

Echocardiography (ASE) vedle standardní certifikace v peroperační TEE nyní nabízí i certifikaci v elementární nediagnostické TEE (Basic PTEeXAM), zaměřené na monitorování srdeční funkce, rozpoznání náhlých kardiovaskulárních příhod a pomoc při cévních přístupech mimo oblast kardiochirurgie.

European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) připravuje povinné začlenění ultrazvukových technik a základů echokardiografie do školicího programu intenzivní péče.

Nezadržitelný vývoj bude brzo klást velké požadavky na školení a doškolování a zejména na průběžnou kontrolu kvality práce s těmito novými diagnostickými nástroji. Tyto úkoly by mohli s výhodou převzít kardi-anesteziologové jako první vyškolení v TEE. Jejich zkušenosti by výrazně přispěly k zlepšení kvality a bezpečnosti peroperační péče i o vysoce rizikové nemocné, kteří podstupují elektivní nekardiochirurgické výkony, nebo vyžadují neodkladnou chirurgickou a intenzivní péči.

Kolegové J. Kunstýřovi a celému autorskému kolektivu musíme být vděční, že svou studií soustředili na-

ši pozornost na aktuální problém, který se netýká pouze oněch 86 kolegů pracujících v kardiochirurgických centrech, ale nás všech, kteří pečují o vysoce rizikové nemocné. Těchto nemocných bude – jak dobře víme – ruku v ruce se stárnutím obyvatelstva i nadále přibývat.

Literatura

1. Kunstýř, J. et al. Využití peroperační jícnové echokardiografie během kardiochirurgických operací anesteziology v České republice. *Anest. intenziv. Med.*, 22, 2011, č. 4, s. 200–203.
2. (<http://www.escardio.org/communities/EAE/accreditation/TEE/Pages/aims.aspx>).

*Prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Klinika anesteziologie a resuscitace
UK 2. LF a IPVZ ve FN Motol*

*Prof. MUDr. Karel Škarvan, FMH
Department of Anaesthesiology Universitaetsspital Basel*

Nová farmaka – jak s nimi?

Vývoj nového farmaka (NME – new molecular entity, principiálně nový léčebný přípravek) stál již v roce 2000 zhruba 800 milionů dolarů a trval průměrně téměř 12 let. V současné době se odhadují náklady na vývoj NME dokonce na dvojnásobek [1]. Z těch účinných molekul, které byly podrobeny zkoušení ve fázi 1 se jich na trh posléze dostane nanejvýš 10 %. Ve farmaceutickém průmyslu převládá znepokojivý trend: počet nově registrovaných léčebných přípravků stagnuje, či dokonce klesá, zatímco náklady na výzkum a vývoj stále větším tempem narůstají. To nelze hodnotit jinak než jako pokles produktivity, který vede všechny zainteresované strany k vážným úvahám o budoucnosti výzkumu a vývoje v medicíně. Koncový spotřebitel tyto skutečnosti vnímá především prostřednictvím vysoké ceny, kterou za nové přípravky platí.

I když rádi před ekonomikou zavíráme oči a bráníme se „kupeckým počtům“, je medicínské myšlení v podstatě poplatné ekonomické úvaze. Vždy vážíme náklady a výnosy. Každý léčebný i diagnostický postup má svůj očekávaný přínos a představuje jistá rizika. Poměr obou pečlivě srovnáváme. Správná léčebná praxe je na pečlivém, individuálním zvážení těchto otázek založena a v oblasti anesteziologie a intenzivní medicíny to platí dvojnásob. Tyto rozvahy se nabízejí jak v rovině léčebné (prospěch pacienta vs možná rizika), tak i ekonomické (očekávaný přínos vs náklady).

