

Current Opinion in
Anesthesiology

ČESKÉ VYDÁNÍ

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

 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ


novo nordisk®

Current Opinion in Anesthesiology

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 2 Úloha rekombinantního aktivovaného faktoru VII u krvácejících pacientů po traumatu**
Richard P. Dutton a Bianca M. Conti
- 8 Předoperační resuscitace pacienta po traumatu**
Paul E. Pepe, Richard P. Dutton a Raymond L. Fowler
- 14 Současné a nastupující postupy ke snížení mateřské morbidity a mortality v souvislosti s anestezií**
Katherine W. Arendt a Scott Segal
- 20 Využití levosimendanu u pacientů v perioperační a intenzivní péči**
Markku Salmenperä a Heidi Eriksson

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**



Current Opinion in Anesthesiology

© 2010 Lippincott Williams & Wilkins
<http://journals.lww.com/co-anesthesiology>

Editoři: Paul G. Barash, Yale University School of Medicine, New Haven, USA; Hugo Van Aken, Universitätsklinikum Münster, Německo

České vydání

Licence poskytnuta vydavatelstvím Lippincott Williams & Wilkins

Výběr článků a odborná redakce: prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., Na Moráni 5, 128 00 Praha 2

IČ: 26158299; tel.: 224910766, fax: 224922436; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Periodicita: třikrát ročně

Datum vydání: březen 2010

Šéfredaktor nakladatelství: Mgr. Jaroslav Hořejší

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: David Weil

Tisk: TISKÁRNA REPROPRINT, s. r. o.

Vychází za podpory edukačního grantu
Novo Nordisk s.r.o.

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., má výhradní právo na překlady a publikaci článků z časopisu Current Opinion in Anesthesiology.

Požádání kopíí jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě bez předchozího souhlasu nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., je zakázáno.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a Novo Nordisk neodpovídá za jejich obsah.

© 2010 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1804-204X

Registrováno MK ČR pod č. j. E 19320

Vážení čtenáři,

držíte v rukou první číslo českého výběru z časopisu *Current Opinion in Anesthesiology*. Díky laskavosti sponzora a péči vydavatele vám bude několikrát za rok nabídnut výběr těch nejzajímavějších článků z našeho oboru. Tento obor se v České republice velmi výstižně jmenuje „anesteziologie a intenzivní medicína“, a tak posun od dosud vydávaného českého výběru z časopisu *Current Opinion in Critical Care* nevnímám nijak dramaticky. Spíše vám tedy nabídneme pohled v podstatě na tutéž problematiku, jen z poněkud jiného úhlu. Ujišťuji vás, že to bude pohled nejen zajímavý, ale především vysoce odborně fundovaný. Péče o kriticky nemocné, perioperační medicína a poskytování anesteziologické péče se v naší každodenní klinické praxi prolínají a jsou v podstatě věcně neoddelitelné. Tvoří podstatu našeho oboru a činí jej zajímavým – a právě proto si většina z nás tento obor zvolila. Abychom svým úkolům dostáli, musíme být náležitě vzdělaní a informovaní. Věřím, že český výběr z časopisu *Current Opinion in Anesthesiology* nám v tom pomůže.

Prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA

vedoucí redaktor českého vydání *Current Opinion in Anesthesiology*

Úloha rekombinantního aktivovaného faktoru VII u krvácejících pacientů po traumatu

Richard P. Dutton a Bianca M. Conti

Department of Anesthesiology, University of Maryland School of Medicine, Division of Anesthesiology, R. Adams Cowley Shock Trauma Center, University of Maryland Medical System, Baltimore, Maryland, USA

Adresa pro korespondenci: Bianca Conti, MD, Assistant Professor, R. Adams Cowley Shock Trauma Center, Division of Trauma Anesthesiology, University of Maryland School of Medicine, 22 S. Greene St, Baltimore, MD 21201, USA
E-mail: bconti@anes.umm.edu

The role of recombinant-activated factor VII in bleeding trauma patients
Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22:299–304
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Vykrvácení a pošokové selhání orgánů jsou příčinou 35–40 % úmrtí na trauma. Stoupá povědomí o významu koagulopatie v průběhu těchto stavů.

Nové poznatky

Využití rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rFVIIa) jako prostředku k úpravě koagulopatie u pacientů po traumatu se uvádí po roce 1999 v popisu jednotlivých případů, u malých souborů pacientů i v retrospektivních a několika kontrolovaných studiích a mnoho dalších publikací se zabývá jeho použitím u příbuzných stavů, jako jsou poranění mozku, krvácivé cévní mozkové příhody a nezvladatelné krvácení v souvislosti s operacemi.

Souhrn

Předkládáme krátké pojednání o mechanismu účinku rFVIIa a jeho úloze při usnadnění zástavy krvácení a přehled nové medicínské literatury zabývající se používáním rFVIIa u pacientů po traumatu, včetně současných doporučených postupů a sporných otázek.

Klíčová slova

krvácení, rekombinantní aktivovaný faktor VII, trauma

Úvod

Nezvladatelné krvácení je závažnou příčinou mortality po traumatu. Poranění je hlavní příčinou úmrtí osob ve věku 1–44 let (Centers for Disease Control, CDC) a třetí nejčastější celkovou příčinou. Vykrvácení je přímou příčinou 35–40 % úmrtí na trauma a přispívá k dalším 5–10 % úmrtí, k nimž dojde o týdny až měsíce později v důsledku multiorganového selhání a sepsy [1].

V průběhu posledních deseti let se k léčbě krvácení z mnoha různých příčin stále častěji používá rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa). Původně ho vyvinul Hedner k léčbě pacientů s hemofilií a s protilátkami proti koagulačním faktorům VIII nebo IX. V roce 1999 publikovali Kenet a spol. [2] zprávu o úspěšném použití rFVIIa u krvácejícího vojáka. Od té doby získal rFVIIa na oblibě jako „off-label“ (mimo schválenou indikaci) prostředek k léčbě koagulopatie, krvácení v souvislosti s operacemi a krvácení v důsledku poranění. S narůstajícími zkušenostmi s podáváním rFVIIa přibývá i popisů jednotlivých případů a studií. Mnozí anesteziologové v praxi nyní hledají praktická klinická doporučení k použití rFVIIa u krvácejících pacientů po traumatu.

Mechanismus účinku rFVIIa

Rekombinantní aktivovaný faktor VII na místě poranění krevních cév zvyšuje tvorbu trombinu na povrchu aktivo-

vaných trombocytů a vytváří komplex s tkáňovým faktorem k navození hemostázy [3,4]. Suprafyziologické dávky nasycují koagulační mechanismy a pomáhají zastavit krvácení [5,6]. Noda a spol. [7*] k průkazu účinku rFVIIa *in vivo* použili angiografii. Při vyšetření před podáním rFVIIa se ukázala extravazace kontrastní látky z levé arteria iliaca interna, arteria iliolumbalis, arteria sacralis lateralis, arteria glutea superior, arteria pudenda interna a arteria obturatoria a defekt intimy. Byl podán bolus 90 µg/kg rFVIIa a po 10 minutách se extravazace při angiografii znatelně zmenšila [7*].

Trauma je spojeno nejen se ztrátou krve, ale i s hypotermií a s acidózou. Koagulační kaskáda funguje optimálně jen v úzkém rozmezí pH a teploty. Hypotermie byla na zvířecím modelu snášena [8]. Korte a Moor [9*] předpokládají, že aktivita aktivující faktor X závislá jen na samotném rFVIIa se při hypotermii dokonce zvyšuje, zatímco aktivita aktivující faktor X závislá na komplexu rFVIIa s tkáňovým faktorem při hypotermii klesá. Acidóza však obě tyto aktivity snižuje. Meng a spol. prokázali, že při pH 7,0 byla aktivita faktoru o 90 % nižší než při pH 7,4, což některé odborníky vedlo k doporučení upravit pH před podáním rFVIIa.

Popis případu [9*] sedmnáctiletého mladíka po bilaterální amputaci dolních končetin ukazuje, že rFVIIa může být aktivní i při acidóze a hypotermii, zvláště je-li podán v dávce, která mnohokrát převyšuje jeho fyziologickou koncentraci v oběhu. Operace k ošetření ran a jejich uzávěru byla komplikována koagulopatií, acidózou a hypotermií. Krváce-

ni bylo v jednom okamžiku tak intenzivní, že vznikla obava, že pacient vykrváčí. Navzdory acidóze (pH 7,18) a hypotermii (34,3 °C) byl podán rFVIIa. Poté se krvácení zmírnilo a přehlednost operačního pole se zlepšila [9*].

Použití rFVIIa

Rekombinantní aktivovaný faktor VII byl sice původně vyvinut k léčbě hemofilie, avšak stále častěji se používá na pomoc k zástavě krvácení po poranění z nejrůznějších příčin.

Akutní krvácení po traumatu

V léčbě krvácení po traumatu bylo sice dosaženo velkého pokroku, ale nejdůležitějším cílem prvotní resuscitace je stále diagnostika zdroje krvácení a jeho chirurgické ošetření. K dalším cílům patří záměrné udržování hypotenze až do zastavení krvácení a zachování složení krve podáváním přípravků s erytrocyty, plazmou a trombocyty v poměru 1 : 1 : 1 [10]. Rekombinantní aktivovaný faktor VII je dostupný od roku 1999, přičemž se stále častěji používá na pomoc u nezvladatelného krvácení. Zprávy o využití rFVIIa u akutního traumatického krvácení byly až doposud zkreslovány mimořádnou různorodostí souborů a poranění u pacientů *in extremis*. Zdá se sice jasné, že rFVIIa může akutně zlepšit fungování koagulace, ale definovat trvalý přínos k výslednému stavu je stále obtížné. Je pravděpodobné, že tato látka je u některých pacientů prospěšná a u jiných nikoli, takže velmi důležitou výzvou pro výzkum bude definovat jedince, pro které bude rFVIIa nejpotřebnější.

První velkou randomizovanou dvojitě zaslepenou placebem kontrolovanou studii s rFVIIa publikovali v roce 2005 Boffard a spol. U pacientů s tupým poraněním v ní bylo prokázáno snížení počtu převedených transfuzních jednotek o 2,6 v prvních 48 hodinách. Bylo naznačeno zlepšení výsledných ukazatelů (úmrtí nebo závažného orgánového selhání), zvláště bylo-li vyloučeno zbytečné podání. Studie však neměla dostatečnou statistickou sílu k tomu, aby prokázala přínos pro přežití, a navíc výsledky u pacientů s pronikajícím poraněním nebyly tak přesvědčivé jako pacientů s tupým poraněním.

Po této primární studii bylo publikováno mnoho popisů jednotlivých případů a bylo provedeno několik experimentálních studií. Ve studii [1] s 81 pacienty s koagulopatií se ukázalo, že podávání rFVIIa upravilo koagulopatii u 75 % z nich, ale míra přežití se nezlepšila. Protrombinový čas (prothrombin time, PT) po podání rFVIIa byl u pacientů, u nichž se krvácení zastavilo, kratší než u pacientů, kteří na jeho podání nereagovali. Ani Kluger a spol. [11*] u 30 pacientů s polytraumatem s traumatickým poraněním mozku neprokázali rozdíl v mortalitě, v mediánu počtu dnů mimo jednotku intenzivní péče (JIP) a dnů bez umělé ventilace ani v četnosti tromboembolických či jiných závažných nežádoucích příhod.

Dva roky po zveřejnění Duttonova článku publikovali Raobaikady a spol. [12] randomizovanou dvojitě zaslepenou placebem kontrolovanou studii u pacientů podstupujících operaci pro traumatickou zlomeninu pánve. Ani v je-

jich studii se neprokázal významný rozdíl mezi placebem a rFVIIa v celkové perioperační ztrátě krve.

Perkins a spol. [13*] se pokusili stanovit, zda by klinickou odpověď mohlo zlepšit načasování podání rFVIIa. Sedmáct pacientů dostalo rFVIIa časně, dříve než jim bylo převedeno osm jednotek, zatímco 44 pacientů dostalo rFVIIa později v průběhu resuscitace. Časné podání rFVIIa snížilo celkovou potřebu krve za 24 hodin, aniž by současně zvýšilo výskyt komplikací a trombotických příhod. Na rozdíl od studie provedené Boffardem a spol. se tento přínos projevilo i u pacientů s pronikajícími poraněními [13*].

Po roce 2006 bylo uveřejněno rovněž mnoho retrospektivních analýz. V registru válečných zranění Joint Theater Trauma Registry vedeném v Institutu pro chirurgický výzkum armády USA (US Army Institute of Surgical Research) byli vyhledáni pacienti, kteří utrpěli těžké zranění. Pacienti ze skupiny s rFVIIa, kteří přežili déle než 24 hodin a z nichž 92 % mělo pronikající poranění, dostali celkově více erytrocytárních koncentrátů, kryoprecipitátů a plné krve než pacienti ze skupiny bez rFVIIa. Měli také nižší mortalitu za 12 a 24 hodin a za 30 dnů a umírali v mediánu 43 hodin. Pacienti, kteří nedostávali rFVIIa, umírali v mediánu 3,7 hodiny. Tyto výsledky se liší od výsledků Boffardovy studie, v níž nebyl prokázán přínos u obětí pronikajícího poranění. Stejně jako v Boffardově studii se i v této studii [14] ukázalo, že incidence nežádoucích příhod byla v obou zkoumaných skupinách podobná i přes rozdíl v délce přežití. Mortalita pacientů v Boffardově studii byla nižší, což může signalizovat závažnější poranění, k nimž při boji došlo. Výskyt krvácení jako příčiny úmrtí se v obou zkoumaných skupinách statisticky významně nelišil, ale ve skupině s rFVIIa byl přibližně o 20 % nižší.

Autoři retrospektivní kohortové studie [15] dospěli k závěru, že pacienti, jimž byl podáván rFVIIa, vyžadovali zpočátku více transfuzí erytrocytárních koncentrátů a měli vyšší acidózu. Míra 24hodinového přežití se zlepšila. Stejní autoři pak v témže roce publikovali, že podskupina pacientů s koagulopatií léčených rFVIIa spotřebovala významně méně krevních derivátů. Prokázali rovněž, že léčba pacientů s koagulopatií pomocí rFVIIa snižuje výskyt multiorgánového selhání, syndromu akutní dechové tísně nebo obou stavů, přičemž nezvyšuje výskyt tromboembolických příhod [16].

V přehledu chorobopisů [17] deseti zraněných pacientů s hodnotou skóre ISS (Injury Severity Score – skóre závažnosti poranění) 29, z nichž osm mělo tupá poranění a dva pronikající poranění, se ukázalo, že krvácení u všech pacientů kromě jednoho dále nepokračovalo a pacienti se oběhově stabilizovali. Celková mortalita u pacientů příznivě reagujících na léčbu byla 35 %. Zpočátku měli všichni pacienti koagulopatii s abnormální hodnotou protrombinového času. Po podání rFVIIa se protrombinový čas zkrátil v průměru o 38 %. Kromě jednoho pacienta, který na léčbu nereagoval, došlo u všech ostatních pacientů k poklesu hodnoty protrombinového času do fyziologického rozmezí. Účinek na parciální tromboplastinový čas se lišil více – u tří pacientů se naměřená laboratorní hodnota zvýšila [17].

Nitrolební krvácení

Nitrolební krvácení je potenciálně fatální komplikací traumatického poranění mozku (trauma brain injury, TBI). Koagulopatie, která doprovází TBI, může komplikovat klinický obraz a nastolit specifický léčebný problém, pokud je indikována neodkladná kraniotomie nebo invazivní monitorování. Použití rFVIIa k rychlému zlepšení koagulopatie spojené s TBI a rovněž pochopitelnějšímu použití u masivně krvácejících pacientů se systémovými poraněními se nedávno dostalo velké pozornosti.

Autoři studie [18] provedené na neurotraumatologické JIP 1. úrovně sledovali pacienty s koagulopatií a s akutním TBI, kteří vyžadovali neodkladnou operaci. Průměrná hodnota mezinárodního normalizovaného poměru (International Normalized Ratio, INR) před podáním rFVIIa byla 2,34 a po jeho podání 0,92. U 12 pacientů byla nutná operace; u tří pacientů nitrolební krvácení již dále nepokračovalo, takže operace nebyla nutná. V dalším průběhu hospitalizace nebyl rozdíl v prevalenci poruch koagulace, přičemž po podání rFVIIa nedošlo u pacientů s chronickou antikoagulační léčbou k nežádoucím příhodám ani k obtížím při dosahování ustáleného stavu [18].

Rok před touto studií se v dvojité zaslepené placebem kontrolované studii [19] s rFVIIa podávaným ve stoupající dávce v období do čtyř hodin od začátku intracerebrálního krvácení ukázalo, že šest nežádoucích příhod mohlo souviset s léčbou. Stejní autoři též zkoumali procentuální změnu objemu nitrolebního hematomu za 24 hodin a prokázali, že u pacientů, kteří dostali rFVIIa, byla menší procentuální změna v objemu hematomu v celém dávkovacím rozmezí. K dalším zjištěním po analýze údajů patří u pacientů léčených rFVIIa přínos ve smyslu mortality i zlepšení funkčního výsledného stavu za 90 dnů [19].

