

Current Opinion in Critical Care

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 25 Úprava koagulopatie při krvácení do mozku v souvislosti s warfarinem**
Venkatesh Aiyagari a Fernando D. Testai
- 31 Břišní kompartmentový syndrom**
Michael Lee Cheatham
- 40 Ventilátorová pneumonie**
Mauricio Valencia a Antoni Torres
- 46 Akutní cor pulmonale**
François Jardin a Antoine Vieillard-Baron

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**



Current Opinion in Critical Care

© 2009 Lippincott Williams & Wilkins
<http://journals.lww.com/co-criticalcare>

Editor: Jean-Louis Vincent, MD, PhD, Free University of Brussels, Brusel, Belgie

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, 12800 Praha 2

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

Periodicita: třikrát ročně

Datum vydání: červen 2009

Šéfredaktor nakladatelství: Mgr. Jaroslav Hořejší

Redakce: Mgr. René Prahel a 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 Critical Care.

Pořizování kopií 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.

© 2009 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3819

Registrováno MK ČR pod č. j. E 17377

Úprava koagulopatie při krvácení do mozku v souvislosti s warfarinem

Venkatesh Aiyagari a Fernando D. Testai

University of Illinois at Chicago, Illinois, USA

Adresa pro korespondenci: Venkatesh Aiyagari, MBBS DM, Department of Neurology and Rehabilitation, University of Illinois at Chicago, 855 N. NPI, MC 796, 912 S Wood Street, Chicago, IL 60612, USA
E-mail: aiyagari@uic.edu

Correction of coagulopathy in warfarin associated cerebral hemorrhage
Curr Opin Crit Care 2009;15:87–92
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Warfarin je nejčastěji používaným perorálním antikoagulanciem. Nitrolební krvácení je nezávažnější komplikací antikoagulace. Je nezbytně nutné, aby se antikoagulační působení warfarinu v této situaci zvrátilo. Tradiční metody zvratu antikoagulačního účinku warfarinu včetně podání vitamínu K a čerstvě zmražené plazmy jsou pomalé a relativně neúčinné. Existuje potřeba alternativních léčebných postupů.

Nové poznatky

K neodkladné úpravě koagulopatie spojené s užíváním warfarinu se stále častěji používají takové látky, jako jsou konjugáty protrombinového komplexu a rekombinantní aktivovaný faktor VII. Výsledky několika malých souborů pacientů z posledních deseti let naznačily, že by tyto látky mohly vést k rychlejší úpravě mezinárodního normalizovaného poměru (INR), je však ještě nutno prokázat zlepšení výsledného klinického stavu. V nedávno provedené malé prospektivní studii byla rovněž prokázána bezpečnost konjugátu protrombinového komplexu a jeho účinnost při rychlé úpravě zvýšeného INR u těchto pacientů.

Souhrn

Je třeba provést dobře navržené randomizované klinické studie zaměřené na hodnocení účinnosti těchto látek při zlepšování výsledného stavu pacientů s nitrolebním krvácením v souvislosti s podáváním antikoagulancií.

Klíčová slova

antikoagulace, léčba, nitrolební krvácení, warfarin

Úvod

Antagonista vitamínu K warfarin je nejčastěji používaným perorálním antikoagulanciem. Přesvědčivé důkazy podporují používání warfarinu v primární a sekundární prevenci žilní tromboembolické nemoci, v prevenci systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní nebo s náhradami srdečních chlopní, v primární prevenci akutního infarktu myokardu u mužů s vysokým rizikem a v prevenci systémové embolizace, opakovaného infarktu nebo úmrtí u některých pacientů s akutním infarktem myokardu [1•]. Rovněž pacienti s cerebrovaskulárními ischemickými příhodami a s pozitivitou anti-fosfolipidových protilátek, s pohyblivými tromby v oblouku aorty či s disekcí karotických nebo vertebrálních tepen často dostávají antikoagulancia i přes absenci jednoznačných důkazů podporujících tyto indikace. Zvyšování počtu stárnoucí populace znamená vyšší výskyt fibrilace síní, což se projevuje zvýšeným užíváním warfarinu v posledních letech. Bohužel to vede i k vyššímu výskytu krvácivých komplikací v souvislosti s užíváním těchto látek. Ve studii provedené nedávno v aglomeraci amerického města Cincinnati se zjistilo, že incidence krvácení do mozku v souvislosti s užíváním perorálních antikoagulancií (oral anticoagulant as-

sociated intracerebral hemorrhage, OAT-ICH) se na konci 90. let 20. století zvýšila oproti hodnotě z konce 80. let pětinásobně [2].

Farmakokinetika a farmakodynamika warfarinu

Koagulační faktory II, VII, IX a X potřebují ke své biologické aktivitě γ -karboxylaci v játrech. K této reakci je nutná redukovaná forma vitamínu K. Warfarin blokuje tvorbu redukovaného vitamínu K z epoxidu vitamínu K inhibicí enzymu vitamin K-epoxid-reduktázy (VKORC1) a tím vede k tvorbě koagulačních faktorů se sníženou aktivitou [1•]. Warfarin se rychle a úplně vstřebává z trávicího ústrojí a značně se váže na bílkoviny. Má poločas 36–42 hodin a jeho biotransformace probíhá v játrech. Odpověď na warfarin je ovlivněna několika faktory, jako jsou polymorfismy v systému cytochromu P450, léky, strava a některé chorobné stavy [1•].

Vzhledem k intraindividuální a interindividuální variabilitě v odpovědi na warfarin se jako ukazatel léčebné odpovědi v klinické praxi používá protrombinový čas (prothrombin time, PT). Hodnotu PT může prodloužit nedostatek fibrinogenu a faktorů II, V, VII a X nebo přítomnost

inhibitorů těchto faktorů. Pro standardizaci uváděných výsledků PT z jednotlivých laboratoří a pro zohlednění rozdílů v citlivosti reagentů používaných k měření PT se při uvádění PT používá mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalized Ratio, INR). U většiny indikací je vhodná antikoagulace střední intenzity (INR 2,0–3,0) [1**]. Vyšší INR (2,5–3,5) se doporučuje u pacientů s mechanickými náhradami srdečních chlopní. Bezpečnost a účinnost léčby warfarinem velmi záleží na udržování INR v léčebném rozmezí.

Nitrolební krvácení v souvislosti s perorálními antikoagulancii

Nitrolební krvácení (intracranial hemorrhage, ICH) je nejzávažnější komplikací užívání warfarinu. Pečlivě a opatrně regulovaná antikoagulace střední intenzity zvyšuje dvojnásobně až trojnásobně riziko krvácení do mozku, v novějších studiích se uvádějí absolutní hodnoty výskytu ICH v rozmezí 0,3–0,6 % za rok [3].

Nejvíce uznávanými rizikovými faktory OAT-ICH jsou vyšší intenzita antikoagulace a pokročilý věk. Ukázalo se, že riziko OAT-ICH se zdvojnásobuje při každém zvýšení INR přibližně o jednu jednotku [4**]. Je-li hodnota INR v rozmezí 3,5–3,9, dosahuje korigovaný poměr šancí krvácení do mozku u pacientů starších než 85 let při porovnání s pacienty ve věku 70–74 let hodnoty 2,5 (95% interval spolehlivosti: 2,3–9,4) [5]. K dalším rizikovým faktorům patří přítomnost cerebrovaskulárního onemocnění, hypertenze, současné užívání protideštičkových léků a mikrokrvácení do mozku [3,6]. Podíl mohou mít i amyloidní angiopatie mozkových cév a určité genotypy apolipoproteinu ε. Genové polymorfismy enzymu CYP2C9 systému cytochromu P450 mohou měnit rychlost metabolismu antagonistů vitamínu K. U pacientů s nízkou potřebou warfarinu ($\leq 1,5$ mg/den) existuje šestkrát vyšší pravděpodobnost, že mají variantu CYP2C9, a s větší pravděpodobností než u kontrolních pacientů se u nich rovněž vyskytnou závažné krvácivé komplikace [4**].

Priznaky, jako jsou bolest hlavy, nevolnost a zvracení, zmatenost, závratě, ataxie nebo jiné ložiskové neurologické příznaky, by u antikoagulovaného pacienta měly budít podezření na ICH a měly by si vyžádat neodkladné vyšetření. U pacientů užívajících warfarin je 40 % cévních mozkových příhod způsobeno nitrolebním krvácením. Krvácení do mozku je příčinou asi 70 % všech případů OAT-ICH, přičemž zbytek představuje subdurální krvácení [7]. U pacientů s OAT-ICH byla rovněž popsána zvýšená náchylnost ke krvácení do mozečku [8]. Krvácení do mozku u pacientů užívajících warfarin a s INR nad 3,0 je spojeno s větším počátečním objemem hematomů a s vyšší frekvencí expanze hematomů vedoucí k vyšší incidenci postupného neurologického zhoršování v prvních 24–48 hodinách [9*,10*]. K expanzi dochází rovněž po delší dobu (v jedné studii až sedm dnů) než u hypertenzních forem ICH, u nichž je expanze po uplynutí prvních 36 hodin poměrně neobvyklá [11]. Zdá se, že hodnota INR vyšší než 2,0 v prvních 24 hodi-

nách i přes léčbu predisponuje ke zvětšení ICH u OAT-ICH [12]. Tyto faktory mohou přispívat ke špatnému výslednému stavu pacientů s OAT-ICH [13]. Bylo publikováno, že jednodenní mortalita pacientů s OAT-ICH je 33 %, zatímco u pacientů s krvácením do mozku bez koagulopatie dosahuje 16 % [8].

Zvrat koagulopatie na podkladě užívání warfarinu

Existuje široká shoda v tom, že OAT-ICH je život ohrožující situace, která vyžaduje neodkladný zvrat antikoagulace. Přes dlouhou historii užívání antikoagulancí a závažnost krvácivých komplikací zatím nebyly publikovány žádné prospektivní randomizované studie zkoumající účinnost různých způsobů léčby zaměřených na zvrat antikoagulace. Nicméně lze intuitivně předpokládat, že porucha koagulace predisponuje k expanzi hematomu, což zase vede ke špatnému výslednému stavu. Lze proto rovněž logicky předpokládat, že rychlá úprava poruchy koagulace by mohla zabránit expanzi hematomu nebo by ji mohla omezit a zlepšit tak výsledný stav.

K možným postupům, jak zvrátit antikoagulaci, patří ukončení podávání warfarinu, podání vitamínu K1, čerstvě zmražené plazmy (fresh frozen plasma, FFP), konjugátů protrombinového komplexu (prothrombin complex conjugates, PCC) a rekombinantního aktivovaného faktoru VII (recombinant activated factor VII, rFVIIa) [14].

Ukončení podávání warfarinu

Zvrat antikoagulace po zastavení léčby warfarinem zaberá vzhledem k jeho dlouhému poločasů a účinkům několik dnů. Samotné ukončení podávání warfarinu proto v situaci OAT-ICH nestačí.

Vitamin K

Účinky warfarinu velmi účinně ruší podání vitamínu K. Velké dávky vitamínu K mohou být přímo přeměněny na redukovaný vitamin K enzymem vitamin K-reduktázou, který je méně citlivý na inhibici warfarinem, takže se obejde potřeba přeměny z epoxidu vitamínu K, a tím se překoná antikoagulační účinek warfarinu.

Většina studií hodnotících účinek vitamínu K byla provedena u pacientů s bezpříznakovým vzestupem INR. Použití vitamínu K v situaci OAT-ICH nebylo dostatečně zkoumáno. Dnes se všeobecně uznává, že podkožní podání je méně účinné než perorální či nitrožilní podání, a proto se nedoporučuje. Ukázalo se, že nitrožilní podání vitamínu K snižuje INR rychleji než perorální podání u pacientů bez závažného krvácení a s INR v rozmezí 6–10, ne však u pacientů s INR nad 10 [15]. Doporučení (guidelines) z USA, Velké Británie a oblasti Australasie navrhuje použít k neodkladnému zvratu antikoagulace nitrožilní podání vitamínu K v dávce 5 mg nebo 10 mg [1**,16,17]. Vitamin K by se měl ředit a podávat v pomalé nitrožilní infuzi – o maximální rychlosti 1 mg/min. Život ohrožující reakce byly popsá-

Tabulka 1 Vybrané studie doby do úpravy INR při použití čerstvě zmražené plazmy a vitamínu K při nitrolebním krvácení v souvislosti s warfarinem

Autor	Počet pacientů	Doba do úpravy INR
Brody a spol. [21]	12	32 hodin (medián)
Lee a spol. [23]	45	30 hodin (medián)
Goldstein a spol. [22]	69	1/6 vysokých hodnot INR nebyla upravena do 24 hodin
Huttner a spol. [18]	18	hodnota INR upravena do 2 hodin u 39 %
Siddiq a spol. [24]	9	pouze 33 % dosáhlo cílové hodnoty INR do 3 hodin; průměrná doba do dosažení cílové hodnoty INR více než 8 hodin

ny dokonce i tehdy, když se postupovalo podle těchto pokynů (varování v rámečku v USA). Pokud se vitamin K použije samostatně, může zvrát koagulopatie při nitrožilním podání vitamínu K trvat 2–6 hodin a často i déle než 24 hodin, a proto je nezbytná současná další léčba, jako je náhrada koagulačních faktorů [14]. Ve studii, kterou nedávno provedli Huttner a spol. [18], bylo zjištěno, že u šesti pacientů s OAT-ICH léčených pouze vitamínem K nebyl patrný časný zvrát INR (do dvou hodin) u žádného pacienta, přičemž hodnoty INR zvýšené po dvou hodinách předpovídaly růst hematomu.

Čerstvě zmražená plazma

Čerstvě zmražená plazma (fresh frozen plasma, FFP) obsahuje faktory II, VII, IX a X, jejichž koncentraci warfarin snižuje. FFP je běžně dostupná a její podání je v USA nejčastějším prostředkem k náhradě chybějících koagulačních faktorů a k neodkladné úpravě koagulopatie [19]. Použití FFP k úpravě OAT-ICH však má několik nevýhod. Čerstvě zmražená plazma má nízké a různé množství koagulačních faktorů, a doporučené dávky přibližně 15 ml/kg k úpravě koagulopatie často nestačí [14,20,21]. Přes velmi rozšířené používání FFP nebyly publikovány dobře navržené studie, které by umožnily posoudit účinnost FFP. Tabulka 1 shrnuje vybrané novější soubory pacientů, u nichž se prokázalo, že úprava INR při OAT-ICH s použitím strategie podávání FFP a vitamínu K je poměrně pomalá a neúčinná [18,21–24]. Goldstein a spol. [22] rovněž uvedli, že kratší doba od stanovení diagnózy do zahájení léčby pomocí FFP předpovídala úspěšnou úpravu INR na hodnotu nižší než 1,4 za 24 hodin (u pacientů s INR pod 1,4 byla průměrná doba do zahájení infuze FFP 90 minut, kdežto u pa-

ciéntů s INR vyšším než 1,4 za 24 hodin to bylo 210 minut; $p = 0,02$). Každé prodloužení v podání infuze FFP o 30 minut bylo v této studii spojeno se snížením pravděpodobnosti úspěšné úpravy INR za 24 hodin o 20 %. Optimální dávka FFP pro úpravu koagulopatie při OAT-ICH zatím rovněž nebyla přesně stanovena. Schulman a Bijsterveld [25] navrhli individualizovaný dávkovací režim FFP založený na hodnotě INR a tělesné hmotnosti pacienta, ale tento režim se ještě musí ověřit.

Transfuze FFP navíc vyžaduje ověření slučitelnosti a rozmrazení před podáním, což má při zvrátu koagulopatie za následek nepřijatelné prodloužení. K dalším komplikacím použití FFP patří oběhové přetížení, alergické reakce, akutní poškození plic spojené s transfuzí (TRALI), toxicita citrátů a přenos virových infekcí [26].

Konjugáty protrombinového komplexu

PCC jsou přípravky ze směsné plazmy, které se dříve používaly k léčbě pacientů s hemofilii B a jsou registrovány v několika evropských zemích (ne však v USA) ke zrušení účinků warfarinu. Obsahují vysoké koncentrace faktorů II, IX a X (s faktorem VII nebo bez něj), které pacientům s OAT-ICH chybějí [27*]. Použití PCC proto umožňuje rychlou náhradu koagulačních faktorů chybějících v důsledku podávání warfarinu a vyhýbá se rizikům a prodlevě spojené s infuzí velkých objemů FFP.

V několika malých nerandomizovaných studiích, jejichž přehled je uveden v tabulce 2, bylo potvrzeno, že PCC mohou při OAT-ICH upravit INR mnohem rychleji než FFP a vedou také k vyšším koncentracím koagulačních faktorů. Zlepšení výsledného klinického stavu však dosud nebylo přesvědčivě prokázáno [12,18,24,28–31].

