

Anémie a krevní transfuze u kriticky nemocných

Kroužecký A., Matějovič M., Raděj J., Novák I.

Jednotka intenzivní péče I. interní kliniky, UK v Praze, Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Plzni

Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 1, s. 50–56.

Epidemiologie anémie u kriticky nemocných a podávání krevních transfuzí na JIP

Incidenční anémie a užíváním krevních transfuzí u kriticky nemocných se v poslední době zabývaly dvě významné studie: ABC trial [1] a CRIT study [2]. Obě studie byly observační multicentrické a zahrnuly velké množství pacientů. Zatímco studie ABC proběhla na jednotkách intenzivní péče v západní Evropě, studie CRIT byla provedena v USA. Tyto studie sice proběhly v různých zemích, dospěly však k podobným výsledkům (tab. 1). Tyto výsledky lze stručně shrnout do několika bodů:

1. Většina pacientů je anemická již při přijetí na JIP.
2. Průměrný předtransfuzní hemoglobin byl průměrně 85 g/l.
3. Počet podaných transfuzí narůstá s délkou pobytu na JIP a se zvyšujícím se věkem nemocných.
4. Nejčastějším důvodem podání krevní transfuze na JIP není akutní krvácení, ale postupná anemizace.

Tabulka 1. Srovnání studie ABC a CRIT

Parametr	ABC trial	CRIT study
Počet nemocných ve studii	3534	4892
Průměrný příjmový hemoglobin (g/l)	113	111
Procento transfundovaných na JIP celkem	37 %	44 %
Procento transfundovaných na JIP při pobytu nad 7 dní	73 %	63 %
Průměrný předtransfuzní hemoglobin (g/l)	84	86
Počet transfuzí na pacienta	4,8	4,6

Ve srovnání s Corwinovou studií z roku 1995 [3], kterou lze považovat za jednu z nejvýznamnějších analýz z dřívějšího období, lze vysledovat určitý trend ke snížení procenta transfundovaných pacientů během pobytu na JIP (85 % pacientů po jednom týdnu pobytu) a také snížení celkového počtu podaných transfuzních jednotek na pacienta (9,5 jednotky).

Průběhem poklesu hemoglobinu u nekrvácejících pacientů na JIP se zabývala Nguyenova studie [4]. Průměrná rychlost poklesu hemoglobinu byla 5,2–6,9 g/l/den. K nejrychlejšímu poklesu dochází během prvních 3 dnů pobytu na JIP (6,6–8,4 g/l/den), zatímco v následujících dnech je pokles pomalejší (1,2–2,9 g/l/den). Výraznější pokles hemoglobinu nastává u septických nemocných a nemocných

s vyšším APACHE II skóre. Po 3 dnech pobytu na JIP se anémie vyskytuje již u 95 % pacientů [5].

Jaké jsou příčiny anémie vzniklé na JIP?

Za rozvojem anémie u kriticky nemocných stojí především narušení erythropoezy a krevní ztráty. Významnou roli, minimálně v prvních dnech pobytu na JIP, hraje také hemodiluce. Podle některých autorů navíc erytrocyty u kriticky nemocných přežívají kratší dobu.

Za jednu z hlavních příčin *narušení erythropoezy* je považována nedostatečná syntéza erythropoetinu. Erythropoetin je glykoproteinový růstový faktor, který je primárním stimulem erythropoezy. Je produkován především ve fibroblastech intersticia ledvin. Za normálních okolností dochází při anémii k výraznému zvýšení jeho produkce. U kriticky nemocných však nejspíše díky vlivu zánětlivých mediátorů je tato přirozená reakce na anémii utlumena. [6]. Na rozdíl od studií z předchozích let [7, 8, 9], které se zabývaly pouze jednorázovým odběrem hladiny erythropoetinu, nedávna Elliotova studie [10] sledovala také dynamiku vývoje krevních hladin tohoto hormonu. Ukázalo se, že hladiny erythropoetinu jsou v počátečním období nejdříve vysoké, potom však rychle klesají. Podle názoru některých autorů navíc nelze vyloučit, že se na anémii podílí i dysfunkční receptor pro erythropoetin exprimovaný na buněčné membráně erytroidní řady [11].

Další z důležitých příčin narušené tvorby červených krvinek je tzv. funkční deficiencie železa. Díky ní se anémie kriticky nemocných značně podobá anémii, která provází chronická onemocnění (ACD, anemia of chronic disease), a proto je některými autory označována jako její akutní forma. Jedná se o normocytární anémii s nízkými sérovými hladinami železa, transferinu a nízkou saturací transferinu. Naopak hladina feritinu bývá normální či spíše zvýšená (protein akutní fáze). Tento defekt v uvolňování železa, způsobený cytokiny, je pravděpodobně primitivním evolučním mechanismem, který má snížit přísun volného železa pro patogenní mikroby, kteří ho potřebují ke svému životu [12]. Zjednodušeně řečeno – zásoby železa jsou u většiny nemocných dostatečné, přesto však mají nedostatek volného cirkulujícího železa, a tak je ho málo k dispozici pro erythropoezu. Význam eventuální deficiencie některých vitaminů, důležitých pro normální vývoj červených krvinek (B₁₂ a kyselina listová), je spíše okrajový. Jejich deficitem trpí pouhých 2 % pacientů na JIP [5].

