejné studie u traumatizovaných pacientů s nutností akutní intervence k zástavě krvácení z roku 2019 ukazuje klinicky relevantní redukci mortality ve skupině s provedením celotělovým CT vyšetřením, i když statisticky

hraničně nesignifikantní [22]. Pacienti s vyšším ISS (Injury Severity Score) by tak mohli profitovat z provedení časného celotělového CT vyšetření v iniciálním managementu místo provádění konvenčních zobrazovacích metod, čemuž dle výsledků dotazníkové studie odpovídá i současná praxe v ČR. Japonská skupina ve své studii z roku 2019 ukazuje pozitivní vliv na snížení mortality u traumat po zavedení tzv. hybrid emergency rooms, kde je možnost okamžité CT diagnostiky a chirurgické intervence přímo na příjmovém boxu. Dochází tedy k výraznému časovému zkrácení diagnostiky i intervence bez nutnosti transportu pacienta [23]. Všechna dotazovaná pracoviště preferují provedení CT vyšetření u stabilních pacientů a při pozitivitě E-FAST a většina ustupuje od rutinního provedení RTG vyšetření.

Je nezbytné upozornit na potřebu a důležitost diskuze mezi jednotlivými traumacentry a odbornými společnostmi, jako jsou Česká společnost úrazové chirurgie, Česká společnost pro ortopedii a traumatologii, Společnost urgentní medicíny a medicíny katastrof, Česká společnost anesteziologie resuscitace a intenzivní medicíny. Tato diskuze by měla být zaměřená na to, zda variabilita postupů při ošetření traumatizovaných pacientů má přímý vliv na mortalitu a výsledky pacientů. Pokud ano, zvážit sjednocení postupů pro všechna traumacentra tak, aby došlo k optimalizaci péče ve prospěch pacienta.

Limitace studie

Limitem této studie je její dotazníkový charakter a poměrně dlouhý proces sběru dat, který trval několik měsíců, než byly získány všechny odpovědi. Dále byly otázky zpočátku formulovány ne zcela jednoznačně, což si vyžádalo jejich doplnění a upřesnění. Nicméně získaná data pocházejí od vedoucích lékařů traumacenter, a to se stoprocentní účastí, což svědčí o kvalitě a spolehlivosti získaných výsledků.

Závěr

Na základě této dotazníkové studie jsme zjistili, že navzdory mnoha doporučeným postupům v péči o traumatizovaného pacienta existuje v rámci ČR mezi jednotlivými traumacentry variabilita v postupech, jako je složení trauma týmu, podávání plné krve, provádění zobrazovacích metod, využití katétru REBOA, rozsah chirurgických intervencí na urgentním příjmu. Důležité je, že panuje shoda v pojetí oběhové stability, hraniční stability a nestability a fyziologických parametrech, které stabilitu určují. Tato studie poskytuje přehled současné situace v managementu traumatu v České republice a zdůrazňuje potřebu koordinace a standardizace postupů v péči o traumatické pacienty.

Seznam zkratek

ATLS – Advanced Trauma Life Support

BATLS – Battlefield Advanced Trauma Life Support

BE – Base excess

EBM – Evidence Based Medicine

E-FAST – Extended Focused Assessment with Sonography in Trauma

ETC – European Trauma Course

ISS – Injury Severity Score

NLZP – Nelékařský zdravotnický pracovník

REBOA – Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta

ROTEM – Rotational Thromboelastometry

Tab. 1. Výsledky

1. Kdo je vedoucí trauma týmu ve Vaší nemocnici?		Poznámka
Traumatolog	8x	
Chirurg	2x	
Anesteziolog/intenzivista	1x	
Traumatolog nebo lékař urgentního příjmu	1x	
Jiný	0x	
2. Kdo by měl být dle Vašeho názoru vedoucím trauma týmu?		
Traumatolog	9x	
Traumatolog nebo lékař urgentního příjmu	1x	
Traumatolog nebo chirurg	1x	
Traumatolog nebo anesteziolog intenzivista	1x	
Jiný	0x	
3. Z kolika osob je tvořen trauma tým?		
5 osob	3x	
6 osob	4x	
7 osob	3x	
8 osob	1x	
9 osob	3x	
10 osob	1x	
4. Kdo je členem trauma týmu?		
Traumatolog / úrazový chirurg / ortoped	11x	
Chirurg	5x	
Anesteziolog/intenzivista/urgentista	12x	
Radiolog	7x	
Neurochirurg	1x	
Sestry	4x 2 sestry	6x 3 sestry 2x 4 sestry
Sanitář	10x ano	2x není uveden
Radiologický asistent	3x	8x neuveden
5. Podáváte plnou krev u traumatických pacientů?		
Ano	5x	
Ne	7x	
6. Má použití plné krve, dle vašeho názoru, indikaci v této skupině pacientů?		
Ano	7x	
Ne	5x	
7.1 Jak definujete oběhovou nestabilitu u traumatického pacienta?		
Systolický tlak 90 torr bez vasopresorů, srdeční akce ≥ 110 bez vasopresorů, přítomnost vasopresorů, systolický tlak ≤ 100 torr s vasopresory, srdeční akce ≥ 120 s vasopresory, šokový index nad 1	1x	
Systolický tlak 80 torr bez vasopresorů, přítomnost vasopresorů	1x	
Přítomnost vasopresorů, šokový index nad 1	2x	
Systolický tlak 80 torr bez vasopresorů, šokový index nad 1	1x	
Systolický tlak 80 torr bez vasopresorů, srdeční akce ≥ 120 bez vasopresorů	1x	
Systolický tlak 90 torr bez vasopresorů, přítomnost vasopresorů	1x	
Systolický tlak 90 torr bez vasopresorů, srdeční akce ≥ 110 bez vasopresorů, přítomnost vasopresorů, systolický tlak ≤ 100 torr s vasopresory, srdeční akce ≥ 100 s vasopresory, klinický stav, laboratorní odběry	1x	
Systolický tlak 90 torr bez vasopresorů, srdeční akce ≥ 120 bez vasopresorů	1x	
Systolický tlak 80/90 torr s vasopresory	1x	
Přítomnost vasopresorů, šokový index nad 1, laktát $> 2,2$; BE < -3	1x	
Neexistuje jednoduchá odpověď, závisí na věku, rezervách, charakteru poranění, delay k ošetření	1x	
7.2 Souhlasíte s tvrzením, že oběhovou stabilitu můžeme definovat jako systolický tlak $\geq 80-90$ torr bez vasopresorické podpory? Pokud je systolický tlak $\geq 80-90$ torr udržovaný vasopresory, jedná se o hraniční stabilitu? Pokud se nedaří udržet systolický tlak $\geq 80-90$ torr ani vasopresory, jedná se o oběhovou nestabilitu?		
Ano	12x	
Ne	0x	
7.3 Souhlasíte s tvrzením, že srdeční frekvence je důležitá při posouzení oběhové stability a může sloužit jako pomocné kritérium? Srdeční frekvence $< 120/\text{min}$ rovná se oběhová stabilita, srdeční frekvence $120-130/\text{min}$ rovná se hraniční stabilita, srdeční frekvence $> 130/\text{min}$ rovná se oběhová nestabilita?		
Ano	12x	
Ne	0x	

8. Pro více než polovinu pracovišť je přítomnost vasopresorů známkou oběhové nestability bez ohledu na hodnotu systolického krevního tlaku. Předpokládáme, že k vasopresorické podpoře se přistupuje, pokud není možné podáním tekutin dosáhnout systolický tlak $\geq 80-90$ torr. Souhlasíte s tímto tvrzením?		
Ano	12x	
Ne	0x	
9. Je na vašem urgentním příjmu umístěno CT vyšetření?		
Ano	8x	
Ne	4x	
10. V případě, že máte CT na oddělení urgentního příjmu, přebíráte pacienta od ZZS přímo na vyšetřovně CT?		
Ne, nikdy	6x	
Ano, ale jen u oběhově stabilního pacienta	1x	
Ano, vždy i v případě oběhové nestability	0x	
Jiné	1x	Výjimečně př. izolované kraniotrauma
11. Provádíte standardně u traumatizovaného pacienta vyšetření E-FAST, RTG plic a RTG pánve?		
Ano, vždy vše	3x	
Ano vše, ale jen u oběhově nestabilních	3x	
Vždy ale jen E-FAST	4x	
Pouze E-FAST u oběhově nestabilního	2x	
12. Při pozitivním nálezu vyšetření E-FAST je u oběhově nestabilního pacienta prioritou? Vyberte pouze jednu možnost.		
A. Transport na operační sál k chirurgickému zákroku	9	v případě reakce na objemovou výzvu pak B 2x
B. Provedení celotělového vyšetření CT	1	
C. Chirurgická intervence na oddělení urgentního příjmu (torakotomie, laparotomie, zevní fixace pánve)	2	
13. Při pozitivním nálezu vyšetření E-FAST je u oběhově stabilního pacienta prioritou? Vyberte pouze jednu možnost.		
A. Transport na operační sál k chirurgickému zákroku	0	
B. Provedení celotělového vyšetření CT	12	2x není li klinická indikace s ohledem na anamnézu poranění a klinické vyšetření k provedení celotělového CT provádíme jen cílené CT na břicho, nebo břicho + hrudník
C. Chirurgická intervence na oddělení urgentního příjmu (torakotomie, laparotomie, zevní fixace pánve)	0	
14. Při pozitivním nálezu vyšetření E-FAST je u hraničně stabilního pacienta prioritou? Vyberte pouze jednu možnost.		
A. Transport na operační sál k chirurgickému zákroku	6	
B. Provedení celotělového vyšetření CT	5	
C. Chirurgická intervence na oddělení urgentního příjmu (torakotomie, laparotomie, zevní fixace pánve)	1	
15. Jaký typ chirurgické intervence provádíte na urgentním příjmu? Jedná se o urgentní torakotomii, laparotomii či oba zákroky? Nebo jen drenáž hrudníku?		
Hrudní drenáž	12x	
Thorakotomie	10x	
Laparotomie	4x	
Zevní fixace pánve	2x	
16. Používáte katétr REBOA?		
Ano	3x	
Ne	9x	
17. Jaký typ postupu v nemocnici preferujete?		
ATLS	5x	
ATLS + BATLS	1x	
ATLS + EBM	3x	
ATLS + EBM + (The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma)	1x	
ETC	0x	
EBM	1x	
Kombinace všeho	1x	
Uvedli jste, že preferovaný typ postupu/protokolu je na Vašem pracovišti ATLS. U otázky o rutinním vyšetření RTG hrudníku, RTG pánve a E-FAST jste ale uvedli, že se kompletně tato vyšetření nedělají vždy u všech traumatických pacientů. Jedná se tedy o lokální úpravu postupů, nebo ATLS není jediným protokolem, kterým se na Vašem pracovišti řídíte? Lze odklon od ATLS prosím okomentovat? Na našem pracovišti provádíme rutinně celotělové CT u všech triage pozitivních pacientů, provedení CT je do 10 minut od přijetí, FAST je prováděno u oběhově hraničních nebo nestabilních pacientů, případně u pacientů s podezřením na poranění břicha, výtěžnost provedení RTG S+P na urgentu při min. časové prodlevě vyšetření CT je v mnoha případech problematická. Používáme jen ATLS protokol, nicméně vzhledem k tomu, že RTG vyšetření není (na rozdíl od FAST) možno provést na emergency roomu, ale až na radiologii (jež je vzdálena cca 50 m) je u stabilního pacienta provedeno namísto toho většinou celotělové CT. U nestabilního pacienta, který je transferován na operační sál jsou dle potřeby tato vyšetření provedena skiaskopicky. Neodkláníme se od ATLS. Je nutno si uvědomit, že na otázky 14–16 nelze jednoznačně odpovědět. V naprosté většině případů děláme celotělové CT. Výjimečně provedeme předtím drenáž hrudníku. Při poranění hrudníku je hrudní drenáž velmi často provedena již lékařem LZS nebo ZZS.		

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** GH a MD navrhli design studie, GH a MD provedli sběr dat, GH analyzovala data a vytvořila většinu rukopisu. GH, MD editovali finální rukopis. Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. **Financování:** Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 FN MOTOL. **Projednání etickou komisí:** Nebylo požádáno vzhledem k dotazníkovému charakteru studie.

LITERATURA

1. WHO Mortality database: Trends in cause-specific mortality by sex for a selected country or area and age group [Internet]. World Health Organization, 2022 [cited 2022-12-08]. Available from: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/MDB/injuries>.
2. WHO Mortality database: Leading causes of death per age group [Internet]. World Health Organization, 2022 [cited 2022-12-08]. Available from: <https://platform.who.int/mortality/countries/country-details/MDB/czechia?countryProfileId=b36abe37-a7bc-4b2a-86e1-84be4d20d831>.
3. World Health Organization. WHO Mortality database: Injuries and violence [Internet]. World Health Organization, 2021 [cited 2022-12-08]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/injuries-and-violence>.
4. Věstník č. 15/2015. [Internet]. In: Ministerstvo Zdravotnictví České republiky. 2015, 22. 2. 2023. Available from: <https://mzd.gov.cz/vestnik/vestnik-c-15-2015/> [cited 2024-03-29].
5. Centra vysoce specializované traumatologické péče (I. typu). Ministerstvo zdravotnictví České republiky [Internet]. Praha 2: Ministerstvo zdravotnictví, 10. 2022, [cited 2023-06-20]. Available from: <https://www.mzcr.cz/centra-vysoce-specializovane-traumatologicke-pece-i-typu/>.
6. Loggers SAI, Koedam TWA, Giannakopoulos GF, Vandewalle E, Erwtman M, Zuidema WP. Definition of hemodynamic stability in blunt trauma patients: a systematic review and assessment amongst Dutch trauma team members. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017 Dec;43(6):823-833. doi: 10.1007/s00068-016-0744-8. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27900417; PMCID: PMC5707227.
7. Věstník Ministerstva Zdravotnictví České republiky: Ročník 2021, částka 1 [Internet]. 2021. Palackého náměstí 4, Praha 2: Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2021 [cited 2023-06-17]. Available from: <https://www.mzcr.cz/vestnik/vestnik-c-1-2021/>.
8. Hajibandeh S, Hajibandeh S. Who should lead a trauma team: Surgeon or non-surgeon? A systematic review and meta-analysis. *J Inj Violence Res*. 2017 Jul;9(2):107-116. doi: 10.5249/jivr.v9i2.874. Epub 2017 May 15. PMID: 28513531; PMCID: PMC5556626.
9. Taylor J, Gezer R, Ivkov V, Erdogan M, Hejazi S, Green R, et al. Do patient outcomes differ when the trauma team leader is a surgeon or non-surgeon? A multicentre cohort study. *CJEM*. 2023 Jun;25(6):489-497. doi: 10.1007/s43678-023-00516-z. Epub 2023 May 15. PMID: 37184823.
10. Butler MB, Erdogan M, Green RS. Effect of an Emergency Medicine Resident as Team Leader on Outcomes of Trauma Team Activations. *AEM Educ Train*. 2018 Feb 8;2(2):107-114. doi: 10.1002/aet2.10082. PMID: 30051077; PMCID: PMC6001507.
11. Castellini G, Gianola S, Biffi A, Porcu G, Fabbri A, Ruggieri MP, et al; Italian National Institute of Health guideline working group on Major Trauma. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) in patients with major trauma and uncontrolled haemorrhagic shock: a systematic review with meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2021 Aug 12;16(1):41. doi: 10.1186/s13017-021-00386-9. PMID: 34384452; PMCID: PMC8358549.
12. Granieri S, Frassini S, Cimbanassi S, Bonomi A, Paleino S, Lomaglio L, et al. Impact of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) in traumatic abdominal and pelvic exsanguination: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022 Oct;48(5):3561-3574. doi: 10.1007/s00068-022-01955-6. Epub 2022 Mar 20. PMID: 35307763.
13. Jansen JO, Hudson J, Cochran C, MacLennan G, Lendrum R, Sadek S, et al; UK-REBOA Study Group. Emergency Department Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta in Trauma Patients With Exsanguinating Hemorrhage: The UK-REBOA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Nov 21;330(19):1862-1871. doi: 10.1001/jama.2023.20850. PMID: 37824132; PMCID: PMC10570916.
14. Hanna M, Knittel J, Gillihan J. The Use of Whole Blood Transfusion in Trauma. *Curr Anesthesiol Rep*. 2022;12(2):234-239. doi: 10.1007/s40140-021-00514-w. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35069017; PMCID: PMC8761832.
15. Kornblith LZ, Howard BM, Cheung CK, Dayter Y, Pandey S, Busch MP, et al. The whole is greater than the sum of its parts: hemostatic profiles of whole blood variants. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Dec;77(6):818-27. doi: 10.1097/TA.0000000000000354. PMID: 25051379.
16. Malkin M, Nevo A, Brundage SI, Schreiber M. Effectiveness and safety of whole blood compared to balanced blood components in resuscitation of hemorrhaging trauma patients – A systematic review. *Injury*. 2021 Feb;52(2):182-188. doi: 10.1016/j.injury.2020. 10. 095. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33160609.
17. Rowell SE, Barbosa RR, Holcomb JB, Fox EE, Barton CA, Schreiber MA. The focused assessment with sonography in trauma (FAST) in hypotensive injured patients frequently fails to identify the need for laparotomy: a multi-institutional pragmatic study. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2019;4(1):e000207.
18. Kim YJ, Kim JS, Cho SH, Bae JI, Sohn CH, Lee YS, et al. Characteristics of computed tomography in hemodynamically unstable blunt trauma patients: Experience at a tertiary care center. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e9168.
19. American College of Surgeons. Advanced trauma life support. 10th edition. Chicago: American College of Surgeons, Committee on Trauma, 2018.
20. Jiang L, Ma Y, Jiang S, Ye L, Zheng Z, Xu Y, et al. Comparison of whole-body computed tomography vs selective radiological imaging on outcomes in major trauma patients: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014 Sep 2;22:54. doi: 10.1186/s13049-014-0054-2. PMID: 25178942; PMCID: PMC4347587.
21. Sierink JC, Treskes K, Edwards MJ, Beuker BJ, den Hartog D, Hohmann J, et al; REACT-2 study group. Immediate total-body CT scanning versus conventional imaging and selective CT scanning in patients with severe trauma (REACT-2): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):673-83. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30932-1. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27371185.
22. Treskes K, Saltzherr TP, Edwards MJR, Beuker BJA, Den Hartog D, Hohmann J, et al; REACT-2 study group. Emergency Bleeding Control Interventions After Immediate Total-Body CT Scans in Trauma Patients. *World J Surg*. 2019 Feb;43(2):490-496. doi: 10.1007/s00268-018-4818-0. PMID: 30327841; PMCID: PMC6329725.
23. Kinoshita T, Yamakawa K, Matsuda H, Yoshikawa Y, Wada D, Hamasaki T, et al. The Survival Benefit of a Novel Trauma Workflow that Includes Immediate Whole-body Computed Tomography, Surgery, and Interventional Radiology, All in One Trauma Resuscitation Room:

Patogeneze euglykemické ketoacidózy asociované se SGLT2 inhibitory

Šitina M.¹⁻³, Šrámek V.¹

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny, Brno

²Oddělení biostatistiky, International Clinical Research Center, FN u sv. Anny, Brno

³Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Euglykemická ketoacidóza asociovaná se SGLT2 inhibitory, též označovanými jako glifloziny, je vzácný, ale potenciálně fatální syndrom, charakterizovaný metabolickou acidózou s normální nebo jen mírně zvýšenou glykemií, převážně u diabetiků 2. typu. Kromě ketoacidózy se na metabolické acidóze může významně podílet též hyperchloremická acidóza. Relativní hypoglykemie navozená glifloziny a souběžný stresový stav vedou ke snížení hladiny inzulinu a zvýšení hladiny glukagonu, kortizolu a katecholaminů, což stimuluje ketogenezi. Současně glifloziny indukují komplexní renální metabolickou dysfunkci, zejména zhoršují renální eliminaci kyselin a amoniogenezi, což ústí v hyperchloremickou acidózu. U pacientů užívajících glifloziny by při zhoršení stavu měla být včas zkontrolována acidobazická rovnováha a ketonemie. Léčba acidózy spočívá ve vysazení gliflozinu a podávání inzulinu v dávce postačující k potlačení ketogeneze. Vzhledem k riziku acidózy by měly být glifloziny vysazeny nejméně 3 dny před plánovanou operací a navráceny až po stabilizaci stavu a spolehlivé obnově perorálního příjmu. Podobně by měly být glifloziny vysazeny u většiny hospitalizovaných nechirurgických pacientů s rizikovými faktory rozvoje acidózy, jakou jsou infekce, akutní srdeční onemocnění, cévní mozkové příhody, lačnění před vyšetřením či abúzus alkoholu.

Klíčová slova: glifloziny, SGLT2 inhibitory, euglykemická ketoacidóza, hyperchloremická acidóza, diabetes mellitus.

Pathogenesis of euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors

Euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors, also referred to as gliflozins, is a rare but potentially fatal clinical entity characterized by metabolic acidosis with normal or only mildly elevated glycemia, predominantly in patients with type 2 diabetes mellitus. In addition to ketoacidosis, hyperchloremic acidosis may also contribute significantly to metabolic acidosis. Relative hypoglycemia induced by gliflozins and concomitant stress condition lead to decreased insulin level and increased glucagon, cortisol, and catecholamines, which stimulates ketogenesis. At the same time, gliflozins induce complex renal metabolic dysfunction, in particular impaired renal elimination of acids and renal ammoniogenesis, resulting in hyperchloremic acidosis. In patients treated with gliflozins, acid-base balance and ketonemia should be checked in a timely manner when their condition worsens. Treatment of acidosis consists of discontinuation of gliflozin and administration of insulin at a dose sufficient to suppress ketogenesis. Because of the risk of acidosis, gliflozins should be discontinued at least 3 days before elective surgery and resumed only after stabilization and reliable restoration of oral intake. Similarly, gliflozins should be discontinued in most hospitalized nonsurgical patients with risk factors for the development of acidosis, such as in patients with acute infection, acute heart disease, stroke, fasting before examination, or alcohol abuse.

Key words: gliflozins, SGLT2 inhibitors, euglycemic ketoacidosis, hyperchloremic acidosis, diabetes mellitus.

Glifloziny, inhibitory sodíko-glukózového kotransporteru 2 (SGLT2i) v proximálním tubulu ledvin, jsou novější skupinou perorálních antidiabetik určených původně pro léčbu pacientů s diabetes mellitus 2. typu (T2DM). Byly však zjištěny jejich významné kardioprotektivní a

renoprotektivní účinky, proto jsou dnes glifloziny indikovány i u pacientů s chronickou renální insuficiencí až do stadia CKD 4 [1] a jsou součástí doporučení pro léčbu všech pacientů se srdečním selháváním, bez ohledu na ejekční frakci či přítomnost diabetu [2]. Na českém trhu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Šitina, MSc., Ph.D., EDIC, sitinmic@gmail.com

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2024; Článek přijat k tisku: 9. 4. 2024

Cit. zkr.: Anest intenziv Med. 2024;35(2):98-103

Tab. 1. Plazmatické koncentrace před a bezprostředně po léčbě diabetické ketoacidózy. Hodnoty byly převzaty z [11]. Všechny koncentrace jsou vyjádřeny v mmol/l

	pH	β -OH-B	AcAc	laktát	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	AG	SID
před léčbou	7,06	10,5	3,5	3,9	133	5,2	96	6,5	35,7	37
po léčbě	7,32	0,6	0,1	1,8	134	4,1	105	14,9	18,2	29

Vysvětlivky: β -OH-B – β -OH-butyřát, AcAc – acetoacetát

Tab. 2. Rozdíly mezi klasickou diabetickou ketoacidózou a euglykemickou ketoacidózou asociovanou se SGLT2 inhibitory. Hodnoty jsou uvedeny v mmol/l

	klasická	euglykemická
výskyt	T1DM	T2DM
glykemie	> 30	< 15–30
β -hydroxybutyřát	> 10	< 5–10
hyperchloremická acidóza	malý podíl	velký podíl
anion gap	vysoký	středně vysoký
deficit inzulinu	absolutní	relativní
rozvoj	prudký	pozvolný
pH	podobné	

jsou v současnosti dostupné empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin a ertugliflozin.

Vzácným, ale závažným nežádoucím účinkem gliflozinů je euglykemická ketoacidóza (EKA), formálně definovaná jako ketoacidóza s glykemií pod 14 mmol/l [3]. Vyskytuje se asi u 0,1–0,2 % diabetiků 2. typu dlouhodobě léčených glifloziny [4]. U nediabetiků léčených glifloziny byly publikovány ojedinělé kazuistiky EKA [5], obecně je ale její riziko velmi nízké. Naopak výrazně vyšší je riziko EKA u diabetiků 1. typu, přesto i zde mohou pozitivní efekty gliflozinů riziko převážet [6, 7]. Fatálně probíhá asi 1,5 % ketoacidóz indukovaných glifloziny, oproti 0,2 % klasických ketoacidóz diabetiků 1. typu [8, 9].

Poněvadž preskripce gliflozinů promptně roste, mohou se intensivisté i anesteziologové s případy vážného průběhu euglykemické ketoacidózy setkat. V tomto článku popisujeme komplexní patogenezi glifloziny indukované ketoacidózy a porovnáváme ji s klasickou ketoacidózou diabetiků 1. typu (DKA). Ukážeme, že oproti klasické ketoacidóze může mít v případě EKA větší význam souběžně se rozvíjející hyperchloremická acidóza než vlastní ketoacidóza.

Metabolická adaptace na hladovění

Pokles glykemie navozený hladověním tlumí produkci inzulinu a aktivuje produkci glukagonu, které společně stimulují lipolýzu, ketogenezi, glykogenolýzu a glukoneogenezi [10]. V prvních hodinách hladovění je glykemie udržována glykogenolýzou a glukoneogenezí z glukogenních aminokyselin. Zásoby glykogenu jsou však omezené a výraznější proteolýza je nežádoucí. Proto se během několika hodin aktivuje ketogeneze zejména v játrech a ledvinách. Volné mastné kyseliny uvolněné lipolýzou z tukové tkáně jsou β -oxidací štěpeny na acetyl-koenzym A (Ac-CoA). Spojením dvou molekul Ac-CoA vznikají ketolátky acetoacetát, β -hydroxybutyřát a aceton. Koncentrace β -hydroxybutyřátu je asi trojnásobná než koncentrace acetoacetátu [11]. Dostupné point-of-care ketonometry měří koncentraci β -hydroxybutyřátu v plazmě [12].

Ketogeneze dosáhne maxima po 5–10 dnech hladovění, se stacionární koncentrací β -hydroxybutyřátu 8–10 mmol/l a odpovídající mírnou metabolickou ketoacidózou s hladinou HCO₃⁻ okolo 18 mmol/l

[10]. Orgány v tomto stavu využívají zejména volné mastné kyseliny a ketolátky, čímž se minimalizuje spotřeba glukózy a nutnost proteolýzy. Ledviny postupně zvýší reabsorpci filtrovaných ketolátek, čímž eliminují rozvoj hyperchloremické acidózy i ztrátu energetických substrátů, jak bude vysvětleno dále.

Klasická diabetická ketoacidóza

Diabetes 1. typu napodobuje hladovění. Deficit inzulinu navodí prudkou lipolýzu, ketogenezi a glukoneogenezi, jež vedou k hyperglykemické ketoacidóze. Pro ketogenezi je nezbytný absolutní deficit inzulinu [13]. I malá zbytková sekrece inzulinu ketogenezi tlumí. Nejvýznamnější komponentou acidózy je samotná ketóza, avšak u velké části pacientů je přítomna i hyperchloremická komponenta, která u některých nemocných převažuje [11, 14, 15].

