

Syndrom multiorgánové dysfunkce – od molekul k lůžku

Chvojka Jiří, Raděj Jaroslav, Karvunidis Thomas, Kroužecký Aleš, Novák Ivan, Matějovič Martin

I. interní klinika, Jednotka intenzivní péče, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni
a Fakultní nemocnice Plzeň

Souhrn

Syndrom multiorgánové dysfunkce je jednou z nejčastějších příčin úmrtí pacientů na jednotkách intenzivní péče. Článek shrnuje dosavadní poznatky o patofyziologických mechanismech vedoucích ke vzniku MODS včetně nových konceptů mitochondriální dysfunkce či apoptózy. Včasná a adekvátní hemodynamická resuscitace je společně s léčbou vyvolávajících faktorů základním terapeutickým opatřením. Důležitá je zároveň prevence iatrogenických inzultů, které by mohly multiorgánovou dysfunkci potencionovat.

Klíčová slova: multiorgánová dysfunkce – seps – šok – patofyziologie – léčba – intenzivní péče – podpora orgánů

Abstract

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) – from molecules to the bedside

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is one of the most common causes of death in the intensive care units. This review summarizes recent progress in our understanding of the pathophysiological mechanisms leading to MODS including the concept of mitochondrial dysfunction and apoptosis. The crucial therapeutic measures are early and adequate haemodynamic resuscitation together with elimination of the causative factors. Prevention of iatrogenic insults, potentially worsening MODS, should be an integral part of the therapeutic approach.

Keywords: multiple organ dysfunction syndrome – sepsis – shock – pathophysiology – therapy – intensive care – organ support

Anest. intenziv. Med., 21, 2010, č. 3, s. 158–164

Úvod

Syndrom multiorgánové dysfunkce (multiple organ dysfunction syndrome – MODS) lze chápat jako „chorobu lékařského pokroku“ v oblasti intenzivní medicíny. Je daní za naši schopnost zvládat akutní onemocnění, využít nové technologie či farmakologické prostředky, použít je u čím dál rizikovější populace nemocných, umožnit pacientům úvodní přežití, a zvrátit tak akutní onemocnění do „chronických“, ale potencionálně reverzibilních kritických stavů, na které však nebyl lidský organismus evolučně připraven. Z historického hlediska nám k rozpoznání tohoto klinického syndromu dopomohly války, které ve 20. století probíhaly, respektive válečná medicína zabývající se resuscitací raněných vojáků. V I. světové válce drtivá většina raněných umírala velmi brzy na hemoragický šok. Díky časnému podání krevních převodů raněným v II. světové válce tito pacienti přežívali déle, ale prudce narostla incidence renálního selhání jako následek traumatu. V Korejské válce, díky agresivní tekutinové resuscitaci vojáků, poklesla incidence renálního selhání, stejně jako v následující válce ve Vietnamu. V tomto konfliktu ovšem prudce vzrostla incidence tzv. „šokové“, „vlhké“ či „Da Nang“ plíce – syndromu později označenému jako syndrom akutní dechové tísně

(acute respiratory distress syndrome – ARDS). Následný rozvoj nových technologií jako mechanické plicní ventilace či metod k náhradě funkce ledvin snížil mortalitu kriticky nemocných a umožnil vznik dalších, předtím neznámých komplikací. MODS byl prvně popsán v 70. letech u skupiny 18 pacientů po operaci ruptury aneurysmatu abdominální aorty, s následným selháváním orgánů včetně ledvin a vyžadujících dialýzu [1]. Baue v roce 1975 popsal mnohočetné progresivní a postupné selhání orgánových systémů u pacientů s traumaty [2]. První klinické studie dávaly rozvoj tohoto syndromu do souvislosti s evidentní či okultní infekcí [3], další práce však tuto spojitost zpochybnily a poukázaly na možnost existence multiorgánové dysfunkce i v nepřítomnosti infekce [4] a za dominantní příčinu považovaly nadměrnou zánětlivou odpověď organismu na vstupní inzult. Vlastní termín MODS byl definován v roce 1992 konsenzuální konferencí americké společnosti hrudních chirurgů a americkou společností pro intenzivní medicínu jako syndrom multiorgánové dysfunkce, kdy dochází k selháváním orgánů a bez zevní terapeutické intervence nemůže být udržena homeostáza organismu [5]. Jde o klinický syndrom charakterizovaný rozvojem progresivní, ale potencionálně reverzibilní fyziologické

dysfunkce dvou či více orgánů nebo orgánových systémů vyvolaný celou řadou akutních inzultů (seps, trauma, šok, pankreatitis apod.). Současně s termínem MODS byl definován i termín systémové zánětlivé odpovědi organismu na inzult infekční či neinfekční povahy (systemic inflammatory response syndrome – SIRS).