Nepochybný podíl na anémii kriticky nemocných mají také *krevní ztráty*. Pacienti mohou krvácet při úvodním traumatu, invazivních procedurách na JIP, operacích a také do trávicího traktu – ať již zjevně či okultně. Ke ztrátám krve dochází i při použití mimotělních eliminačních metod. Významně se na krevních ztrátách podílejí také odběry krve pro laboratorní a kultivační vyšetření. Tímto fenoménem, nazývaným „iatrogenní“ či „nozokomiální“ anémie, se zabývali ve své studii již v roce 1986 Smoller a Kruskal [13]. Popsal, že průměrná ztráta krve na jejich JIP je 65 ml za den. K podobným výsledkům dospěla o deset let později studie Alaziova [14]. Přestože se jednalo o závažné údaje, nebyla jim v následujících letech věnována náležitá pozornost. Až v r. 2002 a 2003 se k této otázce vrátili studie Vincenta [1] a Nguyena [4]. Podle jejich pozorování byla denní ztráta krve způsobená odběry okolo 40 ml. Rozdíl lze pravděpodobně vysvětlit jednak vývojem laboratorních technik, jednak rozdílem ve vlastních odběrových zkumavkách – zatímco dříve býval běžný objem zkumavky 10 ml, dnes jsou to 3–4 ml.

Nežádoucí účinky krevních převodů

Podání krevní transfuze je na jednotkách intenzivní péče obvyklou praxí. Přesto však stále přináší řadu rizik a dokonce přibývá důkazů, že ne vždy je krevní transfuze pro anemického pacienta prospěšná a za určitých okolností může být dokonce škodlivá. Například nedávná studie [15], provedená na více než 15 tisících pacientech s těžkým traumatem, prokázala trojnásobný nárůst v mortalitě nemocných, kteří dostali krevní transfuzi, aniž by byla prokázána souvislost s tíží šoku. Podobně podle CRIT studie [2], studie Mostafy [16] a dalších [1, 17] je počet podaných krevních transfuzí nezávislým prediktorem horšího klinického výstupu a zvýšení mortality. Nabízí se tedy otázka – jakými mechanismy může krevní transfuze škodit? Řadu vedlejších účinků krevních transfuzí známe samozřejmě již mnoho let a jsou shrnuty v tabulce 2.

Tyto „klasické“ vedlejší účinky však při své nízké frekvenci výskytu či eventuálně relativně benigní povaze nemají nejspíše na osud velkých souborů pacientů vliv. Závažnější ale z tohoto pohledu mohou být *imunologické konsekvence krevních transfuzí* (tzv. TRIM efekt – transfusion-related immune modu-

lation). První zprávy o tom, že podání krevní transfuze může působit imunosupresivně, pocházejí již z počátku 70. let [19]. Od té doby řada studií prokázala, že podání transfuzí je spojeno s vyšší rekurencí nádorů, snížením rekurence Crohnovy choroby, snížením rizika spontánních potratů. Pro kriticky nemocné je však závažné především zvýšení frekvence nozokomiálních infekcí, jak prokazují některé z recentních studií. Např. podle Taylora [17] je u transfundovaných pacientů na JIP výskyt nozokomiálních infekcí signifikantně vyšší než u netransfundovaných (15 % vs 3 %) a četnost jejich výskytu je závislá na počtu podaných transfuzí (čím více podaných transfuzí, tím více nozokomiálních infekcí). Podobně podle zcela recentní studie Shorra [20] podání krevních transfuzí zvyšuje riziko rozvoje ventilátorové pneumonie (VAP, ventilator-associated pneumonia). Autor dokonce uzavírá, že vyvarování se neindikovanému podávání transfuzí může snížit incidenci VAP. U všech těchto studií nelze samozřejmě nikdy s naprostou jistotou dokázat, že se jedná skutečně o příčinnou souvislost a počet komplikací nevyplyvá pouze z tíže onemocnění (tzn. že více nemocní pacienti dostávají více transfuzí a samozřejmě mají více komplikací včetně infekčních).

Předpokládá se, že za TRIM efekt jsou pravděpodobně zodpovědné bílé krvinky přítomné v krevní transfuzi. Specifický mechanismus jejich účinku není zatím přesně znám. Podle některých hypotéz vede rozpad těchto leukocytů během skladování krevní konzervy k uvolnění cytokinů, podle jiných naopak k rozpadu leukocytů nedochází, takže jsou imunologicky aktivní. Vzhledem k tomu, že leukocyty lze z krevní transfuze z velké části odstranit, je možné také přepokládat, že tato leukoredukce by měla vést u pacientů k redukci následků TRIM. Řada virů je navíc přenášena právě přes leukocyty, proto je leukoredukce dalším bezpečnostním opatřením. Již samotné odstranění „buffy coatu“ po centrifugaci vede k redukci leukocytů o 75 % (tj. na 10^9 buněk v jedné konzervě). Jako prevenci aloimunizace a přenosu virů je však třeba následně filtrovat krev přes speciální leukocytární filtry, které odstraní až 99,99 % bílých krvinek (v krevní konzervě zůstane již jen 10^6 buněk).