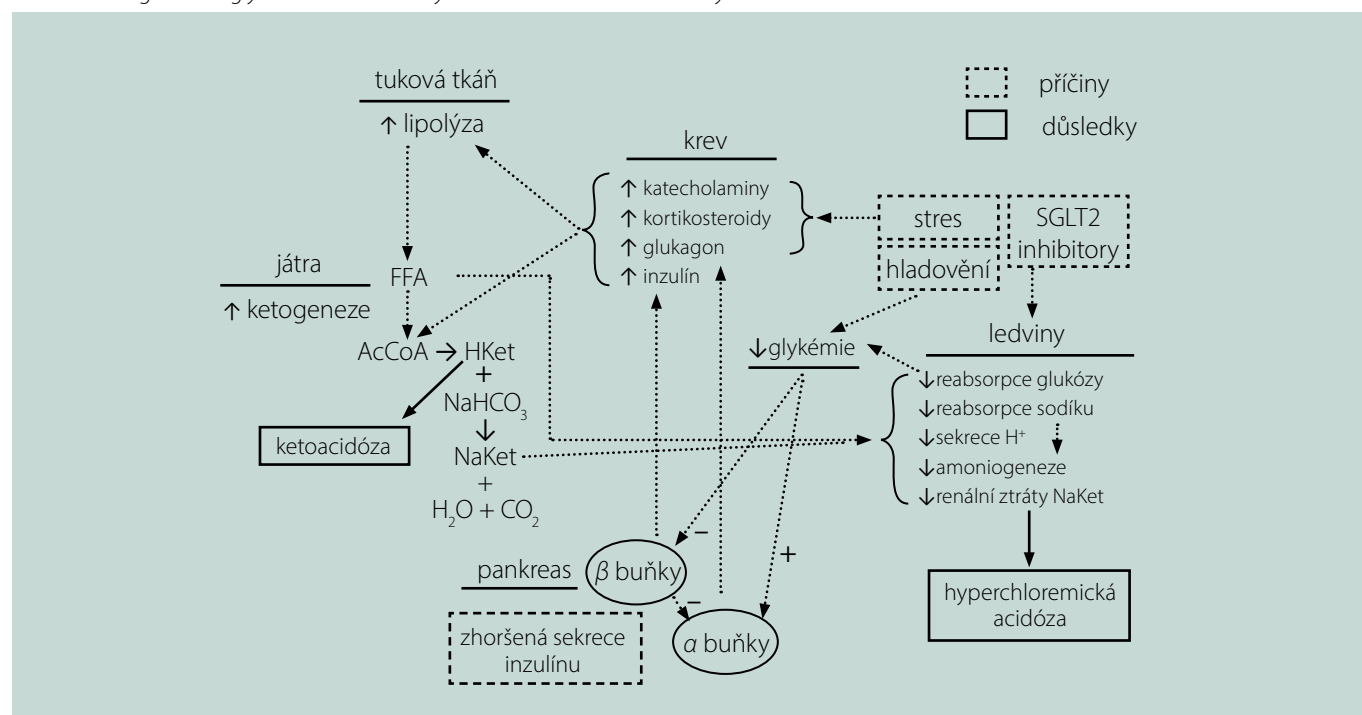
Ve studii Oh [11] měl průměrný pacient s DKA při přijetí pH 7,06, β -hydroxybutyřát 10,5 mmol/l, acetoacetát 3,5 mmol/l a laktát 3,9 mmol/l (Tab. 1). Celková koncentrace organických kyselin tak byla 17,9 mmol/l. Při koncentraci Na⁺ 133, K⁺ 5,2, Cl⁻ 96 a HCO₃⁻ 6,5 vychází anion gap 35,7 mmol/l, tedy o zhruba 24 mmol/l vyšší, než je norma (12 mmol/l). Metabolickou acidózu tedy bylo možné vysvětlit výhradně jako acidózu s vysokým AG způsobenou převážně organickými kyselinami, bez hyperchloremické komponenty.

Studie však potvrdila již dříve známou skutečnost, že se v průběhu léčby diabetické ketoacidózy rozvíjí či prohlubuje hyperchloremická acidóza a lehká metabolická acidóza tak přetrvává i po kompletním zmetabolizování ketolátek. Jak je patrné z Tab. 1, ketokyseliny po léčbě ketoacidózy téměř vymizely a celková koncentrace organických kyselin klesla o 15,4 mmol/l, téměř stejně jako AG (o 17,5 mmol/l). Bikarbonát však vzrostl pouze o 8,4 mmol/l. Neadekvátní nárůst bikarbonátu je přesně vyrovnaný současným rozvojem hyperchloremické acidózy. Je skutečně patrný nárůst chloridů o 9 mmol/l, resp. pokles SID o 8 mmol/l. Hyperchloremická acidóza se vyvíjí v důsledku ztrát solí ketolátek močí, což představuje nepřímou ztrátu bikarbonátu, jak bude vysvětleno dále.

Acidóza indukovaná SGLT2 inhibitory

SGLT2 inhibitory blokují kotransportér sodíku a glukózy SGLT2 v proximálním tubulu ledvin. Tím výrazně snižují reabsorpci glukózy, což vede ke glykosurii a zlepšuje tak kontrolu diabetu [16]. Tento zdánlivě jednoduchý mechanismus účinku však v důsledku přináší novou, avšak poněkud nestabilní metabolickou rovnováhu se zvýšenou tvorbou ketolátek i jejich renální eliminací, jak dále objasníme [17]. Precipitující faktory, jako jsou chirurgický výkon, akutní onemocnění, hladovění nebo nedostatek inzulinu, mohou spustit komplexní metabolické a renální děje, které mohou vyústit v život ohrožující metabolickou

Obr. 1. Patogeneze euglykemické ketoacidózy asociované se SGLT2 inhibitory



Vysvětlivky: AcCoA – acetylkoenzym A, FFA – volné mastné kyseliny, HKet – ketokyseliny, NaKet – sodná sůl ketokyseliny

acidózu (Obr. 1). Mezi nejdůležitější z nich patří zvýšená ketogeneze, snížená renální amoniogeneze se sníženou renální eliminací H^+ a snížená renální reabsorpce filtrovaných ketolátů. Protože glykémie nebývá příliš zvýšena, je stav označován jako euglykemická ketoacidóza. Podstatnou složkou acidózy však může být hyperchloremická acidóza, jak dokumentuje několik publikovaných případů [18, 19]. Základní rozdíly mezi klasickou DKA a euglykemickou ketoacidózou shrnuje Tab. 2.

Zvýšená ketogeneze

Zvýšená ketogeneze je prvotní událostí při rozvoji glifloziny indukované acidózy. Glykosurie snižuje hladinu glukózy v krvi, což tlumí sekreci inzulínu a zvyšuje sekreci glukagonu [16], podobně jako při hladovění [10]. Nízký poměr inzulínu a glukagonu stimuluje lipolýzu a uvolňování mastných kyselin z adipocytů a tvorbu ketolátů a glukoneogenezi v játrech [16, 20, 21, 22].

Přesné mechanismy zvýšené sekrece glukagonu nejsou zcela objasněny [23]. Přímá stimulace α -buněk pankreatu nízkou glykemií [21] je provázána i jejich nepřímou parakrinní stimulací prostřednictvím snížené sekrece inzulínu β -buněkami [24]. Některé studie naznačují, že i samy glifloziny mohou stimulovat sekreci glukagonu, neboť α -buněk pankreatu exprimují transportéry SGLT2 [25, 26]. Jiné studie to však nepotvrdily [27].

Nízká hladina inzulínu a zvýšená hladina glukagonu však samy o sobě ke spuštění ketogeneze nestačí. Pro její rozvoj byla u potkanů léčených SGLT2i nezbytná jak inzulínopenie, tak dehydratace [20]. Blokování účinku katecholaminů a kortikosteroidů i infuze tekutin k eliminaci dehydratace totiž zcela eliminovaly ketogenezi, a to i přes nezměněnou hladinu inzulínu a glukagonu. Tyto skutečnosti reflektuje tzv. two-hit hypotéza ketogeneze vyvolané SGLT2i: Zvýšená hladina stresových hormonů glukokortikoidů a katecholaminů vyvolaná dehyd-

ratací vede k lipolýze a ketogenezi při současně nízké hladině inzulínu v důsledku nízké glykémie.

SGLT2i navíc narušují autoregulační mechanismus, který jinak zabraňuje nadměrné tvorbě ketolátů. Bez SGLT2i vede glukoneogeneze indukovaná katecholaminy a kortikosteroidy k hyperglykémii, která stimuluje uvolňování inzulínu, čímž inhibuje ketogenezi. SGLT2i však brání potřebnému zvýšení glykémie. Proto je typická euglykemická ketoacidóza s normální nebo jen mírně zvýšenou hladinou glukózy. Ketolátky navíc přímo stimuluji produkci inzulínu. Omezují tak vlastní nadměrnou produkci během hladovění [10, 28]. Nedostatečná sekrece inzulínu, přítomná u diabetu 1. a často i 2. typu, účinnost tohoto mechanismu omezuje.

Souhrnně lze říci, že klíčovým faktorem, který navozuje ketogenezi, je relativní deficit inzulínu ve srovnání se zvýšenou hladinou kontraregulačních hormonů glukagonu, kortizolu a katecholaminů. Jejich hladiny rostou při stresových situacích, jako jsou chirurgický výkon nebo akutní onemocnění [22, 23]. Burke [19] zjistil přítomnost precipitujících faktorů související se stresem u více než 50 % pacientů s ketoacidózou léčených SGLT2i. Často jsou zjištěny některé formy nedostatku inzulínu jako přerušení podávání nebo snížení dávky inzulínu nebo diabetes typu LADA. Dalším precipitujícím faktorem je hladovění se sníženým kalorickým příjmem [19]. Blau [29] našel alespoň jeden z precipitujících faktorů u většiny pacientů léčených SGLT2i, u nichž se rozvinula euglykemická ketoacidóza.

Metabolická dysfunkce ledvin

Druhou významnou a pro glifloziny specifickou komponentou rozvoje glifloziny indukované acidózy je komplexní metabolická dysfunkce ledvin (Obr. 2), která modifikuje průběh ketoacidózy ve srovnání s klasickou DKA a zesiluje hyperchloremickou složku. Pomalejší rozvoj

ketózy navíc poskytuje více času, aby se renální dysfunkce projevila. Hlavními renálními abnormalitami spojenými s glifloziny jsou porucha sekrece H^+ v proximálním tubulu, porucha amoniogeneze a ztráty solí ketokyselin močí.

Porucha sekrece H^+ v proximálním tubulu

Glifloziny kromě transportéru SGLT2 inhibují též sodíko-vodíkový výměník (NHE3) v proximálním tubulu, který je hlavním zdrojem sekrece H^+ a následné reabsorpce filtrovaného bikarbonátu v proximálním tubulu. Koncentrace bikarbonátu i pH moči se po podání SGLT2i v experimentu skutečně zvýšily, avšak nikoli po inaktivaci tubulárně specifického genu NHE3 [30]. Při dlouhodobém podávání gliflozinů však tento efekt nebyl patrný, zřejmě v důsledku kompenzačního zvýšení exprese genu pro NHE3. Výměník NHE3 je též zodpovědný za podstatnou část resorpce sodíku v proximálním tubulu a za mírný natriuretický účinek gliflozinů [30].

Porucha renální amoniogeneze

Druhou složkou poruchy acidifikace ledvin je snížená amoniogeneze. Amoniak představuje hlavní pufr v ledvinných tubulech. Intraluminálně váže ionty H^+ , čímž zabraňuje poklesu pH a umožňuje další sekreci H^+ .

V glomerulech je filtrováno velké množství bikarbonátu. Ionty H^+ secernované v tubulech se ihned váží s bikarbonátem, čímž je bikarbonát rezorbován. Pokud již v tubulech není přítomen žádný bikarbonát, je pro další eliminaci iontů H^+ a souběžnou renální neogenezi bikarbonátu

nezbytný amoniak vytvářený buňkami tubulů [31]. S každým secernovaným iontem H^+ se v tubulárních buňkách disociací kyseliny uhličitě zároveň vytvoří nový iont HCO_3^- , který v organismu zůstává, a H^+ je vyloučen močí jako NH_4^+ . Tímto způsobem v ledvinách probíhá aktivní eliminace kyselin nad rámec pouhé resorpce filtrovaného bikarbonátu.

Amoniak vzniká v renálních tubulech deaminací glutaminu za vzniku α -ketoglutarátu, který je zmetabolizován v citrátovém cyklu. V citrátovém cyklu dochází též k redukci NAD^+ na NADH, jež je nakonec reoxidován v dýchacím řetězci za vzniku ATP. V případě dostatku ATP v tubulární buňce je reoxidace NADH blokována. Tím chybí NAD^+ , což blokuje citrátový cyklus i deaminaci glutaminu a s ním spojenou produkci amoniaku [32, 33]. Snížení amoniogeneze při léčbě glifloziny nastává několika mechanismy [17], které souvisejí s nadbytkem ATP v tubulárních buňkách.

Blokáda SGLT2 i NHE3 podstatně snižuje přísun sodíku do buněk proximálního tubulů. Sodík pak nemusí být odčerpáván Na-K ATPázou v bazolaterální membráně, která tak spotřebuje méně ATP, který se hromadí v buňce [20]. Nízká reabsorpce sodíku v proximálním tubulu navíc zvyšuje dodávku sodíku a chloridů do distálního tubulu, což vede prostřednictvím tubuloglomerulárního feedbacku k poklesu glomerulární filtrace, čímž se dále snižuje přísun sodíku do buněk proximálních tubulů [34]. Při zvýšené lipolýze dále vznikají mastné kyseliny, které jsou využívány i tubulárními buňkami, čímž v nich roste koncentrace ATP [35, 36]. Konečně ketokyseliny filtrované v glomerulech jsou resorbovány a využívány tubulárními buňkami za vzniku ATP. Efekt byl prokázán v experimentu, kdy infuze ketokyselin i jejich lokální aplikace na tkáňové řezy rychle a výrazně zpomalily amoniogenezi [37, 33]. Fyziologický význam inhibice amoniogeneze ketokyselinami spočívá ve snížení amoniogeneze při dlouhodobém hladovění, což představuje účinek šetřící proteiny [10].

Ztráty solí ketokyselin v moči

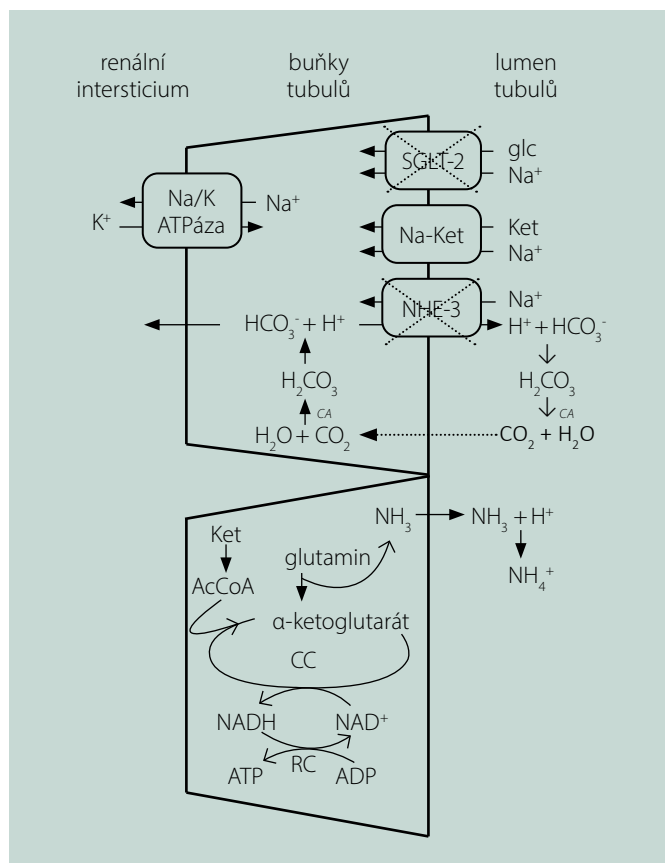
Ačkoli ketokyseliny samy amoniogenezi inhibují, acidóza je jejím ještě silnějším stimulem. Proto se amoniogeneze při klasické DKA několikanásobně zvyšuje [38]. To umožňuje vylučování neresorbovaných ketokyselin ve formě amonných solí, čímž se zmírňují negativní acidobazické účinky.

Je tomu tak proto, že vytvořená ketokyselina je okamžitě neutralizována bikarbonátem, čímž se vytvoří 1 molekula aniontu ketokyseliny a spotřebuje 1 molekula HCO_3^- . Naopak při renální tvorbě a vylučování NH_4^+ 1 molekula HCO_3^- vznikne [10, 24]. Pokud se tedy ketokyseliny vylučují močí ve formě amonné soli (NH_4^+ -Ket, tedy β -hydroxybutyrát nebo acetoacetát amonný), nemá celý proces vzniku a eliminace ketokyseliny žádné acidobazické důsledky. Pokud je však amoniogeneze inhibovaná, jako při léčbě glifloziny, ketokyseliny opouštějí ledviny ve formě sodné nebo draselné soli (Na-Ket nebo K-Ket), aniž by došlo k regeneraci bikarbonátu. Celý řetězec procesů popisuje následující rovnice, kde H-Ket je ketokyselina a Na-Ket její sodná sůl.

tvorba H-Ket játry $\rightarrow H\text{-Ket} + NaHCO_3 \rightarrow Na\text{-Ket} + H_2O + CO_2 \rightarrow$ eliminace Na-Ket ledvinami

Výsledkem je efektivní ztráta bikarbonátu sodného, což vede k acidóze bez změny anion gap, jak bylo vysvětleno výše. Pokles natremie však

Obr. 2. Mechanismy SGLT2i navozené renální metabolické dysfunkce



Vysvětlivky: CC – citrátový cyklus, RC – dýchací řetězec, Na-Ket – sodná sůl ketokyseliny, AcCoA – acetylkoenzym, CA – karboanhydráza

není doprovázen současným poklesem chloremie. Pokud je sodík doplněn chloridem sodným v infuzi nebo dietě, vrací se natremie na normální hodnotu, ale současně vzrůstá chloremie. Výsledný stav označujeme jako hyperchloremickou acidózu, s normálním AG. Všimněme si však, že nikoli přívod chloridů s následnou hyperchloremií, nýbrž předchozí ztráta bikarbonátu byla skutečnou příčinou acidózy, přinejmenším pohledem klasické pre-Stewartovské acidobazické teorie [39].

Při dlouhodobém hladovění roste hladina β -hydroxybutyrátu na 8–10 mmol/l a HCO_3^- klesá na přibližně 18 mmol/l, čemuž odpovídá mírná acidóza. Ketolátky (resp. jejich sodné soli) filtrované glomeruly se však téměř kompletně resorbují v renálních tubulech kotransportem se sodíkem a draslíkem prostřednictvím upregulovaných transportérů SLC5A8 a SLC5A12, čímž se ketolátky šetří jako zdroj energie. Navíc se při utilizaci ketolátek v tubulárních buňkách regeneruje bikarbonát, čímž se eliminují acidobazické poruchy. Zpočátku, během prvních 4 dnů hladovění, je však schopnost ledvin resorbovat filtrované ketolátky saturována při plazmatické hladině β -hydroxybutyrátu kolem 2 mmol/l [40]. Ketokyseliny se tak ztrácejí ledvinami i při jejich relativně nízké plazmatické koncentraci, čímž se zároveň rozvíjí hyperchloremická acidóza.

Závěr a doporučení

Fyziologický pokles glykemie při hladovění a stresový stav vedou ke snížení hladiny inzulínu a zvýšení hladiny glukagonu, kortizolu a katecholaminů, což vede k relativnímu nedostatku inzulínu, který stimuluje ketogenezi. Současně SGLT2i a ketolátky zhoršují renální eliminaci kyselin a amoniogenezi. Ketolátky se ztrácejí ledvinami jako sodné soli, což je ekvivalentní ztrátě bikarbonátu a vede k rozvoji metabolické acidózy s normálním AG, která prohlubuje již přítomnou acidózu s vysokým AG z ketózy. Současně jsou sodík i chloridy doplňovány stravou nebo infuzí, což vede k hyperchloremii.

Pro dobrou prognózu pacientů se SGLT2i-asociovanou acidózou je důležitá její včasná diagnóza, kterou však komplikují nespecifické

příznaky a nepříliš zvýšená glykemie. U pacientů užívajících glifloziny by měla být při zhoršení stavu vždy zkontrolována acidobazická rovnováha a změřena ketonemie v krvi. Léčba acidózy spočívá ve vysazení gliflozinu a podávání inzulínu. Dávka inzulínu musí být postačující pro potlačení ketogeneze. Doporučit lze dávkování obvyklé při klasické diabetické ketoacidóze (0,1 IU/kg.hod). Úspěch léčby je nutno kontrolovat poklesem ketonemie či AG a adekvátně upravit dávkování inzulínu. V případě poklesu glykemie je vhodné současně podávat glukózu, ale nesnižovat příliš dávku inzulínu, aby zůstala inhibována ketogeneze. Hyperchloremická složka acidózy, která je důsledkem nedostatku bikarbonátu, může přetrvávat i po vymizení ketolátek. Rozvoj hyperchloremické acidózy a rychlost rezoluce acidózy ovlivňuje i volba podávaných krystaloidů, přičemž balancované roztoky vedou k nižšímu nárůstu chloremie a rychlejší rezoluci acidózy než fyziologický roztok [41–44]. I podávání dalších tekutin s nízkým SID může dilučním mechanismem prohloubit acidózu, např. perorální příjem čisté vody či podávání 5% glukózy kvůli udržení glykemie při zachování dávky inzulínu.

Dle doporučení FDA [45] by měly být glifloziny vysazeny nejméně 3 dny před plánovanou operací a neměly by se podávat v perioperačním období, dokud se stav nestabilizuje a spolehlivě se neobnoví perorální příjem. Byly však publikovány i případy ketoacidózy až 14 dní po vysazení gliflozinů [46]. Podobně by měly být glifloziny vysazeny u většiny hospitalizovaných nechirurgických pacientů s přítomnými rizikovými faktory rozvoje ketoacidózy, jakou jsou infekce, akutní srdeční onemocnění, cévní mozkové příhody, lačnění před vyšetřením či abúzus alkoholu. Možným rizikovým faktorem je i souběžné podávání dalších perorálních antidiabetik. Renální insuficience není prokázaným rizikovým faktorem rozvoje EKA. Ve studii DAPA-CKD [47] byli zařazeni pacienti s CKD až po stadiu 4, diabetici i nediabetici. U nediabetiků nebyl zjištěn vyšší výskyt EKA oproti placebové skupině. To odpovídá očekávání s ohledem na mechanismus působení gliflozinů. Při poklesu glomerulární filtrace klesá antihyperglykemická účinnost gliflozinů [48], ale i riziko EKA.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. MS: Příprava manuskriptu, tvorba obrázků a tabulek, revize manuskriptu; VS: Kritická recenze manuskriptu, konzultace dílčích témat. **Financování:** žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, Cherney DZ. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int Rep.* 2022 Aug 28;7(11):2546-2547. doi: 10.1016/j.ejcir.2022. 08. 016.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
3. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med.* 2021 Jun;44:157-160. doi: 10.1016/j.ajem.2021. 02. 015.
4. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1619-1627. doi: 10.1111/dom.14075.
5. Umaphysivam MM, Gunton J, Stranks SN, Jesudason D. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(1):140-143. doi: 10.2337/dc23-1163.
6. Li N, Chen R, Liu K. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors for the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig.* 2020 Nov;40(11):991-1000. doi: 10.1007/s40261-020-00949-9.
7. Groop PH, Dandona P, Phillip M, Gillard P, Edelman S, Jendle J, et al. Effect of dapagliflozin as an adjunct to insulin over 52 weeks in individuals with type 1 diabetes: post-hoc renal analysis of the DEPICT randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):845-854. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30280-1.
8. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia.* 2017;60:1385-9. doi: 10.1007/s00125-017-4301-8.
9. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia.* 2016 Oct;59(10):2082-7. doi: 10.1007/s00125-016-4034-0.
10. Palmer BF, Clegg DJ. Starvation Ketosis and the Kidney. *Am J Nephrol.* 2021;52:467-78.

11. Oh MS, Banerji MA, Carroll HJ. The mechanism of hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1981;30:310-3.
12. Helmersson-Karlqvist J, Höög Hammarström K, Palmberg K, Backman-Johansson C. Evaluation of Nova StatStrip and FreeStyle Precision Pro blood ketone tests using 3-hydroxybutyrate doped samples. *J Clin Lab Anal*. 2019 May;33(4):e22851. doi: 10.1002/jcla.22851.
13. Madsbad S, Alberti KG, Binder C, Burrin JM, Faber OK, Krarup T, et al. Role of residual insulin secretion in protecting against ketoacidosis in insulin-dependent diabetes. *Br Med J*. 1979 Nov 17;2(6200):1257-9. doi: 10.1136/bmj.2.6200.1257.
14. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):548-59.
15. Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2015;372:1969-70.
16. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *J Biol Chem*. 2020;295:14379-90.
17. Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:1284-91.
18. Sitina M, Lukes M, Sramek V. Empagliflozin-associated postoperative mixed metabolic acidosis. Case report and review of pathogenesis. *BMC Endocr Disord*. 2023 Apr 14;23(1):81. doi: 10.1186/s12902-023-01339-w.
19. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy*. 2017;37:187-94.
20. Perry RJ, Rabin-Court A, Song JD, Cardone RL, Wang Y, Kibbey RG, et al. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats. *Nat Commun*. 2019;10:548.
21. Adeva-Andany MM, Funcasta-Calderón R, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E, Carneiro-Freire N. Metabolic effects of glucagon in humans. *J Clin Transl Endocrinol*. 2018 Dec 20;15:45-53.
22. Johnston DG, Alberti KG. Hormonal control of ketone body metabolism in the normal and diabetic state. *Clin Endocrinol Metab*. 1982 Jul;11(2):329-61.
23. Jones BJ, Tan T, Bloom SR. Minireview: Glucagon in stress and energy homeostasis. *Endocrinology*. 2012 Mar;153(3):1049-54.
24. Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, Weir MR. Diabetic ketoacidosis, sodium glucose transporter-2 inhibitors and the kidney. *J Diabetes Complications*. 2016 Aug;30(6):1162-6.
25. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015 May;21(5):512-7.
26. Pedersen MG, Ahlstedt I, El Hachmane MF, Göpel SO. Dapagliflozin stimulates glucagon secretion at high glucose: experiments and mathematical simulations of human A-cells. *Sci Rep*. 2016 Aug 18;6:31214.
27. Chae H, Augustin R, Gatineau E, Mayoux E, Bensellam M, Antoine N, et al. SGLT2 is not expressed in pancreatic α - and β -cells, and its inhibition does not directly affect glucagon and insulin secretion in rodents and humans. *Mol Metab*. 2020 Dec;42:101071.
28. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte Disturbances in Patients with Chronic Alcohol-Use Disorder. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1368-1377. doi: 10.1056/NEJMr1704724.
29. Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Nov;33(8):10.1002/dmrr.2924. doi: 10.1002/dmrr.2924. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28736981; PMCID: PMC5950709.
30. Onishi A, Fu Y, Patel R, Darshi M, Crespo-Masip M, Huang W, et al. A role for tubular Na^+/H^+ exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Oct 1;319(4):F712-F728. doi: 10.1152/ajprenal.00264.2020. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32893663; PMCID: PMC7642886.
31. Hall JE, Hall ME, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Elsevier 2021.
32. Halperin ML, Vinay P, Gougoux A, Pichette C, Jungas RL. Regulation of the maximum rate of renal ammoniogenesis in the acidotic dog. *Am J Physiol*. 1985;248: F607-15.
33. Lemieux G, Pichette C, Vinay P, Gougoux A. Cellular mechanisms of the antiammoniogenic effect of ketone bodies in the dog. *Am J Physiol*. 1980 Nov;239(5):F420-6.
34. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):587-97.
35. Vinay P, Lemieux G, Cartier P, Ahmad M. Effect of fatty acids on renal ammoniogenesis in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol*. 1976;231:880-7.
36. Lemieux G, Baverel G, Vinay P, Gougoux A. Effect of fluoroacetate on the inhibitory action of ketone bodies and fatty acids on renal ammoniogenesis. *Am J Physiol*. 1979 Jul;237(1):F7-13.
37. Lemieux G, Vinay P, Robitaille P, Plante GE, Lussier Y, Martin P. The effect of ketone bodies on renal ammoniogenesis. *J Clin Invest*. 1971 Sep;50(9):1781-91.
38. Goldstein L, Boylan JM, Schröck H. Adaptation of renal ammonia production in the diabetic ketoacidotic rat. *Kidney Int*. 1980;17:57-65.
39. Story DA. Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. *Crit Care Lond Engl*. 2004;8(4):253-258. doi:10.1186/cc2861
40. Warming-Larsen A. Renal excretion of ketone bodies. II. *Acta Med Scand*. 1952;144:197-200.
41. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012 Apr;27(2):138-45. doi: 10.1016/j.jcrc.2012. 01. 007. PMID: 22440386.
42. Catahah JA, Polintan ET, Casimiro M, Notarte KI, Velasco JV, Ver AT, et al. Balanced electrolyte solutions versus isotonic saline in adult patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2022 Jul-Aug;54:74-79. doi: 10.1016/j.hrtlng.2022. 03. 014. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35358905.
43. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. 2011;29(6):670-674. doi:10.1016/j.ajem.2010. 02. 004.
44. Self WH, Evans CS, Jenkins CA, Brown RM, Casey JD, Collins SP, et al; Pragmatic Critical Care Research Group. Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis: A Subgroup Analysis of Cluster Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2024596. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24596. PMID: 33196806; PMCID: PMC7670314.
45. FDA approves label changes to SGLT2 inhibitors regarding temporary discontinuation of medication before scheduled surgery. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-too-much-acid-blood-and-serious>. Accessed March 23, 2020.
46. Bobrowski D, Kumar R, Wu PE, Lapointe-Shaw L. Prolonged ketosis and glycosuria secondary to SGLT2 inhibitor therapy. *Clin Case Rep*. 2021 Nov 9;9(11):e05057.
47. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
48. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol*. 2021;83(1):503-528. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-095920.