Jak nahlížet na situaci, kdy nový přípravek sice nabízí ve srovnání s dosavadní praxí kvalitativně lepší účinnost, je však výrazně dražší? Přitom však jsme

s dosavadní praxí v podstatě spokojeni a považujeme ji za bezpečnou. To je případ sugammadexu. Každý, kdo se s přípravkem setkal, je nadšen rychlostí dekurarizace po předchozím podání rokuronia, účinností při různé hloubce nervosvalové blokády, spolehlivostí a jednoznačností jeho fungování. Nepřítomnost muskarinových účinků jinak provázejících podání inhibitorů cholinesterázy se zdá být výhodnou. Metaanalýza prokázala bezpečnost sugammadexu – proti placebu nebyl rozdíl v četnosti vedlejších účinků (RR 1,20, 95% CI 0,61–2,37; $p = 0,59$), poněkud překvapivě však nebyl nalezen ani rozdíl v četnosti nepříznivých vedlejších lékových účinků při porovnání s neostigminem (RR 0,98, 95% CI 0,48–1,98; $p = 0,95$) [2].

Dosavadní anesteziologická praxe je dnes v rozvinutých zemích velice bezpečná. Zahraniční údaje udávají mortalitu spojenou s celkovou anestézií u rodiček zhruba v relaci 1 : 150 000 anestézií, u všech chirurgických pacientů 1 : 120 000 [3, 4]. Francouzské údaje hovoří o četnosti výlučně anesteziologické mortality 1 : 145 000 anestézií [5]. Přepočtem v České republice, kde ročně podáme zhruba 750 000 celkových anestézií, by to znamenalo 5–7 úmrtí způsobených provedením znečlivění. Lze reálně očekávat, že širší zavedení přípravku nového – byť mimořádně rychle a spolehlivě účinkujícího – může tuto četnost ještě snížit?

Je však naše anesteziologická praxe skutečně bezpečná? Domácí údaje o úmrtí v příčinné souvislosti s anestézií k dispozici nemáme. Publikovaná jednodenní prospektivní observační dotazníková studie však

v naší anesteziologické činnosti nalezla některá problematická zjištění [6]. Po podání nedepolarizujících myorelaxancií byla farmakologická dekurarizace použita jen u necelé čtvrtiny pacientů, přičemž hloubka svalové relaxace (a tedy i míra jejího odeznění) byla monitorována jen u 5,1 % operovaných. Řečeno jinak, téměř u tří čtvrtin kurarizovaných nemocných spoléháme bez jakékoliv monitorování nervosvalového přenosu na spontánní odeznění nervosvalové blokády, přepočtem ročně zhruba celkem u 330 000 pacientů. Hodnocení je pouze klinické. I když podle studie používáme téměř v 70 % středně a krátkodobě působící nedepolarizující myorelaxancia benzylizochinolinového typu, je riziko postanestetické reziduální kurarizace a jejích důsledků zcela reálné. Literatura uvádí, že postanestetická reziduální kurarizace – v současnosti definována jako poměr TOF < 0,9 – je zjišťována zhruba u 40 % pacientů. Jak prokázaly i studie u dobrovolníků (poměr TOF < 0,7–0,9), je za této situace narušena funkce svalstva faryngu a narůstá riziko aspirace, stejně jako riziko obstrukce horních dýchacích cest. Nepříjemný pocit svalové slabosti a bezmocnosti je doprovázen útlumem ventilační odpovědi na hypoxii až o 30 %. V klinických studiích a databázích byla prokázána souvislost mezi způsobem peroperačního použití svalových relaxancií, poanestetickou reziduální kurarizací a pooperační morbiditou i mortalitou, související s anestezií. Komplikace se především – nikoliv však výlučně – týkaly dýchacího ústrojí. Všechna data svědčí o tom, že poanestetická reziduální kurarizace je z hlediska bezpečnosti nemocných významným prvkem přímo ovlivňujícím výsledky operačního léčení [7]. Anesteziologická, či dokonce celková perioperační mortalita je příliš hrubý údaj, navíc ovlivněný základním chorobným stavem operovaného. Další morbidita, která může s použitím periferních myorelaxancií souviset, bývá nezdědkou přehlížena a především – není doceňován její drtivý dopad na další osud pacienta. Retrospektivní studie u více než 100 000 pacientů, kteří se podrobili jedné z 8 standardních operací, prokázala u komplikovaně stonajících vyšší úmrtnost do 30 dnů, 1 roku i 5 let. Z těch, kteří trpěli plicními komplikacemi (definováno jako pneumonie či alespoň 1 selhání odpojení od ventilátoru během hospitalizace), zemřelo do 30 dnů 22 % (bez plicních komplikací 2 %), během 1 roku 45,9 % (bez plicních komplikací za hospitalizace 8,7 %) a v průběhu 5 let 71,4 % (bez plicních komplikací 41,1 %) [8]. Podle jiné studie, pokud byly zcela standardní operační výkony následovány plicními komplikacemi, narostly celkové náklady na léčení pacienta pětikrát [9]. Snížení rizika pooperačních plicních komplikací, vznikajících i v možné souvislosti s poanestetickou reziduální kurarizací, má tak svůj odborně medicínský i ekonomický aspekt.