Po studii Mayera a spol. [19] stejní autoři uskutečnili studii III. fáze [20**], aby potvrdili své výsledky. Vyšetřili 8 886 pacientů, z nichž do studie zahrnuli 841. Do čtyř hodin od začátku cévní mozkové příhody dostali pacienti buď placebo, nebo 20 µg rFVIIa na 1 kilogram tělesné hmotnosti, nebo 80 µg/kg rFVIIa. Léčba rFVIIa v dávce 80 µg/kg vedla k významnému zmenšení objemu hematomu, zatímco dávka 20 µg/kg sice vedla k menšímu objemu hematomu než podávání placebo, ale rozdíl nebyl statisticky významný. Na rozdíl od dřívější studie II. fáze však podání rFVIIa v porovnání s placebem nesnížilo 90denní mortalitu ani četnost těžkého postižení a mezi skupinami nebyl rovněž rozdíl v četnosti tromboembolických příhod [20**]. Předpokládá se – stejně jako u pacientů s hemoragickým šokem, že tyto výsledky jsou patrně důsledkem různorodosti klinických projevů (v tomto případě konkrétních anatomických okolností nitrolebního krvácení), přičemž podání rFVIIa některým pacientům prospěje, kdežto u jiných bude léčba zbytečná.

Ve studii provedené v Shock Trauma Center byla diagnóza TBI stanovena u 20 z 81 pacientů, kteří dostali rFVIIa. Pětasedmdesát procent těchto pacientů na poranění mozku zemřelo, ale u všech se zmírnilo krvácení a zlepšil se koagulační profil [1]. V novější studii [21] byla zkoumána

účinnost rFVIIa v úpravě koagulopatie navozené warfarinem. Do této studie bylo po splnění vstupních kritérií zahrzeno 54 pacientů, z nichž 30 dostalo k léčbě nitrolebního krvácení rFVIIa. Skupina pacientů léčených rFVIIa potřebovala k úpravě INR významně méně čerstvé zmražené plazmy, přičemž hodnota INR se upravila v mnohem kratší době (2,4 hodiny oproti 10 hodinám). Celkově autoři studie také zjistili, že délka trvání upraveného INR byla závislá i na dávce [21].

White a spol. [22] publikovali přehled chorobopisů dvou pacientů, kteří dostali rFVIIa pro progredující krvácivé TBI. Po vyšetření pomocí počítačové (výpočetní) tomografie (computed tomography, CT), které odhalilo zhoršující se krvácení, podali jedinou dávku 120 µg/kg rFVIIa a pak tyto pacienty porovnali se dvěma odpovídajícími kontrolními jedinci. Oba soubory byly tvořeny jedním mužem a jednou ženou, kteří utrpěli tupé poranění. Kromě znatelného poklesu hodnot PT i INR bylo u pacientů léčených rFVIIa zjištěno pomocí kontrolního CT vyšetření celkové zlepšení poranění hlavy [22].

Zaaroor a spol. [23] podávali rFVIIa 11 pacientům s těžkým poraněním hlavy, kteří neměli systémovou koagulopatii. U šesti pacientů byl lék podán profylakticky k prevenci resekce mozku při kraniotomii, pěti pacientům byl rFVIIa podán, aby se zabránilo rozšíření resekce. U deseti pacientů bylo riziko zhoršení léze, k němuž však došlo jen u jednoho pacienta.

Studie se stoupající dávkou [24**] byla provedena u pacientů s traumatickým nitrolebním krvácením. Ve větvi s rFVIIa se ukázala menší progresse krvácení než v placebové větvi. Při povinném ultrazvukovém vyšetření dolních končetin po 72 hodinách našli autoři bezpříznakovou distální hlubokou žilní trombózu u pěti pacientů léčených rFVIIa a u jednoho pacienta, který dostal placebo.

Stein a spol. [25] z pracoviště Shock Trauma Center publikovali několik článků o použití rFVIIa u TBI. V roce 2007 vyhledali v registru traumat pacienty s koagulopatií přijaté s TBI, kteří vyžadovali neurochirurgický výkon. Nalezli 63 pacientů, z nichž 29 dostalo rFVIIa. Zjistili, že ve skupině s rFVIIa byla doba do neurochirurgického výkonu kratší a počet převedených jednotek plazmy nižší, aniž se zvýšila četnost tromboembolických příhod [25]. V jiné retrospektivní analýze šestiletého období Stein a spol. [26] našli 179 pacientů s relativně izolovaným TBI, z nichž 111 dostalo obvyklou léčbu, kdežto 68 pacientům byl podán rFVIIa. V přehledu autoři nenašli rozdíly ve finanční úhradě předepsané těmto pacientům za dobu jejich hospitalizace, i když skupina s rFVIIa měla vyšší ISS, INR a vyšší procento poranění hlavy závažnosti 5 podle Abbreviated Injury Scale (zkrácená stupnice závažnosti poranění). Skupina s rFVIIa také vyžadovala neurochirurgický výkon častěji a bylo v ní vyšší procento pacientů, kteří předtím užívali warfarin. Při analýze pacientů, kteří vyžadovali přijetí na JIP, byly celkové průměrné předepsané úhrady a náklady ve skupině pacientů léčených rFVIIa významně nižší. Tito pacienti měli rovněž kratší hospitalizaci, byli méně dnů napojeni na umě-

lou ventilaci a dostali méně jednotek plazmy. Mortalita a četnost tromboembolických komplikací se mezi oběma skupinami nelišily. Autoři dospěli k závěru, že pacientům s neurologickým nebo fyziologickým zhoršením podání rFVIIa prospělo a že u nich došlo i k poklesu celkových předepsaných úhrad a nákladů na hospitalizaci [26].

Skupina v Shock Trauma Center nakonec analyzovala i používání rFVIIa v nízké dávce (1,2 mg) u pacientů s lehkou až střední koagulopatií. K příčinám koagulopatie patřily TBI, léčba warfarinem a cirhóza. V této retrospektivní analýze [27**] s 81 pacienty byly u všech pacientů zjištěny známky úpravy koagulopatie, přičemž hodnota PT významně poklesla. U dvou pacientů došlo k fatální trombóze, pravděpodobně v důsledku podání rFVIIa.

Zrušení antikoagulace

Koagulopatie při traumatu nebyla až donedávna dostatečně objasněna. Dřívější znalosti pramenily ze skutečnosti, že akutní koagulopatie při traumatu a šoku se mění acidémií, hypotermií a hemodilucí. Nedávný průzkum [28] ukázal širokou paletu technik ke zvládnutí krvácení a k úpravě koagulopatie spojené s traumatem. Nyní je známo, že existuje mnoho nezávislých, ale vzájemně se ovlivňujících mechanismů, které se podílejí na rozvoji traumatické koagulopatie. Časná koagulopatie pochází z tvorby trombinu v důsledku porušení tkání. Dochází k aktivaci antikoagulačních a fibrinolytických drah, což vede ke krvácení. Přibývá důkazů svědčících o tom, že časná léčba této koagulopatie může snížit čtyřnásobnou mortalitu, která je obvykle spojena s koagulopatií komplikující zvládnutí krvácení [29**,30*].

Koagulačním faktorem nejvíce postiženým účinkem antagonistů vitamínu K je FVIIa. Byla zkoumána schopnost rFVIIa upravit nadměrnou koagulopatii spojenou s užíváním warfarinu. V jedné studii [31] se po podání rFVIIa pro nadměrnou antikoagulaci související s warfarinem upravila hodnota INR a nastal obrat v krvácení. V jiné studii [32] byla prokázána kontrola krvácení u pacientů léčených warfarinem, nízkomolekulárním heparinem nebo heparinem, kteří vyžadovali zrušení antikoagulace. Autoři třetí studie [33] informovali, že rFVIIa v nízké dávce rychle upravil INR na fyziologickou hodnotu u pacientů užívajících warfarin, u nichž bylo třeba zrušit jeho účinek při akutním krvácení.

Indikace a klinická doporučení

Cíle léčby k časně resuscitaci u traumatického krvácení jsou tyto: zajistit dostatečný žilní přístup a tepennou linku, diagnostikovat zdroj krvácení a chirurgicky jej ošetřit, zabránit hypotermii, titrovat objem podávaných tekutin, aby se systolický krevní tlak udržoval na úrovni 80–90 mm Hg, uchovat složení krve podáváním koncentrátů erytrocytů, plazmy a trombocytů v poměru 1 : 1 : 1, titrovat náhradu vápníku v důsledku jeho ztrát citrátem ve skladované krvi, udržovat normoglykémii a poskytnout přiměřenou anestezii a analgezii. Při aktivním krvácení krevní tlak o hodnotě nižší než normální posiluje nativní hemostatické mechanismy, udržuje vazokonstrikci a chrání koagulační faktory a trombocyty.

Nové důkazy ze zkušeností armády USA a velkých civilních traumatologických center podporují teorii, že je užitečnější podávat erytrocytární koncentráty a plazmu v poměru 1 : 1, než je podávat v dříve doporučeném poměru 6 : 2 [34].

Zvýšená hodnota PT je jedním z nejsilnějších ukazatelů fatálního výsledku pokračujícího hemoragického šoku nezávisle na tom, zda je důsledkem utrpeného těžkého hemoragického šoku s hypotermií, metabolickou acidózou a masivním spotřebováním koagulačních faktorů, nebo koagulopatie přítomné již před poraněním v důsledku jaterní cirhózy nebo antikoagulační léčby. V Shock Trauma Center se u pacientů s aktivním krvácením a prokázanou koagulopatií podává v rychlém sledu „koagulační koktejl“ z 6–12 jednotek kryoprecipitátu, 1–2 jednotek trombocytů z aferézy a 90 µg/kg rFVIIa. U pacientů s hemoragickým šokem je dostatečná úvodní dávka rFVIIa 90 µg/kg; je-li pozorován nesetrválý klinický účinek, někdy se zkusmo podávají opakované dávky, které však s větší pravděpodobností ukazují zbytečnost než účinnost [10,1].

Další možnosti použití

S tím, jak přibývá důkazů o tom, že podávání rFVIIa může u pacientů po traumatu vést k zástavě krvácení, se tento lék stále častěji využívá i v dalších odvětvích medicíny [35]. V randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii [36] s 20 pacienty podstupujícími složité nekoronární kardiologické výkony s mimotělním oběhem se ve skupině s rFVIIa zjistilo významné snížení počtu transfuzí. Do jiné randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studie [37] bylo zařazeno 36 pacientů s normálním koagulačním profilem podstupujících prostatektomii. Ve skupině s rFVIIa se perioperační krevní ztráta snížila, ale v kontrolní skupině došlo k nevysvětlitelně vysoké perioperační ztrátě krve. Pihusch a spol. [38] v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii hodnotící účinnost snížení výskytu krvácivých komplikací po transplantaci hematopoetických kmenových buněk při porovnání rFVIIa s placebem bez ohledu na použitou dávku neprokázali významný účinek ani změnu ve skóre krvácení.

Dvě randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studie [39,40] hodnotily hemostatický účinek rFVIIa u částečné hepatektomie. V obou se prokázalo, že podávání rFVIIa nevede ke statisticky významnému snížení počtu transfuzí. Podobně ani ve dvou multicentrických randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích [41,42] se neprokázalo významné snížení počtu transfuzí či velikosti krevní ztráty při porovnání rFVIIa s placebem během ortotopické transplantace jater. U pacientů s cirhózou neměl rFVIIa žádný vliv na zvládnutí krvácení z horní části trávicího ústrojí ani na četnost opakovaného krvácení [43].

Účinek rFVIIa byl analyzován i v průběhu šestiletého období. Vstupní kritéria v této studii splňovalo 148 pacientů, z nichž 29 dostalo rFVIIa. Dárcovství orgánů na jednoho dárce se sice mezi oběma skupinami nelišilo, ale ve skupině léčené rFVIIa bylo téměř dvakrát více případů úspěš-

né transplantace plic, přičemž mezi oběma skupinami nebyl rozdíl v časně funkci štetpu. A konečně, podání rFVIIa usnadnilo dárčovství u pacientů s multisystémovými poraněními, kteří by jinak k dárčovství orgánů nemuseli být způsobilí, což vedlo k úspěšné transplantaci 101 orgánů, aniž by byla ovlivněna časná funkce štetpu [44*].

Závěr

Přibývá důkazů o tom, že rFVIIa je účinný prostředek ke zmírňování krvácení v důsledku poranění. Je sice nákladný, ale existují četné kazuistiky, které ukazují jeho významnou účinnost při zpomalování krvácení s tím účelem, aby se zabránilo nebo naopak napomohlo chirurgickému výkonu. Zdá se, že trombotické komplikace při podávání rFVIIa jsou vzácné. Při různorodosti populace zraněných jedinců je však obtížné definovat trvalý výsledek použití rFVIIa u akutního traumatického krvácení. Výzvou pro další výzkum by mohla být velká prospektivní dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie, která by definovala populaci pacientů, pro něž bude podání rFVIIa s největší pravděpodobností přínosné.

Prohlášení

Dr. Dutton prohlašuje, že obdržel podporu pro výzkum a odměny za konzultační činnost od společnosti Novo Nordisk. V současné době je členem firemního Mezinárodního řídicího výboru pro studie traumat (International Steering Committee for Trauma Trials).

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Dutton RP, McCunn M, Hyder M, *et al.* Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004; 57:709–719.
 2. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354:1879.
 3. Klitgaard T, Tabanera R, Boffard KD, *et al.* Pharmacokinetics of recombinant activated factor VII a trauma patients with severe bleeding. *Crit Care* 2006; 10:R104.
 4. Moltzan CJ, Anderson DA, Callum J, *et al.* The evidence for the use of recombinant factor VIIa in massive bleeding: development of a transfusion policy framework. *Transfus Med* 2008; 18:112–120.
 5. Criddle LM. Recombinant factor VIIa and the trauma patient. *J Emerg Nurs* 2006; 32:404–408.
 6. Voils S. Pharmacologic interventions for the management of critical bleeding. *Pharmacotherapy* 2007; 27:69S–84S.
 7. Noda M, Morozumi J, Mishima S, *et al.* Visualization of efficacy of recombinant factor VIIa in a pelvic fracture patient. *J Trauma* 2008; 64:E86–E88.
 - Ve studii byla prokázána účinnost rFVIIa při zpomalení tepenného krvácení, což bylo doloženo přímou vizualizací při angiografii.
 8. Martinowitz U, Holcomb JB, Pusateri AE, *et al.* Intravenous rFVIIa administered for hemorrhage control in hypothermic coagulopathic swine with grade V liver injuries. *J Trauma* 2001; 50:721–729.
 9. Korte WC, Moor S. Near fatal hemorrhage in traumatic bilateral amputation with coagulopathy, acidosis, and hypothermia and salvage therapy with recombinant factor VIIa. *J Trauma* 2007; 63:E1–E4.
 - Kazuistika, v níž jsou podrobně uvedeny změny laboratorních hodnot po podání rFVIIa.
 10. Dutton RP. Goals of therapy in common bleeding emergencies. *Pharmacotherapy* 2007; 27:85S–92S.
 11. Kluger Y, Riou B, Rossaint R, *et al.* Safety of rFVIIa in hemodynamically unstable polytrauma patients with traumatic brain injury: post hoc analysis of 30 patients for a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Crit Care* 2007; 11:R85.
 - Dodatečná (post hoc) analýza primární klinické studie Boffarda a spol., v níž se neprokázal vzestup rizika mortality ani tromboembolických nežádoucích příhod v souvislosti s použitím rFVIIa.

12. Raobaikady R, Redman J, Ball JA, *et al.* Use of activated recombinant coagulation factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis or pelvis and acetabulum: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2005; 94:586–591.
13. Perkins JG, Schreiber MA, Wade CE, Holcomb JB. Early versus late recombinant factor VIIa in combat trauma patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62:1095–1101.
- Velká retrospektivní analýza 5 334 pacientů, v níž se sledovalo načasování podání rFVIIa ovlivňující počet podaných transfuzí, mortalitu a výskyt nežádoucích příhod.
14. Spinella PC, Perkins JG, McLaughlin DF, *et al.* The effect of recombinant activated factor VII on mortality in combat-related casualties with severe trauma and massive transfusion. *J Trauma* 2008; 64:286–294.
15. Rizoli SB, Boffard KD, Riou B, *et al.* Recombinant activated factor VII as an adjunctive therapy for bleeding control in severe trauma patients with coagulopathy: subgroup analysis for two randomized trials. *Crit Care* 2006; 10:R178.
16. Rizoli SB, Nascimento B, Osman F, *et al.* Recombinant activated coagulation factor VII and bleeding trauma patients. *J Trauma* 2006; 61:1419–1425.
17. McMullin NR, Kauvar DS, Currier HM, *et al.* The clinical and laboratory response to recombinant factor VIIa in trauma and surgical patients with acquired coagulopathy. *J Curr Surg* 2006; 63:246–251.
18. Bartal C, Freedman J, Bowman K, Cusimano M. Coagulopathic patients with traumatic intracranial bleeding: defining the role of recombinant factor VIIa. *J Trauma* 2007; 63:725–732.
19. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, *et al.* Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352:777–785.
20. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, *et al.* Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; 358:2127–2137.
- Sledování pacientů ze studie provedené v roce 2005, v níž se podávaly různé dávky rFVIIa. Tato studie byla rozsáhlá; bylo vyšetřeno 8 886 pacientů, z nichž bylo 841 zařazeno do studie. Její výsledky jsou v rozporu s dřívějšími studii, v níž se prokázala zlepšená míra přežití a zlepšení funkčního výsledného stavu po nitrolebním krvácení.
21. Ilyas C, Beyer GM, Dutton RP, *et al.* Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding. *J Clin Anesth* 2008; 20:276–279.
22. White CE, Schrank AE, Baskin TW, Holcomb JB. Effects of recombinant activated factor VII in traumatic nonsurgical intracranial hemorrhage. *J Curr Surg* 2006; 63:310–317.
23. Zaaroor M, Soustiel JF, Brenner B, *et al.* Administration off label of recombinant factor-VIIa (rFVIIa) to patients with blunt or penetrating brain injury without coagulopathy. *Acta Neurochir* 2008; 150:663–668.
24. Narayan RJ, Maas AIR, Marshall LF, *et al.* Recombinant factor VIIa in traumatic intracerebral hemorrhage: results of a dose-escalation clinical trial. *Neurosurgery* 2008; 62:776–788.
- První prospektivní randomizovaná placebem kontrolovaná studie se stoupající dávkou rFVIIa u traumatického poranění mozku.
25. Stein DM, Dutton RP, Kramer ME, *et al.* Recombinant factor VIIa: decreasing time to intervention in coagulopathic patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2008; 64:620–627 [diskuse 627–628].
26. Stein DM, Dutton RP, Kramer ME, Scalea TM. Reversal of coagulopathy in critically ill patients with traumatic brain injury: recombinant factor VIIa is more cost-effective than plasma. *J Trauma* (v tisku).
27. Stein DM, Dutton RP, Hess JR, Scalea TM. Low-dose recombinant factor VIIa for trauma patients with coagulopathy. *Injury* 2008; 39:1054–1061.
- V této studii se analyzuje použití nízké dávky rFVIIa. Použití rFVIIa je omezeno jeho vysokou cenou. Ukázalo se, že nízká dávka, spojená s poklesem nákladů, je dobře snášena a je účinná při úpravě traumatické koagulopatie u pacientů, kteří nejsou v šoku, ale vyžadují rychlou úpravu koagulačních faktorů.
28. Hoyt DB, Dutton RP, Hauser CJ, *et al.* Managements of coagulopathy in the patients with multiple injuries: results from an international survey of clinical practice. *J Trauma* 2008; 65:755–765.
29. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, *et al.* The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008; 65:748–754.
- Autoři popisují fyziologii a definují koagulopatii u traumatu a šoku.
30. Parr MJ, Bouillon B, Brohi K, *et al.* Traumatic coagulopathy: where are the good experimental models? *J Trauma* 2008; 65:766–771.
- Tato studie rozpoznává nedostatky modelů traumatické koagulopatie vzhledem k fyziologii člověka.
31. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 2002; 137:884–888.
32. Ingerslev J, Vanek T, Culic S. Use of recombinant factor VIIa for emergency reversal of anticoagulation. *J Postgrad Med* 2007; 53:17–22.
33. Dager WE, King JH, Regalia RC, *et al.* Reversal of elevated international normalized ratios and bleeding with low-dose recombinant activated factor VII in patients receiving warfarin. *Pharmacotherapy* 2006; 26:1091–1098.
34. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, *et al.* The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007; 63:805–813.
35. Scarpellini S, Rizoli S. Recombinant factor VIIa and the surgical patient. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:351–356.
36. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Gill RS. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex noncoronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Br J Anaesth* 2005; 95:596–602.
37. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, *et al.* Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retroperic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2005; 361:201–205.

38. Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J, *et al.* Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Haemost* 2005; 9:1935–1944.
39. Lodge JP, Jonas S, Olausson M, *et al.* Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 8:973–979.
40. Shao YF, Yang JM, Chau GY, *et al.* Safety and hemostatic effect of recombinant activated factor VII in cirrhotic patients undergoing partial hepatectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Surg* 2006; 2:245–249.
41. Lodge JP, Jonas S, Oussultzoglou E, *et al.* Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2005; 102:269–275.
42. Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, *et al.* Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005; 8:895–900.
43. Bosch J, Thabut D, Albillos A, *et al.* Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 5:1604–1614.
44. Stein DM, Dutton RP, Alexander C, *et al.* The use of recombinant factor VIIa to facilitate organ donation in trauma patients with devastating neurologic injury. *J Am Coll Surg* (v tisku).
 - S ohledem na nedostatek orgánů k dárcovství autoři prokazují, že podávání rFVIIa usnadnilo získávání orgánů, které by jinak nebyly vhodné k dárcovství.

Předoperační resuscitace pacienta po traumatu

Paul E. Pepe^{a,b}, Richard P. Dutton^c a Raymond L. Fowler^{a,b}

^a Department of Surgery/Emergency Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA; ^b Dallas Metropolitan Area Biotel (EMS) System, Dallas, Texas, USA; ^c Department of Anesthesiology and Trauma Anesthesiology, R. Adams Cowley Shock Trauma Center, University of Maryland Medical System, Baltimore, Maryland, USA

Adresa pro korespondenci: Paul E. Pepe, MD, MPH, FCCM, FACEP, Professor and Chair, Emergency Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, MC 8579, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, TX 75390-8579, USA
E-mail: paul.pepe@utsouthwestern.edu

Preoperative resuscitation of the trauma patient
Curr Opin Anaesthesiol 2008; 21:216–221
© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Podle obvyklých postupů má být pacientovi po traumatu a s předpokládaným vnitřním krvácením neprodleně podáno větší množství tekutin – tzv. nitrožilní objemová resuscitace. Z nových experimentálních i klinických údajů však vyplývá vhodnost určité individualizace léčebného přístupu, která zohledňuje možné poranění hlavy, hemodynamickou nestabilitu a přítomnost potenciálně obtížně ošetřitelného krvácení (např. poranění trupu) na rozdíl od zdroje snáze ošetřitelného krvácení (např. distálního poranění končetiny). Spolu s tím se uplatňují i nové postupy zástavy krvácení a lepší možnosti monitorování stavu pacientů.

Nové poznatky

Z průběžně získávaných klinických údajů vyplývá, že zatímco u pacientů s izolovaným poraněním končetiny, s tepelným poraněním či s poraněním hlavy je objemová resuscitace prospěšná, u stavů s potenciálně obtížně ošetřitelným vnitřním krvácením, zejména u pacientů s pronikajícím poraněním trupu, kteří jsou neodkladně transportováni do specializovaného traumatologického centra, je spíše škodlivá. U pacientů se závažným krvácením by s ohledem na sekundární snížení žilního návratu měl být při umělé plicní ventilaci omezen minutový dechový objem. Stále více důkazů podporuje názor, že zraněným pacientům se závažným krvácením je vhodné podat plazmu a faktor VIIa, využít turniket a intraoseální přístup do cévního řečiště a zavést některé nové monitorovací metody.

Souhrn

S ohledem na narůstající společenskou závažnost traumat, především pak těžkých, je nutný intenzivní výzkum těchto stavů. Jako klíčové se jeví zejména vhodné načasování a volba vhodných objemových náhrad, například hypertonického fyziologického roztoku nebo kyslíkových přenašečů na bázi hemoglobinu. Stejně důležité je i využití hemostatických látek a speciálních krevních derivátů.

Klíčová slova

čerstvá zmražená plazma, krevní náhrady, krvácení, kyslíkové přenašeče na bázi hemoglobinu, resuscitace, trauma

Úvod

Mezi všeobecně platné zásady resuscitace v traumatologii stále patří zastavení zjevného zevního krvácení, účinná imobilizace skeletu, zajištění průchodnosti dýchacích cest a adekvátní ventilace. Mezi tradiční postupy v předoperační stabilizaci zraněného pacienta s nízkým krevním tlakem (s předpokladem jeho vzniku v důsledku krvácení) patří také zajištění dostatečné orgánové perfuze. Ve většině případů to znamená normalizaci systolického krevního tlaku (STK) [1]. Změřit STK je poměrně snadné; závažné krvácení bývá většinou spojeno s nízkou hodnotou STK a také s dalšími známkami snížení intravaskulárního objemu.

Mezi nejčastěji používané postupy k normalizaci STK patří rychlé nitrožilní infuze izotonického krystaloidu (např. fyziologický roztok, Ringerův roztok s laktátem) nebo koloidu (např. albumin, hydroxyetylskrub) [1]. Přestože bývá sy-

stémová arteriální hypotenze často považována za ukazatel rozvoje možného šokového stavu, nemusí vždy nutně odrážet aktuální stav tkáňové perfuze. Některé osoby s fyziologickou tkáňovou perfuzí mohou mít relativně nízký STK, zatímco tkáňová perfuze jedinců s „normálním“ STK nemusí být dostatečná. Na základě předpokladu, že nízký STK může znamenat šokový stav a že infuze tekutin s sebou nepřináší žádné větší riziko, se infuze tekutin staly léčbou první volby, citovanou ve všech učebnicích resuscitace v traumatologii [1].

Tato koncepce má své počátky v několika experimentálních studiích z 50. a 60. let 20. století [2,3]. Zvířata, kterým byla nitrožilně podávána nejen krevní transfuze, ale i izotonická tekutina, měla vyšší pravděpodobnost přežití závažného krvácení než zvířata bez léčby nebo léčená pouze podáním krve. Bylo všeobecně přijato, že resuscitace oběhu prováděná samotnou transfuzí krve není dostatečná, protože při

závažném krvácení dochází nejen ke ztrátě erytrocytů, ale i ke snížení intravaskulárního objemu. To vede k přesunu tělesných tekutin a k rychlé ztrátě extracelulární tekutiny. Předpokládá se také, že šokový stav (hypotenze) způsobuje přesuny tekutin mezi prostorem intracelulárním a prostorem extravaskulárním. Extravaskulární tekutina fyziologicky obklopuje buňky a usnadňuje přenos kyslíku a dalších živin z cévního řečiště do tkání. Na základě těchto poznatků vyžaduje objemová resuscitace zraněného pacienta kromě erytrocytů též nitrožilní podávání dalších tekutin.

Rizika předoperačního zvýšení krevního tlaku

Je všeobecně známo, že zvýšení STK ve snaze udržet perfuzi životně důležitých orgánů tkání má smysl až po zastavení krvácení. Stále více důkazů získaných v posledních 20 letech však ukazuje, že tento postup může být škodlivý, pokud ještě před tím nebyla upravena hemokoagulace [4–10]. Původní experimenty, které potvrdily význam objemové resuscitace, zahrnovaly modely ošetřeného krvácení s konstantním množstvím krevní ztráty [2,3]. Novější studie již zkoumají vliv zvýšení STK během neošetřeného krvácení, včetně škodlivého vlivu tohoto postupu na koagulaci a nebezpečí zvýšení krevních ztrát [4–9]. Tyto studie byly v roce 2003 shrnuty do systematického přehledu [10], z něhož jasně vyplývá, že „hypotenzní resuscitace snižuje četnost úmrtí“.

Nebezpečí plynoucí ze zvýšení STK při neošetřeném krvácení není ani nové, ani omezené jen na trauma. Již během první světové války bylo nevhodně načasované zvýšení STK podáním tekutin považováno za škodlivé [11]. Ve snaze omezit krevní ztráty používají anesteziologové u mnoha plánovaných chirurgických výkonů řízenou hypotenzi [12]. Řízená hypotenze je účinná také při obtížně ošetřitelném krvácení z trávicího ústrojí nebo při krvácení z aneurysmatu aorty.

Bezpečnost a účinnost řízené nebo „permissivní“ hypotenze v situacích neošetřeného krvácení byla prokázána řadou studií provedených na zvířatech [4–10], na jejichž základě byl formulován nespočet mechanismů, které vysvětlují výhody této metody. Zvýšený krevní tlak zrychluje krvácení a uvolňuje měkké časné tromby, což zhoršuje krvácení, především při poranění cév [13]. I přes zvýšení srdečního výdeje snižuje zředění masy erytrocytů infuzemi krystaloidů nebo koloidů dodávku kyslíku do tkání. Nízký hematokrit a snížená koncentrace koagulačních faktorů brání tvorbě koagul. Z těchto důvodů může být i samotné podání resuscitačních tekutin prognosticky nepříznivé.

Klinické studie léčby posttraumatické hypotenze

Výsledky některých klinických studií podporují myšlenku permissivní hypotenze při neošetřeném krvácení. V Houstonu v americkém státě Texas byla koncem 80. let 20. století provedena rozsáhlá prospektivní kontrolovaná klinická studie, která hodnotila objemovou resuscitaci posttraumatické

hypotenze [15]. Přednemocniční nitrožilní objemová resuscitace prováděná na místě nehody v ní byla porovnáována s odloženou objemovou resuscitací, prováděnou až na operačním sále. Pacientům s thorakoabdominálními střelnými nebo bodnými poraněními, kteří měli STK nižší než 90 mm Hg, byl podáván Ringerův roztok s laktátem buď v předoperačním období, nebo až na operačním sále. Pacienti, kterým byly tekutiny podány v předoperačním období, vykazovali vyšší mortalitu a vyšší výskyt pooperačních komplikací než pacienti ve skupině s odloženou resuscitací.

V jiné prospektivní randomizované klinické studii, která proběhla na konci 90. let v Baltimoru [16], porovnávala pacienty s pronikajícím a tupým poraněním, kteří byli přijati do Shock Trauma Center a měli STK nižší než 90 mm Hg. Zařazení pacienti byli randomizováni k režimu objemové resuscitace s cílem zajistit STK nižší než normální (80 mm Hg) nebo k obvyklému postupu objemové resuscitace s cílem zajistit STK > 100 mm Hg. Mortalita pacientů byla v obou skupinách stejná (4 z 55 pacientů v každé skupině). Ve skupině pacientů s nižším tlakem však bylo zaznamenáno méně komplikací a kratší doba krvácení. Na základě těchto studií je nyní kladen větší důraz především na urychlené chirurgické řešení krvácení.

Je ale nutno zdůraznit, že zmíněný postup se vztahuje pouze na pacienty se známým nebo předpokládaným neošetřeným krvácením. Pro hypotonického pacienta s izolovaným závažným krvácením, jehož zdrojem je krvácení z končetiny, bude stále přínosem okamžitá přednemocniční objemová resuscitace. Nezbytným předpokladem samozřejmě zůstává neodkladné ošetření krvácení přímým tlakem, použitím turniketu nebo lokálního hemostatického prostředku.

Některá doporučení jsou jasná, avšak v jiných případech stále přetrvává řada sporných otázek, především u pacientů s multiorgánovým tupým poraněním a s přidruženým závažným uzavřeným poraněním hlavy.

Přímé krvácení z cévních poranění oproti tupému tkáňovému polytraumatu

Většina údajů, které podporují myšlenku permissivní hypotenze, byla získána z modelů drobného tepenného krvácení. Ke stejným závěrům dospěla i rozsáhlá klinická studie provedená v Houstonu [15], do níž byli zařazení pacienti s pronikajícím thorakoabdominálním poraněním. Nejpřesvědčivějších výsledků bylo dosaženo v případech, kdy byla jasným zdrojem krvácení cévní poranění. Tyto studie však nehodnotily tupá poranění, která jsou často charakterizována četnými zdroji krvácení, podstatně větším přímým poškozením tkání a rozsáhlejší extravaskulární sekvestrací volných tekutin. Tupá poranění bývají též často komplikována různě závažným stupněm traumatického poranění mozku. Tento druh poranění je extrémně citlivý na epizody hypotenze [17]. V těchto případech je nitrožilní podání tekutin zcela indikováno a stále doporučováno většinou klinických lékařů.

I pacienti s polytraumatem však mohou mít jasná cévní poranění, která jsou – podobně jako pronikající poranění –

důvodem k opatrnosti. Sekundární krvácení může zhoršit výsledek léčby i při závažném poranění hlavy [18]. Pacienti se závažným poraněním hlavy byli proto z baltimorské studie vyloučeni. Přesto tato studie prokázala, že permissivní hypotenze je po dobu nutnou k ošetření krvácení pro pacienty méně riziková, a to bez ohledu na mechanismus poranění [16].

Nedávno provedená studie se zvířaty [18–20] prokázala, že i v případě traumatického poranění mozku bylo lepších výsledků léčby dosaženo při omezenějším podávání tekutin. Ge a spol. [21] nedávno publikovali kontroverzní studii, která hodnotila diluční model závažné hypotenze oproti kontrolní skupině; tento model však nepočítal s tkáňovým poškozením a neošetřeným krvácením. I další studie [22] prokázaly, že „pomalá infuze“ může být v případech fatálního krvácení výhodnější. Důvodem může být skutečnost, že pokud nedojde ke zpevnění měkkých trombů vlákniny fibrinu, nemusí tyto tromby tolerovat vyšší tlak. K jejich zpevnění dochází obvykle během půl hodiny po spuštění hemokoagulace. Další možné výzkumné projekty by proto měly pacienty dělit nejen na základě tupého poranění a závažného poranění hlavy, ale také podle načasování a rychlosti podání tekutin.

Objemová resuscitace u moribundních pacientů

Navzdory stále četnějším důkazům o účelnosti odloženého podání tekutin některé studie prokázaly, že u pacientů se závažným ohrožením oběhu (tzn. se středním arteriálním tlakem < 40 mm Hg) je neodkladné podání krve nebo tekutin vhodné. Pacienti s takto závažnou hypotenzí mají zpravidla neměřitelný krevní tlak a bývají v bezvědomí. S ohledem na jejich kritický stav a špatnou prognózu mohou být rychle podané tekutiny empiricky přijatelné. Přežije-li pacient zástavu oběhu z důvodu asystolie v přednemocničním období, bývají u něj zpravidla zjištěna jen drobná anatomická poranění (obstrukce dýchacích cest, tenzní pneumothorax, srdeční tamponáda, krvácení z jedné cévy), a proto je zde neodkladná objemová resuscitace zcela na místě [23].

Druhy resuscitačních tekutin

Volbu resuscitační tekutiny komplikují spory panující kolem koloidních a krystaloidních roztoků, ale také kolem roztoků izotonických a hypertonických. Hypertonické fyziologické roztoky umožňují tzv. maloobjemovou resuscitaci. Sekundární krvácení navozené hypertonickým fyziologickým roztokem nebývá tak dramatické jako po použití izotonického roztoku podaného v množství, které navodí srovnatelnou hemodynamickou odpověď (např. zvýšení STK) [22,24]. Experimentálně bylo také prokázáno, že hypertonický fyziologický roztok má protizánětlivé účinky a v případě traumatického poranění mozku působí i antiedematózně [25]. Rozsáhlá klinická studie publikovaná v roce 1991 prokázala, že kromě pacientů s traumatickým poraněním mozku však jejich po-

dávání nevedlo k plošnému zlepšení výsledků léčby [26,27]. Novější australská studie [28] také neprokázala významné rozdíly ve výsledcích. V roce 2007 byla zahájena multicentrická studie, podporovaná US National Institutes of Health (NIH), která zkoumala možnosti využití hypertonického fyziologického roztoku u pacientů s hypotenzí a s poraněním hlavy. Výsledky byly očekávány během roku 2009.