Management embolie plodovou vodou

Pešková K.^{1,3}, Štourač P.²⁻⁴, Seidlová D.^{1,3}

¹II. anesteziologicko-resuscitační oddělení, Fakultní nemocnice Brno

²Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno

³Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

⁴Ústav simulační medicíny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Embolie plodovou vodou je charakterizována náhlým kardiorespiračním kolapsem v peripartálním období. Představujeme bezprostřední management v situaci, kdy je stěžejní adekvátní rychlá reakce. Rozvoj diseminované intravaskulární koagulace potvrzuje, že diagnóza embolie plodovou vodou je vysoce pravděpodobná. Připomínáme podání kyseliny tranexamové a fibrinogenu, který je při hrazení krevních ztrát preferován před podáním plazmy s cílem snížit riziko objemového přetížení. Omezení tekutin je důležitým principem při terapii plicní hypertenze a pravostranného srdečního selhání. Hlavními pilíři terapie jsou inotropika a plicní vazodilatancia. Přestože je podání koncentráту C1 inhibitoru v literatuře navrhováno, reálně je jeho podání v kazuistikách popsáno výjimečně. ECMO podpora může být zvažována i u této diagnózy.

Klíčová slova: embolie plodovou vodou, imunomodulace, léčebné strategie.

Management of amniotic fluid embolism

Amniotic fluid embolism is characterized by sudden cardiorespiratory collapse during labor or soon after delivery. We present immediate management when a rapid response is critical. The appearance of disseminated intravascular coagulation confirms high suspicion of the diagnosis plausibly. We remind administration of tranexamic acid and fibrinogen. Fibrinogen is preferred over plasma to minimize the risk of volume overload. Avoidance of fluid overload is an important management principle of pulmonary hypertension and right heart failure. Inotropes and pulmonary vasodilators are the mainstays of therapy. Although the therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate is proposed in articles, the real application is reported sporadically. Extracorporeal membrane oxygenation can be considered.

Key words: amniotic fluid embolism, immunomodulation, treatment strategies.

Review otázka

Je při managementu embolie plodovou vodou zohledňována imunologická etiologie příhody? Respektují se v kazuistikách doporučené postupy? Používají se jiné metody nad rámec obecně platných doporučených postupů?

Východiska

Embolie plodovou vodou (AFE – amniotic fluid embolism) je vzácný syndrom charakterizovaný náhlým kardiorespiračním kolapsem během těhotenství, při porodu či krátce po porodu, který je následován těžkou koagulopatií – DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace) s dominující fibrinolýzou. Problematicke se věnuje The Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), od níž pochází v Evropě uznávaná definice i guidelines. Diagnostika se opírá o splnění uniformních diagnostických kritérií, takzvaných Clarkových kritérií [1]:

1. Náhle vzniklá hypotenze (systolický TK pod 90 mmHg) až srdeční selhání a současně akutní respirační kompromitace (dyspnoe, cyanóza, SpO₂ pod 90 %).
2. Záhy rozvoj koagulopatie, která předchází velké krevní ztrátě. DIC dle kritérií ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) modifikovaných pro těhotné – počet trombocytů pod 100 × 10⁹/l za 1 bod či pod 50 × 10⁹/l za 2 body, prodloužené INR o 25–50 % za 1 bod či o více než 50 % za 2 body, hladina fibrinogenu pod 2 g/l za 1 bod. Za DIC u těhotné je považováno skóre 3 body a vyšší.
3. Projevy během porodu či do 30 minut po porodu placenty.
4. Žádná horečka nad 38 °C během porodu.

Diagnostika podle klinických projevů je obtížná. Porodní asistentky či porodníci si mohou všimnout varovných příznaků, které mohou rozvoj AFE předcházet až o 3 hodiny – náhlá přechodná fetální bra-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Klára Pešková, Peskova.Klara@fnbrno.cz

Článek přijat redakcí: 20. 12. 2023; Článek přijat k tisku: 13. 5. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(2):104-115

dykardie, neklid rodičky, anxieta, mravenčení prstů, křeče, kolapsové stavy, flu-like příznaky, mžítka před očima, bolest na hrudi, bolest břicha [2]. Při rozvoji samotné embolie plodovou vodou v podobě kardiorepiračního kolapsu způsobeného plicní vazokonstrikcí a pravostranným srdečním selháním se již jedná o život ohrožující

stav a je ihned volán anesteziolog. Diferenciálně diagnosticky je třeba vyloučit ostatní možné příčiny jako méně pravděpodobné, zejména plicní embolii, anafylaxi, eklampsii, sepsi, hemoragický šok (při abrupci placenty, ruptuře dělohy), kardiální problematiku (infarkt myokardu, peripartální kardiomyopatii) a anesteziologické

Schéma 1. Checklist pro iniciální management AFE

Embolie plodovou vodou – checklist pro iniciální management

Jedná se o vzor. Každé zařízení by si jej mělo přizpůsobit, aby vyhovoval specifickým podmínkám provozu.

Řešte oběhové selhání

- ABC: airway, breathing, circulation
- Určete člověka, který bude hlídat čas a hlásit 1minutové intervaly
- Pokud není hmatný puls, zahajte KPR
 - Manuálně odsuňte dělohu doleva nebo proveďte laterální náklon trupu pacientky
 - Použijte pevnou podložku
- Zvažte přesun na operační sál pouze je-li dosažitelný do 2 minut či méně
- Pokud není hmatný puls po 4 minutách, ZAHAJTE perimortální císařský řez (resuscitační hysterotomii)
 - Dezinfekce operačního pole politím, nečekejte na antibiotika
 - Cílem je zvýšit šanci na úspěch resuscitace

Očekávejte děložní atonii, DIC, krvácení

- Profylaxe oxytocinem plus další uterotonika dle potřeby
- Zvažte intraoseální přístup pro zajištění i. v. vstupu s velkým průsvitem
- Zahajte masivní transfuzní protokol
 - Preferujte kryoprecipitát před FFP k redukci objemového přetížení
- Zvažte trombelastometrii, je-li dostupná
- Kyselina tranexamová (1g i. v./10 min), pokud se objeví DIC či krvácení

Řešte plicní hypertenzi a pravostranné srdeční selhání (anesteziolog, intenzivista či kardiolog)

- Zvažte echokardiografii (transthorakální nebo jícnovou)
- Vyhněte se objemovému přetížení (např. 500ml bolusy a přehodnoťte)
- Vazopresor, je-li třeba: Noradrenalin 0,05–3,3 µg/kg/min
- Inotropika, jsou-li třeba:
 - Dobutamin 2,5–5,0 µg/kg/min nebo
 - Milrinon 0,25–0,75 µg/kg/min
- Plicní vazodilatancia, je-li třeba zmírnit přetížení pravé komory
 - Oxid dusnatý inhalačně 5–40 ppm nebo
 - Epoprostenol inhalačně 10–50 ng/kg/min nebo
 - Epoprostenol intravenózně 1–2 ng/kg/min do CVK
 - Sildenafil 20 mg perorálně (je-li pacientka při vědomí)
- Zvažte ECMO u prolongované KPR nebo refrakterního pravostranného srdečního selhání
- Upravte FiO₂ k udržení saturace O₂ 94 %–98 %

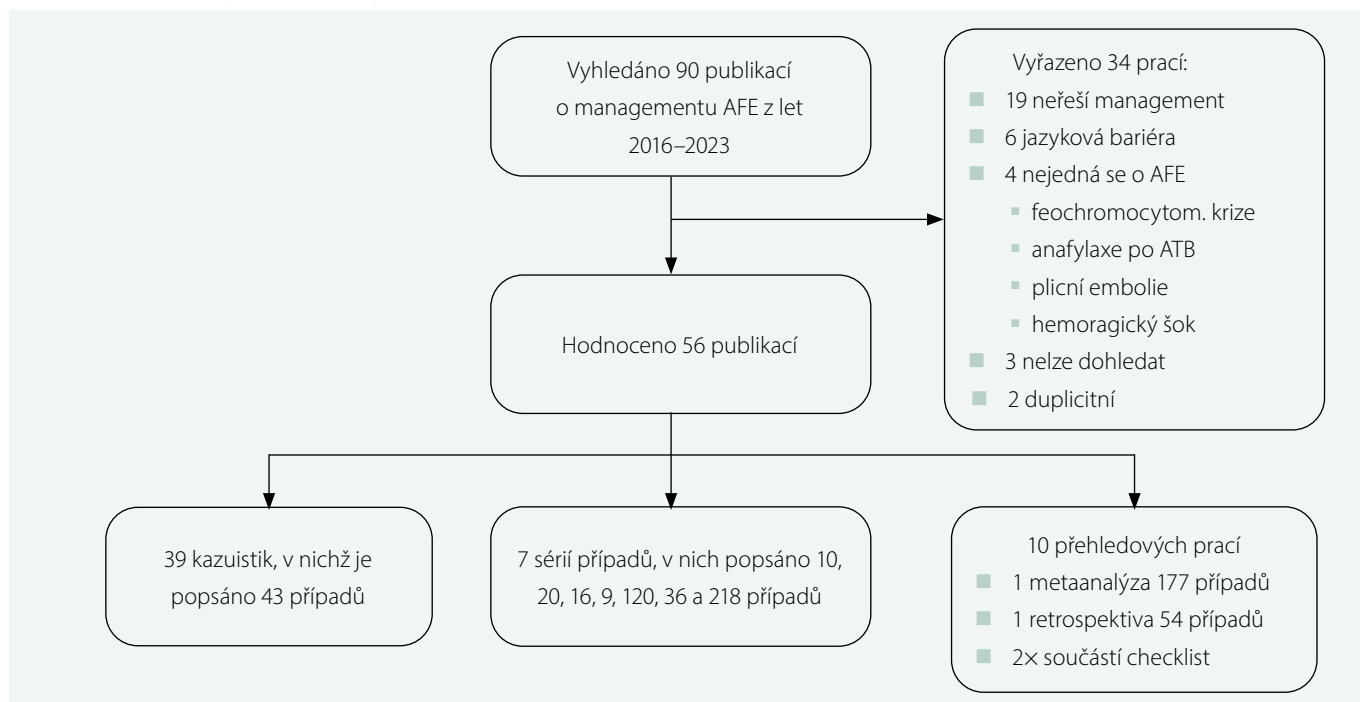
Debriefing (celý tým)

- Identifikujte příležitosti ke zlepšení včetně potřeby upravit checklist
- Diskutujte o potřebě podpory rodinných příslušníků i personálu
- Zapište případ do registru Embolie plodovou vodou

Verze ze 17.2.2021

KPR, kardiopulmonální resuscitace; DIC, diseminovaná intravaskulární koagulace; ECMO, extrakorporální membránová oxygenace; FFP, čerstvě zmražená plazma; FiO₂, frakce kyslíku

SMFM Special Statement: Checklist for initial management of amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol 2021.

Schéma 2. Schéma výběru hodnocených publikací

komplikace jako např. toxicitu lokálního anestetika, vysokou spinální blokádu. Doposud není k dispozici specifický laboratorní test, při vysoké pravděpodobnosti embolie plodovou vodou je však nezbytné zahájit neprodleně adekvátní terapeutické postupy.

Guidelines jsou přehledně shrnuty v checklistu z dílny SMFM z roku 2021, jehož znění zde v překladu uvádíme (Schéma 1) [3].

Náš článek shrnuje dostupnou literaturu posledních sedmi let zabývající se managementem embolie plodovou vodou. Zamýšlí se nad možnostmi kauzální terapie. Zaměřuje se zvláště na postupy ke zvládnutí plicní hypertenze a pravostranného srdečního selhání, upozorňuje na specifický tekutinový management, léčbu DIC a všíma si i publikovaných kontroverzních postupů.

Metodika

Při zadání vyhledávacích kritérií Amniotic fluid embolism and management or treat* or therap* ve vyhledávací Web of Science při omezení na roky 2016–2023 bylo dne 10. 4. 2023 vyhledáno 90 článků. Jedná se obvykle o jednotlivé kazuistiky. Termín anaphylactoid syndrome of pregnancy je prosazován jako lépe vystihující etiologii, doposud se ale neujal, vyhledávacím kritériím odpovídal pouze jeden článek, který již byl zahrnut v prvním výběru. Byl respektován PRISMA protokol (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Všechny studované práce byly zaneseny do tabulky 1.

Tabulka: Uveden autor, rok vydání, DOI (Digital Object Identifier). Jedná se o kazuistiku? A / N / case series. Byla respektována Clarkova kritéria [4]? A / N. Odpovědi na review otázky.

Review otázka O1: Byl brán zřetel na imunologickou etiologii příhody? Odpověď: A / N při diagnostice nebo při terapii

Review otázka O2: Tekutinový management – vyhnuli se autoři kazuistik v 1. fázi excesivnímu přísunu tekutin nebo je toto doporučeno v přehledové práci? A / N / nejasné

Review otázka O3: Čím byl zvládnán plicní vazospasmus a pravostranné srdeční selhání? Bylo použito k diagnostice echo? Milrinon / dobutamin / jiné, echo A / N

Review otázka O4: Čím byla řešena hyperfibrinolýza, DIC? Kyselina tranexamová / RBC / FFP / PLT / kryoprecipitát nebo fibrinogen

Review otázka O5: Byla využita VA-ECMO podpora? A / N

Review otázka O6: Jaké další protokoly a postupy nad rámec doporučených postupů byly využity?

Výsledky

Výsledky vyhledávání jsou shrnuty pomocí vývojového diagramu – schéma 2. Z 90 článků bylo vyřazeno 34 prací – pro duplicitu dva články, pro nerelevantní zaměření (nejčastěji pouze na diagnostiku) bylo vyloučeno 19 prací, pro jazykovou bariéru plného textu nebylo možno zahrnout šest prací, ve čtyřech případech se zjevně nejednalo o AFE, tři práce nebylo možno dohledat. Do hodnocení bylo v součtu zahrnuto 56 článků, z toho v 39 pracích se jednalo o kazuistiky (popisující celkem 43 případů), v sedmi článcích o sérii případů, multicentrické kohortové studie a deset prací bylo typu přehledová práce, checklist či retrospektivní studie.

Imunologická etiologie embolie plodovou vodou

Panuje obecná shoda, že příčinou syndromu není mechanická embolie, ale imunologická reakce mateřského organismu na průnik plodové vody do krevního oběhu matky (endocervikálními vénami, poraněním dělohy, při poruchách placentace). Roli aktivace komplementu v patogenezi embolie plodovou vodou popsal Hammerschmidt v roce 1984 [5]. Není objasněno, proč k syndromu dochází, zda může hrát roli předchozí senzitivizace matky vůči fetálním antigenům či absolutní množství proniknuvší plodové vody. Přítomnost fetálního materiálu v plicních cévách matky je totiž běžné (u 21–100 % rodiček) i bez klinických projevů AFE [6]. Při rozvoji syndromu hrají zásadní roli složky plodové vody –

aktivátory komplementu, vazoaktivní a prokoagulační substance. Bývá přítomna endoteliální aktivace i systémová zánětlivá odpověď [7]. Aktivaci komplementové kaskády reguluje na počátku C1 inhibitor. Je hlavním inhibítor C1 esterázy, dokáže inhibovat koagulační faktory XIIa, XIa a inhibuje i plazmatický kalikrein (v kalikrein-kininovém systému vznikající bradykinin se podílí na děložní hypotonii) [8]. Benson popisoval pokles složek komplementu C3 a C4 konzumpcí při AFE v roce 2001 [9]. Tamura považoval C1 inhibitor za klíčový v patofyziologii AFE ve své práci z roku 2014 a nazval koncentrát C1 inhibitoru (dostupný jako lék na hereditární angioedém, v ČR preparáty Berinert®, Cinryze®) jedním ze slibných kandidátů na léčbu AFE [10]. Kam jsme se posunuli?

Sedm z deseti přehledových prací imunologickou problematiku neřeší, pouze Manica doporučuje k diagnostice C3, C4 složky komplementu, IL 8 a k terapii C1 inhibitor [11]. Dvě práce taktéž prosazují k terapii C1 inhibitor, Sultan imunomodulaci považuje za terapeutickou intervenci budoucnosti [12].

Ze 43 případů popsanych konkrétně v kazuistikách byla diagnostika C3, C4 a C1 INH provedena ve čtyřech případech, C3, C4 a IL-8 ve dvou případech. V součtu pouze ve 14 % proběhla diagnostika konzumpce složek komplementu. Ve dvou případech a také v některých case series byl stanovován IGFBP-1 (insulin-like growth factor binding protein-1, jehož koncentrace v plodové vodě je 150x vyšší než v mateřském séru) [8]. To lze považovat spíše za snahu o kvantifikaci influxu plodové vody, hodnota nevypovídá o intenzitě imunitní odpovědi matky.

K terapii AFE byl C1INH podán v jednom případě, a to v dávce 1 000 IU, autoři popisují efekt v řádu minut uterotonický, došlo ke stabilizaci oběhu a k návratu vědomí. Tato dávka je ekvivalentem 8 FFP, jedná se proto o rychlejší efekt i významné snížení objemové nálože [13].

Na velký pokrok v kauzální terapii AFE imunomodulací to tedy za 40 let znalosti role komplementu zatím nevypadá.

Tekutinový management

Základním pokynem u tekutinového managementu AFE je „vyhněte se excesivnímu přísunu tekutin“. Časná fáze je charakterizována pravostranným srdečním selháním při plicním vazospasmu, hrozí progresi dilatace pravé komory a sekundárně levostranné srdeční selhání. S touto představou je snadné ztotožnit se s přístupem opatrného podávání krystaloidů (maximálně 500 ml, započítat i aplikaci léků), preference inotropik, vazopresorů. Při koagulopatii je indikováno dle krevních ztrát podávání transfuzních přípravků a krevních derivátů, preference podání koncentráty fibrinogenu a koagulačních faktorů před plazmou koresponduje opět s myšlenkou minimalizace objemu podaných tekutin [3, 14].

Šest z deseti review doporučuje omezit tekutiny a preferovat vazopresory. V dostupných kazuistikách není tento postup zřejmý. Dvě kazuistiky (5 %) explicitně uvádějí cílenou tekutinovou terapii, z 25 kazuistik (58 %) vyplývá zjevný opak (např. podáno 6 l krystaloidů), 16 případů (37 %) je nejasných. Ani v jedné z publikovaných case series není tématu věnována pozornost.

Plicní hypertenze a pravostranné srdeční selhání

Anafylaktoidní odpověď na plodovou vodu v mateřské cirkulaci spouští uvolnění plicních vazokonstriktorů, což vede k ventilačně-perfuznímu nepochybnému, hypoxemii, desaturaci, plicní hypertenzi, přetížení pravé

komory až k pravostrannému srdečnímu selhání. Stav může velmi rychle progredovat v levostranné srdeční selhání s následnou srdeční zástavou. Vedle podpůrné terapie jako oxygenoterapie, ventilační podpora či vazopresory je ke zlepšení srdečního výdeje pravé komory indikována cílená farmakoterapie. Z deseti přehledových článků jeden obecně doporučuje inotropika a plicní vazodilatancia, 5x je doporučen konkrétně oxid dusnatý NO (5–40 ppm), 4x milrinon (0,25–0,75 µg/kg/min i. v.), 3x epoprostenol (10–50 ng/kg/min inhalačně nebo 1–2 ng/kg/min do CVK), 3x dobutamin (2,5–5 µg/kg/min i. v.), 3x sildenafil (20 mg p. o. či do NGS), 3x prostacykliny, 2x hydrocortison. Čínští autoři k SMFM guidelines doplňují papaverin (opiový alkaloid, spasmolytikum, není registrován v ČR). Je zdůrazňováno, že hypoxie, acidóza a hyperkapnie zvyšují plicní vaskulární rezistenci, proto je třeba se jim vyhnout [14].

Reálně v kazuistikách byl ke zvládnutí plicního vazospasmu podáván plicní vazodilatátor milrinon nejen i. v., ale aplikován i pomocí nebulizace. Inhalace milrinonu zmírněním plicní vazokonstrikce poskytla čas k přemostění k ECMO [15]. Celkem byl milrinon podán ve čtyřech případech (9 % kazuistik), inhalační oxid dusnatý NO taktéž ve čtyřech případech (9 %), dobutamin ve třech případech (7 %), hydrocortison byl zmíněn dvakrát, epoprostenol v jedné kazuistice, podání papaverinu bylo popsáno jednou. Ani jednou nebyl podán prostacyklin, žádné zkušenosti nejsou popsány ani se sildenafilem. K diagnostice je vhodné využít echokardiografii, v kazuistikách je zmíněna ve 40 %.

S ohledem na dostupnost plicních vazodilancií stojí za zmínku, že sildenafil je v České republice dostupný i v i. v. formě (Revatio® inj.), dávka ekvivalentní doporučeným 20 mg p. o. je 10 mg i. v., aplikuje se jako bolus, přípravek není nutno ředit, nemusí být uchováván v chladu.

DIC s dominující hyperfibrinolýzou

Diseminovaná intravaskulární koagulace je u AFE specifická působením různých složek plodové vody nefyziologicky náhle přítomných v krvi matky. Aktivace komplementu vede k aktivaci faktoru XII a XI, tedy vnitřní koagulační kaskády. Tkáňový faktor obsažený v plodové vodě aktivuje vnější koagulační kaskádu. Vstup tkáňového tromboplastinu do krevního řečiště matky vede k excesivní konverzi fibrinogenu na fibrin a k tvorbě mikrotrombů. Aktivací plazminogenu vzniká hlavní fibrinolytický enzym plazmin, což vede k nadměrné fibrinolýze. Elastáza granulocytů při současné zánětlivé reakci navíc přímo rozkládá fibrinogen, čímž přispívá k rapidnímu poklesu jeho hladiny [16]. Disproporčně nízké hladiny fibrinogenu a faktoru V, velmi vysoké hladiny D dimerů jsou typické pro DIC při AFE. Je nutno pamatovat na včasné podání kyseliny tranexamové, transfuzní protokol včetně včasného podání dostatečných dávek fibrinogenu [17].

Padesát procent přehledových prací doporučuje podání kyseliny tranexamové. Je doporučeno podání dávky 1 g i. v. s možností zopakovat dávku 1 g po 30 minutách, pokračuje-li krvácení [4]. Podání kyseliny tranexamové bylo zmíněno v popisu terapie u 23 % sledovaných kazuistik, z toho v polovině případů v dávce 1 g, v polovině v dávce 2 g. Fibrinogen (či při jeho nedostupnosti kryoprecipitát) by měl být v rámci masivního transfuzního protokolu preferován před FFP (fresh frozen plasma) za účelem redukce objemového přetížení tekutinami. Vhodná je cílená terapie dle viskoelastických metod. V italské metaanalýze však léčba koagulopatie nebyla shledána jako stěžejní [18]. Preemptivní strategií pro včasné

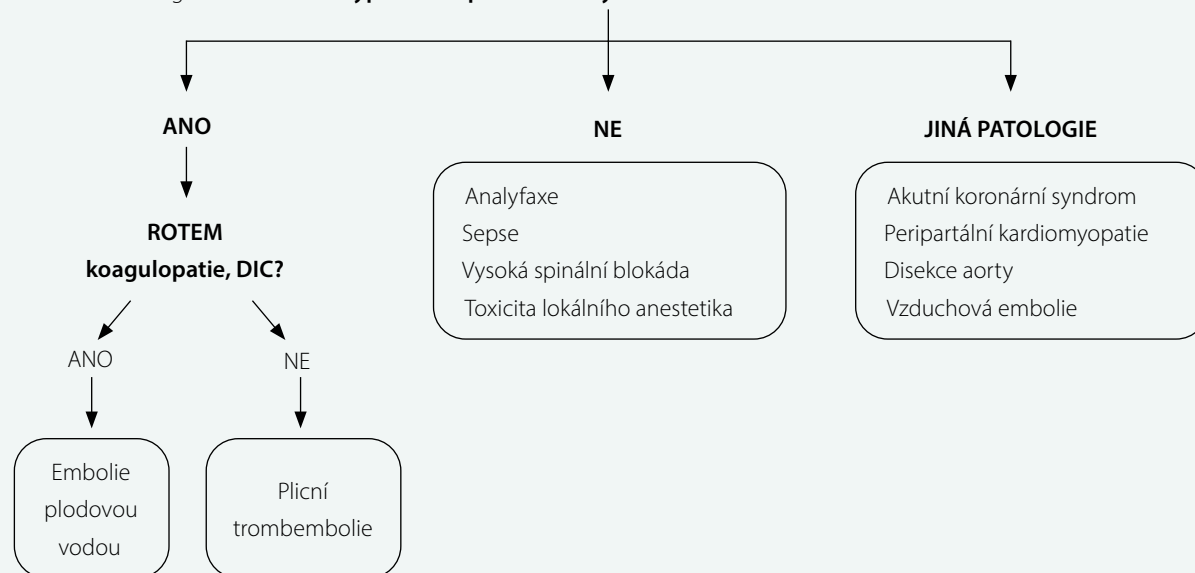
Schéma 3. Kardiorepirační kolaps rodičky

Časté příčiny:

- syndrom aortokavální komprese, řešením je změna polohy na levý bok
- masivní krvácení, řešením je management dle mezioborového konsenzu PŽOK

POCUS

- porodník vyloučí abrupci placenty, rupturu dělohy, event. rupturu jater
- echokardiografie: **dilatace a hypokineze pravé komory?**



Vysvětlivky: PŽOK – peripartální život ohrožující krvácení

stanovení koagulopatie při AFE je H/F ratio – poměr hemoglobinu k fibrinogenu větší než 100 značí konzumpční koagulopatii, vyžaduje okamžitou náhradu koagulačních faktorů. H/F pod 100, ale zároveň fibrinogen nižší než 1,5 g/l – jedná se o kombinaci diluční a konzumpční koagulopatie, taktéž je žádoucí promptní náhrada fibrinogenu, kryoprecipitátu či FFP. D-dimery vyšší než 40 µg/ml značí hyperfibrinolýzu, je indikována kyselina tranexamová [19]. Podobným ukazatelem jako H/F je poměr B/F – krevní ztráta na začátku příhody (Blood loss)/Fibrinogen. Oba navrhované ukazatele upozorňují na to, že při AFE je první hodnota fibrinogenu velmi nízká neúměrně doposud malé krevní ztrátě. Za cut-off hodnotu fibrinogenu pro diagnózu AFE považuje Matsunaga 1,32 g/l [16]. V jedné z kazuistik včasné trombelastometrické vyšetření (ROTEM) během KPR vyloučilo jako příčinu plicní embolii, bylo upuštěno od trombolýzy [20]. Jindy při diagnostických rozpácích byla v kazuistice altepláza podána, následovala progresse DIC [21].