Tabulka 2 Vybrané studie porovnávající použití konjugátů protrombinového komplexu s dalšími způsoby léčby u nitrolebního krvácení v souvislosti s warfarinem

Autor	Pacienti a metody	Výsledky
Fredriksson a spol. [30]	10 léčeno PCC; 7 léčeno FFP	rychlejší úprava PT po podání PCC
Boulis a spol. [28]	5 léčeno PCC; 8 léčeno FFP	rychlejší úprava INR po podání PCC
Cartmill a spol. [29]	6 léčeno PCC; 6 léčeno FFP	INR < 1,5 u všech léčených PCC, jen u 1 léčeného FFP
Sjoblom a spol. [31]	20 léčeno PCC; 6 léčeno FFP; 25 léčeno vitamínem K; 25 neléčeno	30denní mortalita 39 % u PCC, 11 % u FFP, 30 % u vitamínu K, 55 % u neléčených
Yasaka a spol. [12]	11 léčeno PCC; 21 léčeno jinak	menší expanze hematomu ve skupině PCC
Huttner a spol. [18]	31 léčeno PCC; 18 léčeno FFP; 6 léčeno vitamínem K	menší expanze hematomu a rychlejší úprava INR ve skupině PCC
Siddiq a spol. [24]	9 léčeno FFP; 10 léčeno PCC a FFP	rychlejší úprava INR ve skupině PCC

Tabulka 3 Vybrané soubory pacientů s nitrolebním krvácením v souvislosti s warfarinem léčených rekombinantním aktivovaným faktorem VII

Autor	Pacienti a metody	Výsledky
Sorensen a spol. [35]	7 pacientů; 10–40 µg/kg FVIIa	INR ≤ 1,5 za 10 minut; u 6 chirurgická evakuace hematomu
Lin a spol. [36]	2 pacienti s krvácením do páteřního kanálu a 2 pacienti s nitrolebním krvácením; 1,2 mg FVIIa	normální INR za 2 hodiny
Freeman a spol. [37]	7 pacientů; 15–90 µg/kg FVIIa	rychlá úprava INR u 6
Brody a spol. [21]	15 léčeno s FFP + vitamínem K; 12 dostalo i 2,4–9,6 mg FVIIa	rychlá úprava INR a méně FFP ve skupině s FVIIa; výsledek nezměněn
Roitberg a spol. [39]	24 léčeno FFP + vitamínem K; 29 dostalo i 1,2–2,4 mg FVIIa	rychlejší úprava INR, vyšší % pacientů s dobrým výsledkem ve skupině s FVIIa
Ilyas a spol. [38]	24 léčeno obvyklým způsobem; 30 léčeno 10–100 µg/kg FVIIa	rychlejší úprava INR a nižší potřeba FFP ve skupině s FVIIa

Stanovena zatím nebyla ani optimální dávka PCC ke zvratu účinků warfarinu. Jedna mezinárodní jednotka (international unit, IU) PCC na kilogram tělesné hmotnosti zvyšuje koncentrace faktorů II, IX a X přibližně o 1 %, přičemž k dosažení hemostázy u pacientů s deficitem faktorů stačí koncentrace kolem 30–50 %. Proto se obvykle doporučují dávky 25–50 IU/kg [16,17], i když se jako přiměřené navrhuje i dávky pouhých 500 IU v případě, že INR je nižší než 5,0 [32]. Někteří odborníci doporučují další malé dávky FFP k náhradě faktoru VII. V nedávno publikované multicentrické prospektivní studii bylo pomocí PCC léčeno 43 pacientů s perorální antikoagulační léčbou a s INR nad 2,0, u nichž bylo nutné neodkladně zvrátit antikoagulaci kvůli krvácení ($n = 17$) nebo kvůli chirurgickým výkonům ($n = 26$). Pacientům s počáteční hodnotou INR 2–3,9 byla podána jediná dávka 25 IU/kg, zatímco pacienti s INR v rozmezí 4–6 dostali jedinou dávku 35 IU/kg a pacienti s INR nad 6 jedinou dávku 50 IU/kg. Hodnota INR se u 93 % pacientů normalizovala do 30 minut po infuzi PCC, přičemž u 98 % pacientů byla klinická hemostatická účinnost hodnocena jako dobrá nebo uspokojivá [33**]. K nežádoucím účinkům PCC patří riziko přenosu virových infekcí a možnost trombózy. V praxi je však incidence těchto rizik patrně celkem malá [27*].

Rekombinantní aktivovaný faktor VII

Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa) je indikován k chirurgickým výkonům a léčbě krvácivých epizod u pacientů s hemofilii a s inhibitory koagulačních faktorů a k léčbě krvácivých epizod u pacientů s deficitem faktoru VII. Předpokládá se, že působí vazbou na povrch aktivovaných destiček, což vede k tvorbě stabilní krevní zátky na místě krvácení. Nedávno se prokázalo, že rFVIIa zpomaluje růst hematomu, ale nesnižuje mortalitu ani nezlepšuje funkční výsledný stav u pacientů se spontánním ICH [34**].

Důkazy o účinnosti rFVIIa v léčbě OAT-ICH jsou k dispozici v podobě kazuistik a malých retrospektivních souborů pacientů (tab. 3) [21,35–39]. Použití rFVIIa v těchto studiích vedlo k rychlejší úpravě INR a k nižší potřebě FFP. Účinek rFVIIa na růst hematomu u těchto pacientů zatím není dostatečně prozkoumán; zlepšení výsledků u pacientů léčených rFVIIa v porovnání s historickými kontrolami bylo uvedeno pouze v jedné studii [39].

Doporučená dávka rFVIIa u trombofilie je 90 µg/kg. Optimální dávka ke zvratu účinku warfarinu u OAT-ICH není známa. Používají se různé dávky v rozmezí 10–120 µg/kg. Jedna z možných obav při použití rFVIIa spočívá v tom, že by mohl upravit pouze hodnotu INR, aniž by upravil i vyvolávající koagulopatii, takže by stejně bylo potřeba nahradit i faktory závislé na vitamínu K. Navíc se uvažuje o možnosti nežádoucích tromboembolických příhod (zejména arteriálních) při vyšších dávkách a svůj význam má i vysoká cena léku.

Konjugáty protrombinového komplexu, nebo rekombinantní aktivovaný faktor VII?

Jak již bylo uvedeno výše, stále více se uznává, že podání vitamínu K a FFP při OAT-ICH, dokonce i podání co nejrychlejší, nevede k rychlému zvratu koagulopatie, takže stoupá zájem o jiné způsoby léčby. Konjugáty protrombinového komplexu se i přes rozumné zdůvodnění indikace používají při léčbě OAT-ICH v Severní Americe jen zřídka. K léčbě hypotetického případu OAT-ICH si v malém průřezu 10 % lékařů ze Severní Ameriky vybralo PCC, kdežto 70 % zvolilo rFVIIa. Lékaři z jiných zemí zvolili PCC v 81 % a rFVIIa pouze v 22 % případů [40]. K možným důvodům patří nedostatek zkušeností s PCC, vzácná dostupnost PCC v nemocničních lékárnách a rozšířený marketing rFVIIa v Severní Americe. V experimentální studii u antikoagulovaných potkanů bylo zjištěno, že PCC jsou při porovnání s rFVIIa účinnější v úpravě protrombinového času, v normalizaci krevních ztrát a ve zkrácení doby krvácení [41]. Podání PCC u jedinců léčených warfarinem obnovilo tvorbu trombinu i antifibrinolytickou aktivitu lépe než rFVIIa [42]. Podle patofyziologie OAT-ICH a omezených experimentálních údajů se zdá, že PCC jsou k neodkladnému zvratu koagulopatie vhodnějším lékem než rFVIIa, ale randomizované klinické studie porovnávající bezpečnost a účinnost PCC a rFVIIa u OAT-ICH zatím nebyly provedeny.

Monitorování léčby

Stanovit, zda je úprava koagulopatie dostatečná, je problematické i bez ohledu na způsob léčby použitý ke zvratu antikoagulace. V klinické praxi se k tomuto účelu běžně používá INR, přičemž se často předpokládá, že jeho úprava

odráží úpravu koagulopatie. Tento předpoklad může být chybný, protože INR je citlivý na koncentrace faktorů VII a X, ne však na koncentraci faktoru IX [43]. I přes úpravu INR může mít tedy pacient stále koagulopatii. Expanze hematomu u OAT-ICH byla popsána i po normalizaci INR [23]. Je třeba zkoumat alternativní možnosti vyšetření hemostázy, jako jsou tromboelastografie, rotační tromboelastografie a systém k vyšetření hemostázy Hemodyne® (Hemodyne Inc., Richmond, Virginie, USA), které mohou být přínosné při hodnocení úpravy koagulopatie, zvláště po použití rFVIIa.

Závěr

Krvácení do mozku v souvislosti s užíváním perorálních antikoagulancií je život ohrožující příhoda, kterou je nutno neodkladně léčit. V každém zdravotnickém zařízení je třeba se pokusit vypracovat protokol k neodkladnému zvratu koagulopatie. Podávání warfarinu je nutno ukončit a je třeba podat vitamin K v dávce 5–10 mg pomalou nitrožilní infuzí. Je-li dostupný konjugát protrombinového komplexu, je třeba jej podat v dávce 15–50 IU/kg (v závislosti na hodnotě INR). Nejsou-li PCC dostupné, je nutno použít čerstvě zmraženou plazmu (15–30 ml/kg) spolu s rFVIIa (1–4 mg) nebo samotnou čerstvě zmraženou plazmu. Při posuzování stupně úpravy koagulopatie by se mělo brát v úvahu omezení INR. V dalších odstavcích jsou shrnuta doporučení z USA, Velké Británie a oblasti Australasie k neodkladné úpravě koagulopatie při užívání warfarinu [1**, 16,17]:

1. Doporučení z USA:
 - a) Přerušit léčbu warfarinem.
 - b) Podat koncentrát protrombinového komplexu nebo rekombinantní aktivovaný faktor VII doplněný vitaminem K1 (10 mg pomalou nitrožilní infuzí); opakovat podle potřeby v závislosti na hodnotě INR (stupeň doporučení 1C).
2. Doporučení z Velké Británie:
 - a) Přerušit léčbu warfarinem.
 - b) Podat spíše koncentrát protrombinového komplexu (50 IU/kg) než čerstvě zmraženou plazmu (stupeň doporučení B, úroveň doporučení III).
 - c) Podat nitrožilně vitamin K (5–10 mg).
3. Doporučení z oblasti Australasie:
 - a) Ukončit léčbu warfarinem, podat vitamin K1 (5–10 mg) nitrožilně stejně jako Prothrombinex®-HT (25–50 IU/kg) a čerstvě zmraženou plazmu (150–300 ml), nepřetržitě sledovat stav pacienta, dokud nebude hodnota INR nižší než 5,0 a krvácení se nezastaví.
 - b) Není-li čerstvě zmražená plazma dostupná, zastavit léčbu warfarinem, podat vitamin K1 (5–10 mg) nitrožilně stejně jako Prothrombinex®-HT (25–50 IU/kg), nepřetržitě sledovat stav pacienta, dokud nebude hodnota INR nižší než 5,0 a krvácení se nezastaví.

- c) Není-li Prothrombinex®-HT dostupný, ukončit podávání warfarinu, podat vitamin K1 (5–10 mg) nitrožilně a čerstvě zmraženou plazmu 10–15 ml/kg, nepřetržitě sledovat stav pacienta, dokud nebude hodnota INR nižší než 5,0 a krvácení se nezastaví.

Na pomoc vedení léčby tohoto život ohrožujícího stavu je naléhavě nutné provést dobře uspořádané klinické studie. Nedávno byl vytvořen model OAT-ICH u myši [45*], jenž by měl pomoci při hodnocení účinnosti různých hemostatických léků použitých v tomto stavu.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, *et al.* Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:160S–198S.
- Vynikající přehled farmakodynamiky a farmakokinetiky warfarinu. Obsahuje doporučení pro léčbu život ohrožujícího krvácení u pacientů s antikoagulační warfarinem.
2. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, *et al.* The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. Neurology 2007;68:116–121.
3. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. Stroke 2005;36:1588–1593.
4. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, *et al.* Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:257S–298S.
- Komplexní přehled incidence a rizikových faktorů krvávacích komplikací při podávání warfarinu a dalších antikoagulancií.
5. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, *et al.* Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. Ann Intern Med 2004;141:745–752.
6. Ueno H, Naka H, Ohshita T, *et al.* Association between cerebral microbleeds on T2*-weighted MR images and recurrent hemorrhagic stroke in patients treated with warfarin following ischemic stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:1483–1486.
7. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. Stroke 1995;26:1471–1477.
8. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, *et al.* Location and outcome of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care 2006;5:197–201.
9. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, *et al.* Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. Neurology 2008;71:1084–1089.
 - Populační studie krvácení do mozku, která dospěla k závěru, že užívání warfarinu při INR > 3,0 je spojeno s větším objemem intrakraniálního hematomu na začátku příhody.
10. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, *et al.* Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. Stroke 2008;39:2993–2996.
 - Vyšetření pacientů s krvácením do mozku zařazených do placebové větve studie CHANT, které ukazuje, že krvácení do mozku v souvislosti s antikoagulancí má vyšší rychlost expanze a mortalitu než u pacientů se spontánním krvácením do mozku.
11. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, *et al.* Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. Neurology 2004;63:1059–1064.
12. Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, *et al.* Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. Thromb Haemost 2003;89:278–283.
13. Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, *et al.* Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. Arch Neurol 2008;65:1320–1325.
14. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. Stroke 2006;37:256–262.
15. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, *et al.* Comparison of oral vs. intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. Arch Intern Med 2003;163:2469–2473.
16. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. Br J Haematol 1998;101:374–387.
17. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, *et al.* Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Med J Aust 2004;181:492–497.
18. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, *et al.* Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. Stroke 2006;37:1465–1470.

19. Ozgonenel B, O'Malley B, Krishen P, *et al.* Warfarin reversal emerging as the major indication for fresh frozen plasma use at a tertiary care hospital. *Am J Hematol* 2007;82:1091–1094.
20. Makris M, Greaves M, Phillips WS, *et al.* Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77:477–480.
21. Brody DL, Aiyagari V, Shackelford AM, *et al.* Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005;2:263–267.
22. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, *et al.* Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006;37:151–155.
23. Lee SB, Manno EM, Layton KF, *et al.* Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology* 2006;67:1272–1274.
24. Siddiq F, Jallil A, McDaniel C, *et al.* Effectiveness of Factor IX complex concentrate in reversing warfarin associated coagulopathy for intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008;8:36–41.
25. Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev* 2007;21:37–48.
26. Hellstern P, Muntean W, Schramm W, *et al.* Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002;107 (Suppl 1):S53–S57.
27. Leissing CA, Blatt PM, Hoots WK, *et al.* Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008;83:137–143.
 - Přehled publikovaných studií konjugátů protrombinového komplexu použitých k neodkladnému zvratu koagulopatie ve spojitosti s warfarinem.
28. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, *et al.* Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45:1113–1118; discussion 1118–1119.
29. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, *et al.* Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14:458–461.
30. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992;23:972–977.
31. Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, *et al.* Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001;32:2567–2574.
32. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, *et al.* Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2005;115:455–459.
33. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, *et al.* Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008;6:622–631.
 - Výsledky malé prospektivní multicentrické studie zkoumající bezpečnost a účinnost konjugátu protrombinového komplexu nazvaného Beriplex P/N® při rychlé normalizaci INR u pacientů s koagulopatií v souvislosti s warfarinem a s indikací neodkladného zvratu koagulopatie.
34. 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.
 - Významná dvojitě slepá placebem kontrolovaná multicentrická studie rekombinantního aktivovaného faktoru VII u pacientů s akutním spontánním krvácením do mozku. Pacienti léčení faktorem VII vykazovali významně nižší incidenci expanze hematomu, nebyl však pozorován významný rozdíl v mortalitě ani ve funkčním výsledném stavu.
35. Sorensen B, Johansen P, Nielsen GL, *et al.* Reversal of the international normalized ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:469–477.
36. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, *et al.* The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg* 2003;98:737–740.
37. Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, *et al.* Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1495–1500.
38. Ilyas C, Beyer GM, Dutton RP, *et al.* Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding. *J Clin Anesth* 2008;20:276–279.
39. Roitberg B, Emechebe-Kennedy O, Amin-Hanjani S, *et al.* Human recombinant factor VII for emergency reversal of coagulopathy in neurosurgical patients: a retrospective comparative study. *Neurosurgery* 2005;57:832–836;discussion 832–836.
40. Neal M, Crowther M, Douketis J, *et al.* Reversal of vitamin K antagonist-associated coagulopathy: a survey of current practice. *Thromb Res* 2008;122:864–866.
41. Dickneite G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb Res* 2007;119:643–651.
42. Taketomi T, Szlam F, Levy JH, *et al.* Warfarin reversal with prothrombin complex concentrate confers better antifibrinolytic activity compared with recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:106–108.
43. Lind SE, Callas PW, Golden EA, *et al.* Plasma levels of factors II, VII and X and their relationship to the international normalized ratio during chronic warfarin therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:48–53.
44. Gabriel DA, Carr M, Roberts HR. Monitoring coagulation and the clinical effects of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol* 2004;41:20–24.
45. Foerch C, Arai K, Jin G, *et al.* Experimental model of warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008;39:3397–3404.
 - Studie charakterizuje první experimentální model krvácení do mozku v souvislosti s warfarinem.

Břišní kompartmentový syndrom

Michael Lee Cheatham

Surgical Intensive Care Units, Orlando Regional Medical Center, Orlando, Florida, USA

Adresa pro korespondenci: Michael Lee Cheatham, MD, FACS, FCCM, Department of Surgical Education, Orlando Regional Medical Center, 86 West Underwood Street, Suite 201, Orlando, FL 32806, USA
E-mail: michael.cheatham@orlandohealth.com

Abdominal compartment syndrome
Curr Opin Crit Care 2009;15:154–162
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Nitrobřišní hypertenze (intraabdominal hypertension, IAH) a břišní kompartmentový syndrom (abdominal compartment syndrome, ACS) jako patofyziologické důsledky zvýšeného nitrobřišního tlaku (intraabdominal pressure, IAP), mají nepříznivé účinky na všechny orgánové systémy a jsou spojeny s významnou morbiditou a mortalitou. Diagnostika a léčba těchto syndromů zaznamenaly v průběhu několika posledních let obrovský vývoj.

Nové poznatky

Pro diagnostiku a léčbu IAH/ACS byly navrženy konsenzuální definice a doporučení. Byly jasně definovány rizikové faktory IAH/ACS. Podrobněji bylo popsáno načasování a metody měření IAP. Pro léčbu IAH/ACS byl vypracován komplexní, důkazy podložený konzervativní a chirurgický postup.

Souhrn

Časté měření IAP v přítomnosti známých rizikových faktorů a zavedení vyvíjející se a komplexní resuscitační strategie vedlo k významnému zlepšení krátkodobého i dlouhodobého výsledného stavu u pacientů, u nichž došlo k rozvoji IAH/ACS. Všichni lékaři v klinické praxi by měli znát rizikové faktory předpovídající rozvoj IAH/ACS, vhodnou metodu k měření IAP a současnou resuscitační možnosti léčby těchto syndromů s vysokou morbiditou.