Hypertonický fyziologický roztok má některé fyziologické a protizánětlivé účinky, nedokáže však přenášet kyslík. Přenašeče kyslíku na bázi hemoglobinu (hemoglobin-based oxygen carrier, HBOC) mohou zkvalitnit i resuscitaci. HBOC-201 (Hemopure[®], Biopure, Inc., Cambridge, Massachusetts, USA) – derivát hovězího původu – prokázal svou účinnost v několika studiích na zvířatech hodnotících permissivní hypotenzii [29–32]. HBOC-201 – podobně jako řada dalších HBOC – inaktivuje oxid dusnatý, čímž dochází ke konstrikcí hladkého svalstva cév a k následnému zvýšení STK. Zatím není známo, zda schopnost těchto látek přenášet kyslík převažuje nad riziky sekundárního krvácení, ale HBOC-201 byl úspěšně použit jako krátkodobá krevní náhrada u vybraných operovaných pacientů.

V 90. letech byla předčasně ukončena studie hodnotící diaspirin – zesíťovaný hemoglobin (DCLHb[®], Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois, USA) – u zraněných pacientů [33], a to z důvodu častých úmrtí v experimentální skupině, což však mohlo odrážet nevhodný výběr pacientů. Nedávno byla dokončena multicentrická studie, která hodnotila předoperační podání humánního HBOC (PolyHeme[®], Northfield Inc., Evanston, Illinois, USA) [34]. Přípravek byl podáván početné skupině zraněných pacientů, nehledě na závažnost krvácení. Předběžné výsledky neprokázaly zlepšení míry přežití. Ve skupině léčené pomocí HBOC byly navíc častěji pozorovány nežádoucí kardiovaskulární příhody. I přes nepřesvědčivé výsledky zůstává myšlenka zajištění lepšího přenosu kyslíku při obtížně ošetřitelném krvácení stále v popředí zájmu. Budoucí klinické studie by se proto měly zaměřit na účinnost HBOC i dalších obdobných metod.

Ostatní metody používané k resuscitaci

Jedním z možných způsobů zkvalitnění resuscitace zraněných pacientů je přesnější monitorování tkáňové perfuze. Mezi možné metody patří sublinguální kapnometrie [35] a spektroskopie tkání [36]. U hospitalizovaných pacientů v šokovém stavu jsou údaje získané pomocí obou těchto zařízení prokazatelně v souladu s deficitem bází v tepenné krvi, se sérovou koncentrací laktátu a se saturací kyslíkem ve smíšené žilní krvi. Ani jedna z těchto metod se však v předoperační péči o zraněné pacienty rutinně nepoužívá.

Další nadějnou metodou je kapnografie [37,38]. Monitorování koncentrace oxidu uhličitého na konci výdechu při umělé plicní ventilaci slouží k prevenci hyperventilace, která prokazatelně souvisí s vyšší mortalitou [39]. Ventilace pozitivním přetlakem může mít i negativní důsledky, protože omezuje žilní návrat, a prohlubuje tak hypotenzii. Samotná

hypokapnie pak může zhoršit mozkovou perfuzi, má kardio-depresivní účinek a posouvá disociační křivku hemoglobinu pro kyslík [40,41**].

Některé organické sloučeniny (např. chitosan, zeolitové krystaly) usnadňují hemokoagulaci v otevřených ranách a jsou primárně určeny k použití u zraněných civilních pacientů v případě pohrom nebo při válečných konfliktech [42*]. Vzhledem k vysoké ceně se však využívají pouze k ošetření hlubokých ran při závažném krvácení. Nová generace těchto přípravků snad bude levnější a možná i účinnější.

S výhodou, byť mimo své oficiální indikace (off-label), byl u velkého počtu hospitalizovaných zraněných pacientů [43] a v jedné malé prospektivní studii [44] použit intravenózně podaný lidský rekombinantní koagulační faktor VIIa. Na základě válečných zkušeností [45*] bylo retrospektivně zjištěno, že časné podání faktoru VIIa je spojeno s potřebou podání krve nižší o 20 %. V současné době probíhá rozsáhlá mezinárodní studie, která by měla tyto poznatky potvrdit. Pokud by bylo možné dosáhnout v mimonemocničním prostředí definitivní hemostázy, odpadla by nutnost permissivní hypotenze.

Nedávné americké válečné zkušenosti z Iráku prokázaly též relativní bezpečnost a účinnost použití turniketů [46]. Během několika stovek použití o délce 15 minut až 2 hodiny docházelo ke komplikacím jen vzácně. Amputace byly prováděny pouze jako sekundární následek primárního zranění, nikdy v důsledku použití turniketu. Jedinými pozorovanými komplikacemi byla v 10 případech obrna periferního nervu. V šesti případech vznikla v důsledku primárního poranění, ve čtyřech pak vznikla sekundárně po použití turniketu. Ve všech případech se postupně upravila a ve všech případech bylo použití turniketu hodnoceno jako život zachraňující.

Nedávné zkušenosti americké armády z Iráku také naznačují, že mortalitu lze snížit podáním vyššího poměru plazmy k erymasu [47**]. Retrospektivní hodnocení závažného posttraumatického krvácení (více než 10 transfuzních jednotek během 24 hodin) prokázalo, že poměr podaných jednotek plazmy a krve 1 : 1,4 byl výhodnější než poměry 1 : 2,5 a 1 : 8 [celková mortalita byla 19 %, 34 % a 65 % ($p < 0,001$); mortalita v důsledku krvácení byla 37 %, 78 % a 92,5 % ($p < 0,001$)]. Tyto údaje potvrzují důležitost včasného podání plazmy během masivních krevních transfuzí. S ohledem na zjištěné významné rozdíly v mortalitě bude zřejmě doporučeno uskutečnit rozsáhlejší kontrolované studie s cílem uvedená zjištění ověřit.

Účinnost terapeutické hypotermie je dobře doložena; tato léčebná metoda se doporučuje při netraumatické srdeční zástavě. Snížená teplota jádra byla spojena s lepšími hodnotami přežití také na modelech závažného krvácení [48,49]. Tato metoda však nebyla dosud ověřena u zraněných pacientů z důvodu obav z přidružených komplikací: spontánní (nenavozené) hypotermie, zejména poruch hemokoagulace, častějšího výskytu sepse a metabolických důsledků zahřívání a reperfuze. V současnosti proto zůstává navozená

hypotermie spíše jen teoretickým konceptem, který je třeba ověřit v dalších studiích.

Nedávno provedená studie hodnotící proveditelnost a bezpečnost nitrožilního podání progesteronu při závažném traumatu hlavy prokázala v porovnání s kontrolní skupinou významné snížení 30denní mortality [50**]. I přes malý počet zařazených pacientů byly dosažené výsledky přesvědčivé a jednoznačné a odpovídaly výsledkům získaným v řadě studií na zvířatech. Zmíněná studie prokázala význam nitrožilního podání estrogeneru a progesteronu na modelu mnohočetného ischemického poškození [51].

Řada terénních pracovníků využívá v přednemocniční péči o pacienty s netraumatickou srdeční zástavou a k navození terapeutické hypotermie nové intraoseální přístupy [52*,53*,54]. Zařízení EZ-IO® (Vidacare, Inc., San Antonio, Texas, USA) nyní v USA používá většina záchranářů a bylo schváleno pro podávání do humeru a do tibie. Schváleno bylo i pro používání u dětí. Řada záchranářských týmů používá toto zařízení pro resuscitaci v traumatologii. Americká armáda v Iráku používala pro zajištění nitrožilního přístupu v první linii výhradně sternální intraoseální zařízení F.A.S.T.1® (Pyng Medical Corporation, Richmond, Kanada). Všechny dosud provedené studie označily tato zařízení jako život zachraňující z jediného prostého důvodu – včasného přístupu do žilního řečiště [54].

Naléhavá potřeba klinických studií a výjimek z informovaného souhlasu

Doporučení pro předoperační resuscitaci jsou – podobně jako v jiných oborech – omezena nedostatkem velkých randomizovaných klinických studií, které by potvrdily nebo vyvrátily účinnost jednotlivých postupů. Další komplikací pokroku neodkladné medicíny všeobecně, a ve studiích přednemocniční traumatologie obzvláště, zůstává nemožnost získat informovaný souhlas. Pro dokončení několika klíčových studií, citovaných v tomto článku [15,16,26,33,34*,43,44], bylo třeba získat výjimku z obvyklých požadavků na souhlas pacientů k zařazení do prospektivní studie. Získat podobné výjimky však bude stále složitější.

Současná pravidla, přestože byla dobře zamýšlena a jsou velmi důležitá, se tak v praxi stávají určitou brzdou pokroku. Ne vždy je celý proces správně chápán, navíc podléhá řadě místních zvyklostí a nezohledňuje možná rizika. Pokud jsou například porovnávány dva dlouhodobé, dobře vedené, oficiálně schválené způsoby léčby, je třeba k jejich přímému porovnání za stávajících podmínek nutno získat příslušný souhlas. To však může být zdoluhavé, nákladné a často i obtížné. Ze zkušeností vyplývá, že tato omezení často znemožňují provést výzkum.

Traumata jsou celosvětovým problémem a v USA patří k hlavním příčinám předčasného úmrtí dětí a dospělých mladších 45 let. Klíčovou společenskou prioritou je proto podpora klinických studií zabývajících se postupy používanými v traumatologii. V souladu s tím by také mělo být prioritou umožnění reformy předpisů, které upravují výjimky

týkající se informovaného souhlasu, ve smyslu ochrany života pacientů a rodin, jimž pomáháme [55*,56*].

Závěr

U pacientů v akutním ohrožení života a u pacientů s izolovanými poraněními končetin je stále doporučováno bolusové podávání krystaloidních nebo koloidních roztoků. U pacientů s vysokým rizikem perzistujícího vnitřního krvácení by však měla být až do dosažení definitivní hemostázy umožněna permissivní hypotenze. U závažného kraniocebrálního poranění zůstává tento postup stále diskutabilní; nové experimentální údaje však podporují pomalou infuzní léčbu. Nejvhodnější infuzní roztok stále není znám. V současné době probíhají klinické studie hodnotící hypertonický fyziologický roztok, roztoky koloidní a roztoky na bázi HBOC. Velmi dobré předpoklady ke zlepšení léčebných výsledků mají lokální i systémové hemostatické přípravky a různé typy turniketů. Hodnoty přežití by též mohlo zlepšit podávání transfuzí erytrocytů a krevní plazmy v poměru 1 : 1. Nadějně výsledky získané v experimentu přinášejí rovněž využití pohlavních hormonů, hypotermie a ostatních pomocných postupů. Pro jejich klinické využití bude však zapotřebí provést ještě další kontrolované studie.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. American College of Surgeons Committee on Trauma. Shock. In: Advanced trauma life support program for physicians: instructor manual. Chicago: American College of Surgeons; 1997.
2. Wiggers C. Physiology of shock. New York: Commonwealth Fund; 1950. pp. 121–146.
3. Shires T, Coln D, Carrico CJ, *et al.* Fluid therapy in hemorrhagic shock. *Arch Surg* 1964; 88:688–693.
4. Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, *et al.* The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery* 1991; 110:529–536.
5. Capone A, Safar P, Stezoski W, *et al.* Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Am Coll Surg* 1995; 180:49–56.
6. Sakles JC, Sena MJ, Knight DA, *et al.* Effect of immediate fluid resuscitation on the rate, volume, and duration of pulmonary vascular hemorrhage in a sheep model of penetrating thoracic trauma. *Ann Emerg Med* 1997; 29:392–399.
7. Owens TM, Watson WC, Prough DS, *et al.* Limiting initial resuscitation of uncontrolled hemorrhage reduces internal bleeding and subsequent volume requirements. *J Trauma* 1995; 39:200–207.
8. Stern SA, Wang X, Mertz M, *et al.* Under-resuscitation of near-lethal uncontrolled hemorrhage: effects on mortality and end-organ function at 72 h. *Shock* 2001; 15:16–23.
9. Raffie AD, Rath PA, Michell MW, *et al.* Hypotensive resuscitation of multiple hemorrhages using crystalloid and colloids. *Shock* 2004; 22:262–269.
10. Mapstone J, Roberts I, Evans P. Fluid resuscitation strategies: a systematic review of animal trials. *J Trauma* 2003; 55:571–589.
11. Cannon WB, Fraser J, Cowell EM. The preventive treatment of wound shock. *JAMA* 1918; 70:618–621.
12. Enderby GEH. Hypotensive anaesthesia. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985.
13. Shaftan GW, Chiu C, Dennis C, Harris B. Fundamentals of physiologic control of arterial hemorrhage. *Surgery* 1965; 58:851–856.
14. Rhee P, Burris D, Kaufman C, *et al.* Lactated Ringer's resuscitation causes neutrophil activation after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1998; 44:313–319.
15. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, *et al.* Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994; 331:1105–1109.
16. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea T. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma* 2002; (52):1141–1146.

17. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, *et al.* The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993; 34:216–222.
18. Stern SA, Zink BJ, Mertz M, *et al.* Effect of initially limited resuscitation in a combined model of fluid-percussion brain injury and severe uncontrolled hemorrhagic shock. *J Neurosurg* 2000; 93:305–314.
19. Novak L, Shackford SR, Bourguignon P, *et al.* Comparison of standard and alternative prehospital resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock and head injury. *J Trauma* 1999; 47:834–844.
20. Carrillo P, Takasu A, Safar P, *et al.* Prolonged severe hemorrhagic shock and resuscitation in rats does not cause subtle brain damage. *J Trauma* 1998; 45:239–249.
21. Ge YL, Lv R, Zhou W, *et al.* Brain damage following severe acute normovolemic hemodilution in combination with controlled hypotension in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:1331–1337.
22. Stern SA, Kowalenko T, Younder J, *et al.* Comparison of the effects of bolus vs slow infusion of 7.5% NaCl/6% Dextran-70 in a model of near-lethal uncontrolled hemorrhage. *Shock* 2000; 14:616–622.
23. Pepe PE, Swor RA, Ornato JP, *et al.* Resuscitation in the out-of-hospital setting: medical futility criteria for on-scene pronouncement of death. *Prehospital Emerg Care* 2001; 5:79–87.
24. Kentner R, Safar P, Prueckner S, *et al.* Titrated hypertonic/hyperoncotic solution for hypotensive fluid resuscitation during uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Resuscitation* 2005; 65:87–95.
25. Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG, *et al.* Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1997; 42:602–607.
26. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, *et al.* Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for posttraumatic hypotension: the USA multicenter trial. *Ann Surg* 1991; 213:482–491.
27. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, *et al.* Individual patient cohort analysis of the efficacy of HSD in patients with traumatic brain injury and hypotension. *J Trauma* 1997; 42:S61–S65.
28. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, *et al.*, for the HTS Study Investigators. Hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1350–1357.
29. Manning JE, Katz LM, Brownstein MR, *et al.* Bovine hemoglobin-based oxygen carrier (HBOC-201) for resuscitation of uncontrolled, exsanguinating liver injury in swine. Carolina Resuscitation Group. *Shock* 2000; 13:152–159.
30. McNeil JD, Smith DL, Jenkins DH, *et al.* Hypotensive resuscitation using a polymerized bovine hemoglobin-based oxygen-carrying solution (HBOC-201) leads to reversal of anaerobic metabolism. *J Trauma* 2001; 50:1063–1075.
31. Handrigan MT, Bentley TB, Oliver JD, *et al.* Choice of fluid influences outcome in prolonged hypotensive resuscitation after hemorrhage in awake rats. *Shock* 2005; 23:337–343.
32. York GB, Eggers JS, Smith DL, *et al.* Low-volume resuscitation with a polymerized bovine hemoglobin-based oxygen carrying solution (HBOC-201) provides adequate tissue oxygenation for survival in a porcine model of controlled hemorrhage. *J Trauma* 2003; 55:873–885.
33. Sloan E, Koenigsberg MD, Gens D, *et al.* Diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial. *JAMA* 1999; 282:1857–1864.
34. Northfield Laboratory News Release. Northfield Laboratories reports preliminary top-line data in pivotal phase III trauma study. <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=91374&p=irol-newsArticle&ID=943580&highlight=> [přístup v prosinci 2007].
 - Údaj výrobce vycházející z předběžných výsledků velké multicentrické studie hodnotící bezpečnost a funkci přenašečů kyslíku na bázi hemoglobinu u člověka. Studie neprokázala u širokého spektra zraněných pacientů zásadní účinek této látky.
35. Baron BJ, Dutton RP, Zehabchi S, *et al.* Sublingual capnometry for rapid determination of the severity of hemorrhagic shock. *J Trauma* 2007; 62:120–124.
 - Testování nové metody pro hodnocení závažnosti krvácení.
36. McKinley BA, Marvin RG, Cocanov CS, *et al.* Tissue hemoglobin O₂ saturation during resuscitation of traumatic shock monitored using near infrared spectrometry. *J Trauma* 2000; 48:637–642.
37. Falk JL. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. In: *Advances in Anesthesia*, 10th ed. St. Louis: Mosby; 1993. pp. 275–280.
38. Levine RL, Wayne MA, Miller DD. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997; 337:301–306.
39. Davis DP, Hoyt DB, Ochs M, *et al.* The effect of paramedic rapid sequence intubation on outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2003; 54:444–453.
40. Pepe PE, Lurie KG, Wigginton JG, *et al.* Detrimental hemodynamic effects of assisted ventilation in hemorrhagic states. *Crit Care Med* 2004; 32 (Suppl):414–420.
41. Idris AH, Luber S, Minei JP, *et al.* Lower ventilation rates improve tissue oxygenation and perfusion during hemorrhagic shock. *Circulation* 2006; 114 (Suppl II):II-1209–II-1210.
 - Elegantní experiment, který na modelu závažného krvácení prokázal zlepšené oxyliční mozkové tkáně při nižší dechové frekvenci.
42. Pusateri AE, Holcomb JB, Kheirabadi BS, *et al.* Making sense of the preclinical literature on advanced hemostatic products. *J Trauma* 2006; 60:674–682.
 - Přesvědčivý přehled údajů z experimentů týkajících se hemostatických přípravků a jejich využití při obtížné ošetřitelném krvácení.
43. Dutton RP, McCunn M, Hyder M, *et al.* Factor VIIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004; 57:709–719.
44. Boffard KD, Riou B, Warren B, *et al.* Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two par-