Svou roli může hrát také způsob, jakým byla leukoredukce provedena. Pravděpodobně nejlepší způ-

Tabulka 2. „Klasické“ vedlejší účinky krevních transfuzí

Vedlejší účinek	Výskyt	Vedlejší účinek	Výskyt
Virová hepatitida	1:2000	leukocytární a/nebo destičková aloimunizace	1:10
Oběhové přetížení	1:10 000	CMV sérokonverze	7:100
Akutní postižení plic (TRALI) [18]	1:10 000	erytrocytární aloimunizace	1:100
Akutní hemolytická reakce	1:25 000	EBV sérokonverze	1:200
Anafylaktická hypotenze	1:150 000	febrilní nehemolytické reakce	1:200
Přenos bakterií/endotoxinů	raritní	alergická reakce	1:1000
GVHD	raritní	třesavka	1:1000
HIV	raritní	opožděná hemolytická reakce	1:2500
Priony	?	potranfuzní purpura	raritní

Tabulka 3. Výhody a nevýhody leukoredukce krevních transfúzí

Výhody	Nevýhody
Redukce transfuzních reakcí Redukce HLA aloimunitizace Redukce přenosu CMV, HIV, prionů, parazitů Pravděpodobně může snížit incidenci nozokomiálních infekcí, mortalitu a MODS	ztráta 2 % erytrocytů ztráta 11 % trombocytů zvýšená náročnost zpracování krve nárůst nákladů (v ČR cca na dvojnásobek u jedné transfuze, v USA celkem \$ 600 mil/rok)

sob odstranění leukocytů je ihned po odběru z dárce (tzv. deleukotizovaná krev), protože při skladování krevní konzervy dochází k rozpadu množství leukocytů a uvolnění jejich nitrobuněčného obsahu (cytokiny, enzymy atd.). Z tohoto pohledu pak použití deleukotizačního filtru – vřazeného do transfuzního setu u lůžka nemocného – může být již podstatně méně efektivní, neboť tyto partikule již nezachytí. Souhrn výhod a nevýhod leukoredukce uvádí tabulka 3.

Řada starších studií prokázala, že leukoredukce by mohla být prospěšná z hlediska snížení pooperačních komplikací [21, 22]. Podobně i zcela recentní studie [23] uzavírá, že použití filtrované krve vede u některých typů chirurgie ke zkrácení hospitalizace a snížení incidence pooperačního multiorgánové dysfunkce. Je však třeba říci, že ne všechny studie dospěly k těmto pozitivním závěrům [24, 25]. Ani dosud nejrozsáhlejší randomizovaná prospektivní studie zabývající se leukoredukcí [26] neprokázala rozdíl v mortalitě, době pobytu na JIP a v nemocnici, v použití antibiotik a frekvenci readmisí na JIP. Žádná ze studií neprokázala ani to, že by nemocní, kterým byla transfundována deleukotizovaná krev, měli horší výstup. V současnosti tedy není jednoznačné, zda by měla být prováděna leukoredukce u všech krevních transfúzí. Zastánci této univerzální redukce poukazují na pravděpodobné přínosy a řídí se filozofií, že tento postup může pomoci a pokud ne, tak určitě nemůže uškodit. Navíc je u krevních transfúzí cílem maximální bezpečnost (tzv. nulové transfuzní riziko). Pragmaticky je ale třeba zvažovat, že použití deleukotizace je finančně nákladné – v USA přináší roční zvýšení celkových nákladů na transfuze o 600 milionů USD; u nás zhruba zdvojnásobuje cenu podané transfuze. Není tedy jisté, zda se univerzální redukce vyplatí. Přesto však řada zemí k použití univerzální leukoredukce ve svých doporučeních přistoupila. Např. ale v USA (stejně tak v České republice) je leukoredukce sice respektována, ale není povinná (záleží na indikaci ošetřujícího lékaře). Předpokládá se

však, že i v USA bude univerzální leukoredukce zavedena [27].

S pokroky transfuzní medicíny se zlepšuje také naše schopnost uchovat krev *ex vivo*. Skladovací techniky se zlepšily natolik, že lze použít krevní konzervu až do 42 dní od odběru. V poslední době se proto pozornost výzkumu soustředí nejen na zachování viability erytrocytů, ale také na otázku, zda je po delší době skladování zachována jejich kvalita a funkčnost. Mluvíme o tzv. *poškození ze skladování*, které zahrnuje korpuskulární, metabolické, biochemické a molekulární změny, které ústí ve svém důsledku ve snížení schopnosti červených krvinek transportovat kyslík. Navíc se ukazuje, že se v krevní konzervě může z erytrocytů uvolňovat a kumulovat řada bioreaktivních substancí. Jedna z posledních teorií např. poukazuje na možný vliv volného hemoglobinu uvolněného z rozpadlých erytrocytů v dlouho skladovaných transfúzích. Ten rychle vyváže oxid dusnatý (NO, zásadní vazodilatační substance), jehož nedostatek může vyvolat regionální vazokonstrikci a následnou orgánovou dysfunkci [28]. Nejdůležitější změny ze skladování a jejich potenciálních důsledky jsou vyjmenovány v tabulce 4.