Klíčová slova

břišní kompartmentový syndrom, nitrobřišní hypertenze, nitrobřišní tlak

Úvod

Nitrobřišní hypertenze (intraabdominal hypertension, IAH) a břišní kompartmentový syndrom jako patofyziologické projevy zvýšeného nitrobřišního tlaku (intraabdominal pressure, IAP) představují významné příčiny morbidity a mortality [1–9,10*–22*]. Zavedení monitorování IAP u lůžka, vypracování konsenzuálních definic a doporučení a uplatňování vyvíjející se léčebné strategie vedly k významnému zlepšení přežití pacientů [23,24**,25*,26*]. V originálním časopisu *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* byl nedávno publikován přehled incidence IAH/ACS, principů a metod monitorování IAP a současných doporučení resuscitace tekutinami [27*]. Tento článek, který je doplňkem výše uvedeného přehledu, se věnuje současné léčbě pacientů s IAH/ACS a popisuje nejnovější pronikavá zlepšení.

Současná léčba nitrobřišní hypertenze a břišního kompartmentového syndromu

Vypracování standardizovaného postupu léčby IAH/ACS je vzhledem k existenci mnoha odlišných populací pacientů s rizikem vzniku IAH/ACS a četných příčinných faktorů tohoto stavu obtížné. U všech populací pacientů však stále

přetrvává několik základních principů léčby. Za jedinou léčbu IAH/ACS je sice běžně chybně považována chirurgická dekomprese, ale konzervativní strategie hrají velmi důležitou úlohu v prevenci a léčbě orgánové dysfunkce a selhání vyvolaných IAP [6–8,10*,27*,28,29*]. Vhodná léčba IAH/ACS spočívá ve čtyřech obecných principech:

- v opakovaném monitorování IAP,
- v optimalizaci systémové perfuze a funkce orgánů,
- v provedení určitých konzervativních opatření ke snížení IAP a k omezení důsledků IAH/ACS pro koncové orgány,
- v okamžité chirurgické dekompresi u refrakterní IAH.

V posledních dvou letech bylo publikováno více než 200 klinických studií, kazuistik a výsledků souborů pacientů nebo přehledových článků. Souhrn našeho současného chápání IAH/ACS představují konsenzuální definice a doporučení, které nedávno publikovala společnost World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) (tab. 1 a 2). Tato společnost na základě těchto doporučených standardů vypracovala algoritmus k diagnostice a léčbě pacientů s IAH/ACS (obr. 1 a 2). V tomto článku je uveden stručný přehled těchto doporučení a algoritmů spolu s nedávno publikovanými novinkami.

Tabulka 1 Konsenzuální definice společnosti World Society of the Abdominal Compartment Syndrome

Definice 1	IAP je tlak uvnitř dutiny břišní.
Definice 2	APP = MAP – IAP
Definice 3	Filtrační gradient = GFP – PTP = MAP – 2 × IAP
Definice 4	IAP by se měl uvádět v mm Hg a měřit na konci výdechu v poloze vleže na zádech na úplné rovině, v nepřítomnosti stahů břišního svalstva a s převodníkem vynulovaným v úrovni střední axilární čáry.
Definice 5	Referenčním standardem intermitentního měření IAP je měření přes močový měchýř s maximálním instilačním objemem 25 ml sterilního izotonického fyziologického roztoku.
Definice 6	Normální hodnota IAP u kriticky nemocných dospělých je přibližně 5–7 mm Hg.
Definice 7	IAH je definována setrvalým nebo opakovaným patologickým zvýšením IAP alespoň na 12 mm Hg.
Definice 8	IAH se rozděluje takto: stupeň I: IAP 12–15 mm Hg stupeň II: IAP 16–20 mm Hg stupeň III: IAP 21–25 mm Hg stupeň IV: IAP > 25 mm Hg
Definice 9	ACS je definován jako IAP trvale vyšší než 20 mm Hg (s nebo bez APP < 60 mm Hg), který je spojen s novou poruchou funkce orgánu nebo jeho novým selháním.
Definice 10	Primární ACS je stav spojený s poraněním nebo onemocněním oblasti břicha a pánve, který často vyžaduje provedení časného chirurgického nebo katetrizačního radiologického výkonu.
Definice 11	Sekundární ACS označuje stavy, které nevycházejí z oblasti pánve a břicha.
Definice 12	Opakující se ACS označuje stavy, v nichž se ACS rozvíjí znovu po předchozí chirurgické nebo konzervativní léčbě primárního nebo sekundárního ACS.

ACS (abdominal compartment syndrome) – břišní kompartmentový syndrom; APP (abdominal perfusion pressure) – břišní perfuzní tlak; GFP (glomerular filtration pressure) – glomerulární filtrační tlak; IAH (intraabdominal hypertension) – nitrobřišní hypertenze; IAP (intraabdominal pressure) – nitrobřišní tlak; MAP (mean arterial pressure) – střední arteriální tlak; PTP (proximal tubular pressure) – tlak v proximálním tubulu ledvin

Rizikové faktory a monitorování nitrobřišní hypertenze/břišního kompartmentového syndromu

Nitrobřišní hypertenze a břišní kompartmentový syndrom se vyskytují téměř ve všech populacích pacientů [2,4–6,9,

10*,17*,18*,20*,22*,25*,26*,29*,30*,31,32*]. Byly sice zjištěny četné rizikové faktory (viz obr. 1), ale k nezávislým prediktorům rozvoje IAH/ACS patří hypotermie, acidóza (zvýšený nedostatek bází, zvýšená koncentrace laktá-

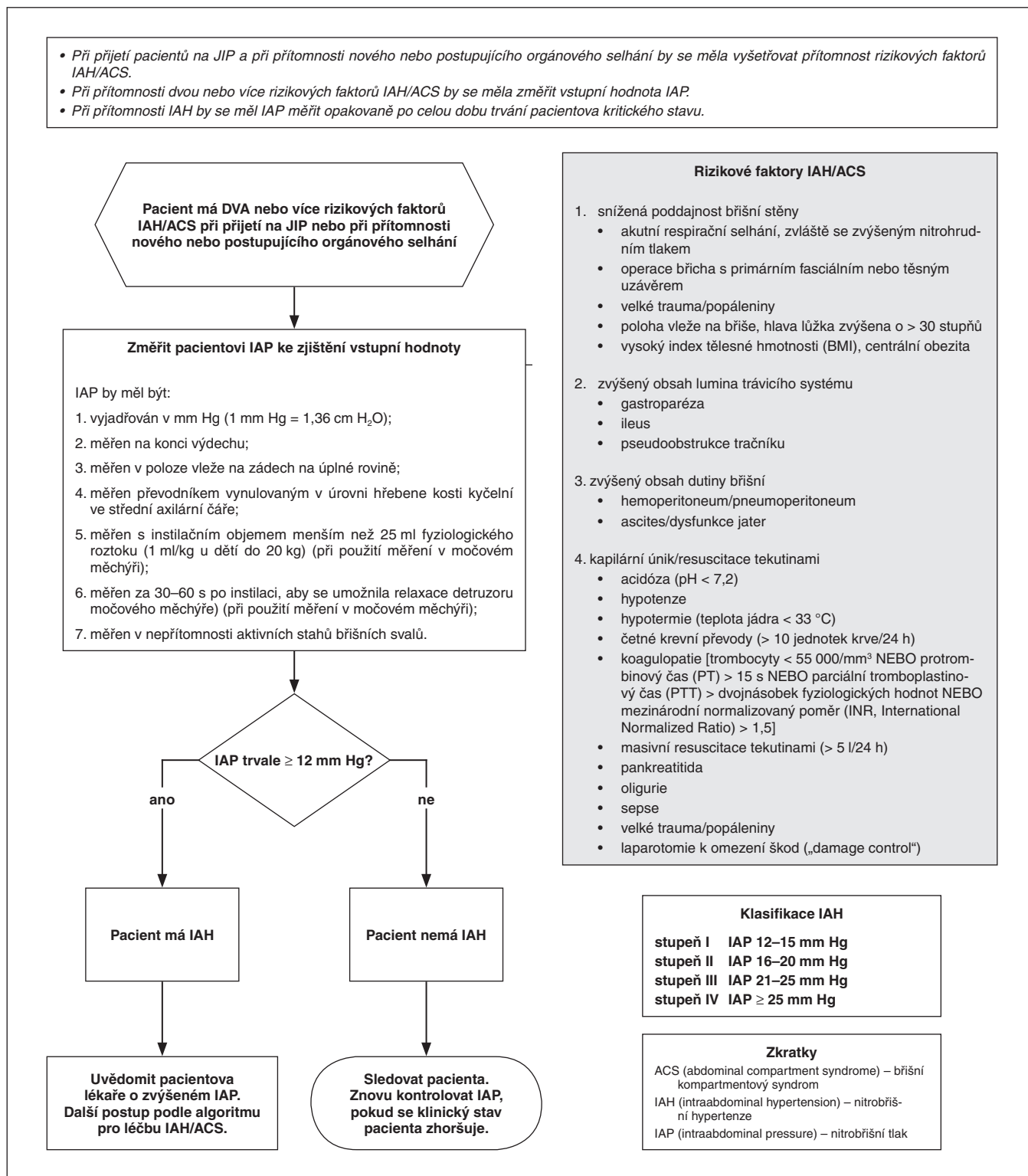
Tabulka 2 Konsenzuální doporučení společnosti World Society of the Abdominal Compartment Syndrome

Rizikové faktory IAH/ACS	U pacientů při příjmu na JIP a při přítomnosti nového nebo postupujícího orgánového selhání by se měla vyšetřovat přítomnost rizikových faktorů IAH/ACS (stupeň 1B).
Měření IAP	Při přítomnosti dvou nebo více rizikových faktorů IAH/ACS by se měla změřit vstupní hodnota IAP (stupeň 1B). Při přítomnosti IAH by se měl IAP měřit opakovaně po celou dobu trvání pacientova kritického stavu (stupeň 1C). Ve studiích by se měla používat standardizovaná metoda měření IAP doporučená konsenzuálními definicemi nebo by se měly uvést dostatečné podrobnosti o použité technice pro umožnění přesné interpretace předkládaných údajů o IAP (stupeň 2C).
APP	U pacientů s IAH/ACS by se měl APP udržovat nad 50–60 mm Hg (stupeň 1C).
Sedace a analgezie	V současné době není dostatek údajů k doporučením.
Svalová relaxace	U vybraných pacientů s lehkou až středně závažnou IAH lze zvážit zkušební krátkodobé podání svalových relaxancií při současném provedení dalších opatření ke snížení IAP (stupeň 2C).
Polohování	U pacientů se středně závažnou až těžkou IAH nebo ACS by se měl zvážit možný příspěvek polohy těla ke zvýšení IAP (stupeň 2C).
Dekomprese žaludku/tračníku	V současné době není dostatek údajů k doporučením.
Resuscitace tekutinami	Měl by se pečlivě sledovat objem podaných tekutin při resuscitaci, aby se předešlo jejich nadměrnému podání u pacientů s rizikem IAH/ACS (stupeň 1B). U pacientů s IAH by se měla zvážit resuscitace hypertonickými krystaloidy a resuscitace založená na koloidech ke snížení progresu do sekundárního ACS (stupeň 1C).
Diuretika/hemofiltrace	V současné době není dostatek údajů k doporučením.
Perkutánní dekomprese	U pacientů s tekutinou, abscesem nebo krví v peritoneální dutině, kteří mají příznakovou IAH nebo ACS, by se měla zvážit perkutánní katéetrová dekomprese (stupeň 2C).
Chirurgická dekomprese břicha	U pacientů s ACS, kteří jsou refrakterní na jiné léčebné postupy, by se měla provést chirurgická dekomprese (stupeň 1B). U pacientů, kteří mají četné rizikové faktory IAH/ACS, by se měla v době laparotomie zvážit preventivní dekomprese (stupeň 1C).
Definitivní uzávěr břicha	V současné době není dostatek údajů k doporučením.

Schéma GRADE (www.gradeworkinggroup.org) rozděluje doporučení podle rovnováhy mezi souvisejícími přínosy a riziky na důrazná doporučení (stupeň 1) a mírné návrhy (stupeň 2). Kvalita důkazů se dělí podle uspořádání studie, shody výsledků a přímosti důkazů (podobnost pacientů ve studii se zájmovou populací) na vysokou (stupeň A), střední (stupeň B) a nízkou (stupeň C). Důrazným doporučením založeným na důkazech vysoké kvality se tak přiřadí stupeň „1A“, zatímco mírné návrhy založené na důkazech nízké kvality obdrží stupeň „2C“.

ACS (abdominal compartment syndrome) – břišní kompartmentový syndrom; APP (abdominal perfusion pressure) – břišní perfuzní tlak; IAH (intraabdominal hypertension) – nitrobřišní hypertenze; IAP (intraabdominal pressure) – nitrobřišní tlak

Obrázek 1 Algoritmus hodnocení nitrobršního hypertenze společnosti World Society of the Abdominal Compartment Syndrome

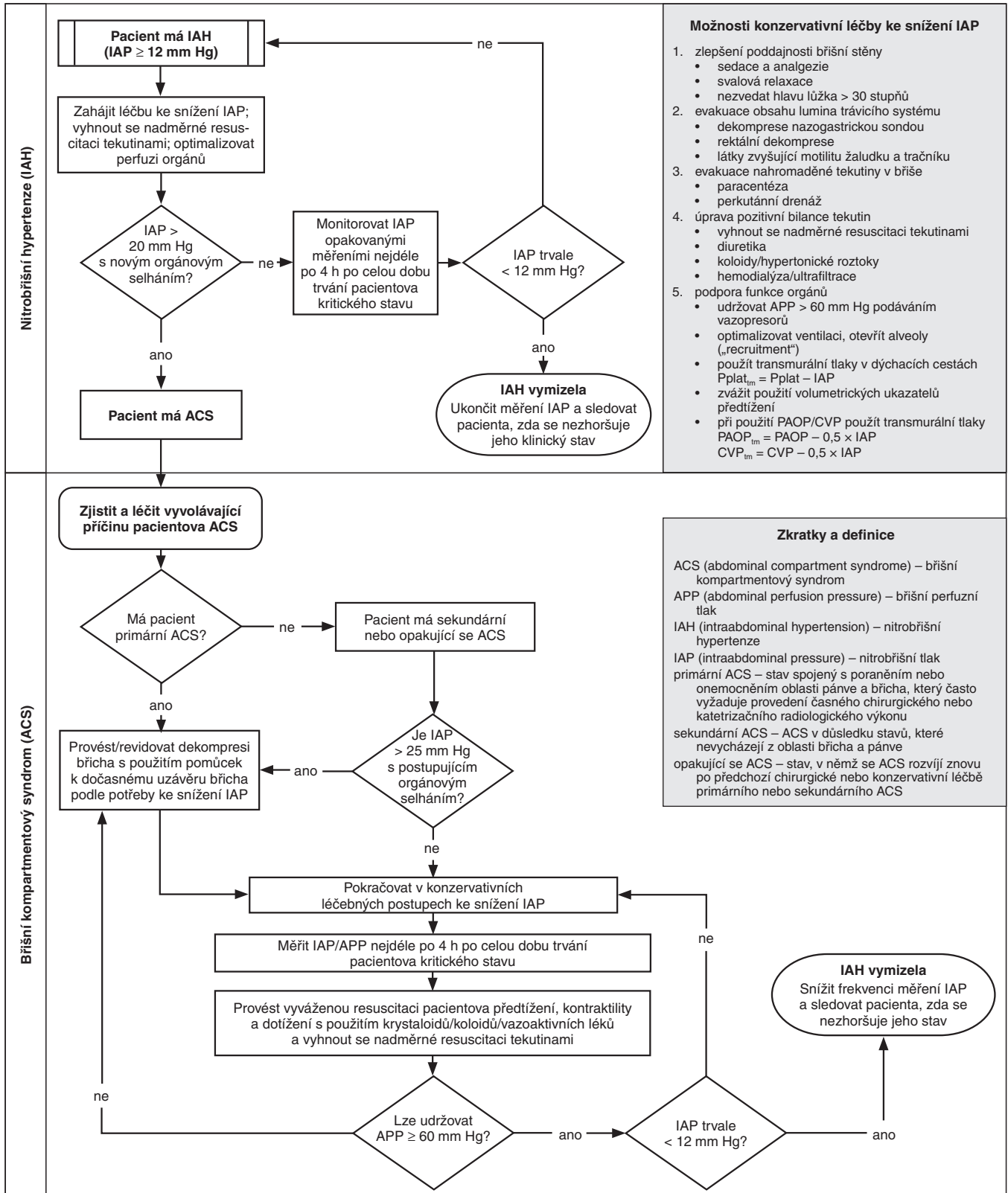


Upraveno z [23].

tu nebo vysoký rozdíl mezi parciálním tlakem oxidu uhličitého na konci výdechu a v žaludeční sliznici), anémie, oligurie, operace břicha, poranění břicha, resuscitace velkými objemy tekutin (> 3 500 ml/24 h), ileus a dysfunkce plic, ledvin nebo jater [2,4,7,12]. Nedávno se zjistilo, že rozvoj IA/ACS je nezávislým faktorem předpovídajícím po-

třebu operační revize u kritických nitrobršních stavů (absces, ischemie a perforace střeva) [33]. Uvědomíme-li si související významnou morbiditu a mortalitu, měli by být na přítomnost rizikových faktorů IA/ACS rutinně vyšetřováni všichni pacienti s novým nebo postupujícím kritickým onemocněním.

Obrázek 2 Algoritmus léčby nitrobřišní hypertenze/břišního kompartmentového syndromu podle společnosti World Society of the Abdominal Compartment Syndrome



Upraveno z [24**].