Epidemiologie a etiologie

MODS je významnou příčinou úmrtí pacientů na jednotkách intenzivní péče. V jeho důsledku umírá až 70 % pacientů. Tíže MODS koreluje s mortalitou a délkou hospitalizace. S narůstajícím počtem selhávajících orgánů narůstá i mortalita pacientů. Zatímco selhání jednoho orgánu je spojeno s 6% mortalitou na JIP, dysfunkce čtyř a více orgánů je zatížena přibližně 65% mortalitou. Nejčastější příčinou MODS u chirurgických či nechirurgických pacientů je seps. Incidence orgánové dysfunkce 1, 2, 3 a 4 orgánů u septických pacientů se pohybuje okolo 74 %, 21 %, 5 % a 1 %, s odpovídající narůstající mortalitou 21%, 44%, 65% a 76% [6]. Z dat studie SOAP vyplývá, že většinu nemocných (76 %) s MODS tvoří nemocní s primárně nechirurgickými diagnózami [7]. Primární příjmové diagnózy zahrnovaly sepsi, pneumonii, srdeční selhání, srdeční zástavu a krvácení do horní části gastrointestinálního traktu. Největší mortalitou je postihena skupina septických nemocných s doprovodnou dysfunkcí koagulace (53 %), následovaná dysfunkcí jaterní (45 %), CNS (44 %), kardiovaskulární (42 %), renální (41 %) a respirační (35 %). Mortalita MODS je ovlivněna také preexistujícími chorobami (ledvinovými, jaterními, plicními, komplikovaným diabetem, malignitami).

Mechanismy MODS

I po více než 20 letech intenzivního výzkumu nejsou patofyziologické mechanismy vedoucí ke vzniku MODS plně objasněny. Dominantní úlohu hraje pravděpodobně deregulovaná systémová zánětlivá odpověď (SIRS), která může být spuštěna či pouze potenciována infekcí, ischemicko-reperfúzním traumatem, tkáňovou ischemií – ať již jako primárními vyvolávajícími faktory či jako nozokomiálními „iatrogenními“ inzulty v druhé době v postresuscitačním období (second hit). Klinicky zřejmé selhání orgánů je výsledkem nesmírně komplexních změn na buněčné a molekulární úrovni, kde dochází k endoteliální, epiteliální a mikrovaskulární dysfunkci, apoptóze imunokompetentních buněk a bioenergetickému selhání v důsledku mitochondriální dysfunkce. I přes významnou manifestní orgánovou dysfunkci se mohou pacienti s MODS kompletně zotavit, což poukazuje na přítomnost spíše změn funkčních než strukturálních.

Mechanismy zánětlivé odpovědi

Narušená homeostáza mezi systémovou zánětlivou odpovědí a vyvažující protizánětlivou reakcí je pravděpodobně dominantním iniciálním mechanismem, a to bez ohledu na to, zda je spouštěcím faktorem infekce, trauma, pankreatitida, šok. Intenzita úvodní od-

povědi organismu je determinována věkem, komorbiditami, genetickou predispozicí pacienta, velikostí a délkou úvodního inzultu. Hlavní úlohu v této rané fázi mají buňky časně imunitní reakce – neutrofily a makrofágy. Aktivací toll-like receptorů (TLR) na jejich povrchu dochází k aktivaci buňky s následnou transkripční řadou regulačních intracelulárních proteinů, např. nukleárního faktoru NF-kappa B. Aktivace TLR je umožněna rozpoznáním specifických komponent stěny mikroorganismů, tzv. pathogen associated molecular patterns (PAMPs) [8]. U traumatu či jiné neinfekční příčiny MODS dochází k aktivaci TLR navázaním s tzv. damage associated molecular patterns (DAMPs) [9]. Jedná se např. o proteázami uvolněné degradační produkty z poraněné tkáně, které fungují jako endogenní aktivátory TLR [10]. NF-kappa B aktivuje v buněčném jádře gen odpovědný za syntézu prozánětlivých cytokinů a dalších mediátorů zánětu, z nichž nejdříve uvolněné jsou interleukin-1 (IL-1) a tumor nekrotizující faktor (TNF). Mezi další patří IL-2, IL-6, IL-8, destičky aktivující faktor PAF či pozdní cytokin High-mobility group box-1. Tyto cytokiny poškozují tkáň indukci tvorby dalších cytokinů, podporou nadměrné exprese tkáňového faktoru na buňkách endotelu, indukci tvorby cyklooxygenázy či fosfolipázy A2 a také tzv. „primingem“ imunokompetentních buněk, zejména neutrofilů. Takto aktivované buňky inhibicí apoptózy, programované buněčné smrti, prodlužují dobu svého přežívání a ve zvýšené míře na svém povrchu exprimují adhezivní molekuly [11]. K aktivaci neutrofilů může docházet i cestou komplementu excesivní formací C5a složky [12]. Po adhezi na endoteliální povrch uvolňují proteolytické enzymy, leukotrieny, prostaglandiny, které vedou k usnadněnému průniku přes kapilární stěnu a invazi do postižených tkání. Destrukce endotelu pak přispívá ke kapilárnímu leaku [13]. Aktivované neutrofily v tkáních produkují kyslíkové (reactive oxygen species – ROS) a dusíkové radikály (reactive nitrogen species – RNS), které jsou zodpovědné za další poškození tkání, ať již lokálním či systémovým působením. Mezi hlavní produkty oxidačního stresu patří superoxid a peroxynitrit. Významnou úlohu také sehrává oxid dusnatý (mediátor vazoplegie, zvýšené cévní a střevní propustnosti, myokardiální deprese a přímého buněčného poškození), který je nadprodukován indukovatelnou NO syntázou (iNOS). Aktivovaný a dysfunkční endotel spouští mj. koagulační proces (expresi tkáňového faktoru) vedoucí k tvorbě trombinu a fibrinových depozit v mikrocirkulaci. Funkce fibrinolytického systému a antikoagulačních mechanismů (AT III, inhibitor tkáňového faktoru a protein C, trombomodulin) jsou následkem endoteliálního traumatu a působení mediátorů sníženy. Výsledkem je nerovnováha mezi nadměrnou zánětem, koagulací a potlačenou fibrinolýzou, vedoucí k prohloubení endoteliálního poškození, mikrovaskulární trombóze, tkáňové hypoxii a dysfunkci.