Přestože k těmto změnám nepochybně dochází, je otázkou, zda jsou klinicky relevantní. Z tohoto hlediska je jednou z nejčastěji citovaných studie Marika [29], který konstatoval, že podání krve starší než 15 dnů vedlo u septických pacientů ke snížení pH žaludeční sliznice (pHi, měřeno gastrickou tonometrií) a předpokládal, že podání starých a špatně deformovatelných erytrocytů vedlo ke zhoršení reologie v kapilárách sliznice, eventuálně k jejich obstrukci, což ve svém důsledku způsobilo ischemii GIT. Existují také další práce, které teorii o škodlivosti starších krevních převodů podporují. Některé z nich prokazují zvýšení mortality a zvýšení rizika rozvoje pooperačního MODS, jiné dokládají vyšší incidenci pooperačních pneumonií, popř. ranných infekcí [30, 31]. Na druhé straně existují studie, které k podobným závěrům nedospěly. Nejnověji ani Walsh ve své prospek-

Tabulka 4. Poškození erytrocytů ze skladování a jejich důsledky

Poškození	Důsledek
Pokles 2,3-difosfoglycerátu	zvýšení afinity kyslíku k hemoglobinu (Hb) a zhoršení uvolňování kyslíku z vazby na Hb
Deplece ATP	změny tvaru erytrocytů, snížení jejich osmotické fragility a zhoršení deformability
Mikrovezikulace a ztráta lipidové membrány	snížení viability erytrocytu
Peroxidace lipidů	buněčné poškození a smrt
Tvorba a uvolňování bioreaktivních substancí: histamin, cytokiny, lipidy, volný hemoglobin	febrilní transfuzní reakce, priming neutrofilů, aktivace endotelu, TRALI- plicní poškození, snížení NO a vazokonstrikce, MODS (?)

Tabulka 5. Nejdůležitější výsledky studie TRICC

Parametr	Restriktivní skupina	Liberální skupina	p
Průměrný hemoglobin (g/l)	85 ± 7	107 ± 7	< 0,01
Podaných transfuzních jednotek	2,6 ± 4,1	5,6 ± 5,3	< 0,01
MOD skóre	10,7 ± 7,5	11,8 ± 7,7	< 0,03
Nemocniční mortalita (%)	22,2	28,1	< 0,05

tivní randomizované a dvojité zaslepené studii [32] neprokázal, že by použití krve „starší“ více než 20 dní mělo ve srovnání s krví „mladší“ než 6 dní negativní vliv na jakýkoliv ze sledovaných parametrů (pHi, Pg-PaCO₂ diferenci, laktát a „base“ deficit). Zdá se také, že by se na poškození erytrocytů mohly podílet i zbylé bílé krvinky v krevní konzervě; podle jedné starší studie de leukotizace, provedená ihned po odběru, vedla ke zlepšení morfologie erytrocytů, snížila jejich hemolýzu a mikrovezikulaci erytrocytární membrány [33]. Tento aspekt by mohl znejistit interpretaci některých výše zmiňovaných studií, protože dosud se žádá nezabývala tím, jaký je rozdíl v účinku podání „staré“ krve, u které byla provedena „prestorage“ leukoredukce, a krve, u které provedena nebyla. Není však pravděpodobné, že by toto jediné a jednoduché opatření eliminovalo veškerá poškození ze skladování.

Kdy tedy krevní transfuzi podat?

Po více než šest desetiletí byly hemoglobin 100 g/l a 30% hematokrit obecně akceptovány jako minimální hladiny u anemických pacientů (tzv. pravidlo 100/30). Toto pravidlo bylo doporučeno již v roce 1942 Adamsem a Lundym [34], založeno bylo pouze na zkušenosti autorů a týkalo se nemocných v perioperačním období, přesto ho jako adekvátní transfuzní „trigger“ akceptovala většina lékařů.

Dnes již z experimentálních i klinických studií víme, že zdravý jedinec může bez větších důsledků tolerovat anémii mnohem hlubší než hemoglobin 100 g/l. Např. nedávno Weiskopf [35] zkoumal vliv výrazné akutní normovolemické redukce hemoglobinu až na 50 g/l u zdravých odpočívajících jedinců. V této studii se nepodařilo ani při tak výrazné anémii prokázat žádné známky nedostatečné oxygenace – nedošlo ke změně spotřeby kyslíku ani plasmatického laktátu. Platí však podobná situace i pro kriticky nemocné, pro které nedostatečná dodávka kyslíku do tkání může znamenat značné riziko a u nichž je často zároveň spotřeba kyslíku zvýšená? Touto problematikou se zabývalo několik studií, ale za nejvýznamnější dosud provedenou, je třeba považovat TRICC trial (Transfusion Requirement in Critical Care) [36]. Tato studie zahrnuje 838 kriticky nemocných. Pacienti byli randomizovaně rozděleni do dvou skupin – na skupinu s restriktivní transfuzní strategií (s cílem udržet hemoglobin mezi 70 a 90 g/l) a skupinu s liberální strategií (s cílem udržet hemoglobin nad 100 g/l). Po analýze se ukázalo, že pacienti z restriktivní skupiny měli jednoznačný trend k lepšímu 30dennímu přežití, a dokonce signifikantnímu zlepšení přežití celého pobytu v nemocnici. V této skupině

byl rovněž signifikantně nižší vývoj nových orgánových dysfunkcí na JIP. Shrnutí nejdůležitějších výsledků studie je uvedeno v tabulce 5.