Může nám v tom sugammadex pomoci? V současnosti bude odpověď nutně spekulativní. Především, prostředky je třeba soustředit tam, kde očekávaný přínos bude největší. To pak opravňuje i vyšší náklady na léky, pokud ušetříme jinde – například při léčení plicních komplikací. Pacienti ohrožené zvýše-

ným rizikem pooperačních plicních komplikací je především třeba předem identifikovat – riziko bývá dáno jak povahou operace, tak i jejich klinickým stavem [10]. Rizikovým faktorem se po překročení hranice 60 let stává věk, dále vyšší stupeň klasifikace ASA, chronická obstrukční bronchopulmonální choroba, městnavé srdeční selhání a celková nesoběstačnost pacienta. Z pohledu operace platí, že čím blíže je incize bránici, tím je riziko plicních komplikací vyšší. To platí pro operace hrudní i břišní. Jiný pohled na vztah užitnosti a nákladů u sugammadexu však nabízí další úvaha: u laparoskopických výkonů operátor vyžaduje dobrou svalovou relaxaci, rychlé ukončení operace však neposkytuje mnoho času pro dobré zotavení pacienta. Bylo-li by zvratu hluboké kurarizace dosaženo rychleji, s větší spolehlivostí a bezpečností, bylo by možné zvýšit průchodnost operačního sálu? Zdá se, že úspora by u každého pacienta mohla být i 20 minut [11]. Faktické využití potenciálu sugammadexu je zde však více než sporné. Obsazený výťah či čekání na převoz pacienta mohou jakoukoliv úsporu času zpochybnit. Autoři studie také nezamítají, že v dané situaci představuje farmakologická dekurarizace sugammadexem postup 50krát cenově nákladnější než konvenční podání anticholinergika a neostigminu.

Vraťme se tedy na začátek úvahy: Při jakémkoliv ekonomicky racionálním počínání musí výnosy dlouhodobě převýšit náklady. Prospěch z podání nákladného léčivého přípravku musí ospravedlnit i náklady, za něž jsme jej pořídili.

Základním tématem anestezie dneška je bezpečnost operovaného. Naše odborná společnost se přihlásila k Helsinské deklaraci, společnému prohlášení evropských anesteziologických společností [12]. Z uvedené publikace jasně vyplývá, že dnešním indikátorem bezpečnosti anestezie nemůže být – velmi vzácná – související mortalita, ale morbidita. Zde je velký prostor ke zlepšování. Podle stejného pramene se perioperační komplikace, na nichž se anestezie podílí a které mohou pacienta v různé míře dlouhodobě či trvale poškodit, odehrávají s četností 1 : 170–500. Jaký je to rozdíl oproti mortalitě 1 : 120 000–150 000. Zde bychom měli své úsilí soustředit. Zde je příležitost reálně ovlivnit další život nemocných, kteří jsou do naší péče svěřováni. K tomu účelu bychom měli soustředit i zdroje, které máme k dispozici. To může znamenat i vyčlenění nákladného přípravku pro pacienty, kteří z něj mohou mít reálný prospěch. Respiračními komplikacemi jsou ohrožováni především nemocní se sníženou dechovou rezervou – z jakékoliv příčiny. U nich může – zdůrazňuji tento kondicionál – podání sugammadexu rychle a spolehlivě zvrátit depolarizační nervosvalovou blokádu navozenou rokuroniem a odvrátit nebezpečí poanestetické reziduální kurarizace, která bývá s respiračními komplikacemi oprávněně spojována. Takové nemocné je třeba již předoperačně přesně identifikovat, postup anesteziologické péče jejich stavu přizpůsobit a o dostatečném odeznění nervosvalové blokády se objektivními prostředky přesvědčit. To může zvýšit bezpečnost naší