- allel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005; 59:8–15.
- Nejlepší dostupné důkazy podporující použití faktoru VIIa u traumatického krváčení se zjevnými důsledky pro budoucí doporučení týkající se předoperační péče.
45. Perkins JG, Schreiber MA, Wade CE, Holcomb JB. Early versus late recombinant factor VIIa in combat trauma patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62:1095–1101.
 - Retrospektivní, ale přesvědčivé důkazy, které podporují podávání faktoru VIIa při traumatickém krváčení; tato látka u zraněných vojáků snížila potřebu podaných transfuzních přípravků.
 46. Kragh JF, Walters TJ, Baer DG, *et al.* Practical use of emergency tourniquets to stop bleeding in major limb trauma. *J Trauma* 2008; 64 (Suppl):S38–S50.
 47. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, *et al.* The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007; 63:805–813.
 - Nové údaje podporující častější podávání plazmy při masivních transfuzích erytrocytů.
 48. Prueckner S, Safar P, Rainer K, *et al.* Mild hypothermia increases survival from severe pressure-controlled hemorrhagic shock in rats. *J Trauma* 2001; 50:253–262.
 49. Wladis A, Hahn RG, Hjelmqvist H, *et al.* Acute hemodynamic effects of induced hypothermia in hemorrhagic shock: an experimental study in the pig. *Shock* 2001; 15:60–64.
 50. Wright D, Kellerman A, Hertzberg V, *et al.* ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. *Ann Emerg Med* 2007; 49:391–402.
 - Průkopnická studie, která přinesla velmi mnoho údajů z experimentů. Dokazuje účinnost pohlavních hormonů u nejrůznějších typů traumat včetně závažných kraniocerebrálních poranění. Přestože šlo o předběžnou studii zaměřenou především na bezpečnost a vlastní proveditelnost, byl prokázán velký rozdíl v mortalitě. Na podporu výsledků studie je však třeba provést ještě další studii zabývající se touto problematikou u pacientů v resuscitační péči.
 51. Wigginton JG, Pepe PE, Idris AH. Sex-related differences in response to global ischemic insult and treatment. In: Vincent JL, editor. 2007 Yearbook of intensive care and emergency medicine. Berlin: Springer; 2007. pp. 880–888.
 52. Myers JB, Lewis R. Induced cooling by EMS (ICE): year one in Raleigh/Wake County. *JEMS* 2007; 32:S13–S15.
 - Přehled zkušeností s využitím intraoseálně podaných infuzí ledového fyziologického roztoku k navození terapeutické hypotermie v časném období po kardiopulmonální resuscitaci.
 53. Fowler RL, Gallagher JV, Isaacs SM, *et al.* The role of intraosseous vascular access in the out-of-hospital environment. *Prehospital Emerg Care* 2007; 11:63–66.
 - Vynikající přehled nových resuscitačních pomůcek.
 54. Stouffer JA, Jui J, Acebo J, Hawks RW. The Portland IO experience: results of an adult intraosseous infusion protocol. *JEMS* 2007; 32:S27–S28.
 55. Pepe PE. Invited commentary: the FDA and exception from informed consent: defending the rights of all individuals to have access to potential lifesaving therapies and resuscitation studies. *Acad Emerg Med* 2007; 14:e51–e56.
 - Silný argument pro provedení většího počtu klinických studií v oblasti resuscitace v traumatologii s ohledem na etiku i odbornost.
 56. Dutton RP. Invited commentary: the FDA and exception from informed consent. *Acad Emerg Med* 2007; 14:e33–e36.
 - Další vynikající pohled na nutnost zlepšení v udělování výjimek v procesu informovaného souhlasu.

Současné a nastupující postupy ke snížení mateřské morbidity a mortality v souvislosti s anestezií

Katherine W. Arendt^a a Scott Segal^b

^a Department of Anesthesiology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA, a ^b Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

Adresa pro korespondenci: Katherine W. Arendt, MD, Mayo Clinic, Department of Anesthesiology, 200 First Street SW, Rochester, MN 55902, USA
E-mail: arendt.katherine@mayo.edu

Present and emerging strategies for reducing anesthesia-related maternal morbidity and mortality
Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22:330–335
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Demografie těhotných žen se stále mění, a proto anesteziologové musejí hledat nové způsoby prevence morbidity a mortality. Tento článek pojednává o několika nových a nastupujících postupech, které by mohly přispět k řešení tohoto problému.

Nové poznatky

K neprůchodnosti dýchacích cest dochází nyní nejčastěji v období probouzení se z anestezie a zotavování. Zvýšil se podíl případů odpovědnosti za poškození v souvislosti s neuroaxiální anestezí. Při subarachnoidální i epidurální anestezii může pomáhat ultrazvuk. Nejúčinnějším antiseptikem je 0,5% chlorhexidin v 80% alkoholu, jehož použití je u neuroaxiálních metod obvykle přípustné. Studie na zvířatech ukázala, že zástava srdce vyvolaná bupivacainem se nitrožilním podáváním lipidové emulze léčí účinněji než adrenalinem. Při porodnickém krvácení by se mělo uvažovat o podávání transfuzí čerstvé zmrazené plazmy a erytrocytárního koncentrátu v poměru 1 : 1 a v závažných případech i o podávání rekombinantního aktivovaného faktoru VII.

Souhrn

Anesteziologické postupy za posledních 50 let podstatně snížily mateřskou mortalitu a závažnou morbiditu v souvislosti s anestezií. Nové technologie a strategie mohou pomoci udržovat počet mateřských úmrtí a závažnou morbiditu na úrovni mizivé vzácného výskytu, přestože věk i tělesná hmotnost rodiček se stále zvyšuje.

Klíčová slova

mateřská morbidita, mateřská mortalita, morbidita při porodnické anestezii, mortalita při porodnické anestezii

Úvod

Zemře-li rodička, znamená to často zmaření dvou životů. Lékaři pochopitelně hledají řešení a preventivní postupy; anesteziologové našli odpověď na mnohé otázky. Anesteziologie za posledních 50 let snížila mortalitu spojenou s anestezií z 36 případů na 100 000 císařských řezů na jeden případ na 100 000 císařských řezů [1]. V nejnovější zprávě registru CEMACH (Confidential Enquiries into Maternal and Child Health) se uvádí, že četnost úmrtí rodiček v souvislosti s anestezií klesla na pouhých 0,28 případů na 100 000 těhotenství [2]. Podobná četnost 1,3 případů na 1 milion porodů živých dětí byla prokázána i v nové předběžné zprávě z USA [3]. Pro porovnání, taková četnost se blíží četnosti fatální embolie plodovou vodou. Porodnická anestezie nyní dosáhla kvality „Six Sigma“, protože mortalita spojená s anestezií je na úrovni známů nejvyšší průmyslové kvality a je mnohem nižší než

u většiny ostatních lékařských výkonů [4] (*pozn. překl.: společnost Motorola, General Electric a další se zavázaly dosáhnout takové spolehlivosti svých výrobků a služeb, aby byl výskyt chyb nižší než 3,4 případu na 1 milion, což se označuje jako kvalita „Six Sigma“*).

Takový úspěch by jistě měl být pro anesteziology důvodem k oslavě, nesmí však být příčinou jejich trvalého uspokojení. Celkové riziko mateřské mortality bude v budoucnosti pravděpodobně zvýšeno mnoha faktory. Pokročilejší reprodukční technologie totiž dnes umožňují otěhotnět i starším a snad i méně zdravým ženám. Výskyt a stupeň obezity rodiček stále stoupá. Pokrok ve farmakologické i chirurgické léčbě umožňuje dívkám a ženám s vrozenými srdečními vadami a s jinými chronickými onemocněními žít tak dlouho a tak dobře, aby rodily děti. Takové změny v demografii porodnické populace budou pro anesteziology výzvou, aby obdivuhodnou úroveň bezpečnosti udržovali i nadále.

Tento přehledový článek pojednává o mateřské mortalitě a závažné morbiditě, jejichž přímou příčinou je anesteziologická péče nebo u nichž může anesteziolog významně ovlivnit výsledek. Mateřská mortalita je celkem vzato široké téma, jehož přehledy byly publikovány již dříve. V tomto článku se proto zabýváme jen příčinami spojenými s anestezií nebo anestezií ovlivněnými. Zaměřujeme se na nové a nastupující teorie a technologie, jichž mohou anesteziologové využívat, aby udrželi výskyt závažných komplikací na současně záviděníhodně nízké úrovni.

Dýchací cesty

Dýchací cesty rodiček si již dlouho vyžadují respekt anesteziologů. V 50. letech 20. století se odhadovalo, že riziko úmrtí rodičky v důsledku aspirace v průběhu porodu je v USA 1 : 42 000 porodů, což vedlo k odhadu, že v důsledku aspirace zemře ročně 100 rodiček [5]. Vzhledem ke zlepšenému povědomí o riziku aspirace, k péči při zajišťování dýchacích cest rodičky, k doporučením týkajícím se lačnění, k profylaxi aspirace a k častějšímu používání regionální anestezie je dnes výskyt úmrtí rodiček v důsledku aspirace v průběhu porodu mizivě nízký. Po roce 1990 lze v databázi společnosti American Society of Anesthesiologists (ASA) najít skutečně jen dva uzavřené případy zodpovědnosti za poškození z porodnických příčin z důvodu aspirace žaludečního obsahu [6*]. Dříve častou příčinou úmrtí rodiček tak anesteziologové dokáží změnami v praxi téměř vyloučit.

Anesteziologové se rovněž snažili a snaží o to, aby podobně snížili i četnost katastrof vyvolaných neprůchodností dýchacích cest při úvodu do celkové anestezie k císařskému řezu. Nemožnost intubace byla v letech 1979–1990 hlavní příčinou mateřské mortality spojené s anestezií [7]. Nyní se zdá, že díky větší informovanosti, častějšímu používání regionální anestezie, zlepšeným protokolům pro zajištění průchodnosti dýchacích cest a záchrannému používání laryngeální masky incidence úmrtí rodiček z důvodu neprůchodnosti dýchacích cest při úvodu do celkové anestezie klesá. V nejnovější analýze registru CEMACH z let 2003–2005 se uvádí šest úmrtí v souvislosti s anestezií, ale žádné z nich nebylo zapříčiněno neprůchodností dýchacích cest při úvodu do anestezie [2*].

Nicméně ve třech případech k těmto úmrtím došlo v důsledku neprůchodnosti dýchacích cest po operaci, ke dvěma úmrtím došlo u morbidně obézních žen během zotavování po celkové anestezii a k jednomu u morbidně obézní ženy s asthma bronchiale na poporodním oddělení po subarachnoidální anestezii. Podobně došlo ve studii zkoumající mateřskou mortalitu v americkém státě Michigan v letech 1985–2003 k osmi úmrtím souvisejícím s anestezií, ale žádné z nich nebylo zapříčiněno neprůchodností dýchacích cest při úvodu do anestezie. V pěti případech však k úmrtí došlo v důsledku obstrukce dýchacích cest nebo hypoventilace během probouzení se z anestezie a zotavování [8].

Tyto statistické údaje svědčí o tom, že dalším cílem anesteziologů při snižování mateřské mortality spojené s ane-

stezií je snížení četnosti neprůchodnosti dýchacích cest po operaci. Zvýšené povědomí mezi anesteziology a sestrami může přispět ke zkvalitnění péče při extubaci a usnadnit rozpoznání pooperační hypoventilace. Častější používání kontinuální pulsní oxymetrie a monitorování dechové frekvence při transportu, během zotavování a v průběhu prvního pooperačního dne by snad napomohlo dřívějšímu zjištění hypoventilace nebo obstrukce dýchacích cest u rodiček. Jako užitečné se mohou projevit některé nastupující technologie, jako je kapnometrie, jejíž účinnost se prokázala při monitorování spánkové apnoe u obézních pacientů [9].

Velké porodnice zjišťují, že četnost celkové anestezie při císařském řezu se za posledních 15 let snížila, takže i zkušeností s intubací u porodních anesteziologů, zvláště u začínajících, ubývá [10]. Jelikož tělesná hmotnost rodiček se stále zvyšuje, bude prevalence komplikací s dýchacími cestami u rodiček pravděpodobně stoupat. Zodpovědností porodního anesteziologa je udržování dovednosti při zajišťování průchodnosti dýchacích cest i přes snižující se četnost intubací, a to na obecném operačním sále nebo pomocí simulací. K řešení případů neprůchodnosti dýchacích cest by též mohlo přispět zavedení nouzových systémů k zajištění průchodnosti dýchacích cest na operačním sále, poanestetickém nebo poporodním oddělení.

Regionální anestezie – poranění nervů a infekce

Četnost použití celkové anestezie k císařskému řezu se za posledních 30 let snížila, zatímco četnost použití regionální anestezie a analgezie se u vaginálního porodu zvýšila stejně jako u porodu císařským řezem. Tyto změny odráží i analýza uzavřených případů zodpovědnosti za poškození při porodnické anestezii prováděná společností ASA [6*]. Podíl stížností kvůli poranění nervů u rodiček činil před rokem 1990 méně než 10 %, ale od roku 1990 do současnosti je četnost těchto stížností vyšší než 20 % ($n = 89$) a nyní představuje ve stížnostech týkajících se porodnické anestezie hlavní příčinu poškození rodiček. Radikulopatie bederního nebo sakrálního nervového kořene zodpovídá za 54 % (48 z 89) poškození a poranění míchy za 18 % (16 z 89), přičemž k paraplegii došlo u 10 z těchto 16 pacientek.

Incidenci příhody (a dokonce někdy i příčiny) nelze stanovit vzhledem k povaze registru uzavřených případů zodpovědnosti za poškození, v němž se zaznamenávají jen vyřešené případy. Jiné údaje svědčí o tom, že k neurologickému poškození ve spojitosti s anestezií dochází v porodnictví vzácně. Ve studii zkoumající poranění nervů lumbosakrální míchy a dolní končetiny u 6 048 žen po porodu bylo zjištěno, že jeho incidence je 0,92 % [11]. Je zajímavé, že faktory s prokázanou souvislostí s poškozením představovaly první porod a prodloužená druhá doba porodní. Použití regionální anestezie nebylo významným faktorem. V jiných souborech byla nalezena podobně nízká četnost neurologického poškození spojeného s anestezií – snad dokonce až

1 : 500 000 [12]. Ve velkém francouzském registru bylo zjištěno, že rizikovými faktory neurologického poškození jsou parestezie nebo bolest při injekci, použití subarachnoidální anestezie (v porovnání s epidurální anestézií) a použití 5% lidocainu [13].

Většina porodních anesteziologů již 5% lidocain nepoužívá; ke standardu péče samozřejmě patří ukončení výkonu při přetrvávajících paresteziích. Co ještě může přispět k dalšímu snížení velmi vzácného výskytu závažného neurologického poškození při porodnické anestezii? Jednou z nastupujících metod je ultrazvuk jako pomůcka při zavádění neuroaxiální anestezie. Před začátkem výkonu může ultrazvuk zjistit optimální místo vpichu, vzdálenost mezi kůží a žlutým vazem (tj. potřebnou délku jehly) a především přesnou výšku místa vpichu, což by mělo pomoci zabránit přímému poranění míchy; tato poslední výhoda ultrazvuku se může ukázat jako nejužitečnější. Anesteziologům se totiž obvykle nedaří určovat výši meziobratlového prostoru v místě vpichu jen klinickým vyšetřením [14], přičemž je známo mnoho případů poškození conus medullaris při subarachnoidální nebo kombinované subarachnoidální a epidurální anestezii [15]. Ultrazvuk by mohl napomoci zabránit této vzácné, ale devastující komplikaci [16,17].

Vznik hematomu v páteřním kanálu, byť mimořádně vzácný, může být rovněž devastující. Popsané případy spinálního hematomu v důsledku epidurální anestezie byly nejčastěji spojovány s koagulopatiemi nebo s antikoagulační léčbou [18]. Společnost American Society of Regional Anesthesia (ASRA) po zjištění této skutečnosti vypracovala pro anesteziology zvláštní doporučení k provádění neuroaxiální anestezie u pacientů užívajících antikoagulační léčbu [19]. Vzhledem k velmi nízké incidenci spinálního hematomu nelze zjistit, zda ji uplatňování těchto doporučení snížilo. Existují důkazy o tom, že uplatňování doporučení ASRA u rodiček nemusí být tak spolehlivé jako v obecné populaci; možná je třeba je dále upřesnit pro použití u těhotných žen [20]. U těhotných by se mělo pamatovat na spolehlivé a dostupné vyšetření k vyloučení pokračující koagulopatie [21].