Dysfunkce mikrocirkulace, tkáňová hypoxie

Jedním z hlavních spouštěcích mechanismů MODS je bezpochyby neadekvátní protražovaná do-

dávka kyslíku do periferních tkání. Ta může být způsobena nejen dysfunkcí makrocirkulace, ale také poruchami na úrovni mikrocirkulace, kdy v důsledku otevření funkčních arterio-venózních zkratů, nepoměru mezi vazokonstrikcí a vazodilatací, otoku endoteliálních buněk, tvorby mikrotrombů, zvýšené adheze a snížené deformability neutrofilů a erytrocytů dochází k poruchám mikrovaskulární perfuze. Využití nových zobrazovacích metod v experimentálních i klinických studiích umožňuje přímou vizualizaci mikrocirkulace kriticky nemocných. Poruchy mikrocirkulace jsou charakteristické snížením funkční kapilární hustoty a zvýšením podílu neperfundovaných či intermitentně perfundovaných kapilár [14]. Mezi hlavní biomolekuly, které se na těchto změnách podílejí, jsou produkty oxidačního stresu, prozánětlivé cytokiny, adhezni molekuly, oxid dusnatý či down-regulace adrenergních receptorů. Tíže patologických změn mikrocirkulace a jejich zlepšení při adekvátní resuscitaci predikují mortalitu a jsou více vyjádřeny u nepřezivších kriticky nemocných [15]. Časná reparace těchto poruch během úvodní resuscitace je spojena se zlepšením orgánových funkcí [16]. Uvedené mikrovaskulární poruchy provázejí kriticky nemocné, u kterých byly příčinou MODS sepse, těžké srdeční selhání, hemoragický šok či komplikované velké chirurgické výkony [17]. Tkáňová hypoxie na podkladě dysfunkce makro- i mikrocirkulace vede k narušené tvorbě vysokoenergetických fosfátů (ATP), základního energetického substrátu pro buněčný metabolismus a zároveň je významným amplifikátorem prozánětlivé odpovědi [17].

Mitochondriální dysfunkce

V klinické praxi se často setkáváme s pacienty, kteří i přes normalizaci hemodynamických parametrů, se zajištěním adekvátní oxygenace, nadále progredují do orgánové dysfunkce. Recentní klinický i experimentální výzkum nabízí novou hypotézu vzniku MODS. Příčinu MODS je nutné hledat na buněčné úrovni. Kompletní zotavení orgánových funkcí, absence hrubých strukturálních změn či ne snížená, ale často naopak zvýšená tenze kyslíku v periferních tkání nabízí teorii bioenergetického selhání jako primární příčinu MODS. Klíčovým místem této hypotézy jsou mitochondrie [18]. Buněčná produkce energie je závislá na 3 navzájem propojených biochemických cestách:

1. na procesu glykolýzy v cytoplazmě,
2. na Krebsově cyklu,
3. na elektronovém transportu, který probíhá v respiračním řetězci mitochondrií a je napojený na proces oxidativní fosforylace.

Právě proces oxidativní fosforylace spotřebuje až 90 % kyslíku a produkuje 95 % ATP. Jakákoliv porucha na úrovni mitochondrií je tudíž spjata s vážnými poruchami buněčných funkcí a v konečném důsledku se může projevit jako orgánová dysfunkce či selhání. V patogenezi mitochondriální dysfunkce se uplatňuje především toxické působení oxidu dusnatého a dalších produktů oxidativního a nitrosativního stresu, které jsou hojně produkovány v sepsi a všeobecně za

