

# XVI. DNY INTENZIVNÍ MEDICÍNY

PNEUMOLOGICKÁ TÉMATIKA  
A KARDIORESPIRAČNÍ  
INTERAKCE V INTENZIVNÍ  
MEDICÍNĚ



17.-19. června 2009  
Arcibiskupský zámek Kroměříž

SUPPLEMENTUM 4  
ROČNÍK 6 • 2009

**KAZUISTIKY**  
V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

časopis pro alergology, pneumology,  
lékaře ORL, praktické lékaře a pediatriy

Ročník 6.  
ISSN 1802-0518  
registrační číslo MK E 15473  
Supplementum 4  
ISBN 978-80-86256-68-9

Vydává:  
Nakladatelství GEUM, s. r. o.

Redakční rada:  
prof. MUDr. Petr Brhel, CSc.  
prim. MUDr. Jarmila Fišerová  
as. MUDr. Vladislav Hytych  
MUDr. Pavel Jansa  
prim. MUDr. Viktor Kašák  
doc. MUDr. Petr Panzner, CSc.  
MUDr. Jindřich Pohl  
doc. MUDr. František Salajka, CSc.  
doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.  
prof. MUDr. Ružena Tkáčová, Ph.D.  
doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.  
doc. MUDr. Jan Vokurka, CSc.  
doc. MUDr. Robert Vyšehradský, Ph.D.

Šéfredaktor:  
Mgr. Karel Vizner  
tel.: +420 721 639 079  
e-mail: KarelVizner@geum.org

Redakce:  
Gabriela Bjalkovská  
e-mail: bjalkovska@geum.org

Vydavatel – poštovní kontakt:  
(autorské příspěvky a předplatné)  
Nakladatelství GEUM  
Nádražní 66, 513 01 Semily  
tel./fax: +420 481 312 858  
e-mail: geum@geum.org  
internet: <http://www.geum.org/pneumo>

Inzertní oddělení:  
Dagmar Kaprálová  
tel.: + 420 604 935 365  
e-mail: kapr@geum.org

Zástupce vydavatele:  
Mgr. Kamila Víznerová

Sazba:  
Mgr. Christo Bjalkovski

Redakční zpracování, ilustrační fotografie:  
GEUM – Mgr. Karel Vízner  
e-mail: geum@geum.org

Tisk:  
Tiskárna Glos Semily, s. r. o.  
e-mail: tiskarna@glos.cz

**Předplatné:**  
Roční předplatné (včetně poštovného  
a balného) činí 156 Kč/rok pro ČR  
a 7,5 € pro Slovensko. Předplatné  
lze objednat na adrese vydavatele.  
Distribuci provádí pověřená společnost.  
Předplatné do ostatních států bude  
navýšeno o cenu poštovného podle  
aktuálních tarifů České pošty.



17. až 19. června 2009 proběhlo v historických sálech Arcibiskupského zámku v Kroměříži tradiční mezioborové sympozium Dny intenzivní medicíny. V pořadí již šestnáctý ročník, s myšlenkou intenzivní medicína – křižovatka oborů, byl pořádán Aneteziologicko-resuscitační klinikou 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze.

Společně se svými kolegy jsem byl veden snahou připravit zajímavý mezioborový program prezentující jednotlivé nozologické jednotky vedoucí k dechové nedostatečnosti, jedné z hlavních domén intenzivní medicíny.

Nakolik se nám naše snažení vydařilo jistě každý účastník posoudí sám. Díky vstřícnosti Nakladatelství Geum, s. r. o. máme možnost v tomto vydání Kazuistik v alergologii, pneumologii a ORL představit naši lékařské veřejnosti ta nejpodstatnější sdělení, která na sympoziu zazněla.

Stejně tak bych rád na tomto místě jménem celé kliniky vyslovil poděkování všem partnerům a sponzorům Dnů intenzivní medicíny v Kroměříži, bez jejichž podpory by nebylo možné takové odborné setkání uspořádat. Jsme toho názoru, že i přes veškerý rozmach informačních technologií jsou právě taková setkání přínosná a cenná. Děkujeme za přízeň.

doc. MUDr. Roman Zazula, Ph.D.  
přednosta ARK 1. LF UK a FTN Praha

## Poděkování partnerům a sponzorům:

Městu Kroměříž  
Zlínskému kraji

A care, s. r. o.  
Arrow International ČR, a. s.  
AstraZeneca Czech Republic, s. r. o.  
BAXTER CZECH spol. s. r. o.  
Fresenius Kabi, s. r. o.  
Fresenius Medical Care Česká republika spol. s. r. o.  
CHEIRÓN a. s.  
Mediform s. r. o.  
Medisap-Hoyer, s. r. o.  
MSD - Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.  
Nestlé Česko s. r. o.  
OMS – ZOLL, s. r. o.  
Pfizer, spol. s. r. o.  
S. A. B. Impex, s. r. o.  
Unomed, spol. s. r. o.  
Wyeth Whitehall Czech, s. r. o.

## Intenzivní medicína – křižovatka oborů

Pneumologická tématica a kardiopulmonální interakce v intenzivní medicíně

XVI. Dny intenzivní medicíny, Kroměříž, 17. – 19. 6. 2009

Mezioborové sympozium pořádané Anesteziologicko-resuscitační klinikou

1. LF UK a FTN Praha

## Program:

### Akutní exacerbace intersticiálních plicních procesů

#### jako příčina respiračního selhání

Martina Vašáková, Jan Anton, Martina Šterclová

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha . . . . . 5

### Difúzní alveolární hemoragie u systémových chorob pojiva

#### a systémových vaskulitid v etiologii respirační insuficience

Tomáš Soukup<sup>1</sup>, Jan Maňák<sup>2</sup>, Petr Bradna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika, <sup>2</sup>Klinika gerontologická a metabolická, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK, Hradec Králové . . . . . 6

### Tuberkulóza jako příčina akutních život ohrožujících stavů

Pavčina Žáčková

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha . . . . . 7

### Hepatopulmonální syndrom

Pavel Wohl<sup>1</sup>, Petr Wohl<sup>2</sup>, Roman Zazula<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha, <sup>2</sup>Klinika diabetologie, IKEM, Praha, <sup>3</sup>ARK 1. LF UK a FTN, Praha . . . . . 9

### Diabetická pneumopatie – další možná komplikace diabetu a