

svalové blokády. Vysoká biologická aktivita i potenciálně extrémně závažné důsledky aplikace relaxancií kontrastují s malým počtem anesteziologů, kteří **rutinně** u relaxovaných pacientů používají neurostimulaci a objektivní přístrojové monitorování svalové relaxace. Příčiny tohoto stavu jsou různé: ekonomické, provozní, technické a bohužel nezřídka i odborné. I když dnes existuje uznávaná metoda s digitálním vyhodnocením hloubky blokády, není této problematice věnována pozornost, kterou si – především při detekci PORC – zaslouží.

V současnosti je **neostigmin** jedinou látkou, která je na českých anesteziologických pracovištích k dispozici pro farmakologickou **dekurarizaci**. Jeho nežádoucí vedlejší účinky, časté poddávkování i nemožnost zvrátit hlubokou blokádu však omezují jeho přínos i použitelnost.

Jaký je tedy současný stav v ČR na poli nervosvalové blokády? Přeshlapování na místě nebo pokrok?

Zdá se, že zásadním přelomem v nazírání na svalovou relaxaci bude uvedení sugammadexu na náš trh a rozšíření monitorování při anestezii i o objektivní stanovení hloubky nervosvalové blokády [1, 2]. Teprve čas (a především ekonomické souvislosti) ukáží, zda budou tyto naděje na českých anesteziologických pracovištích naplněny.

Literatura

1. Doporučené postupy ČSARIM: Zásady bezpečného a účelného použití svalových relaxancií v anesteziologii. *Anest. intenziv. Med.*, 2009, 20, č. 3, s. 131.
2. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery. 4th Edition, 2007, www.aagbi.org/publications.

*Doc. MUDr. Milan Adamus, Ph.D., FN Olomouc
MUDr. Ivan Herold, CSc.
ARO Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a. s.*

Kontrola glykémie v intenzivní péči – ne jestli, ale jak

Kontrola glykémie je již několik let jedno z nejdiskutovanějších témat současné intenzivní medicíny a jistě jím zůstane i nadále. Stále totiž mezi intenzivisty nepanuje shoda v názoru na celkovou závažnost stresové hyperglykémie, a to přestože etiologie a mechanismy vzniku hyperglykémie v kritických stavech jsou dnes již dobře známy a poměrně dobře jsou probádány i její negativní vlivy na organismus jako celek i na jednotlivé orgány a tkáně [1].

I těžká hyperglykémie v akutním stavu byla dlouho brána za evolučně protektivní reakci organismu důležitou pro přežití. V kritickém stavu byl celkově zvýšený metabolický obrát glukózy se supranormální nabídkou lehce dostupné energie ve formě glukózy dlouho považován za výhodný, a proto perzistující hyperglykémie byla pro podporu utilizace glukózy buňkami v non-inzulin dependentních tkáních považována za prospěšnou. Ve světle současných poznatků se ale hyperglykémie spíše jeví jako zatěžující až poškozující faktor. Nepříznivý efekt hyperglykémie jde jednak na vrub přímého toxického vlivu glukózy, a jednak cestou zvýšeného intracelulárního oxidativního stresu díky vyšší produkci mitochondriálních peroxidů [2–4]. Dnes je proto tento stav inzulinové rezistence, glukózové intolerance a hyperglykémie nazýván „stresový diabetes“ nebo „diabetes z poškození“ [5].

Průlomová Leuvenská studie [6], která přivedla hyperglykémii u kriticky nemocných pacientů do centra zájmu, byla publikována již skoro před osmi lety. Jako první na dostatečně velké populaci pacientů ukázala, že těsnou kontrolou glykémie (TGC), tj. udržováním striktní normoglykémie 4,4–6,1 mmol/l, lze snížit jak mortalitu, tak množství orgánových komplikací spoje-

ných s kritickým stavem. Tyto závěry byly posléze potvrzeny i dalšími studiemi, převážně na (kardio)chirurgických pacientech: Finney 2003 [7], Furnary 2003 [8], Krinsley 2004 [9]; pouze druhá Leuvenská studie [10] proběhla na čistě interní populaci pacientů. Její výsledky již nebyly tak jednoznačné, ale pozitivní dopad na morbiditu, a to u pacientů vyžadujících intenzivní péči delší než 3 dny, byl opět potvrzen.