VA ECMO

Osm z deseti přehledových prací doporučuje zvážit VA ECMO – venoarteriální extrakorporální membránovou oxygenaci. ECMO podpora by měla být zvažována, přetrvává-li těžká hemodynamická nestabilita, dysfunkce pravé či levé komory refrakterní k veškeré dostupné léčbě, hodnoceny jsou dávky inotropik a vazopresorů, vzestup laktátu, hodnoty srdečního indexu a další. Cílem je překlenutí k zotavení. Zvláštní kapitolou je pak možnost zavedení ECMO u srdeční zástavy, nazývané též ECPR – extrakorporální kardiopulmonální resuscitace. Podmínky jako spatřená zástava a neprodlené zahájení KPR, defibrilovatelný vstupní rytmus, nepřítomnost neléčitelného onemocnění bývají často splněny. Logistika aktivace ECMO týmu, organizace v urgentní situaci, dostupnost veškerého vybavení, zajištění vhodných

podmínek ke kanylaci i spouštění systému za kontinuálně běžící terapie základního onemocnění včetně terapie koagulopatie i řešení porodnických komplikací se jeví jako extrémně náročná výzva. Přesto popis úspěšného využití VA ECMO (bez heparinu po dobu trvání DIC) je v posledních letech častější – 13 kazuistik, tedy celých 30 % z kazuistik AFE publikovaných ve sledovaných letech. Autoři popisují nutnost chirurgických revizí pro krvácení, nicméně všechny pacientky z uvedených kazuistik přežily. Zůstává nám samozřejmě utajeno, kolik méně úspěšných případů publikováno nebylo. Mezi nejčastější komplikace ECMO podpory patří vedle krvácení (z okolí cévních vstupů, do GIT, gynekologického krvácení, intrakraniálního krvácení) také ischemie dolní končetiny způsobená obstrukcí femorální tepny outflow kanylou, trombóza okruhu ECMO, hypoxie mozku, distenze levé komory [22].

Francouzská série případů autorky Sarah A. James popisuje využití VA ECMO u deseti pacientek s AFE, výskyt nežádoucích účinků souvisejících s ECMO byl 50 % (tamponáda perikardu, intrakraniální hemorhagie, akutní ischemie dolní končetiny), mortalita zde byla 30 %. Doba trvání ECMO podpory byla jeden až šest dní. Takzvaná anticoagulation-free strategy po dobu krvácení nebo DIC byla prováděna analogicky jako u traumatu či refrakterní plicní embolie po trombolýze. Přežití pacientek s těžkým průběhem AFE na VA-ECMO bylo tedy 70 %, avšak výsledky srovnání dlouhodobé kvality života HRQL (health-related quality of life) nevycházejí příznivě v porovnání s obdobnou skupinou přeživších ECMO po septickém šoku či ARDS a je doporučeno zaměřit pozornost na rehabilitační programy [23]. Jako ECPella je nazývána kombinace VA-ECMO a Impella CP, bylo publikováno úspěšné využití u pacientky se srdeční zástavou pro AFE, ROSC po 4 minutách, se vstupní EF LK 7 % [24].

Porodnické postupy

Základní ABCD přístup, kde D značí Defibrillation, Drugs, Delivery. Manuální odsunutí dělohy doleva nebo náklon na levobok 15–30 stupňů.

Resuscitační hysterotomie: Termín nahrazuje pojem perimortální císařský řez, aby lépe odrážel potenciální benefit procedury pro matku zlepšením hemodynamiky po vybavení plodu. Měl by být zahájen po 4 minutách od vzniku srdeční zástavy při neúspěšné KPR a nehmátném pulsu, z důvodu úspory času přímo na místě, kde probíhá resuscitace. Přesun na operační sál lze zvážit pouze, pokud může proběhnout do jedné maximálně dvou minut, dezinfekce politím operačního pole, cílem je vybavení plodu do 5 minut od vzniku zástavy [3].

Porodnické postupy k zástavě krvácení: je nutno předvídat děložní hypotonii a pamatovat na uterotonika (karbetocin 100 µg i. v. po vybavení plodu, podání dalších uterotonic dle ordinace porodníka), je využíván Bakriho balonkový katétr, embolizace aa. uterinae (v našem přehledu kazuistik v 11 %), často bývá nutná hysterektomie (zde ve 33 % případů).

Kontroverzní postupy a protokoly

AOK protokol: atropin, ondansetron and ketorolac protocol, podpůrná terapie k doplnění tradičních postupů. Principy: atropin 1 mg i. v. – vagolytický efekt, ondansetron 8 mg i. v. 5-HT₃ antagonist – antiserotoninový efekt (měl by zabránit plicní vazokonstrikci a tím zmírnit plicní hypertenzi) a ketorolac 30 mg i. v. – inhibitor cyklooxygenasy – antitromboxanový efekt k prevenci koagulopatie [25]. Long referuje dočasné zlepšení po AOK léčbě [21].

Lipidová resuscitace: při nejistotě, zda srdeční zástava nebyla způsobena toxicitou lokálního anestetika, je namísto podat 20% lipidovou emulzi (iniciální bolus 1,5 ml/kg následovaný infuzí 0,25 ml/kg/min) [11]. Kazuistika uvádí návrat spontánní cirkulace do 90 s od podání vstupního bolusu a přisuzuje lipidové emulzi i pozitivně inotropní a lusitropní efekt. Navíc v emulzi obsažená kyselina gama-linolenová coby prekursor prostacyklinu je považována za plicní vazodilatátor [26].

Cell salvage: kazuistika popisuje úspěšné použití metody rekuperace při řešení lacerace jater způsobené KPR při embolii plodovou vodou. Intraoperační cell salvage nezhoršila stav pacientky, nebyly zaznamenány nežádoucí účinky. Bezpečnost využití při diagnóze AFE však dosud nebyla potvrzena [27].

Faktor VIIa: přehledové články se v doporučeních neshodují. 4 práce jej zmiňují jako ultimum refugium, cave excesivní trombózy, jedna práce jej nedoporučuje pro horší outcome, vyšší mortalitu. V kazuistikách byl podán 3x (to je 7 % sledovaných kazuistik, pacientky přežily), v jedné sérii případů byl podán 21 procentům pacientek. Terapie rFVIIa již není off-label, je indikována i k léčbě závažného poporodního krvácení a je otázkou, jak se promítne do léčby koagulopatie při AFE.

Diskuze

Diagnostika embolie plodovou vodou není předmětem této práce, přesto s managementem úzce souvisí. Včasná diagnóza je nezbytným předpokladem k zahájení terapie. Obrat „diagnostika per exclusionem“ evokuje zdoluhavost, vyloučení jiných vysoce pravděpodobných příčin musí pro-

běhnout co možná nejrychleji. Myšlenková mapa inspirovaná pracemi Angelly N. Phillips [28] a Stevena L. Clarka [1] je zobrazena na schématu 3.

Jasně doporučení pro řešení diagnózy embolie plodovou vodou není možné v současné době nabídnout, nejasností je příliš mnoho. Namátkou: jak bezpečné jsou opakované dávky či kombinace uterotonic s jejich nežádoucími účinky? U oxytocinu i strukturně blízkého karbetocinu jsou známy negativní účinky na kardiovaskulární systém, které je možno zmírnit pomalou i. v. aplikací uterotonika, přičemž výhodou karbetocinu je delší efekt ve srovnání s oxytocinem (60 versus 16 minut) [29, 30]. Při AFE je děložní hypotonie způsobena bradykininem a prozánětlivými mediátory aktivovanými plodovou vodou vedoucími k edému myometria [8, 31, 32]. v kombinaci s hypoperfuzí dělohy při šokovém stavu. Zde se podání C1 inhibitoru jako uterotonika druhé linie jeví logické. Avšak v jakém dávkování [13]? Nebo otázka: je racionální sáhnout po epoprostenolu jako účinném plicním vazodilatans, když se jedná o silné antiagregans a mezi kontraindikace patří městnavé srdeční selhání? Přešlo-li pravostranné srdeční selhání do druhé fáze levostranného srdečního selhání, podání plicního vazodilatans již neriskujeme. Rychle se měnící klinický obraz příhody znesnadňuje univerzálně platná doporučení. Doporučený postup nenabízí ani Česká gynekologická a porodnická společnost. Je na čtenáři, aby si z doposud známých informací, z vlastních zkušeností i z terapeutických možností dostupných na domovském pracovišti utvořil vlastní názor a s kolegy promyslel strategii. Na pracovišti autorů je naplánován a při simulacích trénován iniciální management embolie plodovou vodou takto:

1. Porodní asistentka/porodník: přivolat pomoc – resuscitační tým (strukturovaný telefonát), podat pacientce 100% O₂, napojit na monitor, monitorovat TK, f, SpO₂, zajistit i. v. vstup, základní odběry, sledovat stav rodičky i plodu, komunikovat s partnerem rodičky. Dle situace volat i neonatolog, staršího gynekologa, instrumentářku, sanitáře.
 2. Anesteziolog: získat informace o dosavadním průběhu, ABCD postup, D zahrnuje Defibrillation (mít připraven defibrilátor k okamžitému použití), Drugs (přehodnotit potřebu podávaných léků, cave tachyarytmie při tokolyze) i Delivery – ve spolupráci s porodníkem zvážit načasování SC. Rychlá diferenciální diagnostika: anamnéza, klinický stav, POCUS (point of care ultrasound), Astrup, ROTEM (rotační trombelastometrie). Při AFE jako nejpravděpodobnější zpomalit infuzi krystaloidu, zvážit podání medikace:
- Vazopresor – noradrenalin i. v. kont. 2 amp/20 ml G 5%, cílem MAP nad 65 mmHg
 - Inotropikum – dobutamin i. v. kont. 3–6 ml/hod. pro 100 kg pacientku
 - Antifibrinolytikum – kyselina tranexamová 1 g i. v. = 2x 500 mg pomalu i. v.
 - Fibrinogen vstupně 4–6 g i. v. při FIBTEM A5 pod 12 mm
 - ERD, Octaplas LG®, trombocytový koncentrát – dle krevních ztrát
 - Uterotonikum – karbetocin 100 µg = 1 amp i. v. po vybavení plodu, očekávat děložní atonii, další uterotonika dle ordinace porodníka
 - C1 inhibitor 1 000 IU = 2x 500 IU po rekonstituci s rozpouštědlem pomalu i. v.
 - Plicní vazodilatans – sildenafil inj. 10 mg = 1 amp pomalu i. v.

Tab.1. Soupis studovaných publikací z let 2016-2023

Autor, rok, DOI	Kazuistika	Clark	O1: imunol. dg: C3,C4, aktivita C1 inh, IL-8, terapie	O2: omez. tekutiny	O3: plicní vasodilatace, využití ECHO	O4: terapie DIC: kys. tranex./ RBC/ FFP/PLT/kryoprecipitát nebo fibrinogen	O5: VA ECMO	O6: další postupy
Kinishi 2019 DOI: 10.1186/s40981-019-0296-0	A	A	A C3 64 mg/dl, C4 10 mg/dl, akt. C1 inh 27 %, terapie N	N	N, echo N	?/36/36/60/8	N	
Ge 2021 DOI: 10.1097/MD.00000000000027896	A	A	N	N	hydrocortison 200 mg, papaverin 90 mg, echo A	?/42/3000ml/20/50 U kryoprecipitát	A	
Parfit 2019 DOI: 10.1016/j.jogrn.2019.04.272	A	A	N	nejasně	nejasně	nejasně	N	AOK protokol – pouze Atropin a Ondansetron
Lao 2022 DOI: 10.1016/j.bpo-bgyn.2022.06.004	N			A	dobutamin, milrinon, NO, prostacyklin, sildenafil	kys.tranex., 1 : 1 : 1, fibrinogen d.p.	A	fVila posled. šance (cave excesiv. trombózy)
Nawaz a Buksh 2018 DOI: 10.29271/jcpsp.2018.06.5107	A	A	N	N	N		N	
Sundin a Mazac – 2017 DOI: 10.1097/NMC.0000000000000292	A	N	N	N	N	N/11/3/4/20U kryoprecipitát	N	
Heřman 2022 DOI: 10.48095/cccg2022261	A 2x	A	dopor. dg C3, C4, v kazuistikách dg N, terapie N	N	hydrocortison až 2 g/24 hod, echo A	I: TXA 1g, 2/0/0/8 g fibr; II: TXA 2 g/31/27/8/24 g fibr/4200 IU Prothromplex	N	v kazuistice II fVila 10 mg i. v., HYE, dalších 10 mg
Panda 2022 DOI: 10.7759/cureus.24490	A, UPT 1. trimestr	A	N	N	N, echo N	?/13/A/N/N	N	
Kristensen 2016 DOI: 10.21767/2471-9803.100016	A	A	N	nejasně	milrinon, echo A	A/12/12/3/6 U kryoprecipitát	N, ale IABP ano	fVila podán, HYE, reoperace
Tay 2020 DOI: 10.1177/2010105820929723	A	A	N	N	N, echo A	?/19/12/3/20 U kryoprecipitát	N	2 dávky fVila, embolizace aa.iliacae int.
Manica 2020 DOI: 10.4323/rjlm.2020.242	N, + checklist	A	C3, C4, IL 8, k terapii C1 inhibitor	A	iloprost, hydrocortison, NO, sildenafil, epoprostenol	TXA 1 g, masiv.transf.protokol při krvácení 1 : 1 : 1, kryopr. nebo fibrinogen	zvážit nebo IABP	plasmaferéza není dopor.fVila – vyšší mortalita
James 2022 DOI: 10.1186/s13054-022-03969-3	case series 10x	A	N, pouze IGFBP-1	nejasně		průměrně ?/13/13/5/8g fibrinogen	A 10x +-IABP	
Baxter 2020 DOI: 10.1213/XAA.0000000000001342	A	A	N	nejasně	milrinon 1 mg/ml FR, 5 mg do ET kanyly, 5mg nebulizace	TXA 1 g/7/8/4/2 U kryoprecipitát	A	
Herman 2018	A	A	N	nejasně	epoprostenol inh., dobutamin	?/22/20/7/10 kryopr.	N	

Autor, rok, DOI	Kazuistika	Clark	O1: imunol. dg: C3,C4, aktivita C1 inh, IL-8, terapie	O2: omez. tekutiny	O3: plicní vasodilatace, využití ECHO	O4: terapie DIC: kys. tranex. /RBC/ FFP/PLT/kryoprecipitát nebo fibrinogen	O5: VA ECMO	O6: další postupy
Liao a Luo 2016 DOI: 10.7860/JC-DR/2016/21720.8615	A 2x	N	N	N		I: 7/14/12/12/17 kryopr. II: 7/24/18/7/20U kryopr. +23 plná krev	N	
Golzarian 2020 DOI: 10.1007/s00404-020-05466-w	A	A	N	nejasné	N, echo A		A ECPella	
Drukker 2017 DOI: 10.1159/000446983	A, amniocentéza 2. trim.	A	N	nejasné		FFP, kryoprecipitát frakcionované pro trombofiliu pac.	N	
Pacheco 2019 DOI: 10.1016/j.ajog.2016.03.012	N		N	A	NO, prostacyklin, dobutamin, milrinon. echo A	kys. tranex, 1 : 1 : 1	A	nepodávat rutinně steroidy F VIIa poslední možnost
Pacheco 2016 DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.036	N		N	A	inotropika, plicní vazodilatancia, ředit dle echo	"hemostatická resuscitace" 1 : 1 : 1, d. p. kryoprecipitát	A zvažít	
Sultan 2016 DOI: 10.1097/ACO.0000000000000328	N		k terapii C1 inhibitor – imunomodulace vhodná	nejasné		antifibrinolytika, FFP, kryoprecipitát/ fibrinogen		f VIIa rutinně nepoužívat, může zvýšit mortalitu
Cabrita Caeiro 2017 DOI: 10.1055/s-0037-1601428	A	A	N	N	N	7/10/9/2/14 U kryopr./2 g fibrinogen	N	
Skolnik 2019 DOI: 10.1080/14767058.2017.1404024	20x kohortová multicentr.	A			echo v 60 %		A u 20%	
Zaami 2017 DOI: 10.7417/CT.2017.2010	N		N	N	NO, epoprostenol, milrinon, echo		A, IABP, RVAD	f VIIa poslední možnost
Long 2022 DOI: 10.31486/toj.21.0107	A	A	N	N	milrinon, NO inh., echo A	TXA 2 g/16/10/3/10	N	AOK protokol – Atropin, Ondansteron, Ketorolac
Li 2022 DOI: 10.1186/s12884-022-04572-8	A	A	N	nejasné	N	1 g/30/3250ml/5/31 U kryopr/10 g fibr/2,9 l cell saver/800 U Prothromplex	N	cell salvage – měla by odstranit tkáňový faktor apod.
Crissman 2020 DOI: 10.1186/s12884-019-2680-1	A, induk.abort g. h. 22	N	N	A	N	2 g/2/4/4/3 U kryopr./4 g fibrinogen	N	
Hasegawa 2016, DOI: 10.1111/jog.13142	A 3x	N	2x dg: C3 66 a 93,C4 15 a 21, IL-8 21 a 39 pg/ml, trp N	N	N	I: 46/60/60 II: 22/44/30 III: 38/74/50	N	
Oda 2020 DOI: 10.1097/CCM.0000000000000465	case series 16x	A 6x, N 10x				H/F ratio nad 100		

Autor, rok, DOI	Kazuistika	Clark	O1: imunol. dg: C3,C4, aktivita C1 inh, IL-8, terapie	O2: omez. tekutiny	O3: plicní vasodilatace, využití ECHO	O4: terapie DIC: kys.tranex./RBC/ FFP/PLT/kryoprecipitát nebo fibrinogen	O5: VA ECMO	O6: další postupy
Gara 2021 DOI: 10.11604/pa-mj.2021.38.325.23434	A	N	N	nejasné	N, echo A	2 g TXA/7/10/7/4g fibrinogen	N	
Ishikawa 2020 DOI: 10.2152/jmi.67.207	A	A	C3 111 mg/dl, C4 11 mg/dl, aktivita C1INH sníž.25 %	N	N, nebyla zjištěna plicní hypertenze, echo A	7/18/18/10/12 U kryopr.	N	
Tanaka 2016 DOI: 10.1111/trf.13856	N 54x			N		FFP: RBC, poměr 1 nebo vyšší – spojeno s lepším přežitím		
Fudaba 2022 DOI: 10.1007/s11239-020-02237-x	A	A	N	N	N	7/38/14/20/5 U kryopr.	N	
Chiao a Sheeran 2020 DOI: 10.1213/XAA.0000000000001349	A	A		nejasné			A	
Viau-Lapointe 2019 DOI: 10.1097/AOG.00000000000003513	A	A		nejasné			A	
Matsunaga 2021 DOI: 10.1038/s41598-021-87685-y	case series 9x	A 3x, N 6x	diagnostika vhodná			rychlá „hemostatická resuscitace“		
Fitzpatrick 2016 DOI: 10.1111/1471-0528.13300	case series 120x	A	N	nejasné	nejasné	37 % neobdrželo nic, TXA i fibrinogen minimálně, spíše kryoprecip., FFP, PLT	N	fVla podán 21 % pacientek
Zhou 2017 DOI: 10.12891/ceog3935.2017	A	A	N	nejasné	nejasné	malá dávka heparinu k zabránění progresu DIC	N	Cave sepsu při mikrobiální kontaminaci plodové vody
Feng a Yang 2020 DOI: 10.1097/CM9.00000000000000886	N	N	N	A	SMFM guidelines, HCT + papaverin		A, IABP ano	včas velké dávky glukokortikoidů – čínský konsenzus
Indraccolo 2017 DOI: 10.12891/ceog4013.2017	N 177x metaanalýza	N	k terapii doporučen C1 inhibitor	N		léčba koagulopatie nebyla shledána jako s těžší	A, IABP ano	
Lynch 2017 DOI: 10.1213/XAA.00000000000000427	A	A	N	N	Intralipid, transesophag, echo A	7/14/9/1/2U kryoprecipitát	N	lipidová resuscitace – do 90 s ROSC, dif dg toxicita LA
Bonnet 2018 DOI: 10.1213/ANE.00000000000002511	case series 36x	N	N, pouze GFBBP-1	N	nejasné	medián 10 RBC, 11FFP, neupřesněn fibrinogen, fVla	A	
Asaka 2018 DOI: 10.1111/jog.13717	A	N	C3 56 mg/dl, C4 4mg/dl, C1inh 36 %, k terapii C1 inh	N	N	7/2/2/0/10 U kryoprecipitát	N	
Barakat 2022 DOI: 10.7759/cureus.22475	A	A	N	N	echo A	2 g TXA/6/4/6/10g fibrinogen, kryoprecipitát – dle ROTEM	N	

Autor, rok, DOI	Kazuistika	Clark	O1: imunol. dg: C3,C4, aktivita C1 inh, IL-8, terapie	O2: omez. tekutiny	O3: plícní vasodilatace, využití ECHO	O4: terapie DIC: kys.tranex./RBC/ FFP/PLT/kryoprecipitát nebo fibrinogen	O5: VA ECMO	O6: další postupy
Fitzpatrick 2019 DOI: 10.1371/journal.pmed.1002962	observační 218x	N	N	N	N	TXA 1–2 g, PLT, fibrinogen	N	
Loughran 2019 DOI: 10.1016/j.ijoa.2018.09.001	A	A	N	A	nejasně	7/6/12/0/14 g fibrinogen – cílená terapie dle ROTEM	N	
Pujolle 2019 DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2019.02.005	A	A	N, pouze GFBBP-1	N	N	1 g TXA/0/0/0/3 g fibrinogen – dle ROTEM	N	
Combs 2021 DOI: 10.1016/j.ajog.2021.01.001	N + checklist	A	N	A	NA, dobu, milrinon, NO, epoprostenol inh/iv, sildenafil, echo A	TXA 1 g, 1 : 1 : 1, kryoprecipitát preferovat před FFP, trombelastometrie	A	
Wu 2022 DOI: 10.1186/s40001-021-00628-1	A	N	N	nejasně	echo A	7/24/2 200ml/7/10 U kryoprecipitát, 6 g fibrinogen	A	po 1 hod KPR přímá srd masáž, efekt do 5 min.
Jia 2021 DOI: 10.1002/ijgo.13741	A	A	N	nejasně	nejasně	7/16/6/0/5 U kryoprecipitát, 2 g fibrinogen	A bez heparinu	přímá srd. masáž pro BMI 35
Seong 2018 DOI: 10.21037/jtd.2018.03.06	A	A	N	nejasně	echo A	7/11/7/2/21 U kryoprecipitát	A bez heparinu	
Wise 2016 DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.06.021	A	N	N	N	NO, echo A	7/6/7/6/1 U kryopr. + 0.8 l z cell saveru	A	cell salvage
Kim 2020 DOI: 10.1177/0300060520903640	A	A	N	nejasně	dopamin, dobutamin, NA, vasopresin, nitráty, echo A	7/17/15/20/0	A	
Wu 2020 DOI: 10.1097/MD.00000000000018951	A	A	N	N	nejasně	masivní transfuze, množství nespecifikováno	N	plazmaferéza. obavy z HIT, rivaroxaban od 7. dne
Phillips 2022 DOI: 10.1515/crpm-2022-0009	A	A	N	N	echo A	7/8/2/4/5 U kryopr., dg i cílená terapie dle ROTEM	A bez heparinu	
Adachi 2021 DOI: 10.1111/jog.14880	A	A	aktivita C1 inh 32 %, terapie N	nejasně	dobutamin, NA, echo A, 2. den NO, milrinon	7/96/142/130/9 g fibrinogen – za týden léčby	A bez heparinu	
Depondt 2019 DOI: 10.1213/XAA.0000000000000995	A	N	N, pouze GFBBP-1	N	echo A	TXA 2 g/7/7/0/4,5 g fibrinogen	A	

Ultimum refugium při nemožnosti zvládnout krvácení masivním hrazením krevních komponent, dalšími uterotoniky ani chirurgickými intervencemi – rekombinantní aktivovaný faktor VII v dávce 90 µg/kg pomalu i. v., tedy 9 mg pro 100kg pacientku.

3. Kdokoli z přítomných zdravotníků v případě srdeční zástavy: rozpoznat zástavu a neprodleně zahájit KPR kompresemi hrudníku, hlasitě oznámit čas zahájení KPR, zajistit manuální odsun dělohy doleva, a 2 minuty kontrola rytmu, defibrilace při defibrilovatelném rytmu (je vhodné odstranit ST analyzátor fetálního EKG), komunikovat s porodníkem, plánovat zahájení perimortálního císařského řezu po 4 minutách neúspěšné KPR. Je-li to prostorově možné, neztrácet čas transportem, sekce přímo na místě resuscitace. Bezprostředně před zahájením sekce ověřit, zda nelze dokončit porod vaginální cestou (per forcipem či vakuumextrakcí), KPR s minimalizací přerušení i peroperačně, po vybavení plodu uterotonika, ATB, event. analgosedace. Medikace při KPR (adrenalin, amiodaron) standardně, po ROSC běžná porresuscitační péče plus navíc dále řešit děložní hypotonii, DIC, pátrat po jiných příčinách stavu. Debriefing.

Závěr

Kauzální terapie embolie plodovou vodou imunomodulací, přestože by dávala smysl, zůstává doposud raritní. Do kazuistik posledních sedmi let se zatím příliš nepromítla doporučená zdrženlivost při volumoterapii krystaloidy. K terapii pravostranného srdečního selhání je vhodné podat nejen inotropika, ale zvážit i podání plicních vazodilatací. Přestože krevní ztráta nemusí být zpočátku velká, je nezbytné pamatovat na rozvoj již skrytě běžící DIC. Bedside trombelastometrií lze sledovat plicní trombembolii méně pravděpodobnou v rámci diferenciální diagnostiky, poté podat kyselinu tranexamovou a včas hradit velké ztráty fibrinogenu. Využití ECMO podpory je na vzestupu i v terapii porodnických život ohrožujících stavů, embolii plodovou vodou nevylučuje. Z kontroverzních postupů lze vypíchnout, že ondasetron ani podání lipidů – zvláště je-li ve hře možnost toxicity lokálního anestetika – patrně neublíží a snad i může napomoci plicní vazodilataci. Je ideální promyslet strategii léčby embolie plodovou vodou předem, dříve než daná situace nastane. Je vhodné zvážit, jaké medikamenty, jimiž porodní sál standardně nedisponuje, by bylo možné na konkrétním pracovišti použít, shrnout si je do podoby jednoduchého checklistu. Cílem je poskytnutí včasné a optimální péče i ve vzácných situacích.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** PK 60 %, ŠP 20 %, SD 20 %. **Financování:** Podpořeno grantem SV Lékařské fakulty Masarykovy univerzity: MUNI/A/1595/2023; MUNI/A/1551/2023 a Fakultní nemocnicí Brno, grantem MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705). **Poděkování:** N. **Registrace:** N. **Projednání etickou komisí:** N.