Infekce se po použití neuroaxiálních metod vyskytuje vzácně. Nicméně byly popsány případy meningitidy, arachnoiditidy a vzniku abscesu po subarachnoidální i epidurální anestezii [22]. V americké státní televizi byl nedávno zveřejněn jednoznačný fatální případ meningitidy po porodnické regionální anestezii [23]. Naše znalosti patofyziologie těchto ničivých infekcí se zlepšily. Epidurální absces bývá obvykle způsoben kožní flórou, zatímco meningitidu vyvolávají častěji mikroorganismy běžně se vyskytující v ústech [24]. Byly publikovány informace o čtyřech případech meningitidy způsobené viridujícími streptokoky od téhož anesteziologa, který trpěl opakovanými faryngitidami a nepoužíval ústenku [25].

Anesteziologové mohou ke snížení rizika neuroaxiální infekce pravděpodobně použít několik opatření, i když údaje o skutečném výsledku se vzhledem k vzácnému výskytu těchto případů zřejmě nikdy nezjistí [26]. Zprv, studie

na zvířatech prokázaly, že riziko infekce u jedinců s bakteriemi lze snížit podáním antibiotik před neuroaxiální punkcí [27]. Z druhé, společnost ASRA nedávno aktualizovala svá doporučení k asepsi při provádění neuroaxiální analgezie [28]. Doporučuje se, aby si lékaři před výkonem sejmuli šperky i hodinky a před blokem si umyli ruce, a to pokud možno mycím prostředkem na bázi alkoholu. Při provádění neuroaxiálních metod by se vždy měly používat sterilní rukavice a obličejové roušky. Co se týče sterilních plášťů, nebyla vzhledem k nejasným údajům u jiných výkonů vypracována žádná doporučení. Bakteriální filtry se u krátkodobých epidurálních bloků nedoporučují. Bylo zjištěno, že chlorhexidin-glukonát působí rychleji a déle než jod-povidon. Přidání alkoholu (0,5% chlorhexidin v 80% alkoholu) urychluje nástup antiseptiky a vytváří nejučinnější antiseptický roztok, působící dokonce i na rezistentní kmeny bakterií [29]. Americký Úřad pro kontrolu potravin a léků (Food and Drug Administration, FDA) sice jeho použití k regionální anestezii neschválil, ale společnost ASRA chlorhexidin s alkoholem doporučuje [28].

K mateřské morbiditě a mortalitě přispívá rovněž zástava srdce při epidurální nebo (častěji) subarachnoidální anestezii. Databáze uzavřených případů zodpovědnosti za poškození vedená společností ASA obsahuje 14 případů nevysvětlené zástavy srdce v subarachnoidální anestezii v letech 1978–1986, k nimž došlo u mladých zdravých pacientů [30]. V roce 1997 byly publikovány výsledky rozsáhlé francouzské studie, v níž byla zjištěna četnost zástavy srdce $6,4 \pm 1,2$ na 10 000 pacientů v subarachnoidální anestezii [13]. V retrospektivní studii provedené na Mayo Clinic, jejíž výsledky byly zveřejněny v roce 2005, byla zjištěna četnost zástavy srdce 2,9 na 10 000 pacientů v subarachnoidální anestezii [31]. V 54 % případů přispělo anestetikum k zástavě přímo (např. blokádou hrudního sympatiku) a v 46 % případů se na ní podílela chirurgická příhoda (např. frézování femuru). Tyto případy ve velké části postihovaly zdravé pacienty (s klasifikací ASA 1 nebo 2). Tyto studie svědčí o tom, že zástava srdce je mnohem častější, než se předpokládalo, a že ve vytižené porodnici lze očekávat jeden případ každý rok či dva!

Mechanismus zástavy srdce v souvislosti s anestezií při subarachnoidální anestezii není znám. Existuje názor, že posun rovnováhy vegetativní inervace vede k převaze parasympatiku a následně k bradykardii, která, je-li doprovázena poklesem předtížení (preload), aktivuje receptory v srdci (baroreceptory v pravé síni, mechanoreceptory v levé komoře nebo receptory v buňkách tvořících vzruchy v převodním systému). Myšlenku, že jsou za tuto situaci zodpovědné receptory v srdci, podporuje poznatek, že tento jev byl pozorován i u pacientů s transplantovaným srdcem. Je zajímavé, že studie na zvířatech ukázala, že při zástavě srdce v subarachnoidální anestezii nedochází k očekávanému uvolnění katecholaminů [32]. Koronární perfuze se totiž po zástavě srdce v subarachnoidální anestezii u zvířat obnovila jen po nitrožilním podání adrenalinu. Z toho vyplývá, že časné podání adrenalinu v případě zástavy srdce v subarachnoi-

dální nebo epidurální anestezii může být užitečné. Nejdůležitější však je, že anesteziologové by měli u pacientů v subarachnoidální anestezii pečlivě sledovat srdeční frekvenci a neměli by předpokládat, že u zdravé rodičky k této komplikaci nemůže dojít.

Toxicita bupivacainu může rovněž vyvolat prodlouženou kontraktální dysfunkci myokardu a těžké arytmie, což může vést k fatální zástavě oběhu. V porodnictví, kde se tento problém objevil poprvé, se jeho výskyt dramaticky snížil díky bezpečnějším postupům, jakými jsou podávání epidurálních injekcí v rozdělených dávkách, nepoužívání velmi koncentrovaného bupivacainu a používání testovacích dávek. Občas však stále dochází k chybám, k nimž patří i neúmyslné nitrožilní podání léků určených k epidurální aplikaci a naopak [33]. V literatuře byly popsány případy úmrtí po epidurálních injekcích v důsledku nitrožilních injekcí a neurotoxicity.

Existuje několik slibných opatření, která mohou výskyt zmíněných příhod omezit. Britská agentura pro bezpečnost pacientů United Kingdom National Patient Safety Agency doporučila používání předem připravených epidurálních roztoků, důkladné rozlišování pump pro nitrožilní a epidurální použití, lepší označení nálepkami, školení personálu a vývoj speciálních konektorů, které by zabránily neúmyslnému napojení léků neurčených k danému způsobu podání. Předběžné údaje svědčí o užitečnosti takového bezpečnostního konektoru – systému CorrectInject® [34].

Léčba toxicity způsobené lokálními anestetiky se za posledních 10 let značně změnila. Ve studii z roku 1998 se zjistilo, že potkany toxikované bupivacainem by mohla resuscitovat infuze lipidů [35]. Od té doby bylo zveřejněno mnoho kazuistik popisujících podobné výsledky u lidí [36–39]. V nové studii na potkanech, v níž se porovnávala účinnost resuscitace pomocí emulze lipidů nebo adrenalinu při předávkování bupivacainu, se prokázalo, že podání emulze lipidů je mnohem vhodnější než podání adrenalinu [40**]. Mechanismus účinku této léčby není zatím zcela jasný, ale pravděpodobně spočívá v nižší vazbě lokálního anestetika na srdeční tkáň v důsledku jeho rozpustnosti v lipidové fázi i v pozitivním metabolickém účinku lipidů na buňky srdečního svalu. Randomizované studie účinnosti lipidů v klinických podmínkách však nejsou proveditelné. Na základě studií na zvířatech i početných kazuistik proto někteří odborníci nyní doporučují, aby v blízkosti všech míst, kde se používají lokální anestetika, měli anesteziologové k dispozici 20% lipidovou emulzi a prostředky pro její rychlé podání [41].

Porodnické krvácení

Krvácení je stále důležitou příčinou mateřské mortality, dokonce i ve vyspělých zemích. Třileté přehledy CEMACH důsledně prokazují, že krvácení je třetí nebo čtvrtou hlavní příčinou úmrtí rodiček, s incidencí 0,5–1 na 100 000 porodů. Porodnické krvácení sice není příčinou úmrtí v souvislosti s anestezií, ale anesteziolog se intenzivně podílí na re-

suscitaci krvácející rodičky a může výrazně ovlivnit výsledný stav. Několik novinek týkajících se porodnického krvácení je zvláště zajímavých.

Tradiční transfuziologická doporučení navrhuji u krvácejících pacientů podávání erytrocytárního koncentrátu tak, aby se koncentrace hemoglobinu pohybovala v rozmezí 70–90 g/l, plazmy k udržení protrombinového a parciálního trombotoplastinového času na hodnotě nižší než 1,5násobek kontrolních hodnot, trombocytů k udržení jejich počtu nad 50 000/μl a kryoprecipitát k udržení koncentrace fibrinogenu nad 1 g/l [42]. Tato doporučení jsou většinou založena na názorech odborníků a na souborech pacientů. Nejnovější aktualizace zohledňuje obsáhlou literaturu z posledního desetiletí, ale doporučenou léčbu podstatně nemění [43]. Nové zkušenosti z irácké války však svědčí o tom, že razantnější podávání čerstvé zmražené plazmy může zlepšit výsledný stav. V retrospektivním přehledu obětí traumatu vyžadujících nejméně 10 jednotek erytrocytárního koncentrátu byla míra přežití pacientů, kteří dostali čerstvou zmraženou plazmu a erytrocytární koncentrát v poměru blízcím se 1 : 1, významně vyšší než u pacientů, kteří transfuzní přípravky dostávali v tradičně vyšším poměru [44]. Podobná změna transfuzní praxe v léčbě ruptury aneurysmatu břišní aorty snížila mortalitu o jednu třetinu [45]. Navíc existují i důkazy o tom, že rozsáhlá expozice tkáňovému faktoru na obnaženém povrchu endometria při poporodním krvácení vede k časnému spotřebování fibrinogenu. V analýze 128 případů poporodního krvácení vyžadujícího uterotonicou léčbu prostaglandinem měla počáteční nízká koncentrace fibrinogenu (< 2 g/l) 100% pozitivní predikční hodnotu při předpovídání závažného krvácení (vyžadujícího > 4 jednotky erytrocytárního koncentrátu nebo chirurgický výkon) [46]. Na základě těchto pozorování jsme v nemocnici Brigham and Women's Hospital nedávno zavedli protokol léčby porodnického krvácení, který vyžaduje okamžitou transfuzi čerstvé zmražené plazmy a erytrocytárního koncentrátu v poměru 1 : 1 podle odhadované potřeby erytrocytů a jednu transfuzi kryoprecipitátu (10 jednotek) od více dárců. Další podávání transfuzních přípravků se řídí laboratorními výsledky.

Při řešení porodnického krvácení se mohou ukázat jako prospěšné také nové farmakologické postupy. V Evropě jsou dostupné koncentráty fibrinogenu, jejichž příprava a skladování je pohodlnější a snadnější než u kryoprecipitátu od více dárců. V USA se očekává brzké schválení těchto přípravků. Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa) je nejnovější látkou při řešení masivního krvácení. Tento lék zvyšuje tvorbu trombinu tím, že přímo aktivuje faktor X a pravděpodobně i faktor IX nezávisle na tkáňovém faktoru. Používá se mimo oficiální schválenou indikaci (off-label) v mnoha situacích krvácení včetně porodnického krvácení (schválená indikace je u hemofilie). Dva nedávné přehledy z publikovaných kazuistik a z evropského registru svědčí o 80–90% účinnosti při porodnickém krvácení [47,48**]. Při hodnocení těchto souborů je však třeba krajní opatrnosti kvůli vysoké pravděpodobnosti publikač-

ního zkrvení. Lék je mimořádně nákladný – téměř 10 000 USD za jednu dávku. V současné době probíhá ve Francii randomizovaná studie. Mezitím lze o podávání rFVIIa uvažovat v případech refrakterního porodnického krvácení. Protokol v Brigham and Women's Hospital vyžaduje konzultaci s odborníkem z oboru transfuziologie, po níž se podává dávka 40 µg/kg.

Závěr

Demografie těhotných žen se stále mění, a proto anesteziologové musejí stále hledat nové způsoby prevence morbidit a mortality. Tento článek pojednával o několika nových a nastupujících strategiích, které by měly pomoci se s touto výzvou vypořádat a udržet porodnickou anesteziologii na její záviděníhodné úrovni bezpečnosti „Six Sigma“.

Prohlášení

S. Segal prohlašuje, že je držitelem patentu na systém CorrectInject® (viz [34]).

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Lewis G, Drife J. Why Mothers Die 2000–2002. The Sixth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press. 2004.
 2. Cooper GM, McClure JH. Anaesthesia chapter from saving mothers' lives; reviewing maternal deaths to make pregnancy safer. *Br J Anaesth* 2008; 100:17–22.
 - Nejnovější zpráva z registru CEMACH (Confidential Enquiry into Maternal and Child Health) z Velké Británie. Po shrnutí nálezů pojednává článek o každém úmrtí, které bylo přímo důsledkem anestezie (např. neprůchodnost dýchacích cest), a o úmrtích, k nimž anestezie přispěla (např. krvácení), což je pro anesteziology výborným zdrojem poučení.
 3. Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Callaghan WM, Gibbs CP. Anesthesia-related maternal mortality in the United States, 1997–2002 (abstrakt). *Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Abstracts of the 40th Annual Meeting*. 2008:A-10.
 4. Chassin MR. Is healthcare ready for Six Sigma quality? *Milbank Q* 1998; 76:565–591; 510.
 5. Merrill RB, Hingson RA. Study of incidence of maternal mortality from aspiration of vomitus during anesthesia occurring in major obstetric hospitals in United States. *Curr Res Anesth Analg* 1951; 30:121–135.
 6. Davies JM, Posner KL, Lee LA, et al. Liability associated with obstetric anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2009; 110:131–139.
 - V této analýze uzavřených případů zodpovědnosti za poškození se hodnotí profil zákonné odpovědnosti porodnické anestezie a zdůrazňuje se, že podíl případů poškození spojených s úmrtím novorozence a poškozením mozku i úmrtím rodičky klesl, zatímco podíl případů poškození spojených s poraněním nervů rodičky a bolestmi v zádech stoupl.
 7. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979–1990. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52:408–409.
 8. Mhyre JM, Riesner MN, Polley LS, Naughton NN. A series of anesthesia-related maternal deaths in Michigan, 1985–2003. *Anesthesiology* 2007; 106:1096–1104.
 9. Yamamori S, Takasaki Y, Ozaki M, Iseki H. A flow-through capnometer for obstructive sleep apnea. *J Clin Monit Comput* 2008; 22:209–220.
 10. Johnson RV, Lyons GR, Wilson RC, Robinson APC. Training in obstetric general anaesthesia: a vanishing art? *Anaesthesia* 2000; 55:179–183.
 11. Wong CA, Scavone BM, Dugan S, et al. Incidence of postpartum lumbosacral spine and lower extremity nerve injuries. *Obstet Gynecol* 2003; 101:279–288.
 12. Tsen LC. Neurologic complications of labor analgesia and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin Fall* 2002; 40:67–88.
 13. Auroy Y, Narchi P, Messiahi A, et al. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997; 87:479–486.
 14. Broadbent CR, Maxwell WB, Ferrie R, et al. Ability of anaesthetists to identify a marked lumbar interspace. *Anaesthesia* 2000; 55:1122–1126.
 15. Reynolds F. Damage to the conus medullaris following spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2001; 56:238–247.
 16. Schlotterbeck H, Schaeffer R, Dow WA, et al. Ultrasonographic control of the puncture level for lumbar neuraxial block in obstetric anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008; 100:230–234.
 17. Whitty R, Moore M, Macarthur A. Identification of the lumbar interspinous spaces: palpation versus ultrasound. *Anesth Analg* 2008; 106:538–540; table of contents.
 18. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Canadian J Anesth* 1996; 43:1260–1271.
 19. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:172–197.
 20. Ori A, Kodali S, Segal S. ASRA guidelines for epidural analgesia in patients receiving low molecular weight heparin are unreliable in pregnant patients. *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32:A-100.
 21. Farber MK, Segal S, Dorfman DM, et al. Comparison of ACT, TEG 1, and Anti-Xa in detecting decline of therapeutic enoxaparin concentration. *Anesthesiology* 2008; 109:A573.
 22. Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology* 2006; 105:394–399.
 23. Thompson L. A routine epidural turns deadly. June 4, 2006; <http://www.msnbc.msn.com/id/9818616/> [přístup 8. ledna 2009].
 24. Baer ET. Postdural puncture bacterial meningitis. *Anesthesiology* 2006; 105:381–393.
 25. Schneeberger PM, Janssen M, Voss A. Alpha-hemolytic streptococci: a major pathogen of iatrogenic meningitis following lumbar puncture. Case reports and a review of the literature. *Infection* 1996; 24:29–33.
 26. Hepner DL. Gloved and masked: will gowns be next? The role of asepsis during neuraxial instrumentation. *Anesthesiology* 2006; 105:241–243.
 27. Carp H, Bailey S. The association between meningitis and dural puncture in bacteremic rats. [Viz komentář.] *Anesthesiology* 1992; 76:739–742.
 28. Hebl JR. The importance and implications of aseptic techniques during regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31:311–323.
 29. Sakuragi T, Yanagisawa K, Dan K. Bactericidal activity of skin disinfectants on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Anesth Analg* 1995; 81:555–558.
 30. Caplan RA, Ward RJ, Posner K, Cheney FW. Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: a closed claims analysis of predisposing factors. [Viz komentář.] *Anesthesiology* 1988; 68:5–11.
 31. Kopp SL, Horlocker TT, Warner ME, et al. Cardiac arrest during neuraxial anesthesia: frequency and predisposing factors associated with survival. [Viz komentář.] *Anesth Analg* 2005; 100:855–865.
 32. Rosenberg JM, Wortsman J, Wahr JA, et al. Impaired neuroendocrine response mediates refractoriness to cardiopulmonary resuscitation in spinal anesthesia. *Crit Care Med* 1998; 26:533–537.
 33. National Patient Safety Agency. Safer practice with epidural injections and infusions. <http://www.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/GatewayLink.aspx?allid=5299> [přístup 8. ledna 2009].
 34. Lanigan C, Fernando R, Naila B, Tracey S. Improving patient safety with a dedicated neuraxial connector: the CorrectInject System. *Anaesthesia* 2007; 62:305–306.
 35. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88:1071–1075.
 36. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006; 105:217–218.
 37. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008; 106:1578–1580.
 38. Foxall G, McCahon R, Lamb J, et al. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with intralipid. *Anaesthesia* 2007; 62:516–518.
 39. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. [Viz komentář.] *Anaesthesia* 2006; 61:800–801.
 40. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2008; 108:907–913.
 - Ve studii na potkanech se zástavou oběhu vyvolanou bupivacainem se porovnávala účinnost resuscitace nitrožilně podávaným adrenalinem nebo lipidy. Podání 30% lipidové emulze vedlo k lepším výsledkům v hemodynamických a metabolických parametrech, což poskytuje laboratorní důkazy, že v případech zástavy oběhu vyvolané bupivacainem by kliničtí lékaři měli léčit rychle a od počátku podávat lipidové emulze.
 41. Weinberg G. Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: proof of clinical efficacy. *Anesthesiology* 2006; 105:7–8.
 42. Practice Guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology*. 1996; 84:732–747.
 43. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006; 105:198–208.
 44. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007; 63:805–813.
 45. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic an-

- eurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007; 47:593–598.
46. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, *et al.* The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5:266–273.
47. Alfirovic Z, Elbourne D, Pavord S, *et al.* Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the Northern European registry 2000–2004. *Obstet Gynecol* 2007; 110:1270–1278.
48. Franchini M, Franchi M, Bergamini V, *et al.* A critical review on the use of recombinant factor VIIa in life-threatening obstetric postpartum hemorrhage. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34:104–112.
- Přehled všech publikovaných případů podání rFVIIa. Zpravidla ukazuje jeho účinnost, ale autoři varují, že publikační zkreslení může být významné.