Existují ale i protichůdná data. Hlavními argumenty proti TGC doposud byly především dvě velké randomizované studie na smíšené populaci pacientů, VISEP a GLUCONTROL. Realizace obou těchto studií ale bohužel selhala ve svém provedení, a nelze je tudíž přijmout jako protiváhu Leuvenské studii. Dvě další studie (Gandhi 2007 [11] a Treggiari 2008 [12]) pozitivní efekt TGC nepotvrdily. První z nich byla však pouze retrospektivní, druhá pak neměla dostatečnou statistickou sílu na podporu svých závěrů. Čekalo se tudíž především na výsledky rozsáhlé australsko-novozélandsko-kanadské studie NICE-SUGAR, která srovnávala cílová rozmezí glykémie 4,5–6 mmol/l a < 10 mmol/l. Její výsledky byly poprvé prezentovány letos koncem března na 29. kongresu ISICEM v Bruselu, a o den později i publikovány [13] v nejprestižnějším medicínském časopise – New England Journal of Medicine, tedy ve stejném časopise jako obě práce z Leuvenu. Primární endpoint studie NICE-SUGAR byla 90denní mortalita, která byla signifikantně vyšší ve skupině TGC (27,5 vs 24,9 %, $p < 0,02$). Bylo by ale velmi unáhlené na základě tohoto výsledku celý koncept TGC ihned opustit. Je nejdříve nutno výsledky detailně analyzovat a vysvětlit, proč např. byla vlastně ve skupině TGC vyšší mortalita, jestliže mezi obě-

ma skupinami nebyl rozdíl ve výskytu orgánových komplikací či v délce pobytu na JIP, ani v délce celkové hospitalizace. Může za vyšší mortalitu jednoduše vyšší výskyt hypoglykemií, nebo je zde jiná příčina? Je nutno stratifikovat tato data a porovnat je s údaji z Leuvenké studie ve smyslu doby, po kterou byli pacienti v hyperglykémii, normoglykémii a hypoglykémii, a také ve smyslu rozdílného nutričního přístupu. Zásadní dvě otázky, a to které skupiny intenzivních pacientů z kontroly glykémie profitují a které ne, a jak těsná má u nich kontrola glykémie být, nejsou ani nyní jasně zodpovězeny.

Vezmeme-li nicméně v úvahu všechna v současnosti dostupná data, tak vyjma (kardio)chirurgických pacientů [14] nelze s jistotou říci, že TGC obecně snižuje mortalitu pacientů na JIP. Stejně nejistý je nyní i vliv TGC na orgánové dysfunkce. Na základě klinických i experimentálních studií lze ale předpokládat, že TGC snižuje výskyt řady, přinejmenším pak neurologických komplikací spojených s kritickým stavem (polyneuropatie) a že obecně chrání centrální i periferní nervový systém před sekundárními inzulty a zlepšuje rehabilitaci pacientů s poraněním CNS či po CMP [15, 16].

Ponecháme-li stranou otázku významu či rizika TGC, tak klíčovou problematikou celého konceptu TGC je vlastní „realizace“ kontroly glykémie. Dynamika hyperglykémie u kriticky nemocných pacientů je extrémně variabilní, a to jak díky individuálním rozdílům rozvoje inzulínové rezistence při obtížně srovnatelných průbězích kritického stavu jednotlivých pacientů, tak i díky externím pertubacím, jako jsou např. farmakologické (hlavně aplikace katecholaminů a kortikoidů) či jiné intervence.

Dnes je již zřejmé, že pro adekvátní kontrolu glykémie u pacientů na JIP je nutná kontinuální i. v. aplikace inzulínu, která umožňuje lepší adaptaci na změny inzulínové rezistence. Největším problémem pak zůstává právě aplikační režim inzulínu, tedy vlastní inzulínový protokol. V průběhu posledních let bylo vytvořeno (a publikováno) velké množství různých algoritmů pro všechny typy JIP, s různou mírou efektivity, spolehlivosti či bezpečnosti. Původním přístupem je tzv. ad hoc protokol, jehož základem je rozhodnutí lékaře, popř. sestry u lůžka. Efektivita „protokolu“ závislého především na intuici a zkušenosti personálu je pak pochopitelně velmi nízká. Významný obrat v kontrole glykémie přinesly až opravdové, stále většinově používané dynamické protokoly ve formátu tabulky či nomogramu. Přes všechnu snahu ale dlouhodobým výsledkem je málokdy opravdu normoglykémie, navíc jsou stále zatíženy poměrně vysokým rizikem chyby [17]. Dalším stupněm byla proto zákonitě elektronizace protokolů, která zjednodušuje a zrychluje orientaci v protokolu, ale také snižuje riziko lidské faktoru a omylu či chybné interpretace. Moderní algoritmy jsou již založeny na patofyziologickém modelu predikce změn glykémie. Nejnověji tyto prediktivní algoritmy vřazují do svého rozhodovacího procesu i úplné informace o nutričním příjmu pacienta, enterálním i parenterálním, a výrazně tak zpřesňují odhad vývo-