LITERATURA

1. Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, Smiley RM, Bracey AW, et al. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct;215(4):408-12. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.037. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27372270; PMCID: PMC5072279.
2. Ponzio-Klijanienko A, Vincent-Rohfritsch A, Girault A, Le Ray C, Goffinet F, Bonnet MP. Evaluation of the 4 diagnosis criteria proposed by the SMFM and the AFE foundation for amniotic fluid embolism in a monocentric population. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Nov;49(9):101821. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101821. Epub 2020 May 28. PMID: 32474192.
3. Combs CA, Montgomery DM, Toner LE. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Checklist for initial management of amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):B29-32. doi: 10.1016/j.ajog.2021.01.001.
4. Fitzpatrick KE, van den Akker T, Bloemenkamp KWM, Deneux-Tharaux C, Kristufkova A, Li Z, et al. Risk factors, management, and outcomes of amniotic fluid embolism: A multi-country, population-based cohort and nested case-control study. *PLoS Med.* 2019 Nov 12;16(11):e1002962. doi: 10.1371/journal.pmed.1002962. PMID: 31714909; PMCID: PMC6850527.
5. Hammerschmidt D, Ogburn P, Williams J. Amniotic Fluid Activates Complement – a Role in Amniotic-Fluid Embolism Syndrome. *J Lab Clin Med.* 1984;104(6):901-7.
6. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):445.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2009.04.052.
7. Rath WH, Hofer S, Sinicina I. Amniotic Fluid Embolism: an Interdisciplinary Challenge Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Dtsch ARZTEBLATT Int.* 2014;111(8). doi: 10.3238/arztebl.2014.0126.
8. Busardo FP, Frati P, Zaami S, Fineschi V. Amniotic Fluid Embolism Pathophysiology Suggests the New Diagnostic Armamentarium: beta-Trypsin and Complement Fractions C3-C4 Are the Indispensable Working Tools. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6557-70. doi: 10.3390/ijms16036557.
9. Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, Oi H, Greenberger PA, Terao T. Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol.* 2001 Apr;97(4):510-4. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01213-8. PMID: 11275019.
10. Tamura N, Kimura S, Farhana M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, et al. C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Crit Care Med.* 2014 Jun;42(6):1392-6. doi: 10.1097/CCM.0000000000000217. PMID: 24561565.
11. Manica SV, Botezatu R, Gica N, Ciobanu A, Veduta A, Peltecu, et al. Amniotic Fluid Embolism or Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy? A Narrative Update. *Romanian J Leg Med.* 2020;28(3):242-52. doi: 10.4323/rjlm.2020.242.
12. Sultan P, Seligman K, Carvalho B. Amniotic fluid embolism: update and review. *Curr Opin Anesthesiol.* 2016;29(3):288-96. doi: 10.1097/ACO.0000000000000328.
13. Akasaka M, Osato K, Sakamoto M, Kihira T, Ikeda T, Yamawaki T. Practical use of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Oct;44(10):1995-1998. doi: 10.1111/jog.13717. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29974607.
14. Pacheco LD, Saade G, Hankins GDV, Clark SL. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):B16-24. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.012.
15. Baxter FJ, Whippley A. Amniotic Fluid Embolism Treated With Inhaled Milrinone: A Case Report. *Pract.* 2020;14(13):e01342. doi: 10.1213/XAA.0000000000001342.
16. Matsunaga S, Masuko H, Takai Y, Kanayama N, Seki H. Fibrinogen may aid in the early differentiation between amniotic fluid embolism and postpartum haemorrhage: a retrospective chart review. *Sci Rep.* 2021;11(1):8379. doi: 10.1038/s41598-021-87685-y.
17. Schroeder L, Hellmund A, Gembruch U, Merz WM. Amniotic fluid embolism-associated coagulopathy: a single-center observational study. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(4):923-9. doi: 10.1007/s00404-020-05466-w.
18. Indraccolo U, Ventrone R, Scutiero G, Greco P, Indraccolo SR. Interventions for treating amniotic fluid embolism: a systematic review with meta-analysis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2017;44(5):666-77. doi: 10.12891/ceog4013.2017.
19. Oda T, Tamura N, Ide R, Itoh T, Horikoshi Y, Matsumoto M, et al. Consumptive Coagulopathy Involving Amniotic Fluid Embolism: The Importance of Earlier Assessments for Interventions in Critical Care. *Crit Care Med.* 2020 Dec;48(12):e1251-e1259. doi: 10.1097/CCM.0000000000004665. PMID: 33031152; PMCID: PMC7673639.
20. Loughran JA, Kitchen TL, Sindhakar S, Ashraf M, Awad M, Kealaher EJ. Rotational thromboelastometry (ROTEM®)-guided diagnosis and management of amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth.* 2019 May;38:127-130. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.09.001. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30279053.
21. Long M, Martin J, Biggio J. Atropine, Ondansetron, and Ketorolac: Supplemental Management of Amniotic Fluid Embolism. *Ochsner J.* 2022 Fall;22(3):253-257. doi: 10.31486/otj.21.0107. PMID: 36189093; PMCID: PMC9477128.
22. Ošťádal P, Bělohávek J, Balík M, Říha H. ECMO Extrakorporální membránová oxigenace. Druhé aktualizované. Praha: Maxdorf; 2018.
23. Aissi James S, Klein T, Lebreton G, Nizard J, Chommeloux J, Bréchet N, et al. Amniotic fluid embolism rescued by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2022 Apr 7;26(1):96. doi: 10.1186/s13054-022-03969-3. PMID: 35392980; PMCID: PMC8988404.
24. Golzarian H, Mariam A, Shah SR, Pasley BA, Haq SH, Edgerton AR, et al. Amniotic fluid embolism-induced cardiopulmonary collapse successfully treated with combination VA-

-ECMO and Impella CP. ESC Heart Fail. 2023 Apr;10(2):1440-1444. doi: 10.1002/ehf2.14254. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36480170; PMCID: PMC10053152.

25. Parfitt S, Roth CK. A Novel Approach to Amniotic Fluid Embolism Treatment Through Use of the Atropine, Ondansetron, and Ketorolac Protocol. Jognn-J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2019;48(3):S164-5. Doi: 10.1016/j.jogn.2019.04.272.

26. Lynch W, McAllister RK, Lay JF, Culp WC. Lipid Emulsion Rescue of Amniotic Fluid Embolism-Induced Cardiac Arrest: A Case Report. Case Rep. 2017;8(3):64-6. Doi: 10.1213/XAA.0000000000000427.

27. Li P, Luo L, Luo D, Wang R. Can cell salvage be used for resuscitation in a patient with amniotic fluid embolism and hepatic laceration? A case report. BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22(1):252. Doi: 10.1186/s12884-022-04572-8.

28. Phillips AN, Kirkland LL, Wagner WE, Melamed R, Tierney DM. Utilization of point-of-care ultrasound and rotational thromboelastometry (ROTEM) in the diagnosis and management of amniotic fluid embolism presenting as post-partum hemorrhage and cardiac arrest. Case Rep Perinat Med. 2022;11(1):20220009. Doi: 10.1515/crpm-2022-0009.

29. Rabow S, Jonsson H, Bro E, Olofsson P. Cardiovascular effects of oxytocin and carbetocin at cesarean section. A prospective double-blind randomized study using noninvasive pulse wave analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2023;36(1):2208252. Doi: 10.1080/14767058.2023.2208252.

30. Ai W, Zeng Y, Ma Y, Liu L, Fan D, Wu S, et al. Side-effects of carbetocin to prevent postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res Perspect. 2021 Apr;9(2):e00745. doi: 10.1002/prp2.745. PMID: 33723868; PMCID: PMC7961157.

31. Tamura N, Nagai H, Maeda H, Kuroda RH, Nakajima M, Igarashi A, et al. Amniotic fluid embolism induces uterine anaphylaxis and atony following cervical laceration. Gynecol Obstet Invest. 2014;78(1):65-8. doi: 10.1159/000360537. Epub 2014 Jun 7. PMID: 24925137.

32. Todo Y, Tamura N, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N. Therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism: a case report. Clin Case Rep. 2015;3(7):673-5. Doi: 10.1002/ccr3.316.



**OBLASTNÍ NEMOCNICE
PŘÍBRAM, a. s.**

**hledá lékaře v oboru anesteziologie
a intenzivní medicíny**

Oblastní nemocnice Příbram, a. s., přijme lékaře v oboru anesteziologie a intenzivní medicíny –

lékaře se specializací, lékaře s ukončeným anesteziologickým kmenem a lékaře absolventa na anesteziologicko-resuscitační oddělení

NABÍZÍME:

- Profesionální pracovní prostředí a přátelský tým
- Flexibilní pracovní dobu s možností zkráceného úvazku
- Výborné mzdové ohodnocení včetně vysokého náborového příspěvku
- Podporu vzdělávání a mnoho dalších výhodných podmínek

V PŘÍPADĚ ZÁJMU KONTAKTUJTE

Michaela Králíčková

tel.: 724 133 447, 774 517 775

e-mail: michaela.kralickova@onp.cz

Euglykemická ketoacidóza asociovaná se SGLT2 inhibitory a DPP4 inhibitory – rozbor kazuistik

Šitina M.^{1–3}, Šrámek V.¹

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny, Brno

²Oddělení Biostatistiky, International Clinical Research Center, FN u sv. Anny, Brno

³Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Euglykemická ketoacidóza je vzácná, ale potenciálně fatální komplikace léčby SGLT2 inhibitory (glifloziny). Obdobná euglykemická ketoacidóza se však vzácněji může vyskytnout i při užívání jiných antidiabetik či u stavů jako těhotenství nebo abúzus alkoholu. V textu popisujeme 3 případy vlastních pacientů s euglykemickou ketoacidózou asociovanou s glifloziny a 1 případ asociovaný s DPP4 inhibitorem sitagliptinem a podrobně diskutujeme přítomné acidobazické poruchy a odlišnost euglykemické ketoacidózy od klasické ketoacidózy diabetiků 1. typu.

Klíčová slova: glifloziny, SGLT2 inhibitory, euglykemická ketoacidóza, hyperchloremická acidóza, diabetes mellitus.

Euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors – discussion of case reports

Euglycemic ketoacidosis is a rare but potentially fatal complication of treatment with SGLT2 inhibitors (gliflozins). However, similar euglycemic ketoacidosis may rarely occur with other antidiabetic drugs or conditions such as pregnancy or alcohol abuse. We describe 3 cases of our patients with euglycemic ketoacidosis associated with gliflozins and 1 case associated with the DPP4 inhibitor sitagliptin and discuss in detail the acid-base disturbances present and the distinction of euglycemic ketoacidosis from classical ketoacidosis in type 1 diabetes.

Key words: gliflozins, SGLT2 inhibitors, euglycemic ketoacidosis, hyperchloremic acidosis, diabetes mellitus.

SGLT-2 inhibitory, glifloziny, jsou novější skupinou perorálních antidiabetik indikovaných k léčbě diabetu 2. typu (T2DM). Vzhledem k jejich významným kardioprotektivním a renoprotektivním účinkům se jejich indikace v poslední době výrazně rozšířily, o srdeční selhávání, bez ohledu na ejekční frakci či přítomnost diabetu [1], a o chronickou renální insuficienci jakékoli etiologie [2]. Na českém trhu jsou dostupné empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin a ertugliflozin.

Závažným nežádoucím účinkem gliflozinů je euglykemická (diabetická) ketoacidóza (EKA) s normální či nepříliš zvýšenou glykemií (< 14 mmol/l) [3], která se projevuje symptomy jako nauzea, zvracení, bolest břicha, žízeň, spavost či dušnost. Výskyt ketoacidózy není častý [4], ale v ojedinělých případech může mít fatální průběh [5–7].

V dalším textu popisujeme 4 případy vlastních pacientů, diabetiků 2. typu, s ketoacidózou asociovanou s glifloziny a DPP4 inhibitory a podrobně diskutujeme přítomné acidobazické poruchy. Pro dobrou

srozumitelnost nejprve stručně popíšeme patogenezi EKA asociované se SGLT2 inhibitory a připomeneme význam veličin anion gap (AG), strong ion difference (SID) a strong ion gap (SIG).

Patogeneze euglykemické ketoacidózy asociované se SGLT2 inhibitory

Podkladem ketoacidózy je zvýšená ketogeneze v důsledku relativního deficitu inzulínu při současně zvýšené produkci kontraregulačních stresových hormonů kortikoidů, katecholaminů a glukagonu [8]. Ketoacidóza se proto rozvíjí ve stresových situacích, jako jsou rozsáhlejší chirurgické výkony, těžší infekce, akutní srdeční onemocnění, cévní mozkové příhody či dehydratace [9]. Glifloziny zároveň zabíhají v zestupu glykemie, proto je projevem euglykemická ketoacidóza. Relativně nízká glykemie přitom tlumí sekreci inzulínu, což podporuje ketogenezi. Glifloziny i ketolátky navíc zhoršují renální amoniogenezi

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Šitina, MSc., Ph.D., EDIC, sitinmic@gmail.com

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2024; Článek přijat k tisku: 16. 4. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(2):116-121

a eliminaci kyselin, čímž zabraňují renální korekci acidózy. Ketolátky se dále ztrácejí ledvinami jako sodné soli, což je ve výsledku ekvivalentní renální ztrátě bikarbonátu a vede k rozvoji hyperchloremické acidózy s normálním anion gap (AG). Výsledkem je kombinovaná ketoacidóza a hyperchloremická acidóza. Detailně je patogeneze EKA diskutována jinde [10]. Tabulka 1 shrnuje rozdíly mezi klasickou diabetickou ketoacidózou a euglykemickou ketoacidózou asociovanou se SGLT2 inhibitory.

Tab. 1. Rozdíly mezi klasickou diabetickou ketoacidózou a euglykemickou ketoacidózou asociovanou se SGLT2 inhibitory. Hodnoty jsou uvedeny v mmol/l

	klasická	euglykemická
výskyt	T1DM	T2DM
glykemie	> 30	< 15–30
β-hydroxybutyrát	> 10	< 5–10
hyperchloremická acidóza	malý podíl	velký podíl
anion gap	vysoký	středně vysoký
deficit inzulinu	absolutní	relativní
rozvoj	prudký	pozvolný
pH	podobné	

Pro formální diagnózu euglykemické ketoacidózy je požadována nízká glykemie (< 14 mmol/l) [3]. U pacientů v případech 2–4 se vstupní glykemií 18–26 mmol/l tedy formálně nejde o euglykemickou ketoacidózu, z hlediska patofyziologického mechanismu se však jedná o stejný stav, tedy o ketoacidózu při zachované sekreci inzulinu s relativně nízkou glykemií.

Anion gap a strong ion gap

Pro zachování elektroneutality musí být součet koncentrací kationtů roven součtu koncentrací aniontů, tedy

$$[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{X}],$$

kde [X] značí koncentraci neměřených aniontů. Těmi jsou zejména anionty albuminu (albuminát), fosfát a anionty dalších kyselin jako laktát, ketoanionty či retinované anionty při renální insuficienci. Poněvadž 1 g albuminu nese asi 0,25 mmol negativního náboje [11, 12], můžeme [X] v nepřítomnosti dalších kyselin přibližně dopočítat z koncentrace albuminu a fosfátu dle vztahu [11–14]

$$[\text{X}] = 0,25 \times [\text{albumin (g/l)}] + 1,5 \times [\text{fosfát (mmol/l)}]$$

Výpočet je pouze přibližný, poněvadž náboj nesený albuminem je závislý též na pH. Při koncentraci albuminu 43 g/l a fosfátu 1 mmol/l pak vychází [X] = 12 mmol/l. Předpokládáme též, že z kationtů se v relevantních koncentracích vyskytuje pouze sodík a draslík, jinak bychom rovnicí museli rozšířit o neměřené kationty.

Anion gap definujeme jako

$$\text{AG} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-]$$

Zjevně platí, že $\text{AG} = [\text{X}]$. AG tedy vyjadřuje koncentraci neměřených aniontů. Normální hodnota je 12 ± 4 mmol/l. Protože je koncentrace

kalia nízká a málo proměnlivá, užívá se i alternativní definice AG bez kalia jako $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-]$ s normální hodnotou 8 ± 4 mmol/l.

Normální hodnota AG 12 ± 4 mmol/l platí pro hladinu albuminu 43 g/l. Při poklesu hladiny albuminu je pro přesné výpočty nutná odpovídající korekce – při poklesu hladiny albuminu o každý 1 g/l klesá normální hodnota AG přibližně 0,25 mmol/l [11]. Při hladině albuminu 25 g/l by pak například normální hodnota AG byla $12 - 0,25 \times (43 - 25) = 7,5 \pm 4$ mmol/l. Korekce na hladinu fosfátu je vzhledem k nízké a relativně málo proměnlivé hladině fosfátu méně podstatná. Rozdíl mezi AG a normální hodnotou AG korigovanou na albumin budeme dále označovat jako ΔAG . Vyšší hodnoty AG ($\Delta\text{AG} > 0$) značí přítomnost dalších neměřených kyselin, což je podstatná diagnostická informace.

Kromě AG má v popisu acidobazické poruchy význam i veličina SID, strong ion difference, což je rozdíl mezi součtem koncentrací silných kationtů a silných aniontů [14]. Mezi silnými ionty dalece převažují natrium a chloridy, proto bývá SID zjednodušeně definován jako $\text{SID} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-]$. Z výše uvedené podmínky elektroneutality a definice AG plyne pro takto definované SID, že zhruba platí (vyjádřeno symbolem $\approx$)

$$\text{SID} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] \approx [\text{HCO}_3^-] + [\text{X}] \approx [\text{HCO}_3^-] + \text{AG},$$

odkud vidíme souvislost mezi SID a AG. Normální koncentraci natria a chloridů 140 a 102 mmol/l odpovídá normální hodnota SID zhruba 38 mmol/l.

Metabolická acidóza vzniká přívodem kyseliny, která je titrována zejména bikarbonátem. Tím klesá hladina bikarbonátu a roste AG. Součet bikarbonátu a AG, a tím i SID se tedy nemění. Stav označujeme jako acidózu s vysokým anion gap (HAGMA). Pokud bychom však acidózu vytvářeli přívodem kyseliny solné (HCl), probíhá titrace bikarbonátem podle rovnice $\text{HCl} + \text{HCO}_3^- = \text{Cl}^- + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$. Nárůst $[\text{Cl}^-]$ se pak rovná poklesu $[\text{HCO}_3^-]$, AG se proto nezmění, ale součet AG s bikarbonátem, SID, klesne. Podobně, pokud acidóza vznikne ztrátou bikarbonátu sodného, klesne $[\text{Na}^+]$ stejně jako $[\text{HCO}_3^-]$, proto se opět nezmění AG, ale klesne SID. Oba případy se označují jako acidóza s normálním anion gap nebo jako hyperchloremická acidóza. Oproti tomu je base excess (BE) čistou mírou metabolické acidózy, nezávisle na tom, zda je příčinou „měřená“ kyselina (HCl nebo deficit bikarbonátu) nebo jiná neměřená kyselina.

Pro úplnost dodejme, že přesnější verze výpočtů uvažuje i silné kationty o nižší koncentraci, jako jsou K^+ , Ca^{2+} a Mg^{2+} , a náboj nesený albuminem (Alb^-) a fosfáty (P^-) [11–13]. Podmínku elektroneutality pak vyjadřuje rovnice

$$[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + 2 [\text{Ca}^{2+}] + 2 [\text{Mg}^{2+}] = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{Alb}^-] + [\text{P}^-] + [\text{X}].$$

[X] nyní představuje koncentraci neměřených aniontů jiných než albumin a fosfát, jako jsou např. laktát, ketoanionty, anionty jiných proteinů než albuminu či sulfáty.

SID v přesnější verzi definujeme jako

$$\text{SID} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + 2 [\text{Ca}^{2+}] + 2 [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-]$$

Náboj nesený albuminem a fosfáty, který je závislý na pH, vyjadřují rovnice

$$[\text{Alb}] = [\text{albumin (g/l)}] \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) \text{ a} \\ [\text{P}] = [\text{fosfát (mmol/l)}] \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469).$$

Pokud obdobně jako v případě anion gap zavedeme veličinu strong ion gap, SIG, jako

$$\text{SIG} = \text{SID} - [\text{HCO}_3^-] - [\text{Alb}] - [\text{P}],$$

zjevně platí, že $[\text{X}] = \text{SIG}$.

SIG tedy vyjadřuje koncentraci neměřených aniontů jiných než albumin a fosfát. Normální hodnota SIG je 8 ± 2 mmol/l [13]. Rozdíl mezi SIG a normální hodnotou SIG označme jako ΔSIG . Vyšší hodnoty SIG ($\Delta\text{SIG} > 0$) značí podobně jako ΔAG přítomnost dalších neměřených kyselin.

V dalším textu budou použity obě varianty výpočtů, zjednodušená i přesnější, poskytují však velmi podobné výsledky (Tab. 2).

Tab. 2. Acidobazické a biochemické hodnoty při přijetí na ARK. Všechny koncentrace jsou vyjádřeny v mmol/l, hladina albuminu v g/l, parciální tlaky v kPa

	P 1	P 2	P 3	P 4
pH	6,85	6,72	6,95	6,88
paCO ₂	2,92	17,2	2,53	7,44
paO ₂	11,7	29,1	27,0	48
Standardní base excess	-29	-21	-28	-22
Standardní HCO ₃ ⁻	5,9	8,5	6,1	9,1
Laktát	5,8	1,6	3,3	0,7
β-hydroxybutyrát	3,2	3,5	6,0	4,7
*Organické kyseliny	10,1	6,3	11,3	7,0
Na ⁺	141	144	152	144
K ⁺	4,6	4,1	3,8	4,4
Cl ⁻	117	113	108	105
Anion gap	22,7	26,6	41,7	34,3
Strong ion difference	24	31	44	39
Albumin	35	29	31	33
†Normální anion gap	10	8,5	9	9,5
•ΔAG	12,7	18,1	32,7	23,9
‡ΔSIG	11,1	16,8	30,5	22,1
Glukóza	14	19	18	26
Urea	11	7,8	10,4	7,2
Kreatinin	168	62	79	44

*Organické kyseliny = laktát + β-hydroxybutyrát + β-hydroxybutyrát/3

†Normální anion gap = $12 - 0,25 \times (43 - \text{albumin})$ [10]

•ΔAG = anion gap – normální anion gap

‡ΔSIG = SIG – normální SIG

$\text{SIG} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + 2[\text{Ca}^{2+}] + 2[\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{albumin (g/l)}] \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) - \text{fosfát (mmol/l)} \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)$ [13]

Případy pacientů s euglykemickou ketoacidózou

V posledních 2 letech jsme se setkali se 3 případy ketoacidózy u pacientů léčených glifloziny. Acidobazické a vybrané biochemické parametry při přijetí na Anesteziologicko-resuscitační kliniku (ARK) uvádí Tab. 2. Pro zajímavost uvádíme i podobný případ, kdy však pacient neužíval glifloziny, nýbrž DPP4 inhibitor sitagliptin (případ 4). Případ č. 1 byl

detailně publikován [7]. β-hydroxybutyrát byl u všech pacientů měřen point-of-care ketonometrem, který umožňuje poměrně přesně měřit koncentraci β-hydroxybutyrátu až do hodnoty okolo 8 mmol/l [15].

Případ 1

Prvním nemocným je 61letý muž, léčený pro T2DM kombinací antidiabetik metformin a empagliflozin. V posledních několika měsících před operací byl navíc podáván Lantus 12 IU/d. Nemocný podstoupil elektivní náhradu kyčelního kloubu s rizikem ASA 2. Metformin i empagliflozin byly vysazeny večer před operací. Operace proběhla bez komplikací, od 2. pooperačního dne (PD) po přeložení z pooperační JIP na standardní oddělení byl obnoven perorální příjem i podávání obou antidiabetik i inzulínu. 2. a 3. PD nebyly patrné žádné abnormality pooperačního průběhu. Ve 4.–5. PD byla nápadná nauzea, pacient dvakrát zvracel, ale neměl jiné konkrétní obtíže. Glykemie se pohybovala pod 10 mmol/l. Pátý PD pacient náhle zkolaboval při fibrilaci komor, oběh byl obnoven po 35minutové KPR. Příčinou byla maligní arytmie, při koronarografii nebyla zjištěna culprit léze, nebyl patrný výraznější nárůst TnT v následujících dnech, ani nebyla prokázána plicní embolie. Pacient zemřel 8. PD s těžkým posthypoxickým poškozením mozku.

Při přijetí na ARK (Tab. 2) je patrna těžká metabolická acidóza s BE -29 mmol/l. Anion gap je 22,7 mmol/l, normální AG korigovaný na hladinu albuminu 35 g/l je 10 mmol/l, ΔAG je tedy 12,7 mmol/l, podobně jako ΔSIG 11,1 mmol/l. Tento rozdíl může být téměř zcela vysvětlen koncentrací aniontů organických kyselin laktátu, β-hydroxybutyrátu a acetoacetátu – $5,8 + 3,2 + 3,2/3 = 10,1$ mmol/l, přičemž předpokládáme, že koncentrace acetoacetátu je přibližně třikrát nižší než β-hydroxybutyrátu [16]. Zbývající drobný rozdíl (2,6 mmol/l) může být podmíněn renální insuficiencí. Pomocí AG však vysvětlíme pouze 13 z 29 mmol/l base excess. Zbývajících 16 mmol/l musí být nutně vysvětleno non-anion gap hyperchloremickou acidózou. Skutečně vidíme výrazně vyšší koncentraci chloridů při normální koncentraci natria. Jedná se tedy o smíšenou metabolickou acidózu, kdy 20 % (5,8/29) představuje laktátová acidóza, 15 % ketoacidóza (4,3/29), 10 % renální acidóza a 55 % (16/29) hyperchloremická acidóza.

Při přijetí na ARK měl pacient poměrně nízké hladiny ketolátek. V případě klasické diabetické ketoacidózy u diabetiků 1. typu by byla ketoacidóza klasifikována jako mírná [17], což kontrastuje s těžkou acidózou a poukazuje na patogenetický rozdíl mezi oběma stavy (Tab. 1). Podstatnou komponentou je hyperchloremická acidóza, jejíž vznik je vysvětlován ztrátami sodných solí ketolátek ledvinami [10]. Pokusme se posoudit, zda ztráty ketolátek ledvinami při tak nízké koncentraci β-hydroxybutyrátu (3,2 mmol/l) mohly skutečně vést k tak výrazné hyperchloremické acidóze během 4 dnů po operaci. Renální práh β-hydroxybutyrátu je zhruba 2 mmol/l [18]. Předpokládejme tedy, že k úplné resorpci ketolátek ledvinami dochází až do plazmatické koncentrace β-hydroxybutyrátu 2 mmol/l. Při normální glomerulární filtraci 150 l/den [19] je tak resorpční maximum 300 mmol/den. Při koncentraci 3 mmol/l by se tedy za den v glomerulech přefiltrovalo 450 mmol β-hydroxybutyrátu a mohlo by se ztratit močí až 150 mmol β-hydroxybutyrátu nebo až 200 mmol ketokyselin za den. Pokud by byl přítomen defekt v amoniogenezi a ketony by se vylučovaly pouze

Tab. 3. Vývoj acidobazických a biochemických parametrů nemocné z případu č. 3. Čas 0 odpovídá přijetí na ARK. Všechny koncentrace jsou vyjádřeny v mmol/l

Čas od přijetí na ARK [hod.]	JIP interní kliniky		ARK		
	-60	-2	0	1	15
pH	7,07	7,11	6,95	7,11	7,43
p _a CO ₂	2,36	2,06	2,53	2,98	4,66
p _a O ₂	5,88	20,7	27,0	27,6	20,8
Standardní base excess	-23	-25	-28	-22	-1,4
Standardní HCO ₃ ⁻	7,9	7,5	6,1	9,2	23,7
Laktát	1,0	3,2	3,3	3,0	2,6
β-hydroxybutyrát	3+		6,0		
Na	130	154	152	154	159
K	5,6	3,8	3,8	3,7	4,3
Cl	85	111	108	108	118
Anion gap	42,7	38,3	41,7	40,5	21,6
Strong ion difference	45	43	44	46	41
Glukóza	32	16	18	18	13
Urea	17		10,4		
Kreatinin	135		79		

*Časy odpovídají následujícím událostem: -60 hod. – přijetí na JIP interní kliniky; -2 hod. – kardiopulmonální resuscitace; 0 hod. – přijetí na ARK; 1 hod. – po iniciálním zajištění a podání 100 mmol NaHCO₃; 15 hod. – normalizace acidemie

jako sodné nebo draselné soli, odpovídalo by to nepřímé ztrátě bikarbonátu až 800 mmol za 4 dny. Po korekci na zvýšený laktát činil deficit bikarbonátu přibližně 15 mmol/l (Tab. 2). Při objemu extracelulární tekutiny 15 l byl tedy celkový deficit bikarbonátu přibližně 200 mmol, což zdaleka nedosahuje teoreticky možné ztráty 800 mmol. Ztráty ketolátek ledvinami jsou tedy postačující k vysvětlení závažnosti hyperchloremické acidózy.

Vysoký podíl hyperchloremické acidózy kontrastuje s obvyklým obrazem klasické diabetické ketoacidózy, kde prudký rozvoj symptomatické ketózy ledvinám neposkytuje dostatek času k rozvoji hyperchloremické acidózy a veškerá acidóza je podmíněna ketokyselinami. U nemalé části pacientů s klasickou diabetickou acidózou je však hyperchloremická komponenta přítomna též [20]. U dalších se často rozvíjí či prohlubuje v průběhu léčby a hyperchloremická acidóza může přetrvávat i po kompletním vymizení ketolátek [16].

Měli bychom též posoudit možný efekt současně podávaného metforminu. Předpokládáme, že zvýšený laktát při přijetí na ARK byl důsledkem srdeční zástavy, nikoli projevem intoxikace metforminem, neboť koncentrace laktátu po přijetí na ARK rychle klesla. Metformin by však mohl nepřímo zvyšovat ketogenezi [21, 22]. Vysoké hladiny glukagonu, kortizolu a katecholaminů zvyšují glykemii stimulací glukoneogeneze. Vyšší glykemie by naopak stimulovala produkci inzulínu, což by inhibovalo ketogenezi. Metformin však blokuje glukoneogenezi, a tím i stimulaci inzulínu. Kromě toho může metformin pravděpodobně přímo ovlivňovat i amoniogenezi v ledvinách [23].

U nemocného můžeme najít několik precipitujících faktorů rozvoje ketoacidózy. Velká operace jako vysoce stresující událost stimulovala ketogenezi. Pacient byl navíc velmi úzkostný, což mohlo mechanismem aktivace stresu přispět ke zvýšené ketogenezi [24]. Dalším rizikovým faktorem bylo perioperační lačnění a také hladovění během 4. a 5.