stavů systémového zánětu. Energetické selhání způsobují inhibicí respiračního řetězce. Například oxid dusnatý (NO) inhibuje cytochrom-oxidázu (komplex IV dýchacího řetězce), ROS i RNS inhibují dýchací řetězec na několika místech, zejména pak blokují funkci komplexu I [19]. Do funkcí dýchacího řetězce mohou zasahovat i vlivy endokrinní. Produkci ATP modulují hormony štítné žlázy, inzulín, glukokortikoidy, leptin atd. V kritických stavech pozorované dysfunkce štítné žlázy, inzulínová rezistence, nedostatečnost nadledvin, snížená hladina leptinu, tak mohou nepříznivě ovlivňovat i mitochondriální respirační funkce. Na mitochondriální dysfunkci není nutno pohlížet jen jako na bioenergetické selhání buňky. Nabízí se totiž hypotéza, že útlum mitochondriální produkce ATP je adaptační reakcí organismu bránící energetickému zhroucení buňky, a je tak paralelou buněčné hibernace. Ve chvíli, kdy vyvolávající inzult pominul, může dojít k plnému zotavení a návratu orgánových funkcí. Tato hypotéza zatím nebyla v humánní medicíně přesvědčivě doložena.

Apoptóza

Kompletní návrat orgánových funkcí u pacientů přeživších MODS svědčí proti přítomnosti hrubých strukturálních změn v jednotlivých orgánech. Experimentální práce nevylučují spolupodíl apoptózy, řízené buněčné smrti, na orgánové dysfunkci. V modelech kritických stavů je opakovaně prokazována indukce a aktivace proapoptotických mechanismů a exprese proapoptotických proteinů (kaspázy) v buňkách různých orgánů (játra, ledviny, srdce, střeva, plíce), přesto role apoptózy v patogenezi MODS není jednoznačně dorešena [20]. Experimentální modely sepse přinášejí důkazy o přítomnosti apoptózy v řadě tkání – lymfocytech, ledvinách, plicích a kosterním svalstvu. Klinické studie poukazují na aktivaci apoptotických mechanismů především ve slezině a lymfocytech, kde může tento proces přispívat k rozvoji imunodeprese, která provází protražované kritické stavy a je hlavní příčinou vysokého výskytu nozokomiálních infekcí [21].

Střevo „motorem“ orgánové dysfunkce

Již před 20 lety byla formulována hypotéza, že střevo lze považovat za hnací sílu, motor, MODS. Přestože definitivní důkaz pro tuto teorii v humánní medicíně dosud neexistuje, nelze opominout mechanismy, kterými se střevo na vzniku MODS může spolupodílet. Na střevo kriticky nemocných lze pohlížet jako na 3kompartmentový systém skládající se z střevního epitelu, střevní lymfatické tkáně (GALT – gut associated lymphoid tissue) a střevní bakteriální mikroflóry [22]. Střevo je postiženo dysfunkcí velmi časně. V důsledku snížené dodávky kyslíku, vlivem produktů oxidačního stresu, zánětlivých cytokinů, dochází na epiteliální úrovni k disrupci těsných spojení (tight junctions) a rychle se rozvíjí strukturální a funkční změny střevní sliznice. Nutriční deprivace vede k útlumu produkce sekrečního IgA lymfatickou střevní tkání, snížení slizniční obranyschopnosti a zvyšuje se riziko infek-

tu. Následná translokace střevních bakterií či jejich produktů do krevního oběhu či lymfy vede k amplifikaci systémové zánětlivé odpovědi, dále se tak zvyšuje permeabilita střevní sliznice, další aktivací střevní lymfatické tkáně s uvolněním prozánětlivých mediátorů dochází k další potenciaci orgánové dysfunkce a uzavírá se tak bludný kruh [23].

Prevence a léčba MODS – základní principy

V současnosti neexistuje specifická farmakologická či nefarmakologická léčba, která by byla schopna zvrátit rozvinutou multiorgánovou dysfunkci či urychlit reparaci postižených orgánů. Základním preventivním opatřením je včasné rozpoznání rozvíjejícího se akutního onemocnění, udržení tkáňové oxygenace, kontrola infekcí a v dalším průběhu stonání adekvátní nutriční podpora.

Iniciální hemodynamická resuscitace

Snaha o časnou agresivní optimalizaci nedostatečné dodávky kyslíku do periferních tkání na podkladě cirkulačního šoku je základním krokem v prevenci rozvoje či zmírnění rozvíjejícího se MODS. V roce 2001 publikovaná studie Riverse definovala kritéria pro identifikaci vysoce rizikových pacientů se sepsí a septickým šokem a do klinické praxe uvedla jednoduchý protokol ke korekci hypovolémie, vazoplegie, myokardiální deprese a zvýšených metabolických nároků [24]. Terapie označená jako EGDT (early goal-directed therapy) vyústila ve snížení morbidit i mortality, i nákladů na hospitalizaci. Mezi základní doporučení patří jakékoli deterioraci oběhu předcházet či zahájit resuscitaci ihned, je-li pacient hypotenzní, či má-li zvýšenou koncentraci laktátu v séru nad 4 mmol . l⁻¹. Snahou je splnit definované cíle: dosáhnout centrálního žilního tlaku (CVP) 8–12 mm Hg (při umělé plicní ventilaci 12–15 mm Hg), středního arteriálního tlaku $\geq$ 65 mm Hg, diurézy $\geq$ 0,5 ml . kg⁻¹ . hod⁻¹, saturace hemoglobinu kyslíkem ve smíšené žilní krvi $\geq$ 65 %, nebo centrální žilní krvi $\geq$ 70 %, a to vše do 6 hodin od stanovení diagnózy. Nedaří-li se dosáhnout požadované saturace ve smíšené žilní krvi, lze zvážit v tomto pořadí:

1. tekutinovou výzvu,
2. transfuzi krve k dosažení hematokritu $\geq$ 30 %,
3. dobutamin do maximální dávky 20 mg . kg⁻¹ . min⁻¹.