práce a předejít pooperačním plicním komplikacím, to může ospravedlnit vysokou cenu použitého přípravku. Tento předpoklad však bude muset být v budoucnu podpořen ověřitelnými empirickými údaji. Jinou situací je zvrát stále ještě hluboké nervosvalové blokády [13]. Důvody pro takové počínání mohou být různé: překotné ukončení operace, laparoskopický výkon apod. Zde je sugammadex při řádném dávkování – na rozdíl od podání inhibitoru cholinesterázy – účinný a riziko rekurarizace prakticky nehrozí.

Sugammadex je milník, nikoliv začátek anesteziologie. Nabízí novou kvalitu – za nemalou cenu. Indikaci podání musíme pečlivě vážit tak, abychom pacientovi reálně prospěli a vyšší bezpečnost prospěchem nepochybně je. Tu však přinese jen rizikovým nemocným a ve specifických situacích – správná volba vedení anestezie i způsobu dekurarizace tak nadále zůstává důležitým rozhodnutím anesteziologa.

Literatura

1. **Munos, B.** Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature reviews*, 2009, 8, p. 959–968.
2. **Abrishami, A., Ho, J., Wong, J., Yin, L., Chung, F.** Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2009, Oct 7, 4, CD007362.
3. **Hawkins, J. L., Chang, J., Palmer et al.** Anesthesia-related maternal mortality in the United States 1979–2002. *Obst. Gyn.*, 2011, 117, 1, p. 69–74.
4. **Li, G., Warner, M., Lang, B. H., Juany, L., Sun, L. S.** Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999–2005. *Anesthesiology*, 2009, 110, p. 759–65.
5. **Lienhart, A., Auroy, Y., Péquignot, F., Benhamou, D. et al.** Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology*, 2006, 105, p. 1087–1097.
6. **Černý, V., Adamus, M., Cvachovec, K., Ševčík, P., Herold, I.** Anestezie v České republice 2010 – jednodenní prospektivní observační dotazníková studie. *Anest. intenziv. Med.*, 2011, 22, 1, s. 5–12.
7. **Murphy, G. S., Brull, S. J.** Residual Neuromuscular Block: Lessons Unlearned. Part I: Definitions, Incidence, and Adverse Physiologic Effects of Residual Neuromuscular Block. *Anesth. Analg.*, 2010, 111, 1, p. 120–128.
8. **Khuri, S. F., Henderson, W. G., DePalma, R. G. Et al.** Determinants of long-term Survival after Major Surgery and the Adverse Effect of Postoperative Complications. *Ann. Surg.*, 2005, 242, 3, p. 326–343.
9. **Dimick, J. B., Chen, S. L., Taheri, P. A. et al.** Hospital costs associated with surgical complications: a report from the private-sector. National Surgical Quality Improvement Program. *J. Am. Coll. Surg.*, 2004, 199, p. 531–537.
10. **Smetana, G. W.** Postoperative pulmonary complications: an update on risk assessment and reduction. *Cleve Clin. J. Med.*, 2009, 76, Suppl. 4, p. S60–65.
11. **Paton, F., Paulden, M., Chambers, D. et al.** Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Brit. J. Anaesth.*, 2010, 105, 5, p. 558–567.
12. **Mellin-Olsen, J., Staender, S., Whitaker, D., Smith, A. F.** The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2010, 27, p. 592–597.
13. **Groudine, S. B., Soto, R., Lien, C., Drover, D., Roberts, K.** A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth. Analg.*, 2007, 104, 3, p. 555–562.

Prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
přednosta Kliniky AR UK 2. LF
vedoucí Katedry AR IPVZ