je glykémie, či dokonce adaptativně mění svůj kontrolní interval [18, 19].

Snaha o udržení glykémie v bezpečném rozmezí, bez výskytu hypoglykémie, vyžaduje časté kontrolní měření glykémie, a tím i relativně vysokou zátěž pacienta častými krevními odběry. Průlomovým řešením, které by vyřešilo jak problém častých krevních odběrů, tak hlavně i nebezpečí nezachycení hypoglykémie, by bylo použití kontinuálních glukózových senzorů. U kriticky nemocných pacientů je pro stanovení glykémie používána plná arteriální nebo smíšená centrální žilní krev. Kontinuální měření glykémie v krvi by vyžadovalo dlouhodobý invazivní přístup do cévního systému, což by významně zvyšovalo riziko trombózy a infekce [20]. Je proto snaha nalézt alternativu intravazálního přístupu a jednou z nadějných možností se jeví podkožní tuková tkáň. V současnosti jsou podkožní kontinuální glukózové senzory úspěšně využívány u některých pacientů s diabetes mellitus, ale zkušenosti s jejich použitím u kriticky nemocných pacientů jsou velmi malé. U této skupiny pacientů lze očekávat značná úskalí, především v důsledku změn tkáňové perfuze. Nicméně některé studie naznačují, že korelace glykémie mezi podkožním intersticiem a krví zůstává zachována i u kriticky nemocných s poruchami tkáňové perfuze [21–23]. Dostatečná evidence existuje zatím ale pouze pro populaci diabetiků. V současné době je již k dispozici řada komerčně dostupných přístrojů (např. CGMS Gold či Guardian RT, Medtronic nebo Glucoday, Menarini), které jsou založeny především na enzymatických reakcích (glukóza-oxidázové nebo dehydrogenázové), testovány jsou i další detekční metody, např. amperometrické, elektrochemické, spektrofotometrické či optické. Ve své podstatě se ale vždy jedná o miniinvazivní metody měření, kdy je využit implan- tabilní jehlový nebo mikrodialyzační senzor.

Důkazem snahy o testování subkutánní tukové tkáně k monitorování glykémie u kriticky nemocných pacientů je i práce hradecké skupiny publikovaná v tomto čísle Anesteziologie a intenzivní medicíny. Autoři Andrea Stoszková et al. [24] srovnávají právě mikrodialýzu a funkci přístroje Guardian RT (Medtronic, USA) s arteriální a smíšenou žilní glykemií. Svou práci uzavírají hodnocením, že uvedené výsledky nepodporují použití systému Guardian RT a mikrodialýzy ke sledování hladin intersticiální glukózy jako alternativy k monitorování systémové glykémie u kriticky nemocných ventilovaných pacientů s těsnou kontrolou glykémie. Je ale otázkou, zda u obou metod dosažená korelace 0,7 je vlastně nedostatečná, či nikoli. Vezmeme-li v úvahu, jak výrazně se liší výsledky glykémie při užití rozdílných metod měření – shoda hodnot glykemií měřených v centrální laboratoři a na analyzátoru krevních plynů (což v podmínkách intenzivní péče je jistě velmi dobrý standard) se obecně pohybuje okolo 76 %, při hodnotách glykémie < 4,5 mmol/l je dokonce pouze 64% [25], tak zde dosažená korelace je jistě dobrá. Jen pro ilustraci, často nejen v našich zemích používaná metoda měření glykémie, tj. měření přenosným glukometrem z arteriální krve, má korela-

ci s centrální laboratoří stejných 70 % jako zde hodnocená subkutánní tkáň, která má ale nepřehlédnutelnou výhodu v kontinuálním měření hodnot. Určitě ale nelze říci, že současné systémy jsou zcela vhodné pro použití v intenzivní péči. Například stále nevíme, proč jsou u některých pacientů tak výrazné odchylky v korelaci arteriálních a intersticiálních koncentrací glukózy, a to i při vyloučení lokální tkáňové ischemie v tukové tkáni (zvýšený poměr laktát/pyruvát, signalizující tkáňovou ischemii, nemá negativní vliv na korelaci intersticiálních hladin glukózy) [21]. Neočekávaným, ale signifikantním výsledkem je např. i rozdíl mezi intersticiální koncentrací glukózy v subklaviální a paraumbilikální oblasti [23].