PD, kdy nemocný zvracel. Nauzea a zvracení již pravděpodobně byly projevem ketoacidózy, zároveň však mohly přispívat k další progresi ketogeneze jak mechanismem aktivace stresu, tak pokračujícím hladověním. Konečně mohla být přítomna zhoršená sekreční schopnost β-buněk, pro což svědčí skutečnost, že bylo nutno přidat do medikace inzulin nedlouho před plánovanou operací.

Kauzální vztah mezi ketoacidózou a maligní arytmií není jistý. Je však možné, že gliflozin postupně indukoval závažnou acidózu, která spustila maligní arytmií v kontextu dosud nediagnostikované ischemické choroby srdeční. Mohl se podílet i nezjištěný rozvoj dysbalance elektrolytů během několikadenní progresy acidózy.

Případ 2

Druhým nemocným je 65letý muž s dlouhodobě hůře kompenzovaným T2DM, léčený kombinací inzulinu, metforminu a dapagliflozinu. Byl přijat na JIP neurologické kliniky po epileptickém záchvatu s přechodnou poruchou vědomí a hemiparézou, na CT mozku nebyly zjištěny výraznější abnormality. Iniciálně normální pH, normální renální funkce a nízké zánětlivé markery. Po 2 dnech stav v řádu hodin progredoval do poruchy vědomí s hlubokou desaturací a hyperkapnií. Nebyly pozorovány nové epileptické projevy, CT mozku se nezměnilo. Pacient byl zaintubován a přijat na ARK.

Při příjmu je patrna těžká kombinovaná respirační a metabolická acidóza s BE -21 mmol/l a p_aCO₂ 17,2 kPa. AG je 26,6 mmol/l, o 18,1 vyšší než normální, ΔSIG 16,8 mmol/l (Tab. 2). Neměřenými kyselinami tak vysvětlíme asi 85 % (18/21) metabolické acidózy, jen 15 % připadá na hyperchloremickou komponentu. Oproti předchozímu případu je nápadné, že ketoanionty s laktátem vysvětlí jen necelých 40 % výchylky AG (7/18). Ostatní zdroje výchylky AG nejsou jasné, podíl renální acidózy není pravděpodobný. Vzhledem k předchozí observaci na neurologické JIP může být vyloučena intoxikace alkoholy. Acidóza podmíněná 5-oxoprolinem v důsledku užívání paracetamolu je spíše nepravděpodobná, při přijetí na neurologickou JIP měl pacient normální acidobazické parametry. Podíl D-laktátu, jehož hladina může výrazně růst u diabetické ketoacidózy [25–27], avšak není měřen běžnými POCT testy, je možný. Pacient byl léčen glukózou s inzulínem, katecholaminy a tekutinami. Acidobazická porucha byla do 12 hodin od přijetí na ARK zcela zkorigována, nemocný byl extubován 24 hodin po přijetí.

Případ 3

Další nemocnou byla 59letá žena s anamnézou ischemické choroby srdeční a T2DM, který byl léčen kombinací metforminu a empagliflozinu. Nemocná byla hospitalizována na JIP interní kliniky pro bolesti na hrudi, nauzeu a zpomalené psychomotorické tempo. Byl zjištěn vysoký TnT, vysoké zánětlivé markery a renální dysfunkce. Iniciálně glykemie 32 mmol/l, silně pozitivní ketony v moči a těžká metabolická acidóza s BE -24 mmol/l. Stav byl zhodnocen jako NSTEMI, infekce nejasného původu a dekompenzace diabetu. V plánu byla koronarografie po rekompensaci diabetu. I přes léčbu, mimo jiné intravenózním inzulínem, se stav pozvolna zhoršoval, po zhruba 60 hodinách od přijetí musela být nemocná krátce resuscitována pro komorovou tachykardii. Poté byla převzata na ARK.

Při přijetí je patrna těžká metabolická acidóza s BE -28 mmol/l (Tab. 2). AG je zvýšen přibližně o 32 mmol/l ($\Delta\text{SIG} = 30,5 \text{ mmol/l}$), zcela tedy vysvětluje metabolickou acidózu, není přítomna žádná hyperchloremická komponenta. I zde je nápadné, že ketoanionty s laktátem vysvětlí jen zhruba třetinu výchyly AG. Ostatní zdroje high-AG metabolické acidózy nejsou jasné, renální acidóza je málo pravděpodobná. Pro intoxikaci alkoholy či paracetamolem není anamnestická podpora, hladiny D-laktátu ani 5-oxoprolinu nebyly stanoveny. Stav nemocné se přechodně upravil, později však zemřela v důsledku akutní trombózy nově zavedeného koronárního stentu.

Případ této nemocné zároveň demonstruje potřebu dostatečné dávky inzulínu pro potlačení ketogeneze. Na JIP interní kliniky byl sice podáván inzulín i. v., během 60 hodin od přijetí se však AG téměř nezměnil (Tab. 3). Po přijetí na ARK pokračovala podobná léčba, ale inzulín byl podáván ve vyšší dávce současně s glukózou. Dialýza nebyla použita. Během 15 hodin od přijetí na ARK acidóza téměř vymizela, AG výrazně klesl. Pověšme si ještě, že během 1. hodiny po přijetí na ARK po podání bikarbonátu vzrostly pH, BE i bikarbonát, ale AG se nezměnil. Eliminaci ketolátů je proto lépe monitorovat pomocí poklesu AG či přímo ketonometrem, nikoli pouze pomocí pH, bikarbonátu a BE. Rovněž je patrný markantní nárůst natrémie o 30 mmol/l během 75 hodin od přijetí do nemocnice. Zčásti zřejmě v důsledku podávání bikarbonátu, iniciálně se též mohlo jednat o pseudohyponatremii při glykemii 32 mmol/l.

Případ 4

Čtvrtým pacientem s euglykemickou ketoacidózou byla 70letá žena s dlouhodobě huře kompenzovaným T2DM s výrazným váhovým úbytkem, léčená metforminem a DPP4 inhibitory sitagliptinem. Nemocná neužívala glifloziny, ale rozvinula se u ní obdobná ketoacidóza jako u předchozích pacientů, proto jsme případ zařadili pro širší srovnání.

Několik dní před přijetím progredovala celková slabost, před přijetím na ARK se rozvinula porucha vědomí. Intoxikace nebyla prokázána. Byly zjištěny vysoké zánětlivé markery při pneumonii, avšak normální renální funkce. Glykemie při přijetí byla 26 mmol/l. Nemocná byla zpočátku stabilní, postupně se rozvinul těžký septický šok.

Při přijetí byla patrna těžká kombinovaná acidóza (Tab. 2), s výraznou metabolickou komponentou (BE -22 mmol/l). I v tomto případě je BE zcela vysvětlitelný výchylo AG, není přítomna žádná hyperchloremická komponenta. Ketoanionty s laktátem vysvětlí jen necelých 30 % (7/25) metabolické acidózy, ostatní zdroje acidózy nejsou jasné. 5-oxoprolin nebyl změřen, avšak vzhledem ke kachexii a možnému chronickému užívání paracetamolu mohl být zvýšen. Nemocné byl proto mimo jiné podáván N-acetylcystein pro replaci případného deficitu glutathionu [28]. Renální acidóza pravděpodobně nebyla zpočátku přítomna, posléze však byla nemocná anurická při progredujícím septickém šoku a byla zahájena CVVHD. Zároveň s CVVHD byl podáván inzulín, acidóza se rychle upravila. Nemocná byla za 6 dní přeložena na standardní oddělení a posléze propuštěna domů.

Tento případ demonstruje, že se euglykemická ketoacidóza může rozvinout i u pacientů užívajících jiná antidiabetika než glifloziny, a obecně i u několika dalších stavů, typicky v těhotenství nebo při abúzu alkoholu [3]. V pozadí stojí stejný mechanismus ketogeneze při relativním deficitu inzulínu a nadbytku kontraregulačních hormonů. Rozvoj ketoacidózy při léčbě DPP4 inhibitory je však spíše paradoxní. DPP4 inhibitory totiž inhibují plazmatickou dipeptidylpeptidázu-4, čímž zabraňují inaktivaci glukagon-like peptidu 1, který stimuluje sekreci inzulínu a inhibuje sekreci glukagonu v pankreatu [29]. Měly by tak spíše působit proti ketogenezi. Skutečně je riziko EKA u DPP4 inhibitorů asi třikrát nižší než u gliflozinů [30]. Na rozvoji ketogeneze se v popsaném případě zřejmě podílela zejména zvýšená aktivita stresových hormonů a dlouhodobé hladovění s váhovým úbytkem.

Závěr a doporučení

Popsané případy jednak ukazují, že se s ketoacidózou při léčbě glifloziny můžeme v intenzivní medicíně setkat u různých pacientů, jednak demonstrují acidobazickou odlišnost oproti běžně známé ketoacidóze diabetiků 1. typu, zejména možným, ale ne nutným podílem hyperchloremické acidózy. Při léčbě acidózy je důležitá dostatečná dávka inzulínu, která si může žádat souběžný přívod glukózy. Možnost euglykemické ketoacidózy bychom měli zvážit a včas vyloučit u všech nemocných „s podezřelými symptomy“, kteří jsou léčeni glifloziny.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína; MS: Příprava manuskriptu, tvorba obrázků a tabulek, revize manuskriptu, VS: Kritická recenze manuskriptu, konzultace dílčích témat. **Financování:** žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** Souhlas etické komise se zpracováním anonymních kazuistik nebyl vyžadován. Pacienti či rodiny zemřelých pacientů ve všech 4 případech souhlasili s možností anonymní publikace dat a průběhu hospitalizace.

LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Jan 1;45(1):53. PMID: 37622666.
- Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, Cherney DZL. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int Rep*. 2022;7(11):2546-2547. doi:10.1016/j.ekir.2022.08.016.
- Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med*. 2021;44:157-160. doi:10.1016/j.ajem.2021.02.015.
- Li N, Chen R, Liu K. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors for the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig*. 2020;40(11):991-1000. doi:10.1007/s40261-020-00949-9.
- Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia*. 2017;60(8):1385-1389. doi:10.1007/s00125-017-4301-8.
- Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*. 2016;59(10):2082-2087. doi:10.1007/s00125-016-4034-0.
- Sitina M, Lukes M, Sramek V. Empagliflozin-associated postoperative mixed metabolic acidosis. Case report and review of pathogenesis. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):81. doi:10.1186/s12902-023-01339-w.
- Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2021;16(8):1284-1291. doi:10.2215/CJN.17621120.

9. Thiruvengadathan V, Meyer EJ, Nanjappa N, Van Wijk RM, Jesudason D. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):27-36. doi:10.1016/j.bja.2019.03.028.
10. Šitina M, Šrámek V. Patogeneze euglykemické ketoacidózy asociované se SGLT2 inhibitory. *Anest intenziv Med*. 2024;35(2):98-103. doi:10.36290/aim.2024.019.
11. Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med*. 1991;117(6):453-467.
12. Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med*. 1992;120(5):713-719.
13. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of Metabolic Acid-Base Disturbances in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2246-2251. doi:10.1164/ajrccm.162.6.9904099.
14. Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care Lond Engl*. 2005;9(5):500-507. doi:10.1186/cc3789.
15. Helmersson-Karlqvist J, Höög Hammarström K, Palmberg K, Backman-Johansson C. Evaluation of Nova StatStrip and FreeStyle Precision Pro blood ketone tests using 3-hydroxybutyrate doped samples. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(4):e22851. doi:10.1002/jcla.22851.
16. Oh MS, Banerji MA, Carroll HJ. The mechanism of hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1981;30(4):310-313. doi:10.2337/diab.30.4.310.
17. Charoenpiriya A, Chailurkit L, Ongphiphadhanakul B. Comparisons of biochemical parameters and diabetic ketoacidosis severity in adult patients with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):7. doi:10.1186/s12902-021-00922-3.
18. Warming-Larsen A. Renal excretion of ketone bodies. II. *Acta Med Scand*. 1952;144(3):197-200. doi:10.1111/j.0954-6820.1952.tb15684.x
19. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th edition. Elsevier; 2021.
20. Adrogué HJ, Wilson H, Boyd AE, Suki WN, Eknoyan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1982;307(26):1603-1610. doi:10.1056/NEJM198212233072603.
21. Schwetz V, Eisner F, Schilcher G, Eller K, Plank J, Lind A, et al. Combined metformin-associated lactic acidosis and euglycemic ketoacidosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017 Sep;129(17-18):646-649. doi: 10.1007/s00508-017-1251-6. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28865058; PMCID: PMC5599436.
22. Bonsignore A, Pozzi F, Fraternali Orcioni G, Ventura F, Palmiere C. Fatal metformin overdose: case report and postmortem biochemistry contribution. *Int J Legal Med*. 2014;128(3):483-492. doi:10.1007/s00414-013-0927-3.
23. Qi H, Nielsen PM, Schroeder M, Bertelsen LB, Palm F, Laustsen C. Acute renal metabolic effect of metformin assessed with hyperpolarised MRI in rats. *Diabetologia*. 2018;61(2):445-454. doi:10.1007/s00125-017-4445-6.
24. Kubera B, Hubold C, Wischnath H, Zug S, Peters A. Rise of ketone bodies with psychosocial stress in normal weight men. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;45:43-48. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.03.008.
25. Christopher MM, Broussard JD, Fallin CW, Drost NJ, Peterson ME. Increased serum d-lactate associated with diabetic ketoacidosis. *Metabolism*. 1995;44(3):287-290. doi:10.1016/0026-0495(95)90156-6.
26. Bo J, Li W, Chen Z, Wadden DG, Randell E, Zhou H, et al. D-lactate: a novel contributor to metabolic acidosis and high anion gap in diabetic ketoacidosis. *Clin Chem*. 2013 Sep;59(9):1406-7. doi: 10.1373/clinchem.2013.208777. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23836843.
27. Lu J, Zello GA, Randell E, Adeli K, Krahn J, Meng QH. Closing the anion gap: Contribution of d-lactate to diabetic ketoacidosis. *Clin Chim Acta*. 2011;412(3-4):286-291. doi:10.1016/j.cca.2010.10.020.
28. Stewart GW. Pyroglutamate acidosis 2023. A review of 100 cases. *Clin Med Lond Engl*. 2024;24(2):100030. doi:10.1016/j.clinme.2024.100030.
29. Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell'Aniello S, Shah BR, Ronskley PE, et al; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis: A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 15;173(6):417-425. doi: 10.7326/M20-0289. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32716707.
30. Omar B, Ahrén B. Pleiotropic Mechanisms for the Glucose-Lowering Action of DPP-4 Inhibitors. *Diabetes*. 2014;63(7):2196-2202. doi:10.2337/db14-0052.

HLEDÁME

Primáře na oddělení
následné intenzivní péče

Více informací
k výběrovému řízení
naleznete na
WWW.ANESAN.CZ

ANESAN | **PentaHospitals**
Následná intenzivní péče Český Brod



Klinická fyziologie respiračního systému a patofyziologie hyperkapnie

Řehák D.¹, Astapenko D.¹⁻³, Černý V.¹⁻⁶

¹Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

³Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci

⁴Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

⁵Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Univerzita Karlova, 3. LF UK, Praha

⁶Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

Klinická fyziologie respiračního systému

Anatomie

Respirační systém svou strukturou umožňuje výměnu dýchacích plynů mezi alveolárním vzduchem a plicemi. Základní anatomické rozhraní dýchacích cest je v úrovni hlasivkových vazů. Nad úrovní glottis se nacházejí horní cesty dýchací. Tvarem jsou nepravidelné a zajišťují i řadu dalších funkcí než pouhé vedení vzduchu [1]. Dutina nosní zajišťuje prvotní úpravu vzduchu atmosférického vzduchu (filtrace, ohřátí a zvlhčení), horní cesty dýchací dále plní funkci ochlazování mozku, podílí se na fonaci, vyrovnávání tlaku ve středouší, mají nejvyšší koncentraci čichových receptorů a lymfatické tkáně a jsou křížovatkou s horní částí gastrointestinálního traktu a slzných cest. Dolní cesty dýchací se nacházejí pod úrovní hlasivek a jsou anatomicky více uniformní. Připomínají trubici s dichotomickým větvením až do 17. generace. K této úrovni jsou považovány za tzv. anatomický mrtvý prostor, který se nepodílí na vlastní výměně plynů mezi dýchacím systémem a krví. Dále větvení pokračuje jako terminální (respirační) bronchioly a navazuje alveoly, jejichž plocha je v dospělosti 140 m². Plice jsou uloženy v hrudníku, který má díky žebřím cirkulární pevnou oporu a je oddělen od dutiny břišní hlavním dýchacím svaelem – bránicí. Povrch plic a hrudníku je pokryt mezoteliální membránou – pleurou, mezi kterými je malé množství tekutiny zajišťující klouzavý pohyb pleurálních listů navzájem a přenos negativního tlaku generovaného dýchacími svaly na plice a do dýchacích cest.

Fyziologie respiračního systému (Obr. 1A)

Výměna plynů v plicích je závislá na ventilaci a perfuzi. Obě proměnné jsou ovlivněny výměnou plynů na úrovni alveolů a srdečním výdejem pravé komory. Mezi další vlivy patří gravitace a tlakové poměry v obou systémech, kdy tlakové poměry v jednom systému mohou zásadně ovlivnit druhý

systém – ventilace (fyziologického) mrtvého prostoru nebo vznik (fyziologického) pravolevého zkratu. Obě varianty jsou fyziologicky v klinicky nevýznamné míře přítomny i u zdravých jedinců. Na významu nabývají v kritických stavech u pacientů na umělé plicní ventilaci (UPV). Uvedená východiska jsou fyziologickým základem některých klinických intervencí při akutním syndromu dechové tísně dospělých (ARDS), např. pronační polohy. Plice jsou na základě zmíněných tlakových poměrů obou systémů rozděleny na tzv. Westovy zóny [2].

Anatomický mrtvý prostor je tvořen proximální částí respiračního systému nad terminálními bronchioly. Představuje cca třetinu dechového objemu, což je významné v kontextu diskuse o mechanismu účinku kyslíkové terapie s vysokým průtokem (HFNO), kde při použití vysokých průtoků kyslíku dochází k „vymývání“ anatomického mrtvého prostoru a modulasi typu proudění vzduchu v dutině nosní [3]. Patologie v bronchiálním stromu, zejména chronické zánětlivé poškození bronchiální sliznice, může zásadním způsobem omezit průtok vzduchu k alveolům nebo z alveolů. Důsledkem může být různý stupeň retence oxidu uhličitého (CO₂).

Alveolo-kapilární membrána a princip výměny plynů

Výměna krevních plynů probíhá v alveolech na principu difuze do nebo z alveolárního vzduchu, který má konstantní složení (O₂ – 100 mmHg, CO₂ – 40 mmHg, dusík + vzácné plyny 573 mmHg, vodní pára – 47 mmHg). Z toho důvodu dochází k efektivní eliminaci CO₂ (= dekarboxylace) již v první třetině kapiláry a k efektivní oxygenaci až v její druhé a třetí třetině. Proto při respiračním selhání dochází zpravidla nejprve k nedostatečné oxygenaci krve (respirační selhání prvního typu nebo též hypoxické), a až poté k retenci CO₂ (respirační selhání druhého typu, hyperkapnické). Mezi alveolem a kapilárou je prakticky virtuální prostor. Plicní intersticiální prostor je minimální. Na významu však může nabývat při intersticiální plicní fibróze, která v pokročilém stadiu vede k nevratné poruše difuze. K reverzibilní poruše

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

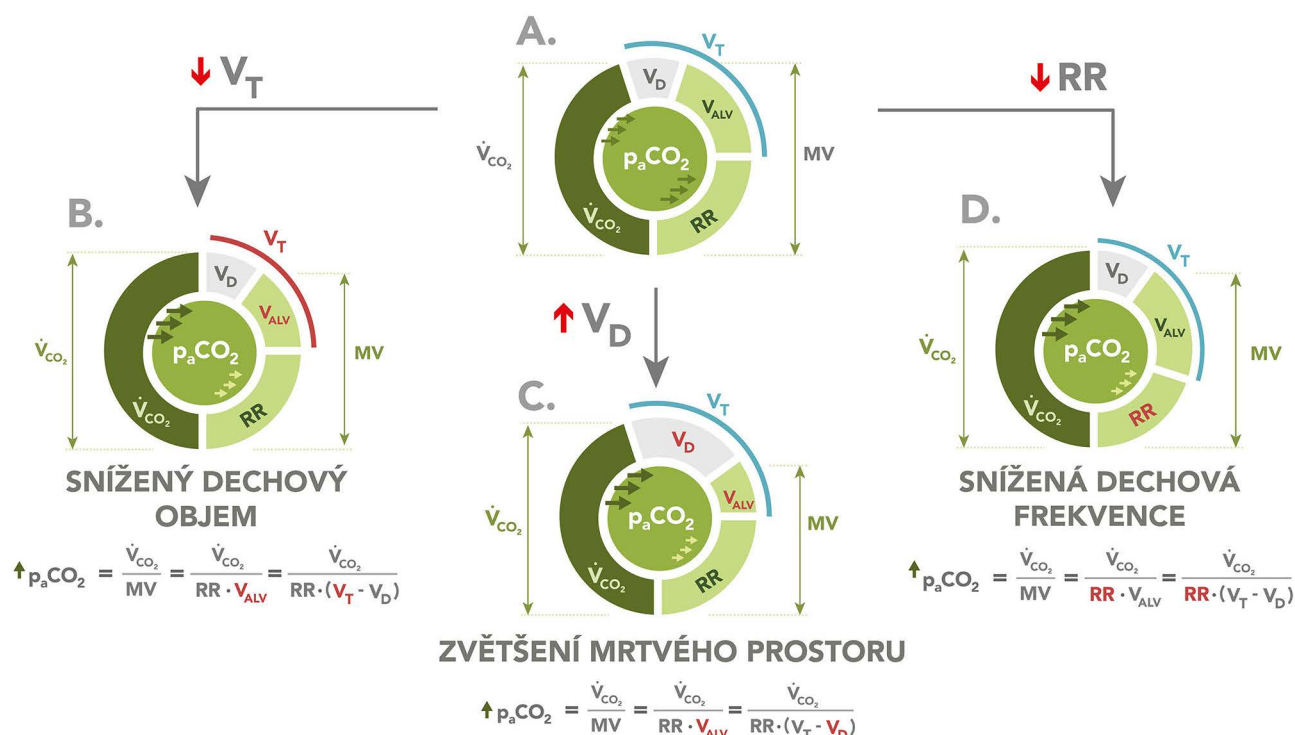
doc. MUDr. David Astapenko, Ph.D., MBA, astapenko.d@seznam.cz

Článek přijat redakcí: 9. 6. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(2):122-124

Obr. 1. Fyziologie CO_2 a mechanismy hyperkapnie

FYZIOLOGIE $p_a\text{CO}_2$ A MECHANISMY HYPERKAPNIE



Legenda: A. – fyziologie $p_a\text{CO}_2$, B. – stav charakterizovaný snížením V_T a zvýšením RR , C. – zvýšení V_D , D. – stav charakterizovaný snížením RR , $p_a\text{CO}_2$ – arteriální tenze oxidu uhličitého, $\dot{V}_{\text{CO}_2}$ – produkce CO_2 , RR – dechová frekvence, V_D – mrtvý prostor, V_{ALV} – alveolární prostor, V_T – dechový objem.

difuze dochází při zánětlivé infiltraci alveolárního prostoru při ARDS v akutní fázi, přechodem do chronického zánětu s uplatněním fibroproliferativních dějů se možnost reverzibility poruchy výrazně snižuje.

Patofyziologie hyperkapnie

Zvýšená hladina $p_a\text{CO}_2$ je obvykle označována za hyperkapnii, správný pojem je hyperkapnie, nicméně v klinické praxi se oba pojmy zaměňují. Pojem hyperkapnie bývá vyhrazen pro popis zvýšení CO_2 na úrovni celého organismu.

Zvýšení hladiny CO_2 v organismu je způsobeno dvěma mechanismy:

- zvýšení produkce CO_2 v poměru k aktuálním možnostem eliminace CO_2
- snížení eliminace CO_2 v poměru k aktuální produkci CO_2
 - snížení dechového objemu a/nebo ventilace mrtvého prostoru
 - změny dechové frekvence (RR).

Zvýšení produkce CO_2

Zvýšenou produkci CO_2 lze nalézt obecně u pacientů, kde je zvýšená metabolická aktivita (zvýšená tělesná teplota, systémová zánětová reakce, křečová aktivita, sepse, maligní hypertermie). Ke zvýšené produkci CO_2 vede také výživa nutričními substráty s vysokým RQ (respiračním kvocientem) – zejména sacharidy. U některých pacientů může zvýšená tvorba CO_2 vést k obtížnému odpojení od UPV v důsledku nepoměru

mezi množstvím produkovaného CO_2 a aktuální schopností/kapacitou pacienta vyloučit CO_2 při spontánní ventilaci.

Nízké dechové objemy jsou typické pro restriční poruchy plic (např. ARDS, pacienti po chirurgických resekcích plic, pacienti s pneumotoraxem, fluidotoraxem, intersticiálními plicními procesy). Nízký V_T je obvykle provázen zvýšenou dechovou frekvencí – jde o tzv. restriční ventilační profil, který by měl být mj. reflektován i v rámci nastavování parametrů ventilátoru – největší riziko nízkých dechových objemů představuje uzavěr alveolů, vznik atelektáz a tzv. atelekt trauma [4].

Zvýšený mrtvý prostor (V_D) (Obr. 1C)

Zvýšení mrtvého prostoru významně ovlivňuje alveolární ventilaci – dýchací plyny nejsou v kontaktu s alveoly a nemůže docházet k výměně plynů na úrovni alveolokapilární membrány. Pacient může klinicky vykazovat známky hyperventilace, nicméně výměna dýchacích plynů není efektivní. Mezi nejčastější klinické příčiny patří neadekvátní velikost dýchacího okruhu (obzvláště u dětí) nebo porucha na úrovni ventilace perfuze (kolaps bazálních partií plic, a/nebo hyperinflace apikálních partií plic). Zvýšený V_D mohou mít pacienti s plicní embolií nebo s emfyzémem. Zvýšený mrtvý prostor může být imitován i stavy sníženého srdečního výdeje (stavy po KPR, masivní plicní embolie, srdeční tamponáda).

Pro tento stav je typická zvýšená difference mezi $p_a\text{CO}_2$ (zvýšené) a EtCO_2 (nízké). Kromě kauzální léčby příčiny lze ovlivnit V/Q nepoměr polohováním pacienta, jako je např. využití pronační polohy u nemocných s těžkým ARDS.

Bradypnoe (Obr. 1D)

Ke snížené dechové frekvenci, a tím ke snížení velikosti ventilace, může vést řada klinických stavů např. intoxikace, medikace (opioidy, benzodiazepiny), poškození CNS (bradypnoe může být součástí tzv. Cushingovy triasy), exacerbace CHOPN či akutní astma bronchiale (prodloužení doby výdechu na úkor nádechu vede celkově ke snížení dechové frekvence a alveolární hypoventilaci). Pomalá dechová frekvence může být také pozdní známkou respiračního selhání vyčerpaného pacient, kdy dochází k útlumu činnosti CNS vlivem hyperkapnie.

Tachypnoe

Zvýšená dechová frekvence umožňuje rychleji obměňovat alveolární vzduch, a tím kompenzovat zvýšenou produkci CO_2 , ev. snížené

dechové objemy. Pokud ale dojde k přílišnému zvýšení RR, zkracuje se tím doba nádechu a výdechu, a tím klesá velikost dechového objemu. Výsledkem může být snížení efektivní alveolární ventilace (tzn. ventilace perfundovaných úseků plic) s tzv. rapid shallow breathing vzorcem. Tachypnoe může vést mechanismem zvýšené spotřeby kyslíku dýchacími svaly k vyčerpání pacienta a v konečném důsledku až ke vzniku ventilačního selhání s retencí CO_2 .

Body k zapamatování

1. Klinická analýza převládajícího (pato)fyzilogického mechanismu respiračního selhání je základem volby adekvátní intervence podpory dýchacího systému.
2. Umělá plicní ventilace může významně modulovat fyziologii respiračního systému.
3. Nastavení ventilátoru musí reflektovat patologii respiračního systému (porucha na úrovni oxygenace nebo ventilace, restriktivní nebo obstrukční povaha klinického problému).