Důležitost iniciální tekutinové léčby potvrzuje i fakt, že z výše zmiňované studie vychází i základní konsenzuální doporučení odborníků pro tekutinovou resuscitaci septických pacientů, Surviving sepsis campaign [25]. Tento jednoduchý protokol je obecně aplikovatelný nejen na septické pacienty, ale na všechny kriticky nemocné s hypovolémií a cirkulačním šokem.

Umělá plicní ventilace

Nedílnou součástí léčby pacientů s MODS, zejména těch se syndromem dechové tísně (ARDS), je umělá plicní ventilace (UPV). Řada experimentálních modelů poukázala na možný škodlivý vliv ventilace pozitivním přetlakem velkými, v klinické praxi stále ně-

kdy používanými, dechovými objemy 10–15 ml . kg⁻¹. Takto nešetrně vedená ventilace potencuje systémovou zánětlivou odpověď, zvyšuje riziko a tíží nejen plicní dysfunkce (ventilator induced lung injury, VILI), ale zároveň i dysfunkce vzdálených orgánů (srdce, ledviny) [26, 27]. Základním protektivním opatřením při invazivní umělé plicní ventilaci u nemocných s plicním postižením je omezení velikosti dechových objemů na cca 6 ml . kg⁻¹ tzv. predikované tělesné hmotnosti; při riziku překročení limitu end-inspiračního tlaku 30 cm H₂O je doporučeno redukovat dechový objem až na 4 ml . kg⁻¹ predikované tělesné hmotnosti. Někteří autoři považují umělou plicní ventilaci s end-inspiračními tlaky $\leq$ 20 cm H₂O za relativně bezpečnou a nevyžadující redukcí velikosti dechových objemů na $\leq$ 6 ml . kg⁻¹ predikované tělesné hmotnosti [28].

Akutní poškození ledvin

I v případě akutní renální dysfunkce platí, že čím je léčebná intervence časnější, tím se snižuje riziko závažného poškození ledvin. Nejsnáze ovlivnitelnými jsou prerenální faktory. Intravaskulární tekutinová deplece je bezesporu významným rizikovým faktorem AKI (acute kidney injury, akutní poškození ledvin), proto snaha o časnou korekci hypovolémie tekutinovou resuscitací je jedním z klíčových preventivních opatření. Zatím není zcela jasně vyřešena otázka volby optimálního roztoku, přesto data z experimentálních i klinických studií varují před užíváním roztoků na bázi hydroxyethylškrobu, a to zejména u septických pacientů s AKI [29]. Zatímco agresivní tekutinová resuscitace v úvodní fázi je bezesporu prospěšná, při optimalizaci hemodynamických parametrů může být další, zejména dlouhodobé, podávání tekutin s pozitivní kumulativní bilancí v pozdních fázích stonání spojeno s vyšší incidencí AKI, potřebou náhrady funkce ledvin a mortalitou [30]. Glomerulární filtrace je kriticky závislá na perfuzním tlaku, který je determinován středním arteriálním tlakem a renálním žilním tlakem. Korekce hypodynamického oběhu, hypotenze a nitrobřišní hypertenze jsou dalšími logickými kroky v prevenci AKI. Je nutné mít na paměti, že existuje skupina predisponovaných pacientů, u nichž i mírný krátkodobý pokles systémové perfuze může vést k zásadní deterioraci ledvinových funkcí. Tímto tzv. normotenzním ischemickým akutním selháním ledvin jsou ohroženi zejména pacienti s narušenou autoregulační schopností aferentní a eferentní arterioly v glomerulu, např. při užívání nesteroidních antiflogistik (non-steroidal antiinflammatory drugs – NSAID, inhibitory cyklooxygenázy 2 – COX-2 inhibitory), ACE inhibitorů (inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu) nebo ARB (blokátory receptoru pro angiotensin II), dále pacienti s pokročilou aterosklerózou, hypertenzí, stenózou renální tepny [31]. Otázka optimálního perfuzního tlaku je tedy komplikovaná a vyžaduje individuální přístup. Volba vazopresoru k udržení adekvátního středního arteriálního tlaku je obvykle dána spíše zvyklostmi pracoviště, je však přesvědčivě doloženo, že užívání tzv. nefroprotektivních dávek dopa-