Měření nitrobrišního tlaku

Klinické vyšetření má nízkou senzitivitu (40–60 %) k odhalení zvýšeného nitrobrišního tlaku [1]. Opakovaná měření IAP jsou nezbytná a bylo prokázáno, že jsou nákladově účinná, bezpečná a přesná při zjišťování přítomnosti IAH a vedení resuscitační léčby u ACS [23,27*,31,32*,34,35,36*,37*]. Pokud jsou přítomny rizikové faktory IAH/ACS, měla by se změřit vstupní hodnota IAP a hodnoty IAP by se měly opakovaně kontrolovat po celou dobu kritického onemocnění pacienta.

Nitrobrišní tlak se nejčastěji měří uvnitř močového měchýře s použitím „měchýřové“ metody, která je dostatečně popsána v literatuře [23,24**,27*,34,38]. Autoři nových prací se však věnovali několika důležitým problémům, které stojí za úvahu. Za optimální se sice běžně považuje instilace izotonického fyziologického roztoku o objemu do 25 ml, bylo však prokázáno, že přesný je pouze objem 2–3 ml a že objem vyšší než 25 ml může být zavádějící, protože IAP nadhodnocuje [39*]. Zbývá ještě stanovit optimální frekvenci monitorování IAP, i když na mnoha jednotkách intenzivní péče (JIP) se měření provádí po 4–6 hodinách. Nitrobrišní tlak nepochybně kolísá s dýcháním, a proto by se měl měřit na konci výdechu a může být užitečný jako ukazatel poddajnosti břišní stěny [40*]. Nitrobrišní tlak kolísá také s indexem tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) – obézní pacienti mají vyšší vstupní hodnoty IAP [41*]; při stanovování diagnózy IAH/ACS by se proto měla brát v úvahu zvýšení IAP vyvolaná obezitou. Důležitá je rovněž teplota instilovaného izotonického fyziologického roztoku, protože izotonický fyziologický roztok o pokojové teplotě – pravděpodobně z důvodu kontrakce detruzoru močového měchýře – významně zvyšuje IAP, což může vést k falešně vysokým hodnotám IAP [42*]. Po instilaci izotonického fyziologického roztoku se tudíž doporučuje počkat 30–60 sekund, aby se umožnilo ohřátí tekutiny a relaxace detruzoru [23,24**].

V nedávno provedené multicentrické mezinárodní studii se při měření IAP hodnotily tři různé polohy tlakového převodníku při stanovení referenční nuly (symfýza stydké kosti, flebostatická osa nebo střední axilární čára). Autoři studie zjistili, že při stanovování přesné polohy flebostatické osy i symfýzy stydké kosti mohou být značné rozdíly, které vedou klinicky k odlišným hodnotám IAP [43*]. Dospěli proto k závěru, že převodníky k měření IAP by se měly nulovat ve střední axilární čáře, aby se zajistila shoda mezi měřeními.

Monitorování IAP se tradičně provádí v poloze vleže na zádech (supinná poloha). V několika nových studiích [44*,45–50] se zkoumal vliv zvýšení hlavy lůžka (k prevenci ventilátorové pneumonie) na hodnoty IAP. V těchto studiích se opakovaně zjišťovalo, že zvýšení hlavy lůžka významně zvýšilo hodnoty IAP v porovnání s měřením v poloze vleže na zádech. Takové vzestupy IAP se stanou klinicky významnými (vzestup > 2 mm Hg), když zvýšení hlavy pacientova lůžka přesáhne 20 stupňů. Tradiční měření IAP v poloze vleže na zádech proto může podcenit skutečnou hodnotu IAP pacienta, pokud byla hlava lůžka mezi měřeními zvednuta. Prokázalo se, že hodnotu IAP významně zvyšuje rovněž poloha vleže na břiše (pronační poloha) při akutním po-

škození plic. Někteří autoři jsou sice přesvědčeni, že takový vzestup je způsoben stlačením močového měchýře útrobními v důsledku gravitace, ale tlak v žaludku se rovněž zvyšuje zvednutím hlavy lůžka, což svědčí o tom, že jde skutečně o fyziologický a klinicky důležitý účinek [47]. Prahové hodnoty pro klinické rozhodování při měření IAP v jiných polohách než vleže na zádech zatím nebyly definovány, ale dokud nebudou dostupné výsledky dalšího výzkumu, měla by se měření IAP provádět v poloze vleže na zádech a při interpretaci hodnot IAP by se měl brát v úvahu možný vliv polohy těla [24**,27*].

Postupně se začínají ujímat i další metody měření IAP. Popsána a ověřena porovnáním s tradiční metodou měření v močovém měchýři jsou měření IAP nitrozaludečnými balónkovými katétry, přímými nitrobrišními katétry a neinvazivní odhad IAP s použitím blízkoinfračervené spektroskopie [51–53]. Je prokázáno, že kontinuální měření IAP je přesnou a klinicky užitečnou metodou monitorování IAP, i když zatím nebylo stanoveno, zda je lepší než intermitentní měření [51,54*,55,56].

Ejike a spol. [57*] si ve významné práci položili důležitou otázku: jaké je normální rozmezí IAP u kriticky nemocných kojenců a dětí? Potvrdili, že 3 ml izotonického fyziologického roztoku představují minimální instilační objem nutný k měření IAP u dětí s tělesnou hmotností nižší než 20 kg. Společnost WSACS v současné době doporučuje instilační objem 1 ml/kg do hmotnosti 20 kg, což je v rozmezí podpořovaném ve studii Ejikeho a spol. [58].

Břišní perfuzní tlak

Hodnota „kritického IAP“, který vyvolává dysfunkci koncových orgánů nebo jejich selhání, se u jednotlivých pacientů liší v důsledku rozdílů ve fyziologii a v přidružených onemocněních. Lze tedy sotva předpokládat, že ke klinickému rozhodování lze u všech pacientů použít jedinou prahovou hodnotu IAP. „Břišní perfuzní tlak“ (abdominal perfusion pressure, APP) je definován jako rozdíl středního arteriálního tlaku (mean arterial pressure, MAP) a nitrobrišního tlaku ($APP = MAP - IAP$) a hodnotí nejen závažnost přítomného IAP, ale i relativní dostatečnost průtoku krve břichem [59]. V mnoha studiích bylo prokázáno, že stanovení APP je vhodnější než pouhé měření IAP [30*,59]. Zjistilo se, že schopnost či neschopnost udržet APP alespoň ve výši 60 mm Hg je významným momentem rozhodujícím o přežití. Zdá se, že APP je užitečným ukazatelem optimální resuscitace tekutinami [59]. Ve dvou nových studiích bylo prokázáno, že udržování APP nejméně ve výši 60 mm Hg nastolením rovnováhy mezi přiměřenou resuscitací tekutinami a použitím vazopresorů snižuje incidenci akutního selhání ledvin [30*,60*]. Resuscitací tekutinami řízenou podle APP v současné době zkoumá společnost WSACS v prospektivní randomizované multicentrické studii.

Sedace a analgezie

Bolest, agitovanost, nesoulad s ventilátorem a použití pomocných dýchacích svalů při dýchání jsou faktory, kte-

ré mohou vést ke zvýšení tonu hrudních a břišních svalů a ke snížení poddajnosti břišní stěny, což se projeví zvýšením IAP [2,28,61*,62]. Nepříznivé hodnoty svalového tonu a tím možná i IAP lze zmírnit pomocí sedace a analgezie. Zdá se tedy, že dostatečná sedace a analgezie nejen zajišťují pacientovo pohodlí, ale mají u pacienta s IAH též prospěšný léčebný význam [28,63]. Hakobyan a Mkhoyan [61*] nedávno publikovali prospektivní zaslepenou studii porovnávací pooperační epidurální analgezie a nitrožilní podávání opioidů jako léčbu středně závažné IAH. Oba léčebné postupy byly srovnatelné při snížení IAP na méně nepříznivé hodnoty a při zvýšení APP k zajištění dostatečné systémové perfuze.

Svalová relaxace

Snížená poddajnost břišní stěny v důsledku bolesti, těsného uzávěru břicha a tekutiny ve „třetím prostoru“ může zvýšit IAP na potenciálně nepříznivé hodnoty [2,40*,61*]. Neoficiálně se traduje, že svalová relaxace je účinnou metodou ke snížení IAP u IAH lehké až střední závažnosti [28,62]. De Laet a spol. [64*] nedávno provedli první prospektivní studii svalové relaxace v léčbě IAH a prokázali významné snížení hodnot IAP u devíti z deseti pacientů po jediné bolusové dávce cisatracuriumu. Jediný pacient, který nereagoval, měl vstupní hodnotu IAP 25 mm Hg (IAH IV. stupně), což svědčí o tom, že svalová relaxace není v přítomnosti těžké IAH nebo ACS účinná. Svalová relaxace však není bez rizika a možné přínosy takové léčby musí vyvážit rizika protražované nervosvalové blokády. Společnost WSACS doporučuje zvážit krátkou zkoušku svalové relaxace u pacientů s lehkou až středně závažnou IAH spolu s dalšími opatřeními ke snížení IAP.

Dekomprese žaludku a tračnicku, látky zvyšující motilitu trávicího systému

U pacientů, kteří jsou po operaci břicha, mají peritonitidu, utrpěli závažné poranění, potřebovali významnou resuscitaci tekutinami nebo mají poruchy iontů, se často vyskytuje gastrointestinální ileus. Mnohé z uvedených faktorů jsou nezávislými rizikovými faktory rozvoje IAH/ACS [2,4]. Nadbytek vzduchu a tekutiny v dutých útrobních může zvýšit IAP a může vést k dysfunkci a selhání orgánů. Jednoduchými a relativně neinvazivními metodami ke snížení IAP a k léčbě IAH lehké a střední závažnosti u pacientů s distenzí útrobních jsou nazogastriká a/nebo rektální drenáž, klyzmata a dokonce i endoskopická dekomprese [28]. K evakuaci intraluminálního obsahu a ke zmenšení objemu útrobních lze rovněž využít podávání látek zvyšujících motilitu trávicího systému (prokinetika), jako jsou erytromycin, metoclopramid nebo neostigmin [31].

Resuscitace tekutinami

Strategie ke vhodné resuscitaci tekutinami a k hodnocení intravaskulárního objemu u pacientů s IAH/ACS byly popsány již dříve [27*]. Stručně řečeno, hypovolémie zhoršuje patofyziologické účinky zvýšeného IAP, zatímco hypervolémie

(tj. nadměrná objemová resuscitace) je nezávislým prediktorem následného rozvoje ACS [7,12*,22*,62,65,66]. Podávání tekutin u pacientů s rizikem IAH/ACS by se mělo pečlivě sledovat, aby se předešlo nadměrné resuscitaci („overresuscitation“). Nedávno bylo prokázáno, že resuscitace hypertonicnými krystaloidy a resuscitace založená na koloidech snižuje IAP a riziko následného sekundárního ACS [67*,68].

Diuretika a kontinuální veno-venózní hemofiltrace/ultrafiltrace

Časná intermitentní hemodialýza nebo kontinuální hemofiltrace/ultrafiltrace mohou být vhodnější než pokračování v náloži tekutin a zvyšování pravděpodobnosti sekundárního ACS s doprovodnou morbiditou a mortalitou [69*]. K mobilizaci edémů z „třetího prostoru“ po hemodynamické stabilizaci pacienta lze zvážit i léčbu diuretiky v kombinaci s koloidech [67*].

Perkutánní dekomprese břicha

Účinnou metodou ke snížení IAP a k možné úpravě dysfunkce orgánů vyvolané IAH je perkutánní katéetrová drenáž volné nitrobřišní tekutiny, vzduchu, abscesu nebo krve [67*,70]. Perkutánní dekomprese prováděná pod kontrolou ultrazvukem nebo počítačovou tomografií může významně snížit IAP i morbiditu spojenou s chirurgickou dekompresí. Tento minimálně invazivní přístup k léčbě IAH/ACS je nejúčinnější u pacientů se sekundárním ACS v důsledku nadměrné resuscitace, popálenin, akutní pankreatitidy nebo ascitu. Pacienti s IAH/ACS refrakterním na perkutánní katéetrovou dekompresi by měli podstoupit chirurgickou dekompresi.

Chirurgická dekomprese břicha

Standardní léčbou IAH/ACS byla dlouho chirurgická dekomprese, která může zachránit život v případě, že dysfunkce a/nebo selhání orgánů je refrakterní na konzervativní léčbu [10*,71]. Opožděná chirurgická dekomprese a přehlížení vysokých hodnot IAP jsou spojeny s významným vzestupem mortality pacientů [18*,59,72*]. „Profylaktická“ dekomprese a vytvoření „dočasného uzávěru břicha“ u chirurgických pacientů s rizikem IAH/ACS významně snižuje následný rozvoj IAH/ACS a zlepšuje přežití [25*]. Je sice zdánlivě agresivní a potenciálně poškozující, ale pacienti s rizikem IAH/ACS, kteří jsou tímto postupem léčeni, vykazují stejné dlouhodobé tělesné a duševní funkce a stejně často se vrací do pracovního procesu jako podobní pacienti, u nichž byl proveden primární fasciální uzávěr břicha [73*].

V léčbě „otevřeného břicha“ bylo dosud popsáno mnoho různých metod [„vacuum-pack closure“, „Bogota bag“ nebo silo, suché zipy Velcro, vstřebatelná síťka a vakuum-asistovaný uzávěr (vacuum-assisted closure, VAC)] [71,74*-77*]. Žádná z nich není ve všech klinických situacích lepší a chirurg musí znát relativní přínosy indikací každé z nich. Je nutno si uvědomit, že ACS se může opakovat u kterékoli z metod, zvláště je-li použita způsobem, který neumožňuje pokračující expanzi útrobních při resuscitaci [9,33*,71]. Pokud se

rozvine opakovaný ACS, měl by se obvaz okamžitě odstranit a znovu naložit tak, aby se hodnota IAP snížila na přijatelnou úroveň [77*].

Leppäniemi a spol. [78] nedávno popsali podkožní uvolnění linea alba jako méně invazivní metodu dekomprese břicha u pacientů s akutní pankreatitidou. Tato metoda snižuje IAP a obnovuje funkci orgánů a současně zachovává intaktní kůži a peritoneum k ochraně útrob. Nedávno se ukázalo, že tato metoda je účinnou alternativou otevřené dekomprese i u pacientů po traumatu [79*].

Definitivní uzávěr břicha

Po chirurgické dekompresi a ústupu ACS by dalším cílem léčby měl být definitivní uzávěr břicha. Většina pacientů, pokud u nich byla provedena dekomprese časně před rozvojem významného orgánového selhání, snese primární fasciální uzávěr do 5–7 dnů. Cheatham a Safcsak [25*] nedávno uvedli ve své práci 80% četnost primárního fasciálního uzávěru v průběhu stejné hospitalizace u pacientů, u nichž byla provedena chirurgická dekomprese pro IAH/ACS. U těch pacientů, u nichž kritické onemocnění přetrvávalo i po uplynutí tohoto období a u nichž došlo k významné ztrátě břišní stěny, bude pravděpodobně nutné provést buď transplantaci kůže k překrytí volných útrob s následným fasciálním uzávěrem o 9–12 měsíců později, nebo uzávěr posunem kožních laloků („skin-only“), který dovolí fasciální uzávěr jen o 3–6 měsíců později [25*,59,71].

Závěr

Diagnóza a léčba IAH/ACS se rychle vyvíjí. Velkoryse indikované měření IAP v přítomnosti známých rizikových faktorů, zavedení důkladných konzervativních opatření ke snížení zvýšeného IAP, dřívější chirurgická dekomprese a razantní pokusy o dosažení primárního fasciálního uzávěru po ústupu kritického onemocnění vedly k významnému zlepšení krátkodobého i dlouhodobého výsledného stavu pacientů, u nichž došlo k rozvoji IAH/ACS. Všichni lékaři v klinické praxi by měli znát rizikové faktory předpovídající rozvoj IAH/ACS, vhodné metody měření IAP a současné možnosti resuscitace k léčbě těchto vysoce patologických syndromů.

Poděkování

Autor byl zvolen do funkce příštího prezidenta společnosti World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS).

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. Abdominal compartment syndrome. Georgetown: Landes Biosciences; 2006.
2. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, *et al.* Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 2005;33:315–322.