Tolerance anémie však může být snížena u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, protože již za klidového stavu dosahuje extrakce kyslíku myokardem téměř maxima a stenóza koronární tepny může teoreticky bránit reflexnímu zvýšení krevního průtoku, ke kterému u anémie dochází. Pak se dodávka kyslíku do myokardu může stát významně závislou na koncentraci hemoglobinu. Dvě malé randomizované studie zjistily, že konzervativní přístup je pravděpodobně bezpečný u pacientů podstupujících aorto-koronární bypass. Na druhou stranu jiné dvě studie ukázaly, že anémie může u pooperačních pacientů s kardiiovaskulární chorobou či u kriticky nemocných zvyšovat riziko mortality. V tomto směru je třeba za velmi cennou považovat subanalýzu dat z TRICC trial [37], která prokázala, že restriktivní transfuzní strategie (hemoglobin 70–90 g/l) vedla k lepším klinickým výstupům také u většiny pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Jedinou výjimku tvořila podskupina nemocných s akutním koronárním syndromem (akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris), která měla nesignifikantně nižší přežití ve srovnání se stejnými pacienty transfundovaných liberálně. Z výsledků zmíněných studií též vycházejí poslední doporučení týkající se podání krevních derivátů v návodech k léčbě sepse [38]. Podle nich (za podmínek, že nejsou známky orgánové hypoperfuze, pacient nekrvácí a nemá signifikantní koronární ischemii) by měla být transfuze podána, jen pokud hemoglobin poklesne pod 70 g/l, s cílem dosáhnout hodnot 70–90 g/l.

Podle údajů získaných ze studií ABC a CRIT se sice zdá, že lékaři v Evropě i USA již začínají být v podávání krevních transfuzí konzervativnější než dříve [1, 2], jistě však ještě ne všichni restriktivní transfuzní strategii akceptovali (průměrný předtransfuzní hemoglobin v těchto studiích byl 85 g/l ve srovnání se 70 g/l ve studii TRICC) [39].

Lze anémii kriticky nemocných zmírnit nebo ji předcházet?

Významnou část z *množství odebrané krve* určené pro laboratorní vyšetření (minimálně 30 %) tvoří krev, která je z katetru odtáhena, ale k vlastním laboratorním vyšetřením se nepoužívá (tzv. skartovaná krev). Často je však toto množství zbytečně velké. Podle studie [40] je dostačující skartování objemu krve, který tvoří dvojnásobek objemu mrtvého prostoru odběrového katetru, aniž by byla ovlivněna přesnost rutinních laboratorních vyšetření. Z tohoto předpokladu vyšla také naše, zatím pilotní studie (dosud

nepublikovaná data), ve které jsme sledovali právě vliv snížení objemu skartované krve a snížení objemu krve nutné k biochemickým stanovením (po dohodě s lékaři biochemie). Těmito opatřeními se podařilo denní ztrátu krve nutné k laboratorním vyšetřením snížit ze 49 ml na 35 ml. U skupiny nemocných, u které byly odběry prováděny v redukováném objemu, pak bylo možné ve srovnání se skupinou odebíranou obvyklým způsobem pozorovat trend ke snížení potřeby krevních transfuzí a trend k méně výraznému poklesu hemoglobinu (ale bez statistické významnosti). Je však třeba upozornit, že se jednalo o studii malou, ze které nelze vyvodit definitivní doporučení. Přesto však je snaha o minimalizaci iatrogenních ztrát krve logickou cestou. V tomto směru je nutná uvážení indikace veškerých odběrů a její denní individualizace, komunikace s biochemiky o minimálním nutném objemu krve k analýze a možnosti uschování vzorků k dodatečným analýzám. Velkou budoucnost jistě také mají biochemické technologie, které potřebují k provedení analýz jen zcela minimální množství krve (mikrochemie, je již využívána u malých dětí). Další z cest, jak snížit objem skartované krve, je použití speciálního uzavřeného odběrového systému, který spočívá ve vřazení malého kontejneru do arteriální linky. Do něj je natažena krev před odběrem krve k analýzám a po odběru opět vrácena do oběhu pacienta. Podle studie Macisaaca [41] vedlo použití tohoto systému k signifikantní redukci celkového objemu krve odebrané během pobytu na JIP.