Využití levosimendanu u pacientů v perioperační a intenzivní péči

Markku Salmenperä a Heidi Eriksson

Oddělení anesteziologie a intenzivní medicíny,
Univerzitní nemocnice Helsinky, Helsinky, Finsko

Adresa pro korespondenci: Salmenperä Markku, MD,
Department of Anesthesiology and Intensive Care,
PO Box 340, FIN-00029 HUS Helsinki, Finland
E-mail: markku.salmenpera@hus.fi

Levosimendan in perioperative and critical care
patients

Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22:496–501
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams
& Wilkins

Účel přehledu

Autoři zde předkládají nejnovější zkušenosti týkající se farmakologického profilu levosimendanu a přehled studií na toto téma, s odkazem na jeho využití u pacientů podstupujících chirurgický výkon či anestezii nebo vyžadujících intenzivní péči.

Důraz je kladen především na studie, které potvrzují jeho účinnost nebo naznačují jeho nové indikace.

Nové poznatky

Již několik klinických studií prokázalo, že levosimendan účinně zlepšuje hemodynamiku pacientů po kardiochirurgickém výkonu. Jeho podání se doporučuje především u pacientů, u kterých došlo po kardiotorpii k srdečnímu selhání a k rozvoji kardiogenního šoku. V této indikaci je účinnější než doposud podávané inhibitory fosfodiesteráz. U pacientů se sníženou kontraktilitou srdečních komor je jeho podání vhodné ještě před napojením na mimotělní oběh. Bylo prokázáno, že levosimendan usnadňuje odpojování od mimotělního oběhu, a proto pak není nutné podávat další inotropní látky, které spotřebu kyslíku myokardem zvyšují. Tento postup také vede k menšímu uvolňování troponinu a zkracuje dobu nutné pooperační umělé plicní ventilace a celkového pobytu na jednotce intenzivní péče. Zkušeností s využitím levosimendanu u nekardiochirurgických výkonů jsou zatím méně rozsáhlé, avšak jsou všeobecně platné. Využití levosimendanu v léčbě kardiodepresivních následků sepse a sepse samotné vypadá v tuto chvíli nadějně, stále je však předmětem výzkumu.

Souhrn

U pacientů s přítomností rizika a u těch, kteří podstupují kardiochirurgický výkon s použitím mimotělního oběhu, jsou doporučení pro praxi včetně indikací pro léčbu a prevenci syndromu nízkého srdečního výdeje již ověřena. Levosimendan může také využít v léčbě kardiogenního šoku. K rozšíření indikací jeho podání v intenzivní a perioperační péči je však zapotřebí ještě více zkušeností a klinických studií.

Klíčová slova

hydrazony, kardiogenní šok, kardiotonika, pyridaziny, sepse, srdeční selhání

Úvod

Vzhledem k tomu, že naše populace stárne a srdeční selhání se stává hlavní diagnózou při hospitalizaci pacientů starších 65 let [1], je nutné zkvalitnit léčbu právě pacientů se srdečním selháním a s přidruženými komplikacemi. Srdeční selhání je navíc hlavním rizikovým faktorem pro další hospitalizaci pacientů, kteří byli přijati k nekardiochirurgickému výkonu a kteří jsou v perioperačním období ohroženi ischemickou chorobou srdeční [2]. Dosavadní pokusy o zlepšení těchto nepříznivých výsledků navzdory všem očekáváním selhávají. I kauzální léčba, jakou je například revaskularizace nebo transplantace srdce, potřebuje k dosažení maximálního výsledku účinnou doplňkovou léčbu.

Hlavním farmakologickým účinkem levosimendanu je jeho cílená vazba na kalcium nasycený troponin C v kardiomyocytech. Tím dochází ke zvýšení citlivosti svalových vlá-

ken na ionty vápníku, což zvyšuje jejich kontraktilitu, a to neohledě na náplň komory [3]. Záhy však bylo zřejmé, že tento inotropní účinek sám o sobě nevysvětluje celkové účinky na hemodynamiku. Bylo zjištěno, že levosimendan má také výrazný vazodilatační účinek, který je zprostředkovan otevíráním ATP-senzitivních draslíkových kanálů (K_{ATP}) hladkého svalstva cév. Za kardioprotektivním účinkem levosimendanu může stát i jeho účinek pleiotropní, který může hrát zásadní úlohu především v perioperačním období [4]. Mechanismus kardioprotektivního účinku však stále není zcela objasněn. Klíčové může být i otevření mitochondriálních K_{ATP} kanálů. Komplexní farmakodynamiku levosimendanu od molekulární úrovně až ke klinickým účinkům shrnuje tabulka 1. V současnosti je levosimendan chápán buď jako inotropikum či vazodilatans s inotropním účinkem, nebo jako kardioprotektivum s inodilatačními vlastnostmi. Nedávno bylo v originální verzi tohoto časopisu zpracováno klinické

Tabulka 1 Profil účinnosti levosimendanu od molekulární úrovně ke klinickým účinkům

Molekulární úroveň	Mechanismus účinku	Farmakologické účinky	Klinické účinky
selektivní vazba na vápníkem nasycenou formu srdečního troponinu C	zvýšená citlivost na vápník	pozitivně inotropní	zvýšení ejekční frakce působení proti omráčenému myokardu
otevření ATP-senzitivních draslíkových kanálů sarkolemy hladkého svalstva cév	hyperpolarizace	vazodilatace ve všech oblastech cévního řečiště (též koronárního a periferního oběhu)	nižší předtížení a dotížení protiischemické působení lepší tkáňová perfuze normalizace koncentrace neurohormonů
otevření mitochondriálních ATP-senzitivních draslíkových kanálů v kardiomyocytech	ochrana mitochondrií při ischemii-reperfuze	přípravný režim (příprava na zátěž), ochrana buněk	kardioprotektivní účinek protiischemické působení dlouhodobé výhody

Převzato se svolením z [4].

využití levosimendanu u pacientů v perioperačním období a v intenzivní péči [5,6*]. Naším cílem je nyní doplnit tyto informace o nové publikované skutečnosti a zkušenosti.

Účinky a použití levosimendanu

Inotropní, lusitropní a vazodilatační účinky levosimendanu

Inotropní účinek a zlepšení systolické funkce po podání levosimendanu jsou dobře prokázány. Po podání bolusové dávky 24 µg/kg během 10 minut následovaném infuzí o rychlosti 0,2 µg/kg/min dochází ke zvýšení srdečního výdeje o 30–50 % a ke snížení zvýšených plicních tlaků. U pacientů se srdečním selháním není inotropní účinek levosimendanu, na rozdíl od dobutaminu, alterován a po jeho podání nedochází k tachykardii (augmentaci chronotropie) [7]. Tachykardie a hypotenze jsou pravděpodobně způsobeny vyšší plazmatickou koncentrací levosimendanu. Z těchto důvodů se nestabilním pacientům zpravidla počáteční bolusová dávka nepodává. Dojde-li přesto k hypotenzii, bývá kontinuální infuze levosimendanu titrována k dolní hranici tak, aby byl ještě zachován jeho zamýšlený účinek. V této souvislosti změnil výrobce doporučení v příbalovém letáku a snížil úvodní bolusovou dávku na 6–12 µg/kg/min.

Hemodynamický profil levosimendanu je velmi podobný jako u milrinonu. Účinek levosimendanu je však delší, což je pravděpodobně způsobeno kumulací aktivního metabolitu levosimendanu, který se slabě váže na bílkoviny [8,9]. Další výhodou oproti milrinonu je nižší spotřeba kyslíku myokardem při odpovídajícím inotropním účinku. Lepší poměr energetického výdeje myokardu a vykonané práce u levosimendanu oproti milrinonu byl však prokázán pouze ve studiích se zvířaty [10]. Podstata inotropní interakce katecholaminů s levosimendanem nebyla doposud podrobně popsána; observační studie a klinické zkušenosti však napovídají tomu, že se jedná o aditivní interakce, které vycházejí z jejich odlišného způsobu účinku. Dvě nedávno provede-

né studie [9,11**] prokázaly, že u pacientů s nízkou ejekční frakcí, kteří byli léčeni kombinací dobutaminu a levosimendanu, bylo možné vysadit dobutamin rychleji a bezpečněji než u pacientů, jimž byla podávána kombinace dobutaminu a inhibitoru fosfodiesteráz (PDE) III. Společné podávání milrinonu a levosimendanu není – s ohledem na hrozící obtížně zvladatelnou hypotenzi – vhodné.

Vliv levosimendanu na diastolickou funkci není stále jasný. Při nízké koncentraci vápníku nedochází k vazbě levosimendanu na troponin C, a proto ani zvýšená citlivost na vápník neprodlužuje diastolu. Z tohoto důvodu není – na rozdíl od jiných látek zvyšujících citlivost na vápník – prodloužení relaxace po podání levosimendanu významné. Přesto však studie, které hodnotí na základě dopplerovské echokardiografie index relaxace levé komory, prokazují, že u pacientů se závažným srdečním selháním dochází po podání levosimendanu ke zlepšení omezeného plnění komory [12]. Tato zjištění by mohla svědčit o lepší relaxaci levé komory, lze je ale také vysvětlit snížením tlaku v levé síni a zvýšenou srdeční frekvencí navozenými levosimendanem. Pěkná studie Jorgensena a spol. [13**], do níž byli zařazeni pacienti po náhradě aortální chlopně pro stenózu, prokázala, že u pacientů, jejichž srdce bylo elektricky stimulováno a kteří měli konstantní plicní tlaky, došlo po podání levosimendanu ke zlepšení izovolumické relaxace a ke zlepšení indexu diastolického plnění. Tato zlepšená relaxace, tzn. pozitivní lusitropní účinek levosimendanu, může být velmi významná pro pacienty podstupující chirurgický výkon, jelikož srdeční selhání během operace a v pooperačním období bývá často diastolické; myokard těchto pacientů je pak následně vystaven nepoměru v dodávce a spotřebě kyslíku, jehož příčinou je ischemie myokardu nebo tachyarytmie. Diastolická dysfunkce vzniklá na podkladě ischemie-reperfuze a omráčeného myokardu (stunning) bývá také častým jevem po kardiochirurgických výkonech a po použití mimotělního oběhu.

Levosimendan svým vazodilatačním účinkem snižuje předtížení (preload) právě i levé komory a také jejich dotí-

žení (afterload). Podstata hemodynamické účinnosti levosimendanu je dána zmenšením práce levé komory, k němuž dojde při snížení jejího dotížení. Častým důvodem omezení nebo ukončení podávání levosimendanu bývá rozvoj hypotenze. K faktorům, které se pravděpodobně spolupodílejí nejen na vzniku hypotenze, ale také na zvýšeném chronotropním účinku (vzniku tachykardie), patří hypovolémie, současné podávání dalších vazodilatačních léků a vyšší dávky a rychlosti podání levosimendanu. Z důvodu zvládnutí hypotenze se – podobně jako u inhibitorů PDE-III – často souběžně podává fenylefrin nebo noradrenalin. Tento jev může být častější u pacientů se skrytou hypovolémií podstupujících chirurgický výkon a celkovou anestezii. Dvě srovnávací studie [9,11**] prokázaly, že statisticky významně častější bylo podávání noradrenalinu společně s milrinonem a enoximonom než s levosimendanem. Z uvedeného vyplývá, že hypotenze bývá problémem spíše po podání inhibitorů PDE-III než po podání levosimendanu.

Kardioprotektivní účinek levosimendanu

V experimentech na zvířatech [14], kterým byly podvázány koronární arterie, vedlo podání levosimendanu k zachování funkce myokardu. Svou úlohu zde sehrály i mitochondriální K_{ATP} kanály a vyplavení extracelulárních kináz. U člověka lze jen obtížně odlišit přímý kardioprotektivní účinek levosimendanu od účinku nepřímého, díky němuž změny v plicích tlacích zlepšují koronární perfuzi ischemického srdce a tím zlepšují poměr mezi dodávkou kyslíku myokardu s jeho spotřebou. Podařilo se nám prokázat, že pacienti, kteří podstoupili aortokoronární bypass s mimotělním oběhem a jimž byla ihned po úvodu do anestezie podána infuze levosimendanu, která pokračovala dalších 24 hodin po operaci, měli pooperačně statisticky významně nižší plazmatické koncentrace troponinu T v porovnání s kontrolní skupinou [15*]. Nedávno provedená zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie přinesla další přesvědčivé důkazy o kardioprotektivním účinku levosimendanu podaného v přípravném režimu. Její autoři prokázali, že jednorázové podání levosimendanu v dávce 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 10 minut před napojením pacienta na mimotělní oběh významně snižuje uvolňování troponinu I v pooperačním období [16*].

Levosimendan v kardiochirurgii

V současnosti je již zcela zřejmé, že levosimendan má v kardiostezii své pevné místo. Po použití mimotělního oběhu toto léčivo jen mírně zvyšuje spotřebu kyslíku myokardem, přispívá k návratu normální funkce omráčeného myokardu, nemá arytmogenní potenciál a snižuje potřebu podávání ostatních inotropik. Jednotlivé kazuistiky i série kazuistik a také kontrolované klinické studie prokázaly, že pokud je levosimendan podán ještě před odpojením od mimotělního oběhu, dochází ke zlepšení funkce myokardu, což u pacientů ohrožených po kardiochirurgickém výkonu srdečním selháním významně přispívá ke zlepšení srdečního výdeje.

Levosimendan – vzhledem k opožděnému nástupu a protražovanému účinku – v resuscitační péči pravděpodob-

ně nikdy nenahradí „klasické“ katecholaminové inotropní léky. Pokud je podán bolusově, dosahuje svého maximálního účinku přibližně za 30 minut a bez počáteční bolusové dávky za 2–3 hodiny. Co se týče klinického účinku, jsou srovnatelnými preparáty inhibitory PDE; v praxi jde nejčastěji o milrinon, který je v kardiochirurgii již řadu let používán jako inotropikum druhé volby, hned za katecholaminami. U pacientů, kteří podstoupili aortokoronární bypass, byla porovnávána kombinace dobutaminu a levosimendanu s kombinací dobutaminu a milrinonu. Po dosažení obdobného počátečního maximálního účinku došlo u kombinace dobutaminu a milrinonu během 24 hodin k poklesu počátečního účinku, zatímco kombinace dobutaminu a levosimendanu zajistila stabilní srdeční výdej po celých 24 hodin [9]. Bylo také prokázáno, že pacienti léčení kombinací dobutaminu a levosimendanu byli kratší dobu intubováni, pobývali kratší dobu na jednotce intenzivní péče (JIP) a rovněž celková doba hospitalizace byla u nich kratší.

Řada studií na zvířecích modelech prokázala, že levosimendan zlepšuje plicní oběh tím, že ovlivňuje funkci pravé komory i vlastnosti plicních cév. Bylo také prokázáno, že levosimendan nejen účinně snižuje tlak v plicních arteriích, ale že také u pacientů s plicní hypertenzí, kteří dříve reagovali na plicní vazodilatační léčbu, snižuje plicní cévní rezistenci [17]. U pacientů po kardiotoronii se známkami pravostranného srdečního selhání již před operací, například po transplantaci srdce, však o jeho účinku chybí jasné důkazy. V současné době je proto v těchto situacích vhodnější podávat milrinon, a to buď samotný, nebo v kombinaci s inhalací oxidu dusnatého. Toto doporučení mohou změnit pouze nové skutečnosti.