3. Kimball EJ, Kim W, Cheatham ML, Malbrain MLNG. Clinical awareness of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in 2007. *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):66–73.
4. Ivatury RR, Porter JM, Simon RJ, *et al.* Intra-abdominal hypertension after life-threatening penetrating abdominal trauma: prophylaxis, incidence, and clinical relevance to gastric mucosal pH and abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1998;44:1016–1021.
5. Daugherty EL, Hongyan L, Taichman D, *et al.* Abdominal compartment syndrome is common in medical intensive care unit patients receiving large-volume resuscitation. *J Intensive Care Med* 2007;22:294–299.
6. Kirkpatrick AW, De Waele JJ, Ball CG, *et al.* The secondary and recurrent abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1): 60–65.
7. Balogh Z, McKinley BA, Holcomb JB, *et al.* Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure. *J Trauma* 2003;54:848–859.
8. Kirkpatrick AW, Balogh Z, Ball CG, *et al.* The secondary abdominal compartment syndrome: iatrogenic or unavoidable? *J Am Coll Surg* 2006;202: 668–679.
9. Gracias VH, Braslow B, Johnson J, *et al.* Abdominal compartment syndrome in the open abdomen. *Arch Surg* 2000;137:1298–1300.
10. Chen H, Li F, Sun JB, Jia JG. Abdominal compartment syndrome in patients with severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol* 2008;14:3541–3548.
 - Článek pojednává o různých možnostech léčby IAH/ACS u akutní pankreatitidy včetně optimálního načasování a metod k perkutánní a otevřené dekompresi břicha.
11. Ball CG, Kirkpatrick AW, McBeth P. The secondary abdominal compartment syndrome: not just another posttraumatic complication. *Can J Surg* 2008;51:399–405.
 - Přehled sekundárního břišního kompartmentového syndromu a jeho léčby založený na důkazech.
12. Madigan MC, Kemp CD, Johnson JC, Cotton BA. Secondary abdominal compartment syndrome after severe extremity injury: are early, aggressive fluid resuscitation strategies to blame? *J Trauma* 2008;64:280–285.
 - Razantní resuscitace krystaloidy před operací i v jejím průběhu zvyšuje pravděpodobnost rozvoje sekundárního ACS u pacientů s poraněním jiné než břišní oblasti.
13. An G, West MA. Abdominal compartment syndrome: a concise clinical review. *Crit Care Med* 2008;36:1304–1310.
 - Literaturou podložený přehled současného stavu diagnostiky a léčby IAH/ACS.
14. Maerz L, Kaplan LJ. Abdominal compartment syndrome. *Crit Care Med* 2008;36 (Suppl):S212–S215.
 - Přehled patofyziologie, diagnostiky a léčby IAH/ACS.
15. Spencer P, Kinsman L, Fuzzard K. A critical care nurse's guide to intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Aust Crit Care* 2008;21:18–28.
 - Přehled patofyziologie a léčby ACS pro zdravotní sestry.
16. De Laet IE, Ravvys M, Vidts W, *et al.* Current insights in intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: open the abdomen and keep it open! *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:833–847.
 - Přehled současných definic WSACS a doporučení této společnosti týkající se IAH/ACS s důrazem na chirurgickou léčbu a dekompresi břicha.
17. Serpytis M, Ivaskevicius J. The influence of fluid balance on intra-abdominal pressure after major abdominal surgery. *Medicina (Kaunas)* 2008;44:421–427.
 - Prospektivní observační studie ke stanovení incidence IAH (40 %) u pacientů po velké operaci břicha. Existovala významná korelace mezi bilančí tekutin za 24 hodin a syndromem systémové zánětlivé odpovědi a/nebo IAP.
18. Parsak CK, Seydaoglu G, Sakman G, *et al.* Abdominal compartment syndrome: current problems and new strategies. *World J Surg* 2008;32: 13–19.
 - Nitrobřišní tlak 23 mm Hg předpovídal mortalitu. U pacientů s IAP vyšším než 15 mm Hg byla neoperační léčba spojena se zvýšenou mortalitou [poměr šancí (OR): 5,2].
19. Vegar-Brozovic V, Brezak J, Brozovic I. Intra-abdominal hypertension: pulmonary and cerebral complications. *Transplant Proc* 2008;40:1190–1192.
 - Všeobecné pojednání o patofyziologii IAH/ACS.
20. Reintam A, Parm P, Kitus R, *et al.* Primary and secondary intra-abdominal hypertension: different impact on ICU outcome. *Intensive Care Med* 2008;34:1624–1631.
 - IAH byla nezávislým rizikovým faktorem úmrtní (OR: 2,5). U pacientů s IAH byla významně vyšší mortalita na JIP a mortalita do 90 dnů. Mortalita u pacientů s primární IAH byla významně vyšší než u pacientů se sekundární IAH.
21. Harrison SE, Smith JE, Lambert AW, Midwinter MJ. Abdominal compartment syndrome: an emergency department perspective. *Emerg Med J* 2008;25:128–132.
 - Jiný přehled věnovaný ACS, tentokrát z pohledu lékaře na oddělení neodkladné péče.
22. Scalea TM, Bochicchio GV, Habashi N, *et al.* Increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure after severe brain injury: multiple compartment syndrome. *J Trauma* 2007;62:647–656.
 - Tato studie prokazuje dopad IAH na nitrolební tlak a potřebu pozorně monitorovat IAP u pacientů s traumatickým poraněním mozku.
23. Malbrain MLNG, Cheatham ML, Kirkpatrick A, *et al.* Results from the conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. Part I: definitions. *Intensive Care Med* 2006;32:1722–1732.
24. Cheatham ML, Malbrain MLNG, Kirkpatrick A, *et al.* Results from the conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. Part II: recommendations. *Intensive Care Med* 2007;33:951–962.

- Přehled současných konsenzuálních doporučení péče u IAH/ACS založený na důkazech.
- 25. Cheatham ML, Safcsak K. Is the evolving management of IAH/ACS improving survival? *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):268.
 - Prospektivní víceletá observační studie prokazující významné zlepšení přežití po zavedení resuscitačního protokolu u IAH/ACS založeného na důkazech.
- 26. Ennis JL, Chung KK, Renz EM, *et al.* Joint Theater Trauma System implementation of burn resuscitation guidelines improves outcomes in severely burned military casualties. *J Trauma* 2008;64 (2 Suppl):S146–S151.
 - Prospektivní hodnocení obětí válečných popálenin léčených buď s použitím standardizovaného resuscitačního protokolu, nebo obvyklým postupem. Resuscitační protokol vedl k významnému snížení ACS i mortality.
- 27. Cheatham ML. Intraabdominal pressure monitoring during fluid resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:327–333.
 - Přehled metod k monitorování IAP a potřebě opatrné resuscitace tekutinami řízené cílovými hodnotami ke snížení rozvoje IAH a následné progresi do ACS.
- 28. Parr MJ, Olvera CI. Medical management of abdominal compartment syndrome. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Biomedical; 2006. pp. 232–238.
- 29. De laet I, Malbrain MLNG. ICU management of the patient with intra-abdominal hypertension: What to do, when and to whom? *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):190–199.
 - Stručné pojednání o léčbě pacientů se zvýšeným IAP na JIP.
- 30. Dalfino L, Tullo L, Donadio I, *et al.* Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:707–713.
 - Potvrzení zjištění z dřívější práce Sugruha a dalších autorů spočívajícího v tom, že IAH s hodnotami IAP pouhých 12 mm Hg je nezávislým prediktorem akutního selhání ledvin u kriticky nemocných pacientů.
- 31. Malbrain ML. Abdominal pressure in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2000;6:17–29.
 - Přehled studií hodnotících IAP po operaci pro rupturu aneurysmatu břišní aorty. Je navržen léčebný algoritmus.
- 32. Bjorck M, Wanhainen A, Djavani K, Acosta S. The clinical importance of monitoring intra-abdominal pressure after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Scand J Surg* 2008;97:183–190.
 - Přehled studií hodnotících IAP po operaci pro rupturu aneurysmatu břišní aorty. Je navržen léčebný algoritmus.
- 33. Basu A, Pai DR. Early elevation of intra-abdominal pressure after laparotomy for secondary peritonitis: a predictor of relaparotomy? *World J Surg* 2008;32:1851–1856.
 - Zvýšení IAP po operaci je nezávislým prediktorem peritonitidy, nejčastěji v důsledku perforace střeva.
- 34. Malbrain MLNG, Jones F. Intra-abdominal pressure measurement techniques. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Biomedical; 2006. pp. 19–68.
- 35. Kimball EJ, Mone MC, Wolfe TR, *et al.* Reproducibility of bladder pressure measurements in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1195–1198.
- 36. Cheatham ML. Resuscitation end points in severe sepsis: central venous pressure, mean arterial pressure, mixed venous oxygen saturation, and... intra-abdominal pressure. *Crit Care Med* 2008;36:1012–1014.
 - IAP je důležitým ukazatelem dosažení cílů resuscitace tekutinami u pacientů s těžkou sepsí.
- 37. Malbrain ML, Vidts W, Ravyts M, *et al.* Acute intestinal distress syndrome: the importance of intra-abdominal pressure. *Minerva Anesthesiol* 2008;74:657–673.
 - Zvýšený IAP je podceňovanou příčinou akutního poškození střeva, kapilární permeability a systémové zánětlivé odpovědi.
- 38. De Waele JJ, De laet I, Malbrain MLNG. Rational intraabdominal pressure monitoring: how I do it? *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):16–25.
- 39. De laet I, Hoste E, De Waele JJ. Transvesical intra-abdominal pressure measurement using minimal instillation volumes: how low can we go? *Intensive Care Med* 2008;34:746–750.
 - Instilace objemu pouhých 2 ml do močového měchýře stačí k měření IAP u dospělých pacientů.
- 40. Sturini E, Saporito A, Sugrue M, *et al.* Respiratory variation of intra-abdominal pressure: indirect indicator of abdominal compliance? *Intensive Care Med* 2008;34:1632–1637.
 - IAP významně koreluje s inspiračními tlaky i se zvýšením hlavy lůžka. Jako možný ukazatel poddajnosti břišní stěny se navrhuje delta IAP.
- 41. Whitson BA, Ikramuddin S. Intra-abdominal pressure cutoffs should not be absolutes. *World J Surg* 2008;32:2327.
 - BMI should be considered in the interpretation of IAP measurements.
 - Při interpretaci hodnot IAP je třeba brát v úvahu index tělesné hmotnosti (BMI).
- 42. Chiumello D, Tallarini F, Chierichetti M, *et al.* The effect of different volumes and temperatures of saline on the bladder pressure measurement in critically ill patients. *Critical Care* 2007;11:R82.
 - Izotonický fyziologický roztok o pokojové teplotě významně zvyšuje IAP, pravděpodobně v důsledku kontrakce detruzoru močového měchýře navozené teplotou.
- 43. De Waele JJ, De Laet I, De Keulenaer B, *et al.* A prospective observational comparison. The effect of different reference transducer positions on intraabdominal pressure measurement: a multicenter analysis. *Intensive Care Med* 2008;34:1299–1303.
 - K významným rozdílům IAP dochází při měření s použitím tří různých poloh tlakového převodníku, což svědčí o tom, že hodnoty IAP měřené v úrovni symfýzy stydké kosti (IAP_{pubis}) či v úrovni flebostatické osy (IAP_{phlebostatic}) by se neměly používat jako alternativa IAP měřeného v úrovni střední axilární čáry (IAP_{mid-axillary}). Převodníky k měření IAP by se měly nulovat v úrovni střední axilární čáry u pacienta ležícího na zádech, aby se zajistilo shodné měření.
- 44. McBeth PB, Zygun DA, Widder S, *et al.* Effect of patient positioning on intraabdominal pressure monitoring. *Am J Surgery* 2007;193:644–647.
 - Zvýšení hlavy lůžka o více než 20 stupňů významně zvyšuje IAP.
- 45. Vasquez DG, Berg-Copas GM, Wetta-Hall R. Influence of semi-recumbent position on intra-abdominal pressure as measured by bladder pressure. *J Surg Res* 2007;139:280–285.
- 46. Cheatham ML, De Waele J, De Keulenaer B, *et al.* The effect of body position on intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis. *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):246.
- 47. Vianne D, De laet I, Vermeiren G, *et al.* Effect of different body positions on intra-abdominal pressure estimated with 3 different methods via the bladder and stomach. *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):257.
- 48. De laet I, Vianne D, Vermeiren G, *et al.* Effect of head of bed elevation on intra-abdominal pressure estimated via bladder and stomach: preliminary results on the validation of the gastromanometer. *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):259.
- 49. Pracca F, Gorrasi J, Moraes L, *et al.* Effects of PEEP and bed recumbent angle on intraabdominal pressure measurement. *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):264.
- 50. De Keulenaer BL, Chana G, Maddox I, *et al.* Intraabdominal pressure measurements in lateral decubitus and supine position. *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):269.
- 51. Malbrain ML, De laet L, Viaene D, *et al.* In vitro validation of a novel method for continuous intra-abdominal pressure monitoring. *Intensive Care Med* 2008;34:740–745.
- 52. Otto J, Kaemmer D, Biermann A, *et al.* Clinical evaluation of an air-capable technique for the direct measurement of intra-abdominal pressure after elective abdominal surgery. *BMC Surg* 2008;8:18.
- 53. Widder S, Ranson MK, Zygun D, *et al.* Use of near-infrared spectroscopy as a physiologic monitor for intra-abdominal hypertension. *J Trauma* 2008;64:1165–1168.
- 54. McBeth PB, Zengerink I, Zygun D, *et al.* Comparison of intermittent and continuous intra-abdominal pressure monitoring using an in vitro model. *Int J Clin Pract* 2008;62:400–405.
 - Průběžné sledování IAP je přesným a klinicky užitečným nástrojem k diagnostice a léčbě pacientů s IAH/ACS.
- 55. Balogh Z, De Waele JJ, Malbrain MLNG. Continuous intra-abdominal pressure monitoring. *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):26–32.
- 56. Zengerink I, McBeth PB, Zygun DA, *et al.* Validation and experience with a simple continuous intra-abdominal pressure measurement technique in a multidisciplinary medical/surgical critical care unit. *J Trauma* 2008;64:1159–1164.
- 57. Ejike JC, Bahji K, Mathur M. What is the normal intra-abdominal pressure in critically ill children and how should we measure it? *Crit Care Med* 2008;36:2157–2162.
 - K měření IAP u dětí o hmotnosti nižší než 20 kg stačí 3 ml izotonického fyziologického roztoku.
- 58. Cheatham ML. Are children really just small adults? *Crit Care Med* 2008;36:2215–2216.
- 59. Cheatham ML, Malbrain MLNG. Abdominal perfusion pressure. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Biomedical; 2006. pp. 69–81.
- 60. Peng ZY, Critchley LA, Joynt GM, *et al.* Effects of norepinephrine during intraabdominal hypertension on renal blood flow in bacteremic dogs. *Crit Care Med* 2008;36:834–841.
 - Obnovení APP s použitím noradrenalinu zlepšuje průtok krve ledvinami u bakteriemických zvířat s IAP až 30 mm Hg. Udržování APP může zachovat průtok krve ledvinami u pacientů s IAH, u nichž je riziko poškození ledvin navozeného IAP, kteří však ještě nespĺnili přijatá kritéria chirurgické dekomprese.
- 61. Hakobyan RV, Mkhoyan GG. Epidural analgesia decreases intraabdominal pressure in postoperative patients with primary intraabdominal hypertension. *Acta Clin Belg* 2008;63:86–92.
 - Prospektivní studie účinku epidurální analgezie na IAP.
- 62. Mertens zur Borg IR, Verbrugge SJ, Kolkman KA. Anesthetic considerations in abdominal compartment syndrome. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Biomedical; 2006. pp. 252–263.
- 63. Hershberger RC, Hunt JL, Arnoldo BD, Purdue GF. Abdominal compartment syndrome in the severely burned patient. *J Burn Care Res* 2007;28:708–714.
- 64. De Laet I, Hoste E, Verhoben E, De Waele JJ. The effect of neuromuscular blockers in patients with intra-abdominal hypertension. *Intensive Care Med* 2007;33:1811–1814.
 - První prospektivní studie potvrzující účinnost svalové relaxace ke snížení IAP.
- 65. Malbrain MLNG, De Laet I, Van Regenmortel N, *et al.* Prognostic value of fluid balance, intra-abdominal perfusion pressure in mechanically ventilated critically ill patients. *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):248.
- 66. McNelis J, Marini CP. Predictive factors associated with the development of abdominal compartment syndrome in the SICU. *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):255.
- 67. Umgelter A, Reindl W, Franzen M, *et al.* Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med* 2009;35:152–156.
 - Paracentéza a infuze albuminu významně snížily IAP a zlepšily clearance kreatininu a výdej moči.
- 68. Oda J, Aoki Y, Kasai K, *et al.* Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of secondary abdominal compartment syndrome in severely burned patients. *Acta Clin Belg* 2007;62 (Suppl 1):260.
- 69. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, *et al.* Prompt reduction in intraabdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:508–514.

- Soubor pacientů s IAP a akutně dekompenzovaným srdečním selháním léčených přístrojovým odstraněním tekutin. Léčba snížila IAP a zlepšila funkci ledvin.
- 70. Parra MW, Al-Khayat H, Smith HG, Cheatham ML. Paracentesis for resuscitation-induced abdominal compartment syndrome: an alternative to decompressive laparotomy in the burn patient. *J Trauma* 2006;60:1119–1121.
- 71. Balogh Z, Moore FA, Goettler CE, *et al.* Surgical management of abdominal compartment syndrome. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Biomedical;2006. pp. 266–296.
- 72. Vidal MG, Ruiz Weisser J, Gonzalez F, *et al.* Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:1823–1831.
- Maximální IAP je nezávislým prediktorem mortality. Asi překvapí, že v roce 2008 nebyla u žádného pacienta s ACS provedena jakákoli dekomprese břicha, což bylo u těchto pacientů spojeno s 80% mortalitou – dvakrát vyšší než ve většině studií.
- 73. Cheatham ML, Safcsak K. Longterm impact of abdominal decompression: a prospective comparative analysis. *J Am Coll Surg* 2008;207:573–579.
- Dekomprese břicha nemá negativní dopad na dlouhodobé vnímání tělesného a duševního zdraví, kvalitu života nebo schopnost vrátit se do zaměstnání.
- 74. Arigon JP, Chapuis O, Sarrazin E, *et al.* Managing the open abdomen with vacuum-assisted closure therapy: retrospective evaluation of 22 patients. *J Chir (Paris)* 2008;145:252–261.
- Vakuu-asistovaný uzávěr (VAC) je užitečným nástrojem k uzávěru otevřeného břicha.
- 75. Bee TK, Croce MA, Magnotti LJ, *et al.* Temporary abdominal closure techniques: a prospective randomized trial comparing polyglactin 910 mesh and vacuum-assisted closure. *J Trauma* 2008;65:337–342.
- Vakuu-asistovaný uzávěr a transplantace kůže (split-thickness) jsou rovnocenné metody k uzávěru otevřeného břicha.
- 76. Germanos S, Gourgiotis S, Villias C, *et al.* Damage control surgery in the abdomen: an approach for the management of severe injured patients. *Int J Surg* 2008;6:246–252.
- Přehled principů „damage control“ laparotomie, tj. operace břicha provedené s cílem omezit škody, a patofyziologie kolem IAH/ACS.
- 77. Benninger E, Labler L, Seifert B, *et al.* In vitro comparison of intra-abdominal hypertension development after different temporary abdominal closure techniques. *J Surg Res* 2008;144:102–106.
- V laboratorních podmínkách bylo hodnoceno mnoho různých pomůcek k dočasnému uzávěru břicha. Bylo zjištěno, že nejpoddajnější u zvýšeného nitrobřišního objemu je plastický sáček („Bogota bag“).
- 78. Leppäniemi AK, Hienonen PA, Siren JE, *et al.* Treatment of abdominal compartment syndrome with subcutaneous anterior abdominal fasciotomy in severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2006;30:1922–1924.
- 79. Cheatham ML, Fowler J, Pappas P. Subcutaneous linea alba fasciotomy: a less morbid treatment for abdominal compartment syndrome. *Am Surg* 2008;74:746–749.
- Podkožní incize a uvolnění linea alba snižuje IAP a je účinnou alternativou otevřené dekomprese břicha u vybraných pacientů.