Další možností, jak snížit potřebu transfuzí, může být podpora erythropoezy. Jak bylo uvedeno výše, je jednou z důležitých příčin anémie kriticky nemocných nedostatečná produkce erythropoetinu v reakci na anémii. Logickým způsobem řešení by pak mělo být exogenní podávání tohoto hormonu. *Léčba rekombinantním lidským erythropoetinem* (rHuEPO) je běžná např. u chronicky hemodialyzovaných nemocných. U kriticky nemocných se touto problematikou zabývalo několik studií, svým typem a především dávkováním rHuEPO se částečně lišily (např. 300 jednotek/kg/den po dobu 5 dnů, eventuálně 600 jednotek/kg denně, či 40 000 jednotek 1krát týdně), většinou se však shodly, že podávání rHuEPO vedlo k většímu či menšímu snížení potřeby krevních transfuzí [42, 43, 44]. rHuEPO je však lék mimořádně nákladný a podstatnou otázkou proto zůstává, zda jeho podávání povede k lepším klinickým výstupům u pacientů. To se zatím prokázat nepodařilo, ale je třeba říci, že výše zmíněné studie nebyly ani dostatečně velké, ani nebyly původně v tomto směru navrženy. Přínos podávání rHuEPO však neprokázala ani studie podstatně rozsáhlejší [45]. Dosud také nebylo zodpovězeno, kdy je vhodné zahájit léčbu rHuEPO a jakými dávkami. Podle Elliotta [10] je hladina erythropoetinu v úvodu akutního onemocnění zvýšená, takže není pravděpodobné, že by v tomto období podávání exogenního erythropoietinu přineslo výraznější efekt. Definitivně se tedy zatím k efektivitě a způsobu

léčby rHuEPO nelze vyjádřit a zorganizování dalších velkých studií, zabývajících se tímto problémem, je žádoucí.

Další z důležitých příčin anémii kriticky nemocných je porucha metabolismu železa. U naprosté většiny nemocných se jedná o funkční deficit a ne o absolutní deficit železa (viz výše). Eventuální *podávání železa* v kritickém stavu může navíc nést riziko vyšší incidence infektů a zvýšeného oxidačního stresu. Minimálně v době akutního onemocnění nelze proto suplementaci železem doporučit. Poněkud jinou situací může být stav, kdy pacient je již v období rekonvalescence, je anemický, má prokázaný absolutní deficit železa a navíc je eventuálně zvažováno zahájení léčby rHuEPO k urychlení reparace chudokrevnosti, která vznikla v průběhu onemocnění (mohlo by dojít k vyčerpání zásob železa rychlou novotvorbou erytrocytů).

Závěr

Anémie je běžnou komplikací kritického onemocnění. Je způsobena porušenou erythropoezou a krevními ztrátami. Většina krevních transfuzí je na JIP podávána z důvodu progredující anémie a ne z důvodu krvácení.

Podle dostupných dat se pro většinu kriticky nemocných (včetně těch se stabilní formou ischemické choroby srdeční) zdá být vhodné vyvarovat se podání krevní transfuze, dokud hemoglobin nepoklesne na 70 g/l či pod tuto hodnotu (pokud aktivně nekrvácejí). Kriticky nemocní s akutním infarktem myokardu či nestabilní anginou pectoris pravděpodobně potřebují hladiny hemoglobinu poněkud vyšší, s nutností zahájení krevní transfuze při hodnotách hemoglobinu 90 g/l. Tato transfuzní politika by měla být preferována oproti více liberální strategii. Není známo, zda lze používat ještě nižší transfuzní prahy. Je zřejmé, že podání krevní transfuze je často nezbytné, ale vždy by mu měla předcházet rozvaha, co nemocnému přinese, a je třeba mít na paměti, že neindikovaná transfuze nemusí pacientovi prospět a v horším případě mu možná může i uškodit.

Laboratorní a některé klinické studie ukazují, že protrahované skladování krevních transfuzí může mít pro pacienty nepříznivé důsledky. Na druhé straně (vzhledem k trvalému nedostatku krve a stoupajícím nárokům na její dodávku) je snaha o prodloužení skladovacího období krevních konzerv logická. Najít rovnováhu mezi těmito protichůdnými skutečnostmi nás ještě čeká. Navíc jsou neustále vyvíjena kvalitnější a nová výživná média, ve kterých jsou erytrocyty skladovány. Definitivní doporučení z hlediska stárí krevních transfuzí nelze tedy v současné době dát. Nicméně kriticky nemocní však jsou – ve srovnání s jinými skupinami pacientů – ti z nejrizikovějších, proto autoři tohoto článku považují za správné preferovat u nich podání „co nejčerstvější“ krve, dokud nebude jednoznačně prokázána jiná skutečnost. Vždy však záleží na možnostech transfuzní stanice a na dohodě s jejím personálem.

Přestože univerzální použití krevních transfuzí, u kterých byla provedena leukoredukce, nebylo zatím všude zcela akceptováno, u kriticky nemocných ho lze doporučit. V tomto směru je pak pravděpodobně nejefektivnější provedení leukofiltrace ihned po odběru krve od dárce a ještě před uskladněním krevní konzervy než vřazení leukofiltrů do transfuzního setu až během vlastní transfuze.

Ačkoliv podávání rekombinantního lidského erythropoetinu velmi pravděpodobně snižuje potřebu krevních transfuzí, nebyl zatím prokázán vliv této léčby na morbiditu a mortalitu kriticky nemocných; není jasná ani optimální dávka, ani není znám ekonomický aspekt této léčby (poměr cena/prospěšnost). Především s ohledem na mimořádnou nákladnost tohoto léku, nelze proto v současné době rutinní podávání rHuEPO u kriticky nemocných doporučit. Je však třeba zdůraznit, že dosud nebyla realizována žádná studie, jejímž primárním cílem by bylo sledování vlivu léčby rHuEPO na mortalitu/morbiditu. Hodnocení těchto skutečností bylo v dosud provedených studiích pouze „vedlejším“ produktem. Substitute železem není u pacientů v akutním stavu vhodná a může být dokonce škodlivá. Vzhledem k tomu, že na anémii kriticky nemocných se významně podílí také krevní ztráty, je třeba vyvinout maximální snahu o snížení iatrogenního podílu na těchto ztrátách.

