

protože hypokalemie zvyšuje riziko srdečních arytmií. Některé studie uvádějí pokles koncentrace chloridů [50, 52], zatímco v jiných studiích zůstává chloridemie stabilní. To je výhoda hypertonického laktátu ve srovnání s hypertonickým chloridem sodným, protože ten může prohloubit hyperchloremickou metabolickou acidózu. Koncentrace vápníku také klesá, pokud není nepřetržitě nahrazována [52]. Snížení ionizovaného vápníku tak může negativně přispět ke zhoršení srdeční kontraktility nebo vazodilataci.

Jedna studie, kde byl HSL podáván ve větším množství s cílem navodit panickou ataku u pacientů trpících Alzheimerovou chorobou [54], podle předpokladů popsala příznaky paniky a úzkosti a další mírné až středně závažné vedlejší účinky jako podrážděnost, pocit chladu, pocení, třes, nepohodlí a nutkání na močení. Kromě této specifické studie, u pacientů bez kritického onemocnění, žádná ze zahrnutých studií nezaznamenala žádné závažné vedlejší účinky.

Přehled preklinických a klinických důkazů

Nové důkazy naznačují, že hypertonický 0,5molární roztok laktátu (L-enantiomer) sodného může být prospěšnou resuscitační tekutinou s potenciálem snížit riziko přetížení tekutinami a zároveň zlepšit myokardiální funkci, a to nad rámec prosté objemové expanze. Výhody i omezení HSL vycházejí z výše popsané metabolické funkce laktátu a z fyziologických účinků hypertonického roztoku. Přestože zatím chybí robustní data z randomizovaných kontrolovaných studií, řada dosavadních experimentálních i klinických studií přináší výsledky, které podporují další základní i klinický výzkum laktátu a jsou diskutovány v následující části textu. Ze všech zahrnutých studií pouze práce Berg-Hansena et al. specifikovala použitou enantiomerní formu laktátu, konkrétně racemickou směs DL-laktátu. Nicméně většina studií používala roztoky s L formou laktátu.

Preklinické studie

Ex vivo

Autoři z univerzity v dánském Aarhusu nedávno demonstrovali na heterogenních ex vivo experimentálních modelech kardiovaskulární vliv solných roztoků devíti přirozených karboxylátů včetně ketolátek a L-laktátu. Hodnocení izolovaného efektu jednotlivých karboxylátů bylo dosaženo sjednocením osmolarity a pH roztoků o fyziologické hodnotě [55]. Výsledky experimentu poukazují na unikátní hemodynamický dopad L-laktátu, který pravděpodobně zahrnuje arteriální, respektive koronární relaxaci se zlepšením průtoku koronárním řečištěm, sníženou systémovou vaskulární rezistenci, stimulaci srdeční kontraktility a venokontrakci s potenciálem zvýšit srdeční předpětí mobilizací tzv. „unstressed“ krevního objemu. Navíc, jak je známo, beta-oxidace mastných kyselin je během metabolického stresu a při nabídce laktátu částečně inhibována, což snižuje nároky myokardu na dodávku kyslíku [33]. Kromě toho zvyšující se poměr NADH/NAD⁺ během oxidace laktátu na pyruvát v cytosolu a mitochondriích pracujícího myokardu poskytuje elektrony pro funkci dýchacího řetězce a genezi ATP. To pomáhá udržet energetický a redoxní potenciál kardiomyocytů potřebný pro jejich funkci.

Konkrétní vliv exogenního laktátu na lidský i zvířecí kardiovaskulární systém *in vivo* však dosud zůstává nejasný.

In vivo – experimentální modely

U prasečího modelu ischemického kardiogenního šoku byl exogenní laktát spojen se vzestupem na zátěži nezávislých parametrů kontraktility srdce [56]. Experimentální studie Duburcq překvapivě ukázala, že infuze laktátu vedla dokonce k výraznějšímu zlepšení srdečního výdeje ve srovnání s podáním bikarbonátu sodného [57]. Případný aditivní mechanismus HSL ale nebyl vysvětlen. Naopak Su dosáhl závěru, že aplikace HSL urychluje úhyn endotoxemických ovcí v těžkém šoku [58]. Rozporuplné výstupy signalizují klíčovou limitaci laktátového roztoku. Pokud je šok natolik závažný, že mitochondrie ve většině tkání ztrácí schopnost metabolizovat laktát, jeho hromadění vně buněk brání transportu laktátu směrem z buněk. Vzhledem k tomu, že laktát je transportován z buněk spolu s protonem, vede to pravděpodobně ke zhoršení nitro-buněčné acidózy a otoku, což má destruktivní důsledky pro buněčnou funkci [59] (Nalos M. – nepublikovaná data). Pokud je naopak funkce mitochondrií zachována, může být nabídka laktátu jakožto důležitého substrátu pro buňku prospěšná.

Byly popsány i další mechanismy působící na úrovni mikrocirkulace po podání HSL. Přímé intravaskulární podávání tekutin může vést k poruše glykokalyxu a ke změně vaskulární permeability v organismu kompromitovaném sepsí. Následkem je zvýšený kapilární únik a paradoxně další ztráta intravaskulární tekutiny bez ohledu na závažnost sepse, respektive septického šoku [60]. Výhodou HSL jako resuscitační tekutiny je možnost dosáhnout adekvátní expanze intravaskulárního objemu podáním malého množství roztoku, a to díky mobilizaci tekutin z extravaskulárního do intravaskulárního kompartmentu. Navíc existuje předpoklad, že protizánětlivý účinek HSL může vést k potlačení proteolytických procesů aktivovaných během systémového zánětu a tím zabránit degradaci některých složek glykokalyxu, jak doložil Besnier et al. na septickém krysím modelu [61]. V tomto kontextu je vhodné zmínit dosud ojedinělý experiment od Duburcq a kol. Autoři popsali signifikantní snížení renální mikrovaskulární trombózy a zachování clearance kreatininu u endotoxemického prasečího modelu po aplikaci HSL oproti 0,9% NaCl a 8,4% bikarbonátu sodnému [62]. Zde je proto důležité připomenout vliv komplementárních nehemodynamických činitelů na renální bioenergetiku a rozvoj AKI asociovaného se sepsí. Aktuální experimentální RCT analyzovala z biotického vzorku ledviny prasete proteiny zapojené do mitochondriální biogeneze a degradace u málo závažného a závažného modelu časné fáze sepse. Skupina se závažnou sepsí vykazovala supresi oxidativní fosforylace a mitochondriálního rozpojení (tj. snížená efektivita tvorby ATP) společně s brzkými známkami *de novo* renální dysfunkce ještě před objektivními změnami renální hemodynamiky [63]. Lze zde velmi opatrně spatřit jistou analogii s patogenezí SIMD. Vliv exogenního laktátu na mitochondriální bioenergetiku ledvin však dosud nebyl popsán a je tak cenným námětem pro další výzkum.

Rané klinické studie

Účinky na srdeční funkci se mohly lišit mezi zdravými dobrovolníky a pacienty vystavenými stresu kritického onemocnění. V situacích