LITERATURA

1. O'Neill G, Tolley NS. The complexities of nasal airflow: theory and practice. *J Appl Physiol J Appl Physiol* (1985). 2019;127(5):1215-23.
2. Dessap AM, Vieillard-Baron A. Scrutinizing the Mechanisms of West Non-Zone 3 Conditions during Tidal Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med American Thoracic Society*. 2022;205(11):1262-65.
3. Abdelbaky AM, Elmasry WG, Awad AH, Khan S, Jarrahi M. The Impact of High-Flow Nasal Cannula Therapy on Acute Respiratory Distress Syndrome Patients: A Systematic Re-

view. *Cureus*. 2023 Jun 30;15(6):e41219. doi: 10.7759/cureus.41219. PMID: 37397646; PMCID: PMC10313388.

4. Cressoni M, Chiumello D, Algieri I, Brioni M, Chiurazzi C, Colombo A, et al. Opening pressures and atelectrauma in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017 May;43(5):603-611. doi: 10.1007/s00134-017-4754-8. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28283699.

Alois Alzheimer: lékař, na kterého se zapomíná

Málek J.

KAR 3. LF UK a FNKV Praha a Komise pro historii ČSARIM JEP, Praha

Slovo **Alzheimer** je v současnosti známo téměř každému, ale jen jako název nemoci. Málo je však znám významný lékař a vědec, po kterém je choroba pojmenována, i samotná geneze jejího pojmenování. Letos uplyne 160 let od narození psychiatra a neurologa Aloise Alzheimer (1864–1915) (Obr. 1), jehož jméno se stalo zlidovělým eponymem pro onemocnění, které popsal v r. 1906, resp. 1907 [1–3].

Alois (pův. Aloysius) Alzheimer se narodil 14. 6. 1864 v městečku Marktbreit v Bavorsku. Studoval na lékařské fakultě v Berlíně, Freiburgu a posléze ve Würzburgu. Již během studia se zajímal o anatomii a využití mikroskopu v diagnostice. Je zajímavé, že během studia se věnoval téměř všem klinickým předmětům, jediné semináře, které nikdy nenavštívil, byly ty z psychiatrie [1]. Paradoxně byla jeho první praxí po ukončení studia s vyznamenáním péče o duševně nemocnou pacientku. Bohatí Němci tou dobou najímali pro psychicky postižené členy své rodiny mladé lékaře, aby s nimi cestovali (konkrétní Alzheimerův itinerář cesty trvající 5 měsíců se nezachoval).

Po této zkušenosti Alzheimer nastoupil r. 1888 ve Frankfurtu do Ústavu pro duševně choré a epileptiky (Anstalt für Irre und Epileptische) založeném Dr. Emilem Siolim (1852–1922), kde působil téměř 15 let. K němu se o rok později připojil Dr. Franz Alexander Nissl (1860–1919), který se kromě léčby psychiatrických a neurologických onemocnění zabýval i neuropatologií. K zobrazení nervových buněk vyvinul již jako student speciální barvení metylénovou a toluidinovou modří. Brzy se oba lékaři spřátelili a starší Nissl povzbuzoval Alzheimerův zájem o mikroskopické metody zkoumání mozkové patologie [1]. Jejich přátelství pokračovalo i po odchodu Nissla na lepší pozici v Univerzitní nemocnici v Heidelbergu v r. 1896, kam byl pozván jejím ředitelem Emilem Kraepelinem (1856–1926).

S Nisslovým odchodem si polepšil i Alzheimer, protože se ve Frankfurtu stal vedoucím a ředitelem psychiatrické nemocnice. Po smrti manželky v r. 1901 měl na starosti jejich 3 děti, ale díky velkému dědictví i tomu, že se o děti starala jedna manželčina příbuzná, se mohl intenzivně věnovat klinické a výzkumné práci. Vedl si velmi pečlivé poznámky o svých pacientech. Jedním z nich byla i Augusta (Auguste) Deterová (A. D., Obr. 2), která byla přijata 26. 11. 1901. Na psychiatrii přivedl tehdy 50letou ženu její manžel pro rychle se zhoršující paranoii, poruchy spánku, paměti, agresivitu, pláč bez příčiny a postupující zmatenost. Později se objevily poruchy paměti a myšlení, dezorientace, postupná

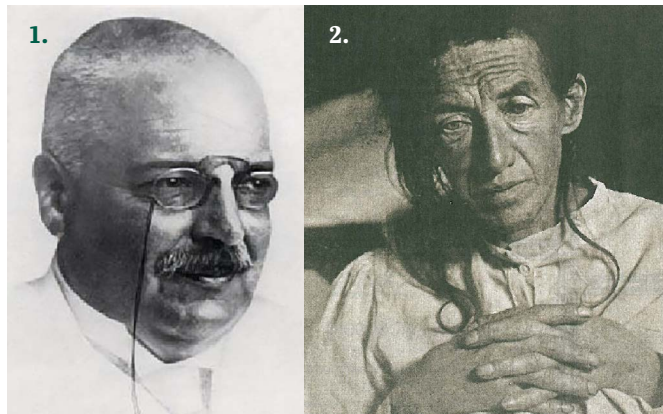
deteriorace stavu v obrazu těžké demence [1, 2]. Pro progresi svého stavu zůstala A. D. hospitalizována až do své smrti [1].

Koncem r. 1902 Alzheimer, rovněž na pozvání E. Kraepelina, přesídlil do Heidelbergu a později v r. 1903 se i s ním přesunul dále do velké nově se otevírající univerzity v Mnichově, kde pracoval jako vedoucí výzkumné histopatologické laboratoře až do r. 1912. E. Sioli mu při odchodu z Frankfurtu slíbil, že mu bude posílat informace o pacientech, kteří ho zajímali. Mezi ně patřila i A. D., která zemřela v dubnu r. 1906. Sioli poslal do Mnichova Alzheimerovi výsledky její pitvy i mozek k dalšímu vyšetření. Alzheimer na něm popsal histologické změny později nazvané plaky a neurofibrilární klubíčka [1, 3]. Na Kraepelinovu žádost prezentoval své výsledky na výročním sjezdu německých psychiatrů v Tübingenu na podzim r. 1906, kde však jeho referát prošel bez velkého zájmu, a následně je publikoval v r. 1907 v *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin* vydávaným v Berlíně (1907;64:146–149) pod názvem „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ (O zvláštním onemocnění mozkové kůry).

Druhý takový případ, Josefa K., který zemřel po 3leté hospitalizaci na psychiatrii v Mnichově, popsal A. Alzheimer až v r. 1911 [1]. Ten se lišil od předchozího tím, že na preparátu byly přítomny jen plaky bez změn na neurofibrilách. Za zmínku stojí, že po intenzivním hledání byla v r. 1995 objevena ve Frankfurtu dokumentace A. D. a v mnichovském neuropatologickém ústavu mikroskopické preparáty jejího mozku. V Mnichově byla nalezena i dokumentace a histologické vzorky Josefa F. [1].

Obr. 1. Alois Alzheimer v r. 1915. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)

Obr. 2. Auguste D. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc., malekj@fnkv.cz

Článek přijat redakcí: 3. 4. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;34(2):125–126

Alzheimer chorobu své pacientky po sobě nepojmenoval. Název Alzheimerova nemoc poprvé použil až E. Kraepelin ve své dvojdílné učebnici psychiatrie (8. vydání), která vyšla v r. 1910. Alzheimer se dále věnoval vědecké práci s cílem potvrdit Kraepelinovu hypotézu o histopatologické podstatě duševních nemocí. Vlastní knihu shrnující výsledky svého výzkumu nebyl pro vytížení schopen dokončit ani poté, co se v r. 1912 stal přednostou Psychiatrické kliniky Univerzity ve Vratislavi. Zemřel 15. 12. 1915 ve věku 51 let na srdeční selhání pravděpodobně v důsledku revmatické horečky jako komplikace streptokokové angíny [2].

Je třeba přidat zmínku o tom, že ve stejný rok jako vyšla první publikace A. Alzheimer (r. 1907), vyšla na stejné téma v časopise *Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie* vydávaném také v Berlíně rovněž zpráva pražského lékaře Oskara Fischera (1876–1942) s názvem „Miliäre Nekrosen mit drussigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmässige Veränderung der Hirnrinde bei Seniler Demenz“ (Miliární nekrózy a drúzovité útvary z neurofibril, pravidelné změny mozkové kůry u senilní demence) [2]. Popisuje nálezy u 16 osob ve srovnání s histopatologickými nálezy u 45 pacientů s progresivní paralýzou, u 10 normálních mozků a u 10 s „neorganickou psychózou“ [2]. Jeho publikace tedy má ve srovnání s kazuistikou Alzheimer jak větší počet vzorků, tak i srovnání s nálezy u jiných diagnóz. O. Fischer pracoval po promoci v r. 1900 na německé části Karlo-Ferdinandovy univerzity v Praze na oddělení patologické anatomie a později na psychiatrickém oddělení u prof. A. Picka (1851–1924). Na univerzitě i habilitoval, později z ní odešel a zařídil si soukromou psychiatrickou a neurologickou praxi, kde pracoval až do r. 1941. Byl jako Žid zatčen nacisty a zemřel v Terezíně [2]. Málo se uvádí, že Fischerovy nálezy zmínil ve své práci z r. 1911 i A. Alzheimer [4].

Ostatně ani jeden z uvedených autorů nebyl pravděpodobně prvním. Změny na mozku demenčních osob popsal již r. 1887 S. Beljahow

na přednášce Psychiatrické společnosti v Petrohradě. Beljahovovy poznatky byly potvrzeny o 10 let později rakouským psychiatrem Emilem Redlichem a v r. 1907 již zmiňovaným E. Fischerem [3]. Jsou po nich pojmenovány mikroskopické mozkové změny u demence jako Redlichovy-Fischerovy senilní drúzy.

Proč známe Alzheimerovu chorobu, a nikoliv chorobu Fischerovu? Hlavním důvodem je pravděpodobně prestiž obou pracovišť. Emil Wilhelm Magnus Georg Kraepelin, který chorobu pojmenoval po svém prvním asistentovi a vedoucím laboratoře, je považován za jednoho ze zakladatelů moderní psychiatrie, především psychofarmakologie a psychiatrické genetiky, zastával i stanovisko o biologických příčinách psychopatie [5]. Spekuluje se, že objevem a současně pojmenováním nové nemoci chtěl Kraepelin zvýšit slávu, a tím i dostatek financí pro svůj ústav. Údajně měl ve své knize i některé údaje o kazuistice zveličt a jiné potlačit, aby ji bylo možné považovat za „nový objev“, i když demence byla známa již dávno předtím [3]. Jiná situace byla v Praze. Pražská Karlo-Ferdinandova univerzita byla rozdělena na českou a německou od února 1882. I když německou psychiatrii vedl prof. Arnold Pick, který byl rovněž uznávaným vědcem, přesto poměry na rozdělené univerzitě nebyly optimální, a proto z ní Fischer také odešel, i když některé přednášky měl až do r. 1939. Chyběla zde tedy potřebná atmosféra publikaci více protlačovat [2, 6]. Dalším možným vysvětlením je „zajímavější“ detailní popis konkrétní kazuistiky v případě pacientky Dr. Alzheimer oproti „suché“ vědecké práci Dr. Fischera. Přesto je vhodné připomenout, že nemoc byla dlouho mimo zájem odborné, natož laické veřejnosti vzhledem k malému počtu diagnostikovaných nemocných. Popularizace příběhu A. D. včetně eponymu její nemoci začala až s výzkumným boomem v 90. letech 20. století, kdy začala být Alzheimerovy nemoci věnována mimořádná pozornost [2].

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Prohlašuji, že nemám střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** N/A. **Financování:** žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace** v databázích: N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Hippius H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003 Mar;5(1):101-8. doi: 10.31887/DCNS.2003.5.1/hhippius.
- Holmerová I. Alois Alzheimer a Oskar Fischer – 110. výročí významných publikací o demenci. *Geriatr Gerontol*. 2017;6(3):141-143.
- Šťastný F. Alois Alzheimer: příběh jedné nemoci. Stinné stránky dlouhověkosti. *Vesmír*. 2007;86(4):251-53. <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2007/cislo-4/alois-alzheimer-pribeh-jedne-nemoci.html>.
- Castellani RJ, Lee HG, Zhu X, Perry G, Smith MA. Alzheimer disease pathology as a host response. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008 Jun;67(6):523-31. doi: 10.1097/NEN.0b013e318177eaf4.
- Emil Kraepelin. https://en.wikipedia.org/wiki/Emil_Kraepelin
- Hlaváčková L. HHK otázce vztahu české a německé psychiatrické kliniky pražských lékařských fakult do roku 1918. *Česká a slovenská psychiatrie*. 2005;101(2):108-110.

Použití plné krve u pacientů se život ohrožujícím krvácením v důsledku traumatu: souhrn a konsenzus jednání mezioborového panelu

Bláha J.¹, Bohoněk M.^{2,3}, *Černý V.^{4–10}, Klugar M.⁴, Kočí J.^{11,12}, Loužil J.¹³, Řeháček V.¹⁴,
Truhlář A.^{6,15,16}, Zýková I.^{8,17,18}

Autoři jsou uvedeni v abecedním pořadí

*Koordinátor panelu

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

²Oddělení hematologie a krevní transfuze, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

³Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva, Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT Praha

⁴Cochrane Česká republika, České JBI centrum excelence, Česká síť GRADE center, Národní institut kvality a excelence zdravotnictví, Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha

⁵Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Univerzita Karlova v Praze, 3. LF UK, Praha

⁶Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

⁷Dept. Of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

⁸Ústav klinických oborů a biomedicíny, Technická univerzita Liberec

⁹Fakulta zdravotnických studií, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

¹⁰Fakulta sociálních věd a zdravotnictví, Univerzita Konštantína filozofa v Nitre, Slovensko

¹¹Klinika urgentní medicíny, LF a FN Hradec Králové

¹²Katedra vojenské chirurgie, Vojenská lékařská fakulta Hradec Králové, Univerzita obrany Brno

¹³Transfuzní oddělení, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

¹⁴Transfuzní oddělení, Fakultní nemocnice Hradec Králové

¹⁵Zdravotnická záchranná služba Královéhradeckého kraje, Hradec Králové

¹⁶Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové

¹⁷Anesteziologicko-resuscitační oddělení a Oddělení urgentního příjmu, FN Bulovka, Praha

¹⁸Zdravotnická záchranná služba Libereckého kraje

Úvod

Efektivita a bezpečnost konceptu podávání tzv. „plné krve“ (PK) je v posledních letech diskutovaným tématem v mnoha vyspělých zemích. Přestože výsledky observačních studií z vojenských konfliktů i civilního prostředí naznačují přínos podávání PK na přežití pacientů s polytraumatem a masivním krvácením [1, 2], výsledky prospektivních studií jednoznačně důkazy o prospěchu podání PK v civilním prostředí nepřinášejí [3, 4]. Podání PK je však považováno za bezpečné a výhodné z pohledu logistiky [5]. V České republice (ČR) je podávání PK ve formě univerzálního transfuzního přípravku s oficiálním názvem „Plná krev deleukotizovaná k univerzálnímu podání“ (= PKDU, kód SÚKL 0007967) možné od roku 2020. V současnosti je koncept podávání PK implementován ve FN Hradec Králové, ZZS Královéhradeckého kraje, ÚVN Praha, FN Motol, FN Ostrava, ZZS

Moravskoslezského kraje, FN Olomouc, ZZS AČR Plzeň – Líně. Podle nepublikovaných dat (Bohoněk M., Kutáč D., Řeháček V., Blahutová Š., Daluszková D. Use of Low Titre Group O Whole Blood in the Czech Republic – odeslaný abstrakt na ISBTABS24-903) bylo v ČR do 31. 12. 2022 podáno cca 800 jednotek PKDU u 400 pacientů.

Cílem mezioborového panelu byla diskuze k využití PK u pacientů se život ohrožujícím krvácením v důsledku traumatu a formulovat společné konsenzuální stanovisko k podávání PK v podmínkách zdravotnického systému ČR. Panel neměl čas ani prostředky zpracovávat komplexní systematický přehled k předmětné problematice.

Metody

Ke vzniku stanoviska mezioborového panelu byla použita metodika ACCurate Consensus Reporting Document (ACCORD) [6].

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC, cernyvla1960@gmail.com

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(2):127-130

Registrace projektu

Projekt nebyl před jeho zahájením registrován.

Postup při výběru členů mezioborového panelu

Mezioborový panel byl iniciován výběrem České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. E-mailem byli osloveni předsedové vybraných odborných společností (OS) se žádostí o nominaci odborníků do mezioborového panelu za příslušnou OS. Osloveny byly OS, do kterých problematika podávání PK zasahuje.

Složení mezioborového panelu (abecedně):

- doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D., MHA, LLM (JB)
- plk. gšt. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D. (MB)
- prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC (VČ)
- doc. MUDr. Jaromír Kočí, Ph.D., FACS (JK)
- MUDr. Jan Loužil, Ph.D. (JL)
- MUDr. Vít Řeháček, Ph.D. (VŘ)
- MUDr. Anatolij Truhlář, Ph.D., FERC (AT)
- MUDr. Ivana Zýková (IZ)

Metodik panelu:

- PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D. (MK)

Participující OS (abecedně, v závorce delegovaní zástupci):

- Česká hematologická společnost (JL)
- Česká resuscitační rada (AT)
- Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (JB, VČ, IZ)
- Česká společnost pro trombózu a hemostázu (JB)
- Česká společnost úrazové chirurgie (JK)
- Společnost pro transfuzní lékařství (VŘ)
- Společnost urgentní medicíny a medicíny katastrof (JK, AT)
- Společnost vojenské medicíny (MB)

Jednání panelu

Jednání panelu proběhlo dne 14. 12. 2023 v Praze. Před termínem jednání byly v předstihu osloveni e-mailem všichni nominovaní členové panelu k přípravě diskuze ke třem otázkám programu panelu:

1. Jaký je váš názor členů panelu k podávání plné krve v rámci léčby život ohrožujícího krvácení u traumatu?
2. Má se podání plné krve stát preferovaným postupem v rámci léčby život ohrožujícího krvácení u traumatu?
3. Máme systémově prosazovat podávání plné krve v rámci léčby život ohrožujícího krvácení u traumatu?

Proces konsenzu

Členové panelu obdrželi po jednání panelu návrh tezí stanoviska k připomínkám, po jejich obdržení předseda panelu připravil verzi jednotlivých stanovisek k vyjádření členů panelu modifikovanou metodou Delphi. Vyjádření souhlasu nebo nesouhlasu bylo na škále 1–9 (7–9 = silný souhlas, 5–6 = slabý souhlas, 1–4 = nesouhlas). K přijetí

stanoviska bylo nutno získat minimálně u 2/3 účastníků panelu silný souhlas. Pokud výsledky hlasování nenaplnily definici souhlasu, byl text stanoviska revidován a bylo přistoupeno k dalšímu kolu hlasování.

Statistické metody

Číselné hodnoty hlasování k jednotlivým stanoviskům byly vyhodnoceny metodami deskriptivní statistiky a jsou prezentovány jako medián a mezikvartilové rozpětí (IQR).

Výsledky

Hlasování členů panelu proběhlo ve 4 kolech, hodnoty hlasování členů panelu jsou uvedeny u každého jednotlivého stanoviska souhrnně jako medián a IQR.

Stanovisko 1

Plná krev PKDU je v podmínkách České republiky individuálně vyráběný transfuzní přípravek krevní skupiny 0, získané od dárců krve s nízkým rizikem HLA aloimunitace v anamnéze jako prevence TRALI, s nízkým titrem protilátek anti-A/B IgM a deleukotizované pomocí filtru šetřícím trombocyty. Vlastnosti a složení plné krve nejsou zcela standardizovatelné, tzn. plná krev vykazuje variabilitu z pohledu obsahu hemoglobinu, počtu a funkčnosti trombocytů a aktivity koagulačních faktorů.

Hlasování panelu: 9 (0)

Souhrn postoje panelu: stanovisko 1 přijato

Komentář panelu: Množství výroby PKDU je z pohledu dostupnosti vhodných dárců limitováno (např. u krevní skupiny 0 RhD neg (0-) splňuje požadavky na odběr PKDU cca 1 % dárců, u krevní skupiny 0 RhD poz (0+) splňuje požadavky cca 9 % dárců, dárce s nízkým rizikem TRALI jsou zejména muži, nízký titr protilátek anti-A/B splňuje cca 80 % dárců). Na biologickou aktivitu plné krve má vliv délka skladování (čím delší doba skladování, tím nižší biologická aktivita), čímž se PKDU liší od hromadně a průmyslově vyráběných léčiv.

Stanovisko 2

Hlavní biologický přínos včasného podání plné krve u dospělých pacientů se život ohrožujícím krvácením při závažném traumatu může být v její komplexitě (náhrada objemu, transport kyslíku, prokoagulační a koagulační aktivita), ve snadnosti jejího použití zejména v přednemocničních podmínkách, případně na urgentních příjmech nemocnic.

Hlasování panelu: 9 (0)

Souhrn postoje panelu: stanovisko 2 přijato

Stanovisko 3

Současný stav odborného poznání a vědeckých důkazů předmětné problematiky neumožňuje označit podávání plné krve jako preferovanou metodu v rámci postupu při masivních krevních ztrátách nebo v léčbě traumatem indukované koagulopatie.

Hlasování panelu: 9 (1,25)

Souhrn postoje panelu: stanovisko 3 přijato

Stanovisko 4

Podání plné krve je možnou alternativou ke stávajícím postupům léčby u pacientů se život ohrožujícím krvácením při závažném traumatu, zejména v podmínkách přednemocniční péče, případně na urgentních příjmech nemocnic.

Hlasování panelu: 7,5 (2)

Souhrn postoje panelu: stanovisko 4 přijato

Stanovisko 5

Rozhodnutí o implementaci programu podávání plné krve v daném zdravotnickém zařízení by mělo být podloženo a) analýzou populace nemocných, kde je podávání plné krve zvažováno, b) vyhodnocením kvality a organizace navazující péče, c) dosažením shody na organizačním a odborném rámci podávání plné krve mezi všemi odbornostmi, kterých se problematika v daném zdravotnickém zařízení týká.

Hlasování panelu: 9 (0)

Souhrn postoje panelu: stanovisko 5 přijato

Komentář panelu: Podmínkou implementace podávání plné krve je nutnost mít zajištěného partnerského výrobce a dodavatele – zařízení transfúzní služby. Důvodem je náročnost výroby plné de leukotizované univerzální krve a omezený počet dárců, kde je nutné provedení speciálních vyšetření.

Stanovisko 6

V kontextu stanoviska 3 panel konstatuje potřebu získání dalších vědeckých důkazů o přínosu, rizicích a ukazatelích dlouhodobého klinického výsledku pacientů, kde byla plná krev podána. Panel se shoduje na vhodnosti provedení národní multicentrické klinické studie, která by byla zaměřena na srovnání postupů založených na podání plné krve a dosavadních postupů.

Hlasování panelu: 9 (1)

Souhrn postoje panelu: stanovisko 6 přijato

Diskuze

Formulovaná stanoviska mezioborového panelu představují poprvé v národní odborné literatuře názor relevantních odborných společností k předmětné problematice. Průběh a obsah diskuze mezi členy panelu umožňují konstatovat, že podávání PK je v ČR aktuální téma, které si zaslouží být odpovědně odborně a metodologicky transparentně diskutováno – v kontextu zmiňované populace pacientů s traumatu má podání PK racionální fyziologický základ a nese potenciál klinického přínosu – recentní důkazy tuto tezi podporují.

Koncept PK nese rovněž řadu, do určité míry problematických a zatím ne zcela vyjasněných aspektů, které nemohou být v odbornými důkazy podložené diskuzi ignorovány či marginalizovány. Závěry panelu k podávání PK lze využít jako východisko pro navazující odborné diskuze k řadě otázek, které se v souvislosti s používáním PK objevují a na které bychom měli hledat daty podloženou odpověď, chceme-li prosazovat systémovou implementaci podávání PK, založenou na nástrojích medicíny založené na důkazech. Provedení klinické studie na dostatečném

počtu nemocných a s odpovídající metodikou je v tomto kontextu esenciální, přestože vlastní klinické zkušenosti zastánců konceptu PK budou hrát v této diskuzi nezanedbatelnou roli.

Při veškeré názorové odlišnosti k vybraným aspektům podávání PK je cíl z pohledu reálné praxe společný – využít unikátní vlastnosti PK v optimálním časovém okně a zasadit podání PK biologicky racionálně do kontextu všech navazujících postupů podpory koagulace.

Jiné informace

V rámci průběžné oponentury jednotlivých stanovisek členy panelu byl předložen návrh na doplnění stanoviska 4 o komentář k PK z pohledu její role v substituci nízkých hladin fibrinogenu. Po rozsáhlé diskuzi nedošlo mezi členy panelu ke konsenzuální shodě nad zařazením komentáře (3 členové proti zařazení komentáře, 3 členové byli pro zařazení komentáře, 2 členové se nevyjádřili) a komentář byl z příslušné části textu odstraněn.

Konflikt zájmů členů panelu

- Bláha Jan neudává konflikt zájmů k předmětné problematice.
- Bohoněk Miloš neudává konflikt zájmů k předmětné problematice.
- Černý Vladimír neudává konflikt zájmů k předmětné problematice.
- Kočí Jaromír neudává konflikt zájmů k předmětné problematice.
- Loužil Jan neudává konflikt zájmů k předmětné problematice.
- Řeháček Vít neudává konflikt zájmů k předmětné problematice.
- Truhlář Anatolij neudává konflikt zájmů k předmětné problematice.
- Zýková Ivana neudává konflikt zájmů k předmětné problematice.
- Klugar Miloslav neudává konflikt zájmů k předmětné problematice.

Financování projektu

Projekt nebyl financován žádným komerčním ani jiným subjektem. Členové panelu nebyli za účast ani práci v panelu honorováni. Jednání panelu proběhlo bezúplatně v prostorách ÚVN Praha. Občerstvení během jednání panelu bylo zajištěno ÚVN Praha.

Podíl jednotlivých autorů

Autorský podíl je uváděn v souladu s metodikou CRediT (Contributor Roles Taxonomy) <https://www.elsevier.com/researcher/author/policies-and-guidelines/credit-author-statement> (konceptualizace, metodologie, software, validace, formální analýza, provedení výzkumu/experimentu, analýza důkazů, zdroje, správa dat; psaní [originální návrh], psaní [recenze a úpravy], vizualizace, vedení a koordinace, administrace projektu, získávání financí).

- Bláha Jan: psaní (recenze a úpravy)
- Bohoněk Miloš: konceptualizace, psaní (recenze a úpravy)
- Černý Vladimír: konceptualizace, metodologie, psaní (originální návrh), psaní (recenze a úpravy), vedení a koordinace, administrace projektu
- Klugar Miloslav (metodologie, recenze a úpravy)
- Kočí Jaromír: psaní (recenze a úpravy)
- Loužil Jan: psaní (recenze a úpravy)
- Řeháček Vít: psaní (recenze a úpravy)
- Truhlář Anatolij: psaní (recenze a úpravy)
- Zýková Ivana: psaní (recenze a úpravy)

LITERATURA

1. Hanna K, Bible L, Chehab M, Asmar S, Douglas M, Ditillo M, et al. Nationwide analysis of whole blood hemostatic resuscitation in civilian trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Aug;89(2):329-335. doi: 10.1097/TA.0000000000002753. PMID: 32744830.
2. Hanna M, Knittel J, Gillihan J. The use of whole blood transfusion in trauma. *Curr Anesthesiol Rep.* 2022;12(2):234-239. doi: 10.1007/s40140-021-00514-w.
3. Guyette FX, Sperry JL. Prehospital low titer group O whole blood is feasible and safe: Results of a prospective randomized pilot trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;93(5):e175-e176. doi: 10.1097/TA.0000000000003686.
4. Siletz AE, Blair KJ, Cooper RJ, Nguyen NC, Lewis SJ, Fang A, et al. A pilot study of stored low titer group O whole blood + component therapy versus component therapy only for civilian trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021 Oct 1;91(4):655-662. doi: 10.1097/TA.0000000000003334. PMID: 34225348; PMCID: PMC8463449.
5. Malkin M, Nevo A, Brundage SI, Schreiber M. Effectiveness and safety of whole blood compared to balanced blood components in resuscitation of hemorrhaging trauma patients - A systematic review. *Injury.* 2021;52(2):182-188. doi: 10.1016/j.injury.2020.10.095.
6. Gattrell WT, Logullo P, van Zuuren EJ, Price A, Hughes EL, Blazey P, et al. AC-CORD (ACcurate COnsensus Reporting Document): A reporting guideline for consensus methods in biomedicine developed via a modified Delphi. *PLoS Med.* 2024 Jan 23;21(1):e1004326. doi: 10.1371/journal.pmed.1004326. PMID: 38261576; PMCID: PMC10805282.