Literatura

1. Vincent, J. L., Baron, J. F., Reinhart, K. Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *JAMA*, 2002, 288, p. 1499–1507.
2. Corwin, H. L., Gettinger, A., Pearl, R. G. et al. The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill- current clinical practice in the United States. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 39–52.
3. Corwin, H. L., Parsonnet, K. C., Gettinger, A. RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest*, 1995, 108, p. 767–771.
4. Nguyen, B. V., Bota, D. P., Melot, C., Vincent, J. L. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 406–410.
5. Rodríguez, R. M., Corwin, H. L., Gettinger, A., Corwin, M. J., Gubler, D., Pearl, R. G. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J. Crit. Care*, 2001, 16, p. 36–41.
6. MacLaren, R., Gasper, J., Jung, R., Vandivier, R. W. Use of exogenous erythropoietin in critically ill patients. *J. Clin. Pharm. Therapeut.*, 2004, 29, p. 195–208.
7. Rogiers, P., Zhang, H., Leeman, M. et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 1997, 23, p. 159–162.
8. Krafte-Jacobs, B., Levettown, M. L., Bray, G. L., Ruttimann, U. E., Polack, M. M. Erythropoietin response to critical illness. *Crit. Care Med.*, 1994, 22, p. 821–826.
9. von Ahsen, N., Muller, C., Serke, S., Frei, U., Eckardt, K. U. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response to anemia of medical intensive care patients. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, p. 2630–2639.
10. Elliot, J. M., Virankabutra, T., Jones, S. et al. Erythropoietin mimics the acute phase response in critical illness. *Crit. Care*, 2003, 7, R35–R40.
11. Bar-Or, D., Kepros, J. P. Anemia associated with critical illness: Is the erythropoietin receptor a culprit? *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 1234–1235.
12. Jurado, R. L. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25, p. 888–895.
13. Smoller, B. R., Kruskall, M. S. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, p. 1233–1235.
14. Alazio, M., Colavolpe, J. C., Botti, G. et al. Blood loss from blood sample removals in intensive care: A preliminary study. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 1996, 15, p. 1004–1007.
15. Malone, D. L., Dunne, J., Tracy, J. K. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J. Trauma*, 2003, 54, p. 898–905.
16. Mostafa, G., Gunter, O. L., Norton, H. J., McElhiney, B. M., Bailey, D. F., Jacobs, D. G. Age, blood transfusion, and survival after trauma. *Am. Surg.*, 2004, 70, p. 357–363.
17. Taylor, R. W., Manganaro, L., O'Brien, J., Trottier, S. J., Parkar, N., Veremakis, Ch. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit. Care Med.*, 2002, p. 2249–2254.
18. Looney, M. R., Gropper, M. A., Matthay, M. A. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest*, 2004, 126, p. 249–258.
19. Opelz, G., Sengar, D. P., Mickey, M. R., Terasaki, P. I. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant. Proc.*, 1973, 5, p. 253–259.
20. Shorr, A. F., Duh, M., Kelly, K. M., Kollef, M. H. and the CRIT Study Group. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 666–674.
21. Jensen, L. S., Kissmeyer-Nielsen, P., Wolff, B., Qvist, N. Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet*, 1996, 348, p. 841–845.
22. van de Wattering, Hermans, J., Houbiers, J. G. A. et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation*, 1998, 97, p. 562–568.
23. van Hilten, J. A., van de Wattering, L. M. G., van Bockel, J. H. et al. Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. *BMJ*, 2004, p. 1281–1284.
24. Busch, O. R., Hop, W. C., Hoyne van Papendrecht, M. A., Marquet, R. L., Jeekel, J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, p. 1354–1356.
25. Houbiers, J. G., Brand, A., van de Wattering, L. M. et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet*, 1994, 344, p. 573–578.
26. Dzik, W. H., Anderson, J. K., O'Neill, E. M., Assmann, S. F., Kalish, L. A., Stowell, C. P. A prospective, randomized controlled clinical trial of universal WBC reduction. *Transfusion*, 2002, 42, p. 1114–1122.
27. Shapiro, M. J. To filter blood or universal leukoreduction: what is the answer. *Crit. Care*, 2004, 8, Suppl 2, S27–S30.
28. Schechter, A. N., Gladwin, M. T. Hemoglobins and the paracrine and endocrine function of nitric oxide: Clinical implications of basic research. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, p. 1483–1485.
29. Marik, P. E., Sibbald, W. J. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*, 1993, 269, p. 3024–3029.
30. Vamvakas, E. C., Carven, J. H. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion*, 1999, 39, p. 701–710.
31. Moore, F. A., Moore, E. E., Sauaja, A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch. Surg.*, 1997, 132, p. 620–624.
32. Walsh, T. S., McArdle, F., McLellan, S. A. Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indices of oxygenation in anemic critically ill patients? *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 364–371.
33. Greenwalt, T. J., Zehner-Sostok, C., Dumaswala, U. J. Studies in red blood cell preservation: I. Effect of the other for-