Aby kontinuální monitorování glykémie mohlo být plně implementováno do současných standardů intenzivní péče, je potřeba výrazně zlepšit technologii monitorování, kvalitu biosenzorů a zdokonalit jejich kalibraci. Nicméně lze říci, že se jedná nejen o cestu správným směrem, ale možná i jediným správným směrem.

Literatura

1. Bláha, J., Kopecký P. Hyperglykémie v intenzivní péči. *Postgraduální medicína*, 2009, 11, 4, s. 247–254.
2. Quijano, C. et al. Enhanced mitochondrial superoxide in hyperglycemic endothelial cells: direct measurements and formation of hydrogen peroxide and peroxynitrite. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.*, 2007, 293, 6, p. H3404–14.
3. Vanhorebeek, I. et al. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*, 2005, 365, 9453, p. 53–59.
4. Turina, M. et al. Effects of hyperglycemia, hyperinsulinemia, and hyperosmolarity on neutrophil apoptosis. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2006, 7, 2, p. 111–121.
5. Thorell, A., Nygren, J., Ljungqvist, O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 1999, 2, 1, p. 69–78.
6. van den Berghe, G. et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 19, p. 1359–1367.
7. Finney, S. J. et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*, 2003, 290, 15, p. 2041–2047.
8. Furnary, A. P. et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003, 125, 5, p. 1007–1021.
9. Krinsley, J. S. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin. Proc.*, 2004, 79, 8, p. 992–1000.
10. Van den Berghe, G. et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 5, p. 449–461.
11. Gandhi, G. Y. et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146, 4, p. 233–243.
12. Treggiari, M. M. et al. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit. Care*, 2008, 12, 1, p. R29.
13. Finfer, S. et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, 13, p. 1283–1297.
14. Griesdale, D. E. et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*, 2009.
15. Capes, S. E. et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*, 2001, 32, 10, p. 2426–2432.
16. Rovlias, A., Kotsou, S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery*, 2000, 46, 2, p. 335–342; discussion 342–343.
17. Wilson, M., Weinreb, J., Hoo, G. W. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care*, 2007, 30, 4, p. 1005–1011.
18. Hovorka, R. et al. Blood glucose control by a model predictive control algorithm with variable sampling rate versus a routine glucose management protocol in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 8, p. 2960–2964.
19. Blaha, J. et al. Comparison of Three Protocols for Tight Glycemic Control in Cardiac Surgery Patients. *Diabetes Care*, 2009, 32, 5, p. 757–761.
20. Roberts, S. R. Hamedani, B. Benefits and methods of achieving strict glycemic control in the ICU. *Crit. Care Nurs. Clin. North. Am.*, 2004, 16, 4, p. 537–545.
21. Ellmerer, M. et al. Clinical evaluation of alternative-site glucose measurements in patients after major cardiac surgery. *Diabetes Care*, 2006, 29, 6, p. 1275–1281.
22. Blaha, J. et al. Relationship Between Glucose Concentrations in Subcutaneous ISF and Blood in Critically Ill Patients. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, Supplement 1, p. S205.
23. Blaha, J. et al. Evaluation of the subcutaneous route for glucose monitoring in patients undergoing deep hypothermia. *Intensive Care Med.*, 2007, 33, Supplement 2, p. S263.
24. Stoszková, A. et al. Hladina glukózy v krvi a ve tkáni u kriticky nemocných pacientů: srovnání odlišných metod stanovení intersticiální hladiny glukózy. *Anest. intenziv. Med.*, 2009, 20, 3, s. 00–00.
25. Kanji, S. et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, 12, p. 2778–2785.

MUDr. Jan Bláha
KARIM 1. LF UK a VFN v Praze
e-mail: jan.blaha@lf1.cuni.cz