Poznámka redakce

Výstupy jednání expertních panelů nejsou z definice (panelem odsouhlasená stanoviska za použití určité metodiky nelze měnit na základě recenze, ale jenom dalším jednáním panelu a odsouhlasením revize stanovisek) předmětem standardního recenzního řízení. Problematika plné krve v civilní medicíně je aktuální téma, průkazná vědecká evidence o jejím jednoznačném přínosu u traumatem indukovaného život ohrožujícího krvácení chybí a názory na její použití se i v odborné komunitě liší. Proto redakce přijala návrh koordinátora panelu (prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC) otisknout spolu se stanoviskem panelu i názory kolegů,

kteří použití plné krve v předmětných situacích považují za „předčasné“ s ohledem na aktuální stav odborného poznání. O názor k podávání plné krve a závěrům panelu byli koordinátorem panelu požádáni prim. MUDr. Hana Lejdarová, Ph.D., MBA, a doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D., kteří byli současně informováni, že jejich příspěvek nebude plnit roli recenze, ale snahu panelu zveřejnit i odlišné názory a jejich argumentaci. Oba komentáře byly redakčně zkráceny.

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.
vedoucí redaktor

Komentář k článku: Použití plné krve u pacientů se život ohrožujícím krvácením v důsledku traumatu: souhrn a konsenzus jednání mezioborového panelu

Bláha J., Bohoněk M., Černý V., Klugar M., Kočí J., Loužil J., et al.
Použití plné krve u pacientů se život ohrožujícím krvácením v důsledku traumatu: souhrn a konsenzus jednání mezioborového panelu.
Anest. intenziv Med. 2024;35(2):127-130. doi: 10.36290/aim.2024.022.

Blatný J.

Oddelenia hematológie a transfuziológie, Nemocnica Bory, Bratislava, SR

Uvádět v manuscriptu odvolání se na nepublikovaná data nepovažuji za relevantní, neboť nejsou publikovaná, a tím pádem ani známá a ověřitelná...

Stanovisko 2 se vyjadřuje k tomu v čem „může být“ přínos podání PK. Tato formulace je nejasná a zavádějící. Nabízí se odpověď, že může znamenat též nemusí. Rovněž taková formulace explicitně navozuje otázku o rizicích, která nejsou srovnatelně hodnocena a nezabývá se srovnáním se standardním postupem, kterým je v současné době podávání jednotlivých složek krve ve formě transfuzních přípravků a krevních derivátů.

Ke stanovisku 3 podotýkám, že nejenže není dostatek EBM údajů k tomu, že je PK preferovaným postupem při léčbě masivní krevní ztráty a/nebo traumatem indukované koagulopatie, ale není ani dostatek dat na to, aby se vůbec mohl takový postup (mimo válečnou medicínu) považovat za srovnatelný (efektivitou a bezpečností) se standardním postupem. Extrémně nízký počet referencí pod daným konsenzem to jen dokládá.

Ke stanovisku 4 poznamenám, že autoři neuvádí jediný EBM důvod pro to, aby byla PK podána místo standardního postupu tam, kde je standardní postup možný (i. e. v nemocnici, včetně

urgentního příjmu). Standardní postup je při nejmenším noninferiorní (a pakliže by to chtěli autoři zpochybnit, musí to dokázat, nikoli naopak) a je prokazatelně bezpečnější a standardizovatelný. Jinými slovy, tam, kde jsou k dispozici standardní transfuzní přípravky (EBR, FFP/Octaplasma, trombocyty) a krevní deriváty (Fibrinogen, PCC a další), jejichž (nejen virová) bezpečnost je nesrovnatelně vyšší, než u PK, není důvod PK podávat, resp. o tom není dostatek důkazů a ani autoři je nepřináší.

Závěrem vyjadřuji hluboké přesvědčení, že text nepřináší žádný prokazatelný důvod, proč by se měla PK v ČR civilní medicíně používat, proč by úvaha o ní měla být vůbec potřebná. Otázkou může být použití v přednemocniční péči v situacích, kdy dostupnost zdravotnického zařízení je spojena s časovou prodlevou, která si nutně vyžaduje podání transfuzních přípravků a/nebo krevních derivátů. Taková situace však v naší zemi nastává s ohledem na geografické podmínky a systém RZP zřídka a na zvážení by byla spíše v zemích, kde jsou transportní vzdálenosti a s nimi spojená časová prodleva delší.

Komentář k článku: Použití plné krve u pacientů se život ohrožujícím krvácením v důsledku traumatu: souhrn a konsenzus jednání mezioborového panelu

Bláha J., Bohoněk M., Černý V., Klugar M., Kočí J., Loužil J., et al.
Použití plné krve u pacientů se život ohrožujícím krvácením v důsledku traumatu: souhrn a konsenzus jednání mezioborového panelu.
Anest. intenziv Med. 2024;35(2):127-130. doi: 10.36290/aim.2024.022.

Lejdarová H.

Transfuzní a tkáňové oddělení FN Brno

Citované práce porovnávají pouze plnou krev a komponentní léčbu, nezmiňují v léčbě ŽOK využití koagulačních faktorů včetně fibrinogenu. Podání plné krve je autory prezentováno jako bezpečné a výhodné z pohledu logistiky. Takto formulované tvrzení nelze bez výhrad přijmout. Z hlediska principu účelné hemoterapie mají být preferovány postupy, které minimalizují riziko pro pacienta (infekční, imunizační aj.) a vedou k maximálnímu léčebnému efektu. Takovým postupem je v iniciální fázi hemostatické resuscitace podání fibrinogenu s erytrocyty, méně už podání plazmy s erytrocyty, přestože se jedná o standardní postup, kterým lze dosáhnout obdobných výsledků. Obsah plazmy v transfuzních přípravcích je dlouhodobě vnímán z hlediska bezpečnosti pro pacienta jako problematický. Transfuze plazmy, a tedy ani transfuze plné krve navíc není schopna podle aktuálních doporučení deficit fibrinogenu při masivním krvácení nahradit. Pokud by plná krev opravdu byla balíčkem 3v1, jak je prezentována v citovaných článcích, pak by alespoň logistickou výhodu mít mohla, ale je tomu tak? Skutečný obsah funkčních koagulačních faktorů v čerstvé plné krvi stárí 14–21 dní není v žádné z citovaných prací uveden. Z důvodu jejich termolability nemůže odpovídat obsahu ve standardní jednotce plazmy. Přítomné trombocyty jsou v jednotce plné krve obsaženy v dávce odpovídající čtvrtině běžné terapeutické dávky. Koagulační účinnost této dávky je diskutabilní.

Stanovisko 1 lze přijmout, ale čerstvá plná krev není dostatečně definovaná, chybí očekávané rozmezí obsahu koagulačních faktorů, definice parametrů pro kontrolu obsahu a funkčnosti trombocytů, doba skladování. Zmíněná variabilita není překvapivá, tu vykazují všechny IVLP, nicméně meze, ve kterých se konkrétní parametry účinnosti mají pohybovat, by měly být stanoveny, např. na základě literárních údajů, jsou-li k dispozici.

V závěru panelu není uvedena konkrétní citace k tvrzení o prokoagulační a koagulační aktivitě plné krve a jak se tato aktivita měnila s dobou skladování. Pro podání transfuze v přednemocničních podmínkách rovněž nejsou potřebná data. Bez jasné definovaného postupu pro podání transfu-

ze v terénu vydaného Společností pro transfuzní lékařství ČLS JEP o aplikaci transfuze v přednemocniční péči uvažovat nelze. Není, pokud vím, obecná shoda intenzivistů a ZZS na tom, že je v českých podmínkách zavedení přednemocniční aplikace krevní transfuze potřebné nebo dokonce nutné.

Plná krev by neměla být prezentována jako rovnocenná alternativa k zavedeným a ověřeným léčebným postupům pro nedostatek dat a neznalost jejího konkrétního obsahu. Problematika přednemocniční aplikace transfuze je zmíněna výše. Se stanoviskem 4 nemohu souhlasit.

V definici podmínek stanoviska 5 chybí požadavek na ověření účinnosti používané plné krve. Před uvedením do klinické praxe je nutno trvat v daném zdravotnickém zařízení, které se chystá plnou krev podávat, na provedení studie, která bude zaměřena na ověření obsahu a účinnosti krevních destiček a koagulačních faktorů a bude sledovat vývoj těchto parametrů během celé doby skladování.

Stanovisko 6 lze přijmout s výhradou, kdy opět chybí výslovně specifikovaný požadavek na ověření obsahu čerstvé plné krve.

Množství uvedených prací je zcela nedostatečné pro podporu argumentu, že čerstvá plná krev může být alternativou k zavedeným postupům.

Shrnutí

Domnívám se, že závěry panelu diskuzi o použití plné krve neposouvají. Jedná se o osobní stanovisko několika odborníků bez podpory dostatků kvalitních zdrojů. Pro praxi užitečným závěrem je stanovisko 3, ve kterém se členové panelu shodli na nedostatku faktů a z něj vyplývající nemožnosti doporučit použití plné krve jako preferovaného postupu. Toto je nicméně zřejmě ze stupně současného poznání v dané problematice a bylo by s podivem, kdyby členové panelu přijali stanovisko opačné. Ze stejného důvodu však nelze souhlasit s přijatým stanoviskem 4, které plnou krev připouští jako možnou alternativu k zavedeným EBM postupům. Ani pro toto stanovisko není dostatek potřebných dat.

Bronchoskopie jednorázovými endoskopy

Poziční dokument České pneumologické společnosti, České společnosti intenzivní medicíny a České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Votruba J.¹, Otáhal M.², Balík M.²

¹Pneumologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

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

Bronchoskopie prováděná pomocí endoskopu na jedno použití se postupně etabluje v klinické praxi posledních 10 let, ale výrazný nárůst zaznamenala v průběhu pandemie onemocnění covid-19 [1]. Zhodnocení efektivity bronchoskopie prováděné jednorázovými endoskopy je nesporně důležité pro určení dalšího vývoje metodologie plicní endoskopie v ČR. Proto odborné společnosti vypracovaly tento poziční dokument, ve kterém se vyjadřují k dostupným datům o medicínské a nákladové efektivitě, i dostupným údajům o dopadech jednorázové endoskopie na životní prostředí. Nástrojem pro hodnocení je **PICO hodnocení** – tedy posouzení populace, intervence, komparátoru a výsledku.

Původně byli cílovou **populací** pro použití jednorázových bronchoskopů pacienti podstupující obtížnou intubaci, či analgosedovaní pacienti s dislokací tracheostomické či intubační kanyly [2]. Novější studie potvrzují efektivitu jednorázových bronchoskopů i u pacientů podstupujících rutinní diagnostické a terapeutické bronchoskopické výkony s přímou vizualizací a vyšetřením dýchacích cest, prováděním bronchoalveolární laváže, bronchiálních výplachů, odběrů bronchoskopických biopsií a jiných vzorků, odsávání sekretu a koagul či odstraňování cizích těles z bronchiálního prostoru. Toto zařízení lze použít u ambulantních pacientů i u pacientů hospitalizovaných [3, 4]. Jeho velkou výhodou je malá prostorová stopa, tedy nevynucuje větší skladovací prostory – čistící skříně, myčky a jiné. Je tedy ideální pro menší ambulance, operační sály, pohotovosti i jednotky intenzivní péče [5]. Další výhodou je teoreticky úplná sterilita, která snižuje pravděpodobnost přístrojem přenesených infekcí. Vedle toho odpadá do jisté míry vliv lidského faktoru při zacházení s 60–80× dražším přístrojem pro opakované použití. Zde je třeba poukázat na riziko poškození kanálu, optických vláken a povrchu při intervencích (např. extrakce cizích těles nebo perkutánní dilatační tracheostomie) a dále při čištění a sterilizaci přístroje pro opakované použití (utopení optiky při chybné kontrole těsnosti).

Intervencí je zde jednorázový bronchoskop, který je již dostupný od několika distributorů i firem, různých průměrů, s různými pracovními kanály a dnes již všemi technickými parametry, které minimálně vyrovnávají parametry bronchoskopů pro opakované použití.

Komparátorem jsou flexibilní bronchoskopy na více použití, využívající videotechnologii, či ještě ve vzácnějších případech optická vlákna.

Mezi základní **výsledky**, které odborné společnosti hodnotí, patří preference lékaře – tedy obecná spokojenost s bronchoskopem, ovladatelnost přístroje, sací schopnost – zejména při odsávání krevních sraženin, a dále celková kvalita obrazu. Hodnocení kvality obrazů sestává nejvíce z hodnocení vaskularizace patologických i nepatologických změn sliznice a ztráty funkčnosti zobrazení v případě krvácení. Dalším hodnoceným parametrem je schopnost dosáhnout všech segmentů plic i schopnost zařízení provádět všechny poskytované techniky v bronchologii. Z uživatelského hlediska je pak podstatná složitost sestavení zařízení.

Společnosti hodnotí použití jednorázových bronchoskopů jako snadné s intuitivním sestavením systému a s dobře hodnoceným pracovním postupem. Jednorázovými bronchoskopy lze snadno odebírat vzorky a zaručují také dobrou ochranu vzorků již odebraných. Všechny parametry vizualizace jsou také uspokojivé.

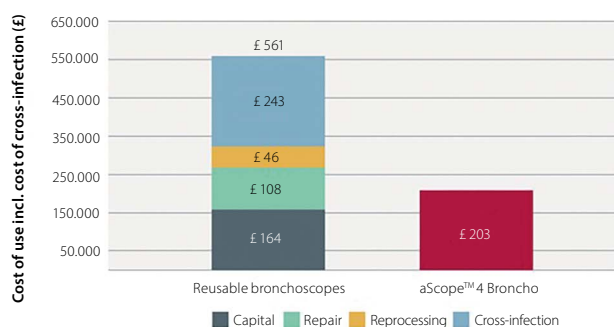
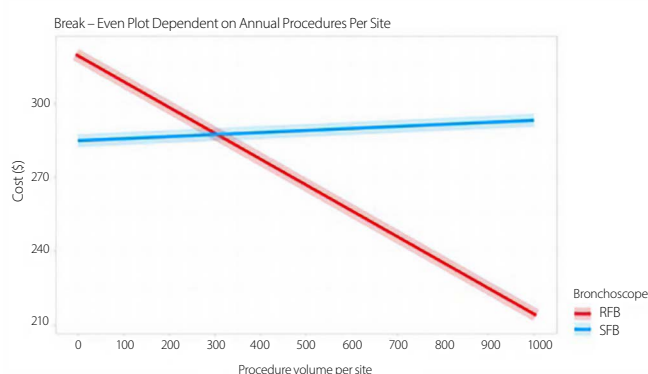
Z hlediska aplikačního a indikací k bronchoskopii lze předpokládat při použití jednorázových bronchoskopů jejich větší dostupnost, což by mělo vést k efektivnější diagnostice a léčbě plicních procesů spojené i s nižší spotřebou antibiotik a snížení mortality pacientů [6, 7]. Odstraňování aspirací, cizích těles, atelektáz a vylučování nezánetlivých plicních procesů s pomocí bronchoskopie vykazuje příznivý efekt na kumulativní spotřebu antibiotik, délku jejich podávání a v konečném důsledku mělo i dopad na selekční tlak antibiotik na vznik rezistencí. Časná toaleta bronchiálního stromu u pacientů po aspiraci vede k signifikantnímu snížení rozvoje ventilátorové pneumonie o 21 %, i k poklesu mortality [8, 9]. Cílená ATB terapie založená na mikrobiolo-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D., martin.balik@vfn.cz

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(2):133-135

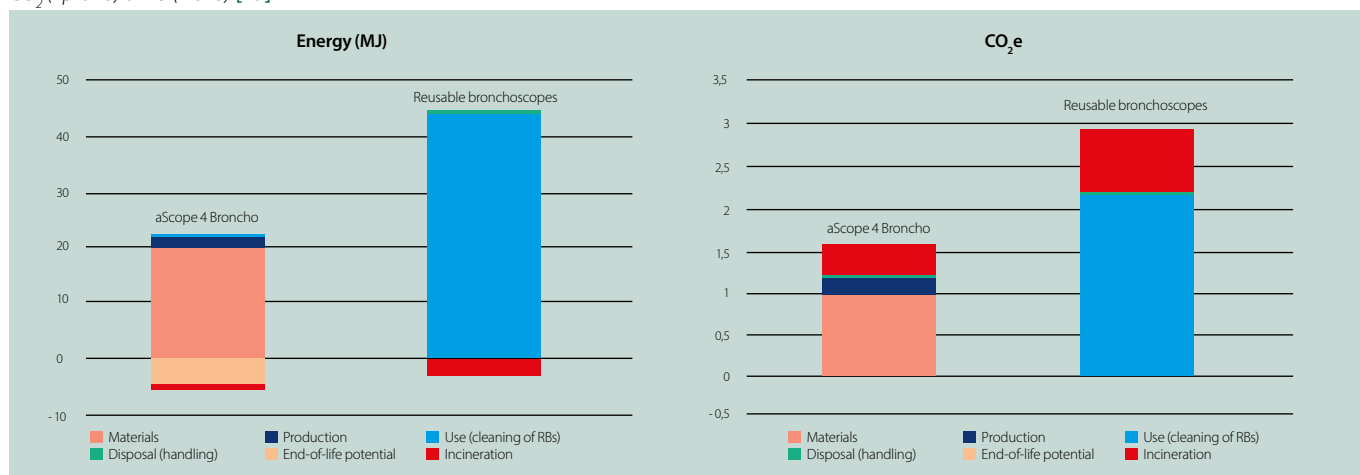
Graf 1. Sloupkový graf srovnávající ceny užívání jednorázových bronchoskopů a bronchoskopů pro opakované použití [15]**Graf 2.** Schéma adaptované z Andersen et al. [16], poukazující na nákladovou výhodnost jednorázových bronchoskopů (SFB) ve srovnání s klasickými bronchoskopy pro opakované použití (RFB) pokud oddělení provádí méně než cca 300 bronchoskopií ročně. Osa Y jsou náklady na 1 výkon v USD

gickém vyšetření získaném při bronchoskopii vedla k signifikantnímu snížení mortality hemato-onkologických pacientů o 22 % [10]. Rozsáhlá retrospektivní analýza pacientů s ventilátorovou pneumonií ukazuje na signifikantně významnou ($P = 0,0002$) redukcí mortality, pokud během umělé plicní ventilace podstoupili bronchoskopii [11]. Antibiotická rezistence je v současnosti kritický problém evropských zdravotnických systémů, zvláště ve gramnegativním spektru bakterií. Příznivý medicínský a finanční dopad bronchoskopie u pacientů s rizikem infekcí platí nejenom pro multirezistentní kmeny v prostředí intenzivní medicíny.

Odborné společnosti jsou si vědomy i rizik spojených s bronchoskopií, nejde tedy o extenzivní aplikaci metody, což by mohlo vést

k potenciálnímu poškození řady pacientů, s asociovanou zhoršenou efektivitou péče. Fiberoptická bronchoskopie v intenzivní péči může přinést až o 27 % více diagnostických poznatků oproti diagnostice bez její dostupnosti a vést ke změnám v léčbě u 38 % pacientů, nicméně u imunokompromitovaných asociovala ve 14 % se zhoršením morbidity a odds ratio 1,41 pro úmrtí v nemocnici [12]. Odborné společnosti tímto dokumentují potřebu individualizace indikací k bronchoskopii a potřebu bronchoskopických kurzů jako podmínky provádění jednorázové bronchoskopie.

Z hlediska provedených analýz dopadu na rozpočet existují studie, které porovnaly bronchoskopy pro opakované použití s jednorázovými bronchoskopy za účelem odhadu přírůstkových nákladů na opakovaně použitelné přístroje [13, 14]. Nejrozsáhlejší studie s největším počtem dat byla provedena v Kings College Hospital ve Velké Británii [15]. Hodnocení zahrnovalo počet opakovaně použitelných bronchoskopů, počet jednorázových bronchoskopů, náklady na očistu, opravy i skladování endoskopů (Graf 1). Riziko zkřížené kontaminace se průměrně pohybuje mezi třemi a 50 % s následnou klinickou infekcí kolem 20 % pacientů. Ve studii [15] byly identifikovány náklady na léčbu takto vzniklých infekcí jako 15 000 liber na pacienta. Cena za léčbu způsobenou kontaminací a přenosem infekce opakovaně použitelných bronchoskopů významně prodražuje celkovou cenu léčby pacientů. Metaanalýzou 16 studií se ukázalo, že cena za použití opakovatelných bronchoskopů je více než 2x vyšší než cena použití jednorázových bronchoskopů, kdy rozdíl je daný právě cenou léčby přenesených infekcí [15] (Graf 1). I při konzervativním odhadu středního rizika zkřížené infekce 1,6 % předčí náklady na používání opakovaně použitelných bronchoskopů náklady na použití jednorázových bronchoskopů. Z hlediska nákladovosti jednorázových bronchoskopů versus přístrojů pro opakované použití je třeba posuzovat náklady na přístroj a jeho přípravu (sterilizaci v případě standardních opakovaně použitelných bronchoskopů) v kontextu počtu výkonů na jeden přístroj za rok. Metaanalýza dostupných relevantních 11 studií ukazuje, že použití jednorázových bronchoskopů je levnější, pokud centrum, které je provádí, udělá do 300 bronchoskopií za rok [16] (Graf 2). Jiná studie nákladovosti [17] poukazuje na počet 55 výkonů na přístroj za rok jako hranici rentability pro přístroj pro opakované použití. Jinými slovy, pokud dělá pracoviště maximálně jeden až dva výkony týdně, nevyplatí se mu investovat do opakovaně

Graf 3. Sloupkový graf srovnávající předpokládané uhlíkové stopy jednorázových bronchoskopů a bronchoskopů pro opakované použití, v ekvivalentu CO_2 (vpravo) a MJ (vlevo) [15]

použitelných bronchoskopů a čistící jednotky. Mělo by tedy preferovat provozní nákladovou položku jednorázových bronchoskopů.

Z hlediska zátěže pro životní prostředí studie poukazují na uhlíkovou stopu ekvivalentu 1,6 kg CO₂ pro jednorázový bronchoskop, zatímco proces čištění opakovaně použitelného bronchoskopu má uhlíkovou stopu 2,94 kg ekvivalentu CO₂ [15] (Graf 3). I když je zde ještě mnoho otevřených otázek, je pravděpodobné, že jednorázová bronchoskopie nebude životní prostředí zatěžovat více než bronchoskopie opakovaně použitelným zařízením.

LITERATURA

- Černý V, Balík M, Vašáková M. Mezioborové stanovisko k používání jednorázových bronchoskopů, vypracované ČSARIM, ČSIM a ČPFS, ev.č. ČSARIM 27/2022. publ. 11. 4. 2022.
- Ho E, Wagh A, Hogarth K, Murgu S. Single-Use and Reusable Flexible Bronchoscopes in Pulmonary and Critical Care Medicine. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(1):174. doi: 10.3390/diagnostics12010174.
- Kriege M, Dalberg J, McGrath BA, Shimabukuro-Vornhagen A, Billgren B, Lund TK, et al. Evaluation of intubation and intensive care use of the new Ambu® aScope™ 4 broncho and Ambu® aView™ compared to a customary flexible endoscope: a multicentre prospective, non-interventional study. *Trends Anaesth. Crit. Care*. 2020;31:35-41. doi: 10.1016/j.tacc.2020.02.001.
- Singh S, Shah PL. Safe and Efficient Practice of Bronchoscopic Sampling from Mechanically Ventilated Patients: A Structured Evaluation of the Ambu Bronchosampler-Ascope 4 Integrated System. *Respiration*. 2021;100:27-33. doi: 10.1159/000511982.
- Flandes J, Giraldo-Cadavid LF, Alfayate J, Fernández-Navamuel I, Agusti C, Lucena CM, et al. Bronchoscopist's perception of the quality of the single-use bronchoscope (Ambu aScope4™) in selected bronchoscopies: a multicenter study in 21 Spanish pulmonology services. *Respir Res*. 2020 Dec 2;21(1):320. doi: 10.1186/s12931-020-01576-w. PMID: 33267892; PMCID: PMC7709094.
- Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al; Pneuma Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Nov 19;290(19):2588-98. doi: 10.1001/jama.290.19.2588. PMID: 14625336.
- Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, van der Geest S, De Leeuw PW, van Tiel FH, et al. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Dec;156(6):1820-4. doi: 10.1164/ajrccm.156.6.9610117. PMID: 9412561.
- Megahed MM, El-Menshaway AM, Ibrahim AM. Use of Early Bronchoscopy in Mechanically Ventilated Patients with Aspiration Pneumonitis. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(2):146-152. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23718.
- Lee HW, Min J, Park J, Lee YJ, Kim SJ, Park J, et al. Clinical impact of early bronchoscopy in mechanically ventilated patients with aspiration pneumonia. *Respirology*. 2015;20(7):1115-

Závěr, hodnocení a doporučení odborných společností

Odborné společnosti hodnotí jednorázové bronchoskopy jako kvalitativně ekvivalentní či lepší než opakovaně použitelné pro výkony u lůžka akutního či kritického pacienta a v případech diagnostické a terapeutické bronchoskopie, kdy zařízení provádí menší množství bronchoskopických výkonů za rok a v případech asistence bronchologa u chirurgických a anesteziologických výkonů na velkých dýchacích cestách.

- doi: 10.1111/resp.12590.
- Marchesi F, Cattaneo C, Criscuolo M, Delia M, Dargenio M, Del Principe MI, et al; Sorveglianza Epidemiologica Infezioni nelle Emopatie (SEIFEM) Group. A bronchoalveolar lavage-driven antimicrobial treatment improves survival in hematologic malignancy patients with detected lung infiltrates: A prospective multicenter study of the SEIFEM group. *Am J Hematol*. 2019 Oct;94(10):1104-1112. doi: 10.1002/ajh.25585. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31321791.
- Zhang L, Li S, Yuan S, Lu X, Li J, Liu Y, et al. The Association Between Bronchoscopy and the Prognoses of Patients With Ventilator-Associated Pneumonia in Intensive Care Units: A Retrospective Study Based on the MIMIC-IV Database. *Front Pharmacol*. 2022;13:868-920. doi: 10.3389/fphar.2022.868920.
- Bauer PR, Chevret S, Yadav H, Mehta S, Pickkers P, Bukan RB, et al; Efram investigators and the Nine-I study group. Diagnosis and outcome of acute respiratory failure in immunocompromised patients after bronchoscopy. *Eur Respir J*. 2019 Jul 25;54(1):1802442. doi: 10.1183/13993003.02442-2018. PMID: 31109985.
- Mærkedahl A, Lindvig A, Pagh A, Russel R. Cost-Utility Analysis of the Ambu® aScope™ 4 Broncho Single- Use Flexible Video Bronchoscope Compared to Reusable Flexible Video Bronchoscopes. *J of Basic and Clin Pharmacy*. 2020;11:1-6.
- McCahon RA, Whynes DK. Cost comparison of re-usable and single-use fibrescopes in a large English teaching hospital. *Anaesthesia*. 2015 Jun;70(6):699-706. doi: 10.1111/anae.13011. Epub 2015 Jan 31. PMID: 25644476.
- Mouritsen JM, Ehlers L, Kovaleva J, Ahmad I, El-Boghdady K. A systematic review and cost effectiveness analysis of reusable vs. single-use flexible bronchoscopes. *Anaesthesia*. 2020 Apr;75(4):529-540. doi: 10.1111/anae.14891. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31701521; PMCID: PMC7079200.
- Andersen CØ, Travis H, Dehlholm-Lambertsen E, Russell R, Jørgensen EP. The Cost of Flexible Bronchoscopes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pharmacoecon Open*. 2022;6(6):787-797. doi: 10.1007/s41669-022-00356-0.
- Perbet S, Blanquet M, Mourgues C, Delmas J, Bertran S, Longère B, et al. Cost analysis of single-use (Ambu® aScope™) and reusable bronchoscopes in the ICU. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):3. doi: 10.1186/s13613-016-0228-3. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28050896; PMCID: PMC5209315.

Anesteziologie a intenzivní medicína

www.aimjournal.cz