minu ($1\text{--}3\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) není v prevenci AKI indikováno. Zejména u septických pacientů s AKI se jeví zajímavě využití vazopresinu, který může mít nefroprotektivní potenciál [32]. Kromě adekvátního systémového arteriálního tlaku je druhou proměnnou renální žilní tlak, renální venózní kongesce, která může být podceňovaným faktorem rozvoje AKI a uplatňuje se jako jeden z patogenetických mechanismů rozvoje AKI při syndromu nitrobřišní hypertenze. Svoji roli ale hraje také u nemocných s akutní dekompenzací srdečního selhání a kardio-renálním syndromem a nelze vyloučit její podíl v patogenezi rozvoje septického AKI [33, 34]. Dalšími preventivními opatřeními před rozvojem AKI je snaha vyvarovat se nefrotoxickým inzultům (kontrastní látky, antibiotika...). V prevenci AKI nebyl prokázán přínos kličkových diuretik, N-acetylcysteinu (zde snad s výjimkou kontrastem indukované neuropatie), natriuretických peptidů či manitolu. Podrobný rozbor strategie náhrady funkce ledvin u AKI v rámci MODS přesahuje zaměření článku a odkazujeme proto na recentní souhrnný přehled [35]. Je nutné si uvědomit, že ledviny nejsou pouhou obětí MODS, ale zároveň i významným promotorem MODS. Potencijí systémovou zánětlivou odpověď, oxidační stres, pravděpodobně vlivem uremických toxinů snižují obranyschopnost organismu. Již mírné zhoršení ledvinových funkcí (vzestup kreatininu $\geq 26\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) je spojeno s vyšší mortalitou pacientů. Renální dysfunkce ovlivňuje nejen krátkodobou, ale i dlouhodobou prognózu pacientů propuštěných z JIP [36].

Kontrola infekce a prevence nozokomiálních infekcí

O mortalitě pacientů s diagnózou sepse a septického šoku rozhodují kromě časné hemodynamické resuscitace dva zásadní faktory:

1. časná iniciální antimikrobiální terapie – podání antibiotika do jedné hodiny od stanovení diagnózy zlepšuje prognózu těchto pacientů [37]. Ovšem pouze tehdy, je-li zároveň splněna druhá podmínka
2. adekvátnost iniciální antimikrobiální terapie – nesprávná volba antibiotika až pětkrát snižuje šanci na přežití pacientů se septickým šokem [38].

Vzhledem k tomu, že nozokomiální infekce významnou měrou potencijí rozvoj MODS, je nezbytné, aby každá instituce měla implementován systém protiepidemických opatření se snahou o minimalizaci rizika kolonizace pacientů multirezistentními kmeny.

Nutriční podpora

Optimální nutriční podpora kriticky nemocných nadále zůstává předmětem debat. Většina doporučení se spíše než o velké randomizované klinické studie opírá o názor expertů. Obecně platí, že u pacientů s funkčním gastrointestinálním traktem by měla být preferována enterální nutrice před výživou parenterální. Doporučená denní dodávka energie v iniciální fázi kritického stonání by neměla přesáhnout 20 až 25 kcal $\cdot \text{kg}^{-1}$, v pozdější fázi zotavení bychom pak mě-

li zajistit minimální denní energetický přívod 25 až 30 kcal $\cdot \text{kg}^{-1}$. Doporučené množství proteinu se pohybuje v denní dávce od 1,2–1,5 g $\cdot \text{kg}^{-1}$. U pacientů na kontinuálních očišťovacích metodách je nutné zvážit navýšení těchto dávek, vzhledem ke ztrátám aminokyselin, glukózy a mikronutrientů. Je doporučeno zajistit denní příjem doporučených denních dávek stopových prvků a vitaminů. Intenzivní výzkum se zabývá přínosem tzv. imunonutrientů (arginin, glutamin, omega-3 nenasycené kyseliny). Vyžaduje-li stav kriticky nemocného pacienta parenterální formu nutrice, je vhodné ji obohatit o glutamin. Podávání ostatních imunonutrientů zatím nelze rutinně doporučit [39, 40], přestože experimentální či malé klinické studie prokazují příznivý efekt např. selenu [41]. V léčbě kriticky nemocných nelze opomenout protokolárně řízenou léčbu inzulinem ke kontrole glykémie, s prevencí hyperglykémie nad 10 mmol $\cdot \text{l}^{-1}$ [42].

Iatrogenní inzulty a MODS

V neposlední řadě je nutné vyvarovat se iatrogeních inzultů, které mohou přispívat k rozvoji a progresi MODS. Patří mezi ně nekontrolované tekutinové přetížení, nadměrné podávání inotropních léků, ventilace velkými dechovými objemy, intenzivní nepřerušovaná analgesie, nadměrný či nedostatečný přívod kalorií, liberální transfuzní politika či neracionální prodlužování antibiotické léčby.