Ventilátorová pneumonie

Mauricio Valencia^a a Antoni Torres^b

^a Jednotka intenzivní péče, Univerzitní nemocnice Sagrat Cor, Barcelonská univerzita, a ^b Pneumologické oddělení, Ústav pro onemocnění hrudníku (ICT), Barcelonská univerzitní klinika – Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelonská univerzita, Ciber de Enfermedades Respiratorias (Ciberes 06/06/0028) Villarroel, Barcelona, Španělsko

Adresa pro korespondenci: Antoni Torres, Servicio de Neumología, Institut Clínic del Tòrax (ICT), Hospital Clínic de Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, España

E-mail: atorres@clinic.ub.es

Ventilator-associated pneumonia

Curr Opin Crit Care 2009;15:30–35

© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Ventilátorová pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) je u pacientů s umělou plicní ventilací nejčastější nozokomiální infekcí. Přes stále dokonalejší poznání tohoto onemocnění se jeho výskyt nepřijatelným tempem zvyšuje. V tomto přehledovém článku popisujeme některé důležité poznatky z novějších studií zaměřených na diagnostiku, prevenci a léčbu VAP.

Nové poznatky

Odběry mikrobiologického materiálu z dolních dýchacích cest lze provádět invazivně i neinvazivně. V intenzivní péči si získal značnou oblibu odběr vzorků z dolních dýchacích cest tzv. „naslepo“. K diagnostice VAP může při klinicky nejasném stavu přispět buněčná cytologie stanovující procentuální zastoupení infikovaných buněk (buněk obsahujících fagocytované bakterie). V poslední době byla publikována řada článků zabývajících se některými preventivními opatřeními zabraňujícími rozvoji VAP, jako je používání nových tracheálních rourek, jejichž povrch je ošetřen antiseptickým přípravkem, nebo rourek s vylepšeným tvarem těsnící manžety, a dále závěry metaanalýzy současných postupů. Záleží však především na lékařích, které z těchto postupů zařadí do své každodenní praxe na jednotkách intenzivní péče. Účinnost nových postupů musí být zdokumentována. V nových studiích se klade důraz především na vhodnou léčbu založenou na klinických zkušenostech. Deeskalaci léčebný postup snižuje množství použitých antibiotik, aniž by u pacientů s VAP docházelo ke zhoršení léčebných výsledků. Nejnovější studie, které hodnotily účinnost léčby pacientů s tímto onemocněním pouze jedním antibiotikem, dospěly k protichůdným závěrům. Díky všem těmto studiím je nyní diagnostika i léčba VAP přehlednější.

Souhrn

V loňském roce byla publikována celá řada článků, které se zabývaly diagnostikou, léčbou a prevencí VAP. Do tohoto přehledu jsme vybrali články, které by mohly jakkoli přispět ke změně klinické praxe: využití neinvazivních postupů při diagnostice onemocnění, nové metody a způsoby prevence a konečně také účinnost monoterapie a deeskalace léčby VAP antibiotiky.

Klíčová slova

diagnostika, léčba, pneumonie, prevence

Úvod

Ventilátorová pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) je u pacientů s umělou plicní ventilací nejčastější nozokomiální infekcí [1]. Ve skutečnosti však není způsobena ventilátorem, nýbrž umělými dýchacími cestami – tracheální rourkou a tracheostomickou kanylou. VAP má přímý vztah k délce umělé plicní ventilace a k délce pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP) i v nemocnici a je také příčinou zvýšených nákladů na hospitalizaci [2,3]. Pacienti, u nichž dojde k rozvoji VAP, mohou vykazovat i vyšší mortalitu, která se pohybuje okolo 30 % [2]. Bez ohledu na pokrok v oblasti boje s VAP dosahuje výskyt VAP stále nepřijatelných hodnot. Výskyt VAP je navíc stále častější. V tomto člán-

ku se budeme zabývat nejdůležitějšími nedávno publikovanými poznatky ohledně diagnostiky, prevence a léčby tohoto onemocnění.

Diagnostika

Prvním krokem ke stanovení diagnózy VAP je klinické podezření. V současné době je nejčastěji používaná klinická definice pneumonie založena na průkazu plicního infiltrátu zobrazeného při rentgenovém vyšetření srdce a plic a na přítomnosti dalších tří známek – leukocytózy nebo leukopenie, hnisavé sekrece z dýchacích cest a horečky nebo hypotermie [4]. Diagnostika vycházející z těchto známek má sice vysokou senzitivitu, avšak nízkou specificitu. Dalším kro-

kem na cestě ke správné diagnostice je odebrání mikrobiologického vzorku z dolních dýchacích cest. Již několik let se vedou spory o tom, zda je při podezření na VAP vhodnější použít k odebrání vzorků postup invazivní (bronchoskopie) nebo neinvazivní (endotracheální aspirace) a zda jsou lepší kvantitativní nebo kvalitativní mikrobiologické kultury [5]. Skupina Canadian Critical Care Trials Group publikovala zajímavý článek, ve kterém hodnotila optimální postup v diagnostice VAP [6]. Uvedená skupina provedla multicentrickou randomizovanou studii, do které bylo zařazeno 740 pacientů. U těchto pacientů byla provedena buď bronchoalveolární laváž (BAL) s kvantitativní mikrobiologickou kultivací, nebo endotracheální aspirace bez kvantitativní mikrobiologické kultivace aspirátu. Nejzajímavější bylo zjištění, že mezi pacienty obou skupin nebyl významný rozdíl v primárním hodnoceném parametru, jímž byla 28denní mortalita (18,9 % a 18,4 %; $p = 0,94$). Výsledky po cílené léčbě byly rovněž podobné (74,2 % a 74,6 %; $p = 0,90$). Stejně dopadlo i porovnání délky přežití bez léčby antibiotiky a rozsahu orgánové dysfunkce u obou skupin pacientů. Mezi oběma skupinami rovněž nebyl statisticky významný rozdíl v délce pobytu na JIP ani v celkové délce hospitalizace. Ve skupině s BAL byla mírně delší prodleva mezi klinickým podezřením na VAP a zahájením léčby antibiotiky. Je však třeba vzít v úvahu řadu závažných nedostatků této studie. Vzhledem k množství vylučovacích kritérií neodpovídali zařazení pacienti skutečnému vzorku pacientů na JIP. Především nebyli zařazení pacienti s infekcí nebo s kolonizací kmeny *Pseudomonas aeruginosa* nebo methicilin-rezistentními kmeny *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Někteří autoři upřednostňují invazivní postup odběru vzorků především pro možnost jejich odebrání z obou plic, což zvyšuje pravděpodobnost zachycení infekčního agens při BAL. Jackson a spol. [7*] hodnotili tento postup u pacientů s podezřením na VAP, u kterých provedli BAL z obou plic. Vzorky odebrané z obou plic byly považovány za totožné, pokud byly bakterie získané z obou plic stejné a pokud bylo podobné i jejich množství. V případě, že z jedné plice bylo odebráno více bakterií a z druhé méně, byl odběr považován za falešně negativní. U 64 % pacientů s VAP byly zjištěny totožné vzorky z obou plic. Důležité bylo i zjištění, že odběr vzorků pouze z jedné plice vedl u 25 % pacientů k nesprávně zacílené nebo nevhodně přerušené léčbě antibiotiky. Je však třeba mít na paměti, že VAP má více příčin a že často postihuje obě plice. Invazivní postup má jediné omezení, spočívající v tom, že infekce může být zavlečena infikovaným bronchoskopem i do zdravé plice.

V současné době jsou při získávání vzorků z dolních dýchacích cest u kriticky nemocných stále oblíbenější tzv. postupy „naslepo“ [8]. Leo a spol. [9*] provedli prospektivní studii, ve které porovnávali výsledky naslepo provedené laváže a materiálu získaného bronchoskopickou BAL s ohledem na určení původce VAP. Do studie zařadili 25 pacientů, kterým naslepo odebrali vzorky upravenou nazogastričnou sondou. U 21 pacientů provedli párové porovnání kvantitativních mikrobiologických kultur. Pouze u dvou pacientů

si vzorky neodpovídaly. Korelační koeficient počtu kolonií byl velmi vysoký – $r = 0,90$ ($p = 0,0001$). Tato studie potvrdila, že diagnostický přínos vzorků odebraných naslepo je srovnatelný se vzorky odebranými bronchoskopicky [10]. V současné době je k dispozici několik katétrů, které jsou určeny k odběru vzorků naslepo. Díky speciálnímu tvaru mohou být katetry zavedeny selektivně, čímž je možno zacílit odběr do jedné nebo druhé plice. Neinvazivní odběry jsou vhodné především pro JIP, na kterých není nepřetržitě přítomen bronchoskopista.

U pacientů s VAP je při odběru vzorků z dolních dýchacích cest na cytologické a mikrobiologické vyšetření vždy třeba vzít v úvahu nasazení nového antibiotika během předchozích 72 hodin, které může ovlivnit výpovědní hodnotu vyšetření. Linssen a spol. [11*] publikovali studii, ve které zkoumali 335 případů s klinickým podezřením na VAP. Prokázali, že zahájení léčby antibiotiky během 72 hodin před odběrem vzorků z BAL nemá vliv na některé cytologické parametry – celkový počet buněk v 1 ml, jejich diferenciaci a procento infikovaných buněk (buněk, které obsahovaly fagocytované bakterie). Hodnota plochy pod křivkou (area under the curve, AUC) pro procentuální zastoupení infikovaných buněk byla při diagnostice VAP 0,90; tato hodnota se při kombinaci s dalšími cytologickými parametry již dále nezvyšovala. Podíl intracelulárních organismů se pohyboval v rozmezí 2–5 % a pro diagnostiku VAP byl vysoce specifický [12]. Linssenova studie prokázala, že výsledek tohoto vyšetření je spolehlivější, protože není – na rozdíl od bakteriologických testů – ovlivněn předchozím podáním antibiotik.

Aby nedocházelo k nadužívání antibiotik nebo k oddalování cílené léčby pacientů s VAP, je kromě klinického podezření nutné také jasné potvrzení diagnózy. V současné době však nejspíše není třeba všem pacientům provádět bronchoskopický odběr sekretu z dolních dýchacích cest. Neinvazivní postupy – endotracheální aspirace nebo odběry naslepo – zaručují nejen srovnatelný diagnostický přínos, ale i srovnatelnou mortalitu a potřebu antibiotik. Opatrnosti je však třeba u těch pacientů, kteří mohou být kolonizováni nebo infikováni potenciálně multirezistentními mikroorganismy. Pro stanovení správné diagnózy je užitečná výpovědní hodnota některých cytologických parametrů, například počtu intracelulárních organismů, přestože je mírně ovlivněna předchozím použitím antibiotik, v porovnání s ostatními mikrobiologickými vyšetřeními však jen zanedbatelně.

Prevence

Onemocněním, která se vyskytují tak často a která tak závažně ovlivňují mortalitu a morbiditu jako VAP, je výhodnější předcházet než je léčit. V minulých letech bylo provedeno mnoho studií, které hodnotily některé postupy používané v prevenci VAP. Tato preventivní opatření lze rozdělit na farmakologická a nefarmakologická. Významného pokroku v péči o dýchací cesty však bylo dosaženo především proto, že tato opatření jsou snadno proveditelná, účinná a ekonomicky nenáročná. V klinické intenzivní péči jsou velmi

oblíbené pasivní zvlhčovače (výměníky tepla a vlhka). Přesto však stále nepanuje shoda v tom, zda jsou v porovnání s aktivními zvlhčovači (vyhříványými zvlhčovači) v prevenci VAP účinnější, zda více zkracují délku hospitalizace a snižují mortalitu [13]. V metaanalýze publikované před několika měsíci bylo na toto téma porovnáváno 13 randomizovaných kontrolovaných studií, do kterých bylo zařazeno celkem 2 580 pacientů [14**]. Její autoři nenašli v četnosti výskytu VAP žádný statisticky významný rozdíl [(poměr šancí (odds ratio, OR): 0,85; 95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 0,62–1,16]. Rozdíl nebyl ani v mortalitě (OR: 0,98), v délce hospitalizace ani v době trvání umělé plicní ventilace a ve výskytu překážky v dýchacích cestách. Přestože tyto údaje jsou dnes již všeobecně známy, sami dáváme při zvlhčování dýchacích cest pacientů připojených k umělé plicní ventilaci přednost pasivním systémům (především z důvodů nízkých provozních nákladů, jednoduchého technického řešení a absence kondenzátu v dýchacím okruhu). Vyhřívání zvlhčovače by měly být používány především u pacientů s mohutnou sekrecí z dýchacích cest, u pacientů s masivní hemoptýzou nebo u těch, u kterých dochází častěji k atelektázám.

Byla rovněž provedena metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií, které porovnávaly systémy sloužící k odsávání sekretu z dýchacích cest pacientů na umělé ventilaci (otevřený systém oproti systému uzavřenému). Při používání obou těchto systémů byl výskyt VAP prakticky stejný (OR: 0,96; 95% CI: 0,72–1,28) [15*]. Podobně dopadlo i porovnání mortality a délky hospitalizace na JIP. Tyto údaje zcela odpovídají závěrům získaným rozbořením údajů z Cochranovy databáze [16]. Na vyhodnocení však stále čeká vliv používání těchto systémů na vitální kapacitu plic a na možné kolapsy (atelektázy) plic. V prevenci plicních atelektáz již některé dříve provedené studie prokázaly možné výhody uzavřeného systému [17]. Používání uzavřeného systému je také výhodné u pacientů, jejichž dýchací cesty jsou kolonizovány některými multirezistentními bakteriálními kmeny, například MRSA nebo *Mycobacterium tuberculosis*.

V patofyziologii VAP hraje významnou roli mikroaspirace infikovaného sekretu ze subglotického prostoru kolem těsnící manžety tracheální rourky. Tento sekret je bohatý na bakterie a jeho opakované pronikání do dýchacích cest může vést k pneumonii. Aby k těmto mikroaspiracím nedocházelo, byly vyvinuty odsávací systémy, jimiž lze průběžně nebo přerušovaně odsávat sekret ze subglotické oblasti [18]. Tyto systémy jsou účinné v prevenci časných VAP, avšak rozvoji VAP u pacientů na dlouhodobé ventilaci zabránit nedokážou [19]. Byly také vyvinuty nové materiály, které se používají při výrobě těsnících manžet tracheálních rourek. Jedním z nich je polyuretan. Manžeta vyrobená z tohoto materiálu je v porovnání s „klasickou“ polyvinylovou manžetou tenčí a měkčí, takže lépe brání průniku sekretu okolo manžety [20,21]. Velmi pěknou studii provedli Lorente a spol. [22**]. Porovnávali v ní účinnost tracheální rourky s těsnící manžetou vyrobenou z polyuretanu a se systémem odsává-

ní sekretu ze subglotické oblasti (Seal-Guard® Evac Endotracheal Tube, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irsko) s účinností „klasické“ tracheální rourky s těsnící manžetou vyrobenou z polyvinylu bez odsávání subglotického prostoru. Do této studie byli zařazeni pacienti s očekávanou délkou umělé plicní ventilace delší než 24 hodin. Do každé skupiny bylo randomizováno 140 pacientů. Diagnóza VAP byla stanovena na základě kvantitativních mikrobiologických kultur získaných endotracheální aspirací. K rozvoji VAP došlo u 31 (22,1 %) ze 140 pacientů intubovaných „klasickou“ tracheální rourkou a pouze u 11 (7,9 %) ze 140 pacientů s polyuretanovou těsnící manžetou a se systémem subglotického odsávání ($p = 0,001$). Coxova regresní analýza prokázala, že běžně používaná tracheální rourka představuje rizikový faktor rozvoje VAP vůbec [poměr rizik (hazard ratio, HR): 3,3; $p = 0,001$], pro časný rozvoj onemocnění (HR: 3,3; $p = 0,02$) i pro pozdní rozvoj VAP (HR: 3,5; $p = 0,01$). Tyto závěry však zasluhují ještě další pozornost – cena nových rourek by měla umožnit jejich použití u pacientů s vysokým rizikem. Stále není jasné, zda je výhodnější průběžné nebo přerušované odsávání subglotického prostoru [18,23]. Oba systémy se mohou ucpat nebo mohou nasát tracheální sliznici [24]. V každém případě se však zřejmě jedná o účinné preventivní opatření, které spojuje dva způsoby péče o dýchací cesty. K jednoznačnému potvrzení jeho účinnosti je však třeba provést ještě další studie.