- med elements. *Vox Sang.*, 1990, 58, p. 85–89.
34. **Adams, R. C., Lundy, J. S.** Anesthesia in cases of poor surgical risk. Some suggestions for decreasing the risk. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1942, 74, p. 1011–1019.
 35. **Weiskopf, R. B., Viele, M. K., Feiner, J., Kelley, S., Lieberman, J., Noorani, M. et al.** Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*, 1998, 279, p. 217–221.
 36. **Hebert, P. C., Wells, G., Blajchman, M. A. et al.** A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, p. 409–417.
 37. **Hebert, P. C., Yetisir, E., Martin, C. et al.** Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit. Care Med.*, 2001, 29, p. 227–234.
 38. **Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H. et al.** Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.*, 2004, p. 536–555.
 39. **Fakhry, S. M., Fata, P.** How low is too low? Cardiac risks with anemia. *Critical Care*, 2004, 8, Supp 1, S11–S13.
 40. **Rickard, C. M., Couchman, B. A., Schmidt, S. J., Dank, A., Purdie, D. M.** A discard volume of twice the deadspace ensures clinically accurate arterial blood gases and electrolytes and prevents unnecessary blood loss. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 1654–1658.
 41. **Macisaac, C. M., Presneill, J. J., Boyce, C. A., Byron, K. L., Cade, J. F.** The influence of a blood conserving device on anaemia in intensive care patients. *Anaesth. Intensiv. Care*, 2003, 31, 6, p. 653–657.
 42. **Corwin, H. L., Gettinger, A., Rodriguez, R. M. et al.** Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, p. 2346–2350.
 43. **Gabriel, A., Kozek, S., Chiari, A. et al.** High-dose recombinant human erythropoietin stimulates reticulocyte production in patients with multiple organ dysfunction syndrom. *J. Trauma*, 1998, 44, p. 361–367.
 44. **Silver, M., Bazan, A., Corwin, H., Gettinger, A., Enny, C., Corwin, M. J.** Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin in long-term acute care patients. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, A153.
 45. **Corwin, H. L., Gettinger, A., Pearl, R. G. et al.** Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288, p. 2827–2835.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Aleš Kroužeký

JIP, I. interní klinika FN

Alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: krouzecky@fnplzen.cz

Message from the President of the WFSICCM

As we approach the end of the 2004 calendar year and enter a period of celebration incorporating multiple cultures and beliefs, on behalf of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine I would like to send you Season's greetings with my sincere hope for peace and understanding throughout the world. May we continue our quest to bring the highest standards of critical care medicine, in all its forms, to all patients requiring such services. May we create opportunity and encourage international collaboration to diminish pain and suffering while fostering good-will and harmony among all partners in the global critical care community.

If we are to accomplish global results, it is appropriate to consider our organization and its goals. The most likely and long lasting success of the WFSICCM will be to bridge the gap between therapeutic standards promulgated in developed medical systems with the country specific modifications necessary to institute the most resource appropriate and effective interventions possible. I encourage all of us to participate in the global collaboration necessary to succeed in this important task. Critical care medicine cannot be a resource dependent abstraction; rather, the realities of regional and local resource limitations must be incorporated into a continuum of site appropriate and increasingly sophisticated interventions that incorporate information sharing and ultimately patient transfer. Our website (www.world-critical-care.org) and upcoming PDF journal are important opportunities for us to increase understanding, initiate discussions and ultimately collect data to drive country specific outcomes to the highest possible level.

I look forward to our collaboration and to meeting you at our quadrennial meeting in Buenos Aires August 27–31, 2005 (www.stai@org.ar, click on the WFSICCM link to get to the meeting site). The 2005 Congress will not only elect a new Council and welcome a number of new members into the international critical care community but also provide an exciting and highly visible venue in

which to present new ideas and discuss current challenges. I urge you to submit abstracts for presentation at this attractive and important event; electronic submissions will be accepted until March 1st at www.iccm2005.com.ar.

The WFSICCM is entering a new chapter in its development. The reality of our situation is that membership fees are modest and operating capital minimal. Therefore, our collaboration and integration of our human resource capability is imperative. I urge all of us to join together in a global network dedicated to expanding our knowledge about critical illness through innovation and communication. Resource constraints must never abrogate our responsibility to provide the most sophisticated care possible under the circumstances in which we practice. If additional capability can be derived by sharing information and clinical insight, then it is our responsibility to utilize whatever available means that will accomplish this goal. Certainly, our global community can and must benefit from the goodwill and professionalism of all our members and colleagues.

I wish all of us a reflective and insightful time of peace with greater global understanding and collaboration. Our global village is threatened; it is for us to resolve the issues on our watch. I look forward to working together in the years to come.

With my best wishes for a joyous, happy and healthy 2005, I remain,

Sincerely,

Philip D. Lumb, M.B., B.S., FCCM

President WFSICCM

Professor and Chairman, Department of Anesthesiology

Keck School of Medicine of the University of Southern

California

Los Angeles, CA USA

December 2004