Budoucnost multiorgánové podpory

Doufáme, že nebude zapotřebí dalších válečných konfliktů, aby se technologický boom posledních let promítl i do oblasti intenzivní medicíny. I v běžném životě patrná miniaturizace techniky se nevyhýbá ani medicíně. Umožnila tak vznik prvních přenosných náhrad funkce ledvin (WAK – wearable artificial kidney) [43], dočasných či trvalých metod pro podporu selhávajícího srdce [44] a snahou je i rozvoj miniaturních extrakorporálních membránových oxygenací k náhradě funkce plic [45]. Velikost, hmotnost a možnost transportu takových zařízení pak dovolí skutečně kontinuální náhradu funkce selhávajícího orgánu bez nutnosti přerušení v době diagnostických či terapeutických intervencí. Využití poznatků tkáňového inženýrství a nanotechnologií v medicíně přinese vývoj maximálně biokompatibilních membrán [46]. Nespornou výhodou některých, již běžně v praxi využívaných, terapeutických systémů je jejich implantabilita (ICD, trvalé kardiostimulátory), dalším krokem tedy bude využití jednotlivých zařízení a přístrojů pro náhradu funkce orgánů *in vivo*, takovým příkladem je vývoj katétrů pro intrakorporální ultrafiltraci či intravaskulární oxygenaci [47, 48]. U většiny v současnosti běžně rozšířených metod pro podporu funkce ledvin či jater je dominantní jejich eliminační schopnost a absence schopnosti nahradit syntetické funkce daného orgánu. Alternativou proto bude vývoj bioarteficiálních orgánů s vazbou viabilních buněk na syntetické membrány [49, 50], čímž bude dosaženo kompletní náhrady selhávajícího orgánu. V případě multiorgánové dysfunkce pak

bude výhodou konstrukce zařízení kombinujícího podporu či náhradu více selhávajících orgánů v jediném modulu. Společně s dočasnou podporou dysfunkčního orgánu se v budoucnu intenzivní péče jistě zaměří i na metody směřující k urychlení reparační a regenerace jednotlivých orgánových systémů a tkání, a to s využitím kmenových buněk či dosud neobjevených reparačních procesů. Díky dokonalému genetickému a proteomickému monitorování pacientů bude možno nejen časněji zahajovat terapeutické intervence, a tím eventuálně jednotlivým orgánovým selháním předcházet, ale i selektivně upravovat terapii podle aktuálních potřeb nemocného (personalizace medicíny). Využití telemedicíny a nových informačních technologií zlepší a zkvalitní mezioborovou spolupráci a společně s výše uvedenými metodami a technologiemi dále povede ke zlepšenému přežívání kriticky nemocných.

Literatura

1. **Tilney, N. L. et al.** Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in post-operative care. *Ann. Surg.*, 1973, 178, p. 117–122.
2. **Baue, A. E.** Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch. Surg.*, 1975, 110, p. 779–781.
3. **Fry, D. E. et al.** Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch. Surg.*, 1980, 115, p. 136–140.
4. **Goris, R. J. et al.** Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch. Surg.*, 1985, 120, p. 1109–1115.
5. **Bone, R. C. et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992, 101, p. 1644–1655.
6. **Angus, D. C. et al.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, p. 1303–1310.
7. **Vincent, J. L. et al.** Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 344–353.
8. **Warren, H. S.** Toll-like receptors. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. S457–S459.
9. **Bianchi, M. E.** DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.*, 2007, 81, p. 1–5.
10. **Tang, A. H. et al.** Pivotal advance: endogenous pathway to SIRS, sepsis, and related conditions. *J. Leukoc. Biol.*, 2007, 82, p. 282–285.
11. **Condliffe, A. M. et al.** Neutrophil priming: pathophysiological consequences and underlying mechanisms. *Clin. Sci. (Lond)*, 1998, 94, p. 461–471.
12. **Rittirsch, D. et al.** Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, 8, p. 776–787.
13. **Hauser, B. et al.** Nitric oxide synthase inhibition in sepsis? Lessons learned from large-animal studies. *Anesth. Analg.*, 2005, 101, p. 488–498.
14. **Vincent, J. L. et al.** Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit. Care*, 2005, 9 Suppl. 4, p. S9–12.
15. **Sakr, Y. et al.** Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 1825–1831.
16. **Trzeciak, S. et al.** Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med.*, 2008, 34, p. 2210–2217.
17. **Jhanji, S. et al.** Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med.*, 2009, 35, p. 671–677.
18. **Singer, M. et al.** Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*, 2004, 364, p. 545–548.
19. **Protti, A. et al.** Bench-to-bedside review: potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit. Care*, 2006, 10, p. 228.
20. **Fischer, U. et al.** New approaches and therapeutics targeting apoptosis in disease. *Pharmacol. Rev.*, 2005, 57, p. 187–215.
21. **Hotchkiss, R. S. et al.** Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, 6, p. 813–822.
22. **Clark, J. A. et al.** Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the “motor” of critical illness. *Shock*, 2007, 28, p. 384–393.
23. **Swank, G. M. et al.** Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J. Surg.*, 1996, 20, p. 411–417.
24. **Rivers, E. et al.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, p. 1368–1377.
25. **Dellinger, R. P. et al.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.*, 2008, 36, p. 296–327.
26. **Liu, K. D. et al.** Advances in critical care for the nephrologist: acute lung injury/ARDS. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, 3, p. 578–586.
27. **Ranieri, V. M. et al.** Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*, 2000, 284, p. 43–44.
28. **Malhotra, A.** Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, p. 1113–1120.
29. **Brunkhorst, F. M. et al.** Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, p. 125–139.
30. **Bouchard, J. et al.** Fluid accumulation and acute kidney injury: consequence or cause. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2009, 15, p. 509–513.
31. **Abuelo, J. G.** Normotensive ischemic acute renal failure. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, p. 797–805.
32. **Patel, B. M. et al.** Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*, 2002, 96, p. 576–582.
33. **Mullens, W. et al.** Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 53, p. 589–596.
34. **Chvojka, J. et al.** Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit. Care*, 2008, 12, p. R164.
35. **Sykora, R. et al.** Hemopurification in sepsis: current view. *Vnitř. Lek.*, 2008, 54, p. 1000–1005.
36. **Coca, S. G. et al.** Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2009, 53, p. 961–973.
37. **Kumar, A. et al.** Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 1589–1596.
38. **Kumar, A. et al.** Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*, 2009, 136, p. 1237–1248.
39. **Kreymann, K. G. et al.** ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin. Nutr.*, 2006, 25, p. 210–223.