Je známo, že rizikovými faktory rozvoje VAP jsou bakteriální kolonizace a usazování biofilmu na vnitřní straně tracheálních rourek [25]. Jedna z možností, jak tomu zabránit, spočívá v potažení klasické tracheální rourky stříbrem. Stříbro má širokospektrý antimikrobiální účinek prokázaný *in vitro*. Omezuje také adhezi bakterií k povrchu rourky a na zvířecím modelu bylo prokázáno, že brání tvorbě biofilmu. Kollef a spol. [26**] provedli multicentrickou prospektivní randomizovanou zaslepenou kontrolovanou studii, ve které chtěli zjistit, zda stříbrem potažená tracheální rourka sníží počet mikrobiologicky potvrzených případů VAP. Do studie zařadili celkem 2 003 pacientů s předpokládanou umělou plicní ventilací delší než 24 hodin. Z pacientů intubovaných rourkou potaženou stříbrem po dobu 24 hodin a déle se mikrobiologicky potvrzená VAP rozvinula u 4,8 % (37/766). U kontrolní skupiny jedinců intubovaných klasickou rourkou byla VAP diagnostikována u 7,5 % (56/743) ($p = 0,03$). Stříbrem potažená rourka snížila relativní riziko rozvoje VAP o 35,9 %, v absolutních počtech o 2,7 %. U pacientů intubovaných rourkou potaženou stříbrem docházelo k rozvoji VAP až při dlouhodobé ventilaci ($p = 0,005$). Mezi oběma skupinami pacientů však nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v délce intubace, v délce pobytu na JIP a v nemocnici, v úmrtnosti ani v četnosti a závažnosti nežádoucích účinků. Potahované pomůcky se používají v nejrozličnějších klinických situacích ke snížení nebezpečí vzniku infekce způsobené vlastní pomůckou. Účinnost této metody byla prokázána především u centrálních žilních katétrů [27]. Kollefova studie však měla některé nedostatky: a) u zařazených pacientů byl celkově nízký výskyt VAP; b) hodnotí-

cí lékaři nebyli zaslepeni; c) ve skupině pacientů intubovaných nepotahovanou rourkou byl statisticky významně vyšší počet pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. Znovu připomínáme, že i tento postup by měl být vyhrazen pro pacienty s vysokým rizikem rozvoje VAP. Výhody plynoucí z použití potahované rourky u pacientů na dlouhodobé ventilaci nebyly ještě prokázány.

V současné době se v některých léčebných postupech velmi často používá kombinace („balíček“) různých opatření. Z tohoto pohledu by měl „balíček“ sloužit k prevenci VAP obsahovat některé základní postupy omezující nebezpečí rozvoje tohoto onemocnění. Tento „balíček“ by měl zahrnovat (minimálně) polohu v polosedě, důslednou hygienu orofaryngu včetně jeho dezinfekce, kontrolu tlaku v těsníci manžetě tracheální rourky, osobní hygienu rukou, poučinnost personálu, dostatečný počet zdravotních sester pečujících o pacienty (poměr sestra/pacient), sledování mikrobiologické situace, cílenou racionální antibiotickou politiku, dodržování zásady vzájemného neměnění ventilátorů mezi pacienty a používání standardizovaných protokolů pro sedaci a odvykání od ventilátoru („weaning“). Tato opatření nejsou nákladná a ve většině případů na JIP jsou snadno proveditelná. Je třeba mít na paměti, že tato opatření nepřinesou okamžité zlepšení. Programům sloužícím účinné prevenci je třeba věnovat trvalé úsilí, v důsledku čehož by i přes počáteční zvýšení nákladů mělo dojít ke zlepšení kvality ošetrovatelské péče a následně i ke snížení nákladů.

Léčba

Úspěšné zvládnutí VAP vyžaduje správnou diagnostiku a účinnou léčbu. Nejdůležitější diagnostické a léčebné kroky jsou tyto:

- na základě klinických příznaků vyslovit podezření na VAP;
- před nasazením antibiotik odebrat sekret z dolních dýchacích cest na mikrobiologické vyšetření;
- neodkládat odběr vzorků a zahájit včasnou léčbu antibiotiky;
- k odběru sekretu použít bronchoskop nebo neinvazivní postup;
- k odlišení kolonizace a infekce použít kvantitativní nebo semikvantitativní mikrobiologické kultury;
- k diagnostice a sledování průběhu onemocnění mohou pomoci i koncentrace biomarkerů (C-reaktivního proteinu a prokalcitoninu);
- zahájit včasnou cílenou empirickou léčbu antibiotiky;
- uplatnit deeskalační léčebný postup;
- antibiotika podávat jen po nezbytně nutnou dobu (u většiny nemocných);
- zvážit léčbu jen jedním antibiotikem – monoterapií.

Jednou z nejdůležitějších podmínek úspěšné léčby VAP je zahájení včasné cílené empirické léčby antibiotiky. Tento přístup významným způsobem snižuje mortalitu i četnost komplikací [28,29]. V tomto smyslu provedli Kutí a spol.

[30*] metaanalýzu studií zabývajících se VAP, v níž použili surové i již zpracované údaje. Zjistili, že nesprávná léčba vede ke statisticky významně vyšší pravděpodobnosti úmrtí (OR: 2,34; $p = 0,0001$; resp. OR: 3,03; $p = 0,0292$). Tato metaanalýza tak pouze znovu potvrdila zásadní význam včasné cílené empirické léčby antibiotiky. Kultivace kmenů *P. aeruginosa* nebo multirezistentních mikroorganismů však v porovnání s pacienty, u nichž tyto bakteriální kmeny nebyly kultivovány, snižuje pravděpodobnost, že bude pacient správně léčen [31].

V praxi to znamená, že při zahájení včasné empirické léčby je třeba sáhnout po širokospektrých antibiotikách nebo po jejich kombinacích. Časně provedené mikrobiologické vyšetření s nálezem určitého patogenu může odhalit přítomnost multirezistentních kmenů, a tak pomoci léčbu antibiotiky přesně zacílit. Je však třeba mít na paměti, že pravděpodobnost kultivace totožných bakterií před podezřením a při podezření na VAP kolísá mezi 55 % a 71 %. Proto ani empirická léčba neznamena 100% pokrytí [32,33*]. Tento postup tedy může v některých případech vést k nadužívání antibiotik a k rozvoji rezistence na tato antibiotika.

Deeskalační léčba byla zavedena proto, aby se omezil počet používaných antibiotik, aniž by se zhoršily léčebné výsledky. Využívá se při ní menší počet látek s určitým spektrem účinku, které se podávají po kratší dobu a mohou se na základě výsledků kultivačních vyšetření i předčasně vysadit. Joffe a spol. [34**] provedli studii, která měla vyhodnotit bezpečnost cíleně podávaných antibiotik pacientům s VAP (deeskalační léčebný postup). Provedli druhotný rozbor výsledků multicentrické studie, do které bylo zařazeno 740 pacientů s podezřením na VAP. Tito pacienti byli k odběru sekretu z dýchacích cest randomizováni buď k bronchoskopickému odběru, nebo k neinvazivnímu odběru endotracheální aspirací. Všem pacientům byla empiricky nasazena širokospektrá antibiotika. Pacienti byli rozděleni do skupin podle toho, zda empiricky podávaná antibiotika byla nebo nebyla účinná na vykultivované mikroorganismy. U pacientů, u nichž byl výsledek kultivace pozitivní ($n = 412$), byly základní demografické údaje, klinické projevy onemocnění, známky multiorganové dysfunkce a mortalita podobné jako u pacientů s cílenou léčbou antibiotiky ($n = 320$) i u pacientů s necílenou léčbou antibiotiky ($n = 92$). Pacienti, kterým byla podávána cílená léčba, vykazovali delší dobu přežití a širokospektrá antibiotika jim byla vysazena dříve (14,5 oproti 13,2; $p = 0,04$). U pacientů, u nichž byl výsledek kultivace negativní ($n = 327$), a u těch, kterým byla podávána cílená léčba, byly podobné demografické údaje, méně často prokázaná diagnóza VAP (63,0 % oproti 76,3 %; $p = 0,02$), méně závažný klinický vývoj infekce a méně závažné projevy organové dysfunkce v porovnání s pacienty, jimž byla podávána léčba necílená. Pacienti ve skupině s cílenou léčbou vykázali v porovnání s pacienty s necílenou léčbou delší dobu přežití, častěji vysazená širokospektrá antibiotika, méně projevů organové dysfunkce, méně dnů umělé plicní ventilace, ale podobnou úmrtnost. Deeskalační léčebný postup by tedy měl být definován také pro pacienty s negativním výsled-

kem kultivace a pro ty, kteří trpí infekcí vyvolanou gramnegativními bakteriemi, jako je *P. aeruginosa*. Další možností, jak deeskalovat léčbu, je zkrátit dobu podávání antibiotik; u většiny pacientů postačuje osm dní léčby [35].

Na druhou stranu dnes již máme důkazy o tom, že deeskalací léčba je účinnější, pokud se místo endotracheální aspirace provede BAL. Giantsou a spol. [36] tuto možnost zkoumali u 143 pacientů, kterým byla naplánována deeskalací léčba a provedena buď BAL, nebo endotracheální aspirace. Zjistili, že z 81 pacientů, u nichž byla provedena endotracheální aspirace, byla deeskalací léčba účinná u 17, zatímco ze 62 pacientů po provedení BAL byla účinná u 41.

Doporučené postupy (guidelines) vydávané odbornými společnostmi tradičně navrhovaly zahájit empirickou léčbu zaměřenou proti potenciálně multirezistentním kmenům gramnegativních bakterií (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* apod.). Jedna metaanalýza však nenalezla žádnou výhodu plynoucí z kombinované léčby pacientů s bakteriemi. Tato metaanalýza však vycházela ze studií používajících starší antibiotika a nedostatečně vysoké dávky aminoglykosidů (podávání dvakrát denně oproti jednou denně) a porovnávání v každé větvi dvě různá betalaktamová antibiotika [37]. Ve Španělsku byla provedena multicentrická studie, která u 183 pacientů s VAP s prokázanou infekcí *P. aeruginosa* hodnotila, zda je možné podáním jednoho antibiotika dosáhnout stejných léčebných výsledků jako podáním kombinace antibiotik [38*]. U 67 pacientů byla empiricky zahájena monoterapie, která se však ukázala jako nesprávná (56,7 % oproti 90,5 %; $p = 0,001$). Při již známém vyvolávajícím agens nebyl mezi monoterapií a kombinovanou léčbou rozdíl v mortalitě, v délce hospitalizace ani ve vzniku rezistence nebo recidivy infekce. Coxova regresní analýza proporcionálních rizik korigovaná na závažnost onemocnění však neprokázala, že by léčba jedním antibiotikem (monoterapie) byla spojena s vyšší mortalitou než léčba kombinací antibiotik (korigovaný HR: 1). Cílem studie skupiny Canadian Critical Care Trials Group [39**] bylo porovnání monoterapie širokospektrými antibiotiky s kombinovanou léčbou ve vztahu k podezření na pozdní rozvoj VAP. Ze studie však byli vyloučeni pacienti s prokázanou kolonizací nebo s infekcí kmeny *Pseudomonas* a s methicilin-rezistentním *S. aureus*. Jako úvodní nezaslepená léčba byla jedné skupině pacientů podávána kombinace meropenemu (1g po 8 hodinách) a ciprofloxacinu (400 mg po 12 hodinách) a druhé skupině pouze meropenemem. Mezi oběma skupinami pacientů nebyl zjištěn rozdíl v 28denní mortalitě (relativní riziko: 1,05; $p = 0,74$). U obou skupin byla podobná i délka pobytu na JIP, celková délka hospitalizace, klinická i mikrobiologická odpověď na léčbu, vznik rezistence na antibiotika, kultivace *Clostridium difficile* ze stolice i kolonizace plísňemi. V podskupině pacientů infikovaných kmeny *Pseudomonas*, kmeny *Acinetobacter* a multirezistentními gramnegativními tyčkami ($n = 56$) však byla u kombinované léčby zjištěna vyšší účinnost (84,2 % oproti 18,8 %; $p < 0,001$) a vyšší míra mikrobiologické eradikace patogenu (64,1 % oproti 29,4 %; $p = 0,05$). Celkové výsledky léčby však byly u obou

skupin stejné. Vzhledem k tomu, že stále nejsou k dispozici jednoznačné údaje, autoři tohoto článku prozatím doporučují zahájit empirickou léčbu kombinací antibiotik zaměřenou na multirezistentní organismy, především na *P. aeruginosa*. Po pěti dnech kombinované léčby je již možno začít podávat jen jedno antibiotikum.

Závěr

U pacientů přijatých na JIP představuje VAP závažný problém. Její výskyt je stále velmi znepokojivý. Zatím nemáme k dispozici žádný „zlatý standard“. Na základě nejnovějších poznatků lze pro diagnostiku VAT odebrat sekret z dolních dýchacích cest invazivně i neinvazivně. Naslepo odebraný vzorek (např. mini-BAL) může ve skutečnosti mít pro správnou diagnózu stejnou hodnotu jako materiál odebraný bronchoskopicky. Odběr vzorků však musí být proveden co nejdříve po zahájení empirické léčby antibiotiky. Z odebraného sekretu z dolních dýchacích cest se doporučuje provádět kvantitativní mikrobiologické vyšetření. V kvantitativních kulturách je totiž možno – na rozdíl od kultur kvalitativních – lépe odlišit kolonizaci od infekce. V současné klinické praxi se hlavní důraz klade na prevenci VAP. V poslední době byla hodnocena řada různých opatření. Podle našeho názoru je nutno na každé JIP v prevenci VAP používat vlastní „balíček“ opatření vycházející z nejnovějších informací. Účinnost těchto opatření musí být dokumentována. Zásadní úlohu však hraje epidemiologický dozor. Doporučujeme zahájit včasnou empirickou léčbu antibiotiky již při podezření na VAP. Mortalita spojená s VAP je přímo úměrná účinnosti léčby. Z tohoto důvodu se musíme ze všech sil snažit udržet mikrobiologickou situaci na oddělení pod kontrolou. Vhodnou metodou k omezení počtu používaných antibiotik, která nesnižuje bezpečnost léčby pro pacienty, je deeskalací terapie. Protože stále nejsou k dispozici jednoznačné údaje, doporučujeme zahájit léčbu kombinací antibiotik zaměřenou na potenciálně multirezistentní organismy, především na *P. aeruginosa*.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, *et al.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995;274:639–644.
2. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, *et al.* The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1249–1256.
3. Girou E, Stephan F, Novara A, *et al.* Risk factors and outcome of nosocomial infections: results of a matched case-control study of ICU patients. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1151–1158.
4. Fábregas N, Ewig S, Torres A, *et al.* Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax 1999;54:867–873.
5. Heyland D, Ewig S, Torres A. Pro/con clinical debate: the use of a protected specimen brush in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. Crit Care 2002;6:117–120.

6. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006;355:2619–2630.
7. Jackson SR, Ernst NE, Mueller EW, Butler KL. Utility of bilateral bronchoalveolar lavage for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2008;195:159–163.
 - Studie posuzuje úlohu oboustranné BAL. Je zajímavé, že odběr vzorku sekretu pouze z jedné plicce vedl u 25 % pacientů s VAP k nasazení nesprávných antibiotik nebo k nevhodně přerušené léčbě antibiotiky.
8. Mentec H, May-Michelangeli L, Rabbat A, *et al.* Blind and bronchoscopic sampling methods in suspected ventilator-associated pneumonia. A multicenter prospective study. *Intensive Care Med* 2004;30:1319–1326.
9. Leo A, Galindo-Galindo J, Folch E, *et al.* Comparison of bronchoscopic bronchoalveolar lavage vs blind lavage with a modified nasogastric tube in the etiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Med Intensiva* 2008;32:115–120.
 - Studie potvrdila, že pro diagnostiku VAP je vhodné provést plicní laváž naslepo, bez použití bronchoskopu.
10. Flanagan PG, Findlay GP, Magee JT, *et al.* The diagnosis of ventilator-associated pneumonia using nonbronchoscopic, nondirected lung lavages. *Intensive Care Med* 2000;26:20–30.
11. Linssen CF, Jacobs JA, Schouten JS, *et al.* Influence of antibiotic therapy on the cytological diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008;34:865–872.
 - Studie ozřejmila přínos stanovení počtu procentuálního zastoupení infikovaných buněk v diagnostice VAP. Toto vyšetření není ovlivněno předchozím nasazením antibiotik.
12. Timsit JF, Cheval C, Gachot B, *et al.* Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:640–647.
13. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, *et al.* Ventilator-associated pneumonia using a heated humidifier or a heat and moisture exchanger: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2006;10:R116.
14. Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P, Falagas ME. Impact of passive humidification on clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2007;35:2843–2851.
 - Metaanalýza nenašla při používání aktivních a pasivních zvlhčovačů významný rozdíl ve výskytu VAP, v mortalitě, v délce pobytu na JIP ani v trvání umělé plicní ventilace či epizod obstrukce dýchacích cest.
15. Siempos II, Vardakas KZ, Falagas ME. Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth* 2008;100:299–306.
 - Uzavřený odsávací systém snížil výskyt VAP v porovnání se systémem otevřeným.
16. Subirana M, Solà I, Benito S. Closed tracheal suction systems versus open tracheal suction systems for mechanically ventilated adult patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004581.
17. Lindgren S. Regional lung derecruitment after endotracheal suction during volume- or pressure-controlled ventilation: a study using electric impedance tomography. *Intensive Care Med* 2007;33:172–180.
18. Vallés J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, *et al.* Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995;122:179–186.
19. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, *et al.* Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2005;118:11–18.
20. Dullenkopf A, Gerber A, Weiss M. Fluid leakage past tracheal tube cuffs: evaluation of the new Microcuff endotracheal tube. *Intensive Care Med* 2003;29:1849–1853.
21. Poelaert J, Depuydt P, De Wolf A, *et al.* Polyurethane cuffed endotracheal tubes to prevent early postoperative pneumonia after cardiac surgery: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:771–776.
22. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, *et al.* Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1079–1083.
 - První studie hodnotící účinnost tracheální rourky s polyuretanovou těsnicí manžetou s možností odsávání sekretu ze subglottické oblasti. V pokusné větvi došlo ke snížení výskytu VAP.
23. Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, Vandenbroucke-Grauls C. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2002;121:858–862.
24. Dragoumanis CK, Vretzakis GI, Papaioannou VE, *et al.* Investigating the failure to aspirate subglottic secretions with the Evac endotracheal tube. *Anesth Analg* 2007;105:1083–1085.
25. Inglis TJ, Lim TM, Ng ML, *et al.* Structural features of tracheal tube biofilm formed during prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995;108:1049–1052.
26. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, NASCENT Investigation Group. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 2008;300:805–813.
 - První multicentrická studie hodnotící novou potahovanou tracheální rourku. Při intubaci rourkou potaženou stříbrem se výskyt VAP statisticky významně snížil.
27. Raad I, Darouiche R, Hachem R, *et al.* The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin. *J Infect Dis* 1996;173:418–424.
28. Iregui M, Ward S, Sherman G, *et al.* Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262–268.
29. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *ICU-Acquired Pneumonia Study Group*. *Intensive Care Med* 1996;22:387–394.
30. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *Crit Care* 2008;23:91–100.
 - Článek znovu zdůrazňuje význam správně cílené léčby antibiotiky pro mortalitu.
31. Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, *et al.* Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care* 2008;23:18–26.
32. Sanders KM, Adhikari NK, Friedrich JO, *et al.* Previous cultures are not clinically useful for guiding empiric antibiotics in suspected ventilator-associated pneumonia: secondary analysis from a randomized trial. *J Crit Care* 2008;23:58–63.
33. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, *et al.* Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008;34:675–682.
 - Systematický rozbor mikrobiologické situace může odhalit multirezistentní kmeny odpovědné za vznik VAP a napomoci zahájení včasné účinné léčby antibiotiky.
34. Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, *et al.* The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2008;23:82–90.
 - Druhotná analýza výsledků multicentrické studie prokázala, že při správné cílené léčbě antibiotiky pacienti přežívají déle a je možné dříve vysadit širokospektrá antibiotika.
35. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, *et al.* Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588–2598.
36. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E, *et al.* De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007;33:1533–1540.
37. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:519–527.
38. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, *et al.* Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007;35:1888–1895.
 - Retrospektivní studie prokázala, že kombinovaná léčba antibiotiky nepřináší v terapii infekcí vyvolaných kmenem *P. aeruginosa* lepší výsledky. Při monoterapii byla častěji zvolena nesprávná antibiotika.
39. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, *et al.* Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:737–744.
 - Autoři této studie nenašli mezi skupinami pacientů léčených kombinací antibiotik a monoterapií rozdíl v 28denní mortalitě. Zjistili však významný rozdíl v podskupině pacientů infikovaných multirezistentními kmeny gramnegativních bakterií.