U pacientů ohrožených syndromem nízkého srdečního výdeje po použití mimotělního oběhu lze maximálního klinického potenciálu levosimendanu dosáhnout jeho včasným profylaktickým podáním ještě před napojením pacienta na mimotělní oběh a před obdobím chirurgické ischemie. Zvýší se tak pravděpodobnost hladkého odpojení pacienta od mimotělního oběhu bez nutnosti podpory oběhu dalšími katecholaminami nebo zavedení intraaortální balonkové kontrapulsace [15*]. Tyto klinické výhody je však třeba potvrdit dalšími studiemi s většími soubory pacientů. Nedávno provedená studie [16*] prokázala, že bolusové podání levosimendanu před napojením pacienta na mimotělní oběh zkracuje dobu umělé plicní ventilace i dobu pobytu na JIP. Dalším zajímavým zjištěním byla skutečnost, že byli-li levosimendan podán pacientům s nízkou ejekční frakcí, kteří podstoupili aortokoronární bypass, ještě před napojením na mimotělní oběh, došlo u nich po operaci statisticky významně méně často k fibrilaci síní v porovnání s těmi, kterým byl levosimendan nebo milrinon podán až po napojení na mimotělní oběh [18*].

Levosimendan v obecné chirurgii

Existuje pouze několik studií hodnotících využití levosimendanu mimo kardiochirurgii. V malé nekontrolované studii byl levosimendan profylakticky podáván starším pacientům

s nízkou ejekční frakcí levé komory (LVEF < 35 %), kteří podstoupili akutní výkon v celkové anestezii z důvodu zlomeniny kyčelního kloubu. Levosimendan byl dobře snášen a jeho podání vedlo u těchto pacientů ke zlepšení hemodynamiky v porovnání s výchozími hodnotami [19].

Známým rizikovým faktorem pooperačních komplikací je perioperační hypoperfuze sliznice trávicího systému. Experimentální údaje naznačují, že podání levosimendanu zlepšuje splachnickou cirkulaci [20–22]. U pacientů, kteří podstoupili plánovanou operaci aneurysmatu břišní aorty, však nemělo podání levosimendanu v porovnání s kontrolní skupinou zásadní vliv na celkovou splachnickou perfuzi [23].

U potkanů levosimendan pravděpodobně zlepšuje ochranu míchy před ischemicko-reperfučním poškozením po zsvorkování aorty [24,25]. Ersoy a spol. [26] ve své kazuistice uvádějí, že u pacienta, který byl operován pro rupturu aneurysmatu hrudní aorty a jemuž byl podán levosimendan, nedošlo ke komplikacím.

Levosimendan a sepse

Pinto a spol. [6*] nedávno podrobně hodnotili význam levosimendanu u sepse a septického šoku. Sepse – systémová závažná odpověď organismu na infekci – je příčinou většiny úmrtí na JIP; důvodem je především multiorgánové selhání. Dysfunkce myokardu, která často postihuje obě komory, je jedním z jasných projevů orgánové dysfunkce způsobené sepsí. Vlastní kardiodepresivní vliv sepse je způsoben zejména down-regulací adrenergických drah, změnami v intracelulárním pohybu vápníku a snížením citlivosti myofibril na vápník [27]. Ke zhoršení funkce myokardu dále přispívají také zánětem navozené změny v makrocirkulaci a mikrocirkulaci a autonomní dysfunkce [27].

Teoretické výhody levosimendanu v léčbě septického šoku – zvýšení citlivosti myofilament na vápník, otevírání K_{ATP} kanálů, které zlepšuje oxysličení tkání a tím přispívá k ochraně orgánů, a protizánětlivý účinek – jsou podloženy rozsáhlými experimentálními údaji [14,28–31]. Nedávno bylo na potkaním modelu plicního poškození navozeného umělou ventilací zjištěno, že inhalace levosimendanu tlumí uvolňování prozánětlivých mediátorů a snižuje mortalitu [32]. Dvě prospektivní randomizované klinické studie Morelliho a spol. [33,34], které hodnotily využití levosimendanu u pacientů se sepsí, prokázaly zlepšení funkce myokardu, lepší transport kyslíku a lepší plicní funkce.

Levosimendan a kardiogenní šok

Fuhrmann a spol. [11**] publikovali dobře vedenou prospektivní randomizovanou otevřenou studii, v níž porovnávali podávání levosimendanu a inhibitoru PDE-III enoximonu v refrakterní fázi kardiogenního šoku způsobeného akutním infarktem myokardu. Refrakterní kardiogenní šok byl definován jako zhoršující se hypotenze (systolický krevní tlak < 90 mm Hg) s nízkým srdečním indexem (cardiac index; $CI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$), s vysokým plicním tlakem (otevírací tlak v plicních kapilárách > 18 mm Hg) a s klinickými známkami tkáňové hypoperfuze, které přetrvávaly déle

než dvě hodiny po nasazení dnes doporučené léčebné metody – urgentně provedené perkutánní koronární intervence, zavedení intraaortální balonkové kontrapulsace (IABP), objemové resuscitace a podání inotropních látek. Třicet dva pacientů bylo randomizováno k užívání buď levosimendanu (počáteční dávka 12 $\mu\text{g/kg}$ a poté infuze 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ na 23 hodin), nebo enoximonu (počáteční dávka 0,5 mg/kg a poté infuze 2–10 mg/kg/h). Přestože se invazivně získané hemodynamické parametry významně nelišily, 30denní přežití bylo významně vyšší u skupiny pacientů užívajících levosimendan (69 % oproti 37 %; $p = 0,023$). U pacientů léčených levosimendanem bylo také během 72 hodin dosaženo nižší kumulativní dávky katecholaminů. Zajímavé na této studii bylo i zjištění, že u skupiny pacientů užívajících enoximonu byly více vyjádřeny systémové známky zánětu – horečka a leukocytóza; příčinou může být protizánětlivé působení levosimendanu.

V jedné dřívější nerandomizované studii bylo prokázáno, že hemodynamické účinky levosimendanu u pacientů s kardiogenním šokem jsou srovnatelné s hemodynamickým účinkem IABP [35]. Na základě dnes dostupných informací bylo proto navrženo zahrnout levosimendan do algoritmu péče o pacienty s kardiogenním šokem [36].

Levosimendan byl použit také při „takotsubo“ kardiomyopatii (stresové kardiomyopatii), při které dochází k ruptuře srdce nebo k syndromu apikálního balonovitého vydouvání. Tato kardiomyopatie je reverzibilní, často se však projevuje kardiogenním šokem [37]. Etiologicky se na rozvoji apikálního balonovitého vydouvání mohou podílet endogenní katecholaminy a zvýšená koncentrace cyklického adenosinmonofosfátu v myocytech. Levosimendan jako nekathecholaminová inotropní látka tak může být vhodnou možností léčby.

Další navrhované použití levosimendanu v intenzivní péči

Levosimendan byl použit ve snaze usnadnit odpojování pacientů hospitalizovaných na JIP od umělé ventilace [38]. Toto použití však doposud nebylo předmětem žádných klinických studií. Nedávná studie, do níž byli zařazeni pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí i bez této nemoci, prokázala, že levosimendan zesiluje svalová vlákna bránice [39]. V poporodním období byl levosimendan použit k léčbě poporodní kardiomyopatie [40] a oběhové zástavy navozené prostaglandiny [41]. Levosimendan byl také úspěšně použit v léčbě pacientů předávkovaných blokátory kalciových kanálů [42], přestože experimenty provedené na zvířecích modelech nepřinesly jednoznačné příznivé výsledky [43,44].

Závěr

Stále získáváme nové důkazy o účelném použití levosimendanu v kardiouchirurgii. U pacientů, u nichž došlo k ischemické srdeční zástavě, má levosimendan prokazatelný kardioprotektivní účinek. Levosimendan je vhodným lékem u těch pacientů, kteří mají nízký srdeční výdej z důvodu in-

farktu myokardu nebo jsou po kardiochirurgickém výkonu, a u pacientů, u nichž musíme pro přetrvávající nízký srdeční výdej zvyšovat dávky katecholaminů. Využití levosimendanu u jiných perioperačních stavů nebo v péči o kriticky nemocné se jeví jako nadějně, avšak pro stanovení přesnějších indikací a doporučení je nutný ještě další výzkum.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J* 2008; 155:200–207.
2. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, *et al.* Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108:559–567.
3. Pagel PS. Levosimendan in cardiac surgery: a unique drug for the treatment of perioperative left ventricular dysfunction or just another inodilator searching for a clinical application? [Komentář.] *Anesth Analg* 2007; 104:759–761.
4. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50:257–263.
5. Archan S, Toller W. Levosimendan: current status and future prospects. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:78–84.
6. Pinto BB, Rehberg S, Ertmer C, *et al.* Role of levosimendan in sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:168–177.
- Komplexní přehled využití levosimendanu u pacientů se sepsi.
7. Masutani S, Cheng HJ, Hyttila-Hopponen M, *et al.* Orally available levosimendan dose-related positive inotropic and lusitropic effect in conscious chronically instrumented normal and heart failure dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 325:236–247.
8. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107:81–86.
9. De Hert SG, Lorsomradee S, Cromhecke S, *et al.* The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg* 2007; 104:766–773.
10. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, *et al.* Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43:555–561.
11. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, *et al.* Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008; 36:2257–2266.
- Dobře vedená randomizovaná kontrolovaná studie porovávající podávání levosimendanu a enoximonu pacientům s kardiogenním šokem.
12. Dernelis J, Panaretou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest* 2005; 128:2633–2639.
13. Jorgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E, *et al.* Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* 2008; 117:1075–1081.
- Pěkná studie hodnotící lusitropní účinek levosimendanu.
14. du Toit EF, Genis A, Opie LH, *et al.* A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre and postconditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol* 2008; 154:41–50.
15. Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, *et al.* Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:448–454.
- Placebem kontrolovaná studie hodnotící účinnost levosimendanu při odpojování pacientů od mimotělního oběhu.
16. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, *et al.* Levosimendan pretreatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2009; 102:198–204.
- Placebem kontrolovaná studie prokazující účinek levosimendanu podaného v přípravném režimu.
17. Kleber FX, Bollmann T, Borst MM, *et al.* Repetitive dosing of intravenous levosimendan improves pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension: results of a pilot study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49:109–115.
18. De Hert SG, Lorsomradee S, vanden Eede H, *et al.* A randomized trial evaluating different modalities of levosimendan administration in cardiac

- surgery patients with myocardial dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22:699–705.
- Otevřená kontrolovaná studie, která porovnává účinnost levosimendanu podaného před napojením pacientů na mimotělní oběh s účinností levosimendanu nebo milrinonu podaných po odpojení od mimotělního oběhu.
19. Ponschab M, Hochmair N, Ghazwini N, *et al.* Levosimendan infusion improves haemodynamics in elderly heart failure patients undergoing urgent hip fracture repair. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:627–633.
20. Mythen MG, Webb AR. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased postoperative complications and cost. *Intensive Care Med* 1994; 20:99–104.
21. Schwarte LA, Picker O, Bornstein SR, *et al.* Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med* 2005; 33:135–142.
22. Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996; 119:609–615.
23. Leppikangas H, Tenhunen JJ, Lindgren L, *et al.* Effects of levosimendan on indocyanine green plasma disappearance rate and the gastric mucosal-arterial pCO₂ gradient in abdominal aortic aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:785–792.
24. Katicioglu SF, Seren M, Parlar AI, *et al.* Levosimendan effect on spinal cord ischemia-reperfusion injury following aortic clamping. *J Card Surg* 2008; 23:44–48.
25. Laftci B, Yasa H, Ilhan G, *et al.* Protection of the spinal cord from ischemia: comparative effects of levosimendan and iloprost. *Eur Surg Res* 2008; 41:1–7.
26. Ersoy O, Budak AB, Mungan U, *et al.* Levosimendan for ischemic preconditioning in thoracic aortic aneurysm repair. *J Card Surg* 2008; 23:251–253.
27. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35:1599–1608.
28. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, *et al.* Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29:2185–2193.
29. Barraud D, Faivre V, Damy T, *et al.* Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: comparison with dobutamine and milrinone. *Crit Care Med* 2007; 35:1376–1382.
30. Fries M, Ince C, Rossaint R, *et al.* Levosimendan but not norepinephrine improves microvascular oxygenation during experimental septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:1886–1891.
31. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, *et al.* Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000; 90:5–11.
32. Boost KA, Hoegl S, Dolfen A, *et al.* Inhaled levosimendan reduces mortality and release of proinflammatory mediators in a rat model of experimental ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2008; 36:1873–1879.
33. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, *et al.* Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005; 31:638–644.
34. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, *et al.* Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34:2287–2293.
35. Christoph A, Prondzinsky R, Russ M, *et al.* Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Acute Card Care* 2008; 10:49–57.
36. Buerke M, Prondzinsky R. Levosimendan in cardiogenic shock: better than enoximone! [Komentář.] *Crit Care Med* 2008; 36:2450–2451.
37. De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, *et al.* Use of levosimendan for cardiogenic shock in a patient with the apical ballooning syndrome. *Ann Intern Med* 2008; 149:365–367.
38. Sterba M, Banerjee A, Mudaliar Y. Prospective observational study of levosimendan and weaning of difficult-to-wean ventilator dependent intensive care patients. *Crit Care Resusc* 2008; 10:182–186.
39. van Hees HW, Dekhuijzen PN, Heunks LM. Levosimendan enhances force generation of diaphragm muscle from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:41–47.
40. Benezet-Mazuecos J, de la Hera J. Peripartum cardiomyopathy: a new successful setting for levosimendan. *Int J Cardiol* 2008; 123:346–347.
41. Krumnikl JJ, Toller WG, Prenner G, *et al.* Beneficial outcome after prostaglandin-induced postpartum cardiac arrest using levosimendan and extracorporeal membrane oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:768–770.
42. Varpula T, Rapola J, Sallisalmi M, *et al.* Treatment of serious calcium channel blocker overdose with levosimendan, a calcium sensitizer. *Anesth Analg* 2009; 108:790–792.
43. Abraham M, Scott S, Meltzer A, *et al.* Levosimendan does not improve survival time in a rat model of verapamil toxicity. *J Med Toxicol* 2009; 5:3–7.
44. Graudins A, Najafi J, Rur-SC MP. Treatment of experimental verapamil poisoning with levosimendan utilizing a rodent model of drug toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46:50–56.

NovoSeven®

Rekombinantní aktivovaný koagulační faktor VII



N7_42/09

Cílená kontrola krvácení

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU NOVOSEVEN® 1,2 mg (60 KIU); 2,4 mg (120 KIU); 4,8 mg (240 KIU): **Složení:** Eptacogum alfa (activatum) 1,2 mg (60 KIU), 2,4 mg (120 KIU) nebo 4,8 mg (240 KIU) v prášku pro přípravu injekčního roztoku v 1 injekční lahvičce. **PL:** chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, glycylglycin, polysorbát 80, mannitol. **Rozpouštědlo:** Voda na inj. **DI:** rekombinantní biosyntetický aktivovaný koagulační faktor VII. **PP:** bílý lyofilizát, čirý, bezbarvý roztok. **Indikační skupina:** Koagulační faktor. **Indikace:** Léčba krvácivých příhod a pro prevenci krvácení při operacích nebo invazivních procedurách u následujících skupin pacientů: s vrozenou hemofilií s inhibitory koagulačních faktorů VIII nebo IX > 5 BU, s vrozenou hemofilií, u kterých se očekává vysoká anamnestická odpověď na faktor VIII nebo IX, u pacientů se získaným inhibítorem, s vrozeným nedostatkem faktoru VII a u pacientů s Glanzmannovou trombastenií s protilátkami proti GP IIb-IIIa a/nebo HLA a s předchozí nebo přítomnou refrakteritou k transfuzi krevních destiček. **Kontraindikace:** Známá přecitlivělost na aktivní látku, pomocné látky nebo na myši, křeččí nebo hovězí proteiny. **Dávka:** Podává se pouze jako i.v. bolus okamžitě po začátku krvácivé příhody a to 90 µg na kilogram tělesné hmotnosti. Následné injekce mohou být opakovány ve stejné dávce jako počáteční dávka přípravku NovoSeven®. Trvání léčby a interval mezi injkcemi může být četný podle závažnosti krvácení nebo invazivních procedur nebo chirurgických operací. V případě mírných až středně závažných krvácivých příhod (včetně domácí léčby) u pacientů s hemofilií A nebo B s inhibitory je rovněž možno podat jednu jednorázovou injekci o dávce 270 µg na kilogram tělesné hmotnosti. **Nežádoucí účinky:** informaci poskytne podrobný souhrn údajů o přípravku. **Balení:** injekční lahvička s bílým práškem pro roztok pro injekce, injekční lahvička s rozpouštědlem k naředění, sterilní adaptér injekční lahvičky k naředění, sterilní injekční stříkačka k naředění a aplikaci, sterilní infuzní souprava, 2 alkoholové tampony, příbalová informace. **Doba použitelnosti:** 3 roky, po rozpuštění 24 hodin při teplotě 2-8 °C. **Uchování:** Při teplotě 2-8 °C, chránit před mrazem a přímým slunečním světlem. **Datum schválení/Prodloužení:** 23.2.2006/23.2.2006 **Datum poslední revize textu** 06/2009. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko REGISTRAČNÍ ČÍSLO: EU/1/96/006/001, EU/1/96/006/002, EU/1/96/006/003. **ZPŮSOB HRAZENÍ:** Přípravek je hrazen z prostředků všeobecného zdravotního pojištění, jako B/P. **ADRESA OBCHODNÍHO ZASTOUPENÍ:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, Praha 6, 160 00.

Novo Nordisk s. r. o.
Evropská 33c, 160 00 Praha 6
tel: +420 233 089 611, fax: +420 233 089 613
e-mail: infoline@novonordisk.com
www.novonordisk.cz



Cílená kontrola krvácení

NovoSeven®
rekombinantní faktor VIIa