40. **Singer, P. et al.** ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin. Nutr.*, 2009, 28, p. 387–400.
41. **Angstwurm, M. W. et al.** Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 118–126.
42. **Finfer, S. et al.** Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, p. 1283–1297.
43. **Ronco, C. et al.** A wearable artificial kidney: dream or reality? *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, 2008, 4, p. 604–605.
44. **Okamoto, E. et al.** Development of a miniature motor-driven pulsatile LVAD driven by a fuzzy controller. *J. Artif. Organs*, 2007, 10, p. 158–164.
45. **Cattaneo, G. et al.** Compact intra- and extracorporeal oxygenator developments. *Perfusion*, 2004, 19, p. 251–255.
46. **Fissell, W. H. et al.** Dialysis and nanotechnology: now, 10 years, or never? *Blood Purif.*, 2007, 25, p. 12–17.
47. **Handley, H. H. et al.** Slow continuous intravenous plasmapheresis (SCIP): clinical applications and hemostability of extracorporeal ultrafiltration. *Contrib. Nephrol.*, 2005, 149, p. 334–342.
48. **Handley, H. H. et al.** Artificial in vivo biofiltration: slow continuous intravenous plasmfiltration (SCIP) and artificial organ support. *Int. J. Artif. Organs*, 2004, 27, p. 186–194.
49. **Ding, F. et al.** The bioartificial kidney and bioengineered membranes in acute kidney injury. *Nephron Exp. Nephrol.*, 2008, 109, p. e118–e122.
50. **McKenzie, T. J. et al.** Artificial and bioartificial liver support. *Semin. Liver Dis.*, 2008, 28, p. 210–217.

Podpořeno hlavním výzkumným záměrem LFUK v Plzni
č. MSM 0021620819 Náhrada a podpora funkce některých
životně důležitých orgánů.

Došlo 26. 11. 2009.

Přijato 5. 2. 2010.

Adresa pro korespondenci:
Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
I. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: matejovic@fnplzen.cz

ZPRÁVA ČSARIM

Lepirudin (Refludan, CSL Behring GmbH, Marburg SRN)

Depo na RS KARIM VFN Praha 2, U Nemocnice 2.
Podklady pro informaci:

- výboru České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP,
- výboru České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP,
- výboru České společnosti intenzivní medicíny ČLS JEP.

Na Resuscitační stanici Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Všeobecné fakultní nemocnice 1. LF UK, Praha 2, U nemocnice 2, je uloženo depo lepirudinu (Refludanu) pro oblasti České republiky bližší Praze než Brnu (v Brně je uloženo další depo u prof. Penky).

Indikace podání: Antikoagulační léčba u dospělých pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II a tromboembolickou chorobou vyžadující parenterální antitrombotickou terapii.

Množství uloženého lepirudinu (Refludanu): 3 balení – 10 amp. po 50 mg.

Telefonický kontakt na RS KARIM: 224 963 355, 224 917 793.

Adresa: KARIM VFN a 1. LF UK Praha, U Nemocnice 2, Praha 2.

Refludan vydá staniční nebo starší sestra po dohodě s lékařem proti potvrzené žádance odebírajícího zdravotnického zařízení.

Případné konzultace k diagnostice HIT a indikaci jsou možné v Trombotickém centru VFN 1. LF UK Praha, prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., a Centrální hematologické laboratoři UKBLD VFN 1. LF UK Praha, tel.: 224 962 832, 224 962 833, 224 962 878.

Dr. J. Valenta
za KARIM VFN a výbor ČSTH ČLS JEP