Akutní cor pulmonale

François Jardin a Antoine Vieillard-Baron

Jednotka intenzivní péče, Univerzitní nemocnice Ambroise Paré, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Boulogne, Francie

Adresa pro korespondenci: François Jardin, MD, Service de Réanimation Médicale, Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne Cedex, France
E-mail: francois.jardin@apr.ap-hop-paris.fr

Acute cor pulmonale

Curr Opin Crit Care 2009;15:67–70

© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Akutní cor pulmonale je formou akutního pravostranného srdečního selhání. Je způsobeno náhlým zvýšením cévní rezistence v plicním řečišti. Diagnostika tohoto onemocnění je v současnosti díky echokardiografii u lůžka pacienta již velmi snadná.

Nové poznatky

Akutní cor pulmonale se v klinické praxi nejčastěji vyskytuje jako komplikace masivní plicní embolie nebo syndromu akutní dechové tísně. Pro syndrom akutní dechové tísně je charakteristické zhoršení stavu při umělé plicní ventilaci.

Souhrn

Léčba akutního cor pulmonale je obecně založena na rychlém snížení plicní cévní rezistence. Konkrétní postup závisí na vyvolávající příčině.

Klíčová slova

akutní cor pulmonale, echokardiografie u lůžka, masivní plicní embolie, pravostranné srdeční selhání, syndrom akutní dechové tísně

Úvod

Akutní cor pulmonale je formou akutního pravostranného srdečního selhání. Je způsobeno náhlým zvýšením cévní rezistence v plicním řečišti. Toto zvýšení může být buď absolutní [významné zvýšení plicní cévní rezistence (pulmonary vascular resistance, PVR) se zachovanou kontraktilitou pravé komory (PK)], nebo relativní (méně významné zvýšení PVR, které však vede ke zhoršení kontraktility PK).

V klinické praxi se akutní cor pulmonale vyskytuje převážně jako komplikace masivní plicní embolie [1] nebo syndromu akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS) [2]. U pacientů s významně sníženou kontraktilitou PK při ischemické chorobě srdeční nebo při těžké sepsi může být akutní cor pulmonale vyvoláno také umělou plicní ventilací [3].

Diagnostika

Diagnózu akutního cor pulmonale lze rychle stanovit echokardiografickým vyšetřením provedeným u lůžka pacienta [4]. Echokardiografický obraz akutního cor pulmonale byl autory tohoto přehledového článku popsán již dříve [5]. U tohoto onemocnění bývá zvětšena PK. Zvětšení PK se určí na základě výpočtu poměru plochy PK a levé komory (LK) na konci diastoly změřené v dlouhé ose. Normální hodnota tohoto poměru je do 0,6; poměr mezi 0,6 a 1,0 představuje mírně zvětšenou PK a poměr větší než 1,0 svědčí již pro významně dilatovanou PK. Dotížení (afterload) PK, které je za její zvětšení odpovědné, se echokardiograficky sta-

noví zobrazením mezikomorové přepážky (interventricular septum, IVS) v krátké ose [6]. Dotížení PK totiž ovlivňuje její tvar a pohyblivost. Na konci systoly a na začátku diastoly lze pozorovat charakteristické zploštění PK, které je způsobeno prodloužením její kontrakce. Způsobuje-li dotížení PK v systole její přetížení v diastole, může být toto zploštění patrné i v průběhu celé diastoly.

Akutní cor pulmonale u masivní plicní embolie

Jako užitečná diagnostická metoda při podezření na plicní embolii byl již před 10 lety uznáván echokardiografický průkaz akutního cor pulmonale [7]. S nástupem moderních a bezpečných zobrazovacích metod (angiografie) však ztratil echokardiografický průkaz svůj praktický význam, protože angiografie dokáže zobrazit plicní cirkulaci i u kritických stavů.

Prokázali jsme, že u pacientů bez předchozího onemocnění srdce či plic patří echokardiograficky doložené akutní cor pulmonale mezi časté komplikace masivní plicní embolie [1]. V průběhu 10leté prospektivní studie jsme echokardiograficky vyšetřili 170 pacientů s prokázanou masivní plicní embolií. Zjistili jsme, že v 61 % případů došlo k rozvoji akutního cor pulmonale. Tato komplikace byla – v porovnání s plicní embolií menšího rozsahu, která nezpůsobila dysfunkci PK – spojena s poměrně vysokou mortalitou (23 %), která však byla přímo úměrná tomu, jak dysfunkce PK ovlivnila systémovou cirkulaci. Pokud nevedlo akutní cor pulmonale k oběhovému selhání nebo pokud bylo

toto selhání kompenzováno podáním vazopresorů, klesla úmrtnost přibližně na 3 %. Pokud ale mělo akutní cor pulmonale za následek nestabilitu oběhu s rozvojem metabolické acidózy, byla mortalita výrazně vyšší (53 %). Z těchto zjištění vyplývá, že trombolytickou léčbu je vhodné zahájit v těch případech, kdy akutní cor pulmonale vede k rozvoji šokového stavu provázeného metabolickou acidózou, a nikoli při „prostém“ oběhovém selhání řešitelném podporou vazopresory.

Pravá komora u syndromu akutní dechové tísně

U pacientů s ARDS bývá častá plicní arteriální hypertenze (PAH). Rozvoj PAH při ARDS byl zpočátku přisuzován základnímu onemocnění [8], které způsobuje difúzní uzávěry kapilárního řečiště v postižených oblastech plic [9]. Dilatace PK byla také dlouho považována za viditelný příznak PAH [10]. Moderní postupy umělé plicní ventilace, zaměřené především na omezení distenze alveolů (alveolar stretch) [10], vedly k výraznému snížení závažnosti PAH a tím i jejího vlivu na PK [2]. Je zřejmé, že i samotná umělá plicní ventilace představuje významný faktor ovlivňující plicní cirkulaci tím, že rozepjaté alveoly stlačují plicní kapiláry i v nepostižených oblastech plic. Vysoká mortalita by tak mohla být způsobena kombinací poškození kapilárního řečiště při základním onemocnění a umělou plicní ventilací bez ochranného omezení inspiračních tlaků. K zásadnímu zlepšení prognózy proto došlo především změnou strategie umělé plicní ventilace [12].

I přes významný pokrok v postupech umělé plicní ventilace, kterého bylo v průběhu uplynulých 15 let dosaženo, stále zůstávají dva potenciální faktory, které u pacientů s umělou plicní ventilací přispívají k rozvoji PAH a ke zvýšenému dotížení PK: konstriktce plicních tepen a distenze alveolů.

Vazokonstrikce plicních tepen

Hlavní příčinou vazokonstrikce plicních tepen u pacientů s ARDS na umělé plicní ventilaci je hyperkapnie. Vazokonstrikční účinek náhle vzniklé hyperkapnie na plicní cirkulaci byl prokázán u zdravých dobrovolníků, kteří vdechovali omezené množství vzduchu [13]. Bylo prokázáno, že po kardiokirurgických výkonech způsobuje hyperkapnie v důsledku zvýšení PVR přetížení PK [14].

Účinná strategie umělé plicní ventilace u pacientů s ARDS založená na snížené distenzi alveolů a tím i na malých dechových objemech však ve svých důsledcích samozřejmě hyperkapnii vyvolává [15]. S ohledem na její vazokonstrikční účinky na plicní cévní řečiště by však měla být co nejmenší. Pouhé zvýšení dechové frekvence ale k obnově dostatečné alveolární ventilace samo nestačí, protože zvyšuje především ventilaci mrtvého prostoru [16]. K udržení hyperkapnie v přijatelných mezích může naopak pomoci zmenšení mrtvého prostoru dýchacího přístroje [17].

Distenze alveolů

Vzhledem k anatomické blízkosti distálních dýchacích cest a plicního kapilárního řečiště dochází při rozpínání alveolů ke zmenšení průměru plicních kapilár a k jejich prodloužení, čímž dochází ke zvýšení odporu protékající krve (zvýšené cévní rezistenci).

U pacientů s ARDS na umělé ventilaci dochází k distenzi alveolů především v nepoškozených a ještě provzdušněných oblastech plic. Tlak v těchto alveolech lze změřit během dechového cyklu v okamžiku mezi nádechem a výdechem (no-flow period). Vyšší tlak a tím i větší distenze na konci nádechu se označuje jako tlak platů.

Ke zvýšení tlaku platů dochází především při nadměrném dechovém objemu a při nedostatečném uvolnění vzduchu z alveolů (tzv. uvěznění vzduchu – gas trapping).

Gattinoni a Pesenti [18] přirovnali plíci pacienta s ARDS k plíci dítěte, protože nepoškozená plocha plic, na které dochází k výměně plynů, je u dítěte výrazně menší. Mezi jednotlivými pacienty jsou však ve velikosti těchto „dětských plic“ značné rozdíly. Stanovení funkční plochy plic, na níž probíhá výměna plynů, je na základě tělesné hmotnosti pacienta velmi nepřesné. Přestože u zdravého jedince velikost plic souvisí s tělesnou hmotností, u pacienta s ARDS je plocha jeho „dětských plic“ dána především rozsahem poškozených oblastí plic, které však odvodit od tělesné hmotnosti nelze. Logickým postupem u umělé plicní ventilace, při kterém chceme zabránit nadměrné a opakované distenzi alveolů, je přizpůsobení dechového objemu „dětské plíci“. V klinické praxi to znamená nepřesahovat tlak platů 26 cm H₂O [19,20].

K nedostatečnému uvolňování vzduchu z alveolů (gas trapping) u ARDS, někdy také označovanému termínem „recruitment“, dochází použitím pozitivního tlaku na konci výdechu (positive end-expiratory pressure, PEEP) [21] nebo při vysoké dechové frekvenci, která zkracuje výdech [22].

Positivní tlak na konci výdechu slouží u ARDS k obnově dostatečné funkční reziduální kapacity plic [23]. Tento „gas trapping“ může být prospěšný, protože ve špatně provzdušněných oblastech plic výrazně zlepšuje výměnu plynů. Každý „prospěšný gas trapping“ je však vždy doprovázen i „škodlivým gas trappingem“, ke kterému dochází v nepoškozených oblastech plic. Tento „škodlivý gas trapping“ je již dlouhou dobu považován za hlavní faktor zvyšující dotížení PK [24].

Pokud bereme v úvahu funkční plochu alveolů, můžeme přirovnat plíce pacienta s ARDS k plícím dítěte [18]. Pokud ale posuzujeme dolní dýchací cesty (bronchiální strom), nelze je takto porovnávat, protože plíce pacienta s ARDS mají ve skutečnosti bronchiální strom dospělého. K úplnému výdechu je proto zapotřebí dostatečně dlouhá doba. Vysoká dechová frekvence, která tuto dobu zkracuje, způsobuje „gas trapping“ [22]. V klinické praxi se „gas trapping“ u pacienta s ARDS, který je ventilován s nedostatečně dlouhým výdechem, projeví vznikem intrinsického (vnitřního) PEEP (PEEPi, auto-PEEP) [25]. Nebezpečí rozvoje jevu označo-

vaného jako „gas trapping“ u pacienta s ARDS na umělé ventilaci vzniká při dechové frekvenci vyšší než 20 dechů za minutu [22].

Léčba akutního cor pulmonale u syndromu akutní dechové tísně

Je-li u pacienta s ARDS echokardiograficky zjištěno akutní cor pulmonale, je nesmírně důležité nastavit parametry umělé plicní ventilace tak, aby nedocházelo k nadměrnému rozpinání alveolů. Tlak platů by tedy neměl být vyšší než 26 cm H₂O, hodnota PEEP by neměla přesáhnout 8 cm H₂O a dechová frekvence by neměla způsobovat vznik auto-PEEP.

Pokud i při této protektivní umělé plicní ventilaci [9] příznaky akutního cor pulmonale stále přetrvávají, zbývá jediná možnost, jak distenzi alveolů a tím i dotížení PK snížit – ventilace v pronační poloze (na bříše). Tím dojde k „recruitmentu“ funkčních alveolů a k mírnému, ale významnému snížení tlaku v alveolech a k poklesu hyperkapnie [26]. Ventilace v pronační poloze tak může snížit i dotížení PK [27**].

Závěr

Akutní cor pulmonale je formou akutního pravostranného srdečního selhání, které je způsobeno náhlým zvýšením odporu v plicním cévním řečišti. Je snadno diagnostikovatelné echokardiografickým vyšetřením u lůžka pacienta. Akutní cor pulmonale zpravidla vzniká jako komplikace masivní plicní embolie či ARDS. Praktický přínos diagnostiky akutního cor pulmonale u masivní plicní embolie je malý, protože neovlivňuje léčebný postup. U pacienta s ARDS je však naprosto zásadní, protože zjištění akutního cor pulmonale by mělo vést k zásadní úpravě ventilačního režimu.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, *et al.* Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implication and recovery rate. *Intensive Care Med* 2001;27:1481–1486.
2. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, *et al.* Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ven-

tilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med* 2001;29:1551–1555.

3. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. *Intensive Care Med* 2003;29:1426–1434.
4. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Jardin F. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1310–1319.
5. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;111:209–217.
6. Jardin F, Dubourg O, Guéret P, *et al.* Quantitative two-dimensional echocardiography in massive pulmonary embolism: emphasis on ventricular interdependence and leftward septal displacement. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1201–1206.
7. Jardin F, Lacombe P, Dubourg O, *et al.* Quantitative two-dimensional echocardiography during acute pulmonary embolism. *Presse Med* 1991;20:2085–2089.
8. Zapol W, Snider M. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1977;296:476–480.
9. Zapol W, Jones R. Vascular component of ARDS: clinical pulmonary hemodynamics and morphology. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:471–474.
10. Jardin F, Guéret P, Dubourg O, *et al.* Two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular size and contractility in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1985;13:952–956.
11. Page B, Vieillard-Baron A, Beauchet A, *et al.* Low stretch ventilation strategy in acute respiratory distress syndrome: eight years of clinical experience in a single center. *Crit Care Med* 2003;31:765–769.
12. Jardin F, Fellahi JL, Beauchet A, *et al.* Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on. *Intensive Care Med* 1999;25:936–941.
13. Balanos G, Talbot N, Dorrington K, Robbins P. Human pulmonary vascular response to 4 h of hypercapnia and hypocapnia measured during Doppler echocardiography. *J Appl Physiol* 2003;94:1543–1551.
14. Viitanen A, Salmenranta M, Heinonen J. Right ventricular response to hypercarbia after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990;73:393–400.
15. Hickling K, Henderson S, Jackson R. Low mortality associated with low volume/pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372–377.
16. Vieillard-Baron A, Prin S, Augarde R, *et al.* Increasing respiratory rate to improve CO₂ clearance during mechanical ventilation is not a panacea in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002;30:1407–1412.
17. Prin S, Chergui K, Augarde R, *et al.* Ability and safety of a heated humidifier to control hypercapnic acidosis in severe ARDS. *Intensive Care Med* 2002;28:1756–1760.
18. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med* 2005;31:776–784.
19. Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med* 2007;33:444–447.
 - Udáje z naší databáze dokázaly, že tlak platů vyšší než 26 cm H₂O je škodlivý.
20. Terragni P, Rosbosh G, Tealdi A, *et al.* Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:160–166.
21. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, *et al.* Early pattern of static pressure-volume loops in ARDS and their relations with PEEP-induced recruitment. *Intensive Care Med* 2003;29:1929–1935.
22. Vieillard-Baron A, Jardin F. The issue of dynamic hyperinflation in acute respiratory distress syndrome patients. *Eur Respir J* 2003;22 (Suppl 42):43s–47s.
23. Suter P, Fairley B, Isenberg M. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 1975;292:284–289.
24. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, *et al.* Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1981;304:387–392.
25. Pepe P, Marini J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:166–170.
26. Vieillard-Baron A, Rabiller A, Chergui K, *et al.* Prone position improves mechanics and alveolar ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2005;31:220–226.
27. Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, *et al.* Prone positioning unloads the right ventricle in severe acute respiratory distress syndrome. *Chest* 2007;132:1440–1446.
 - Studie prokázala účinnost pronační polohy, která snižuje hyperkapnii a tlak v dýchacích cestách a tím i dotížení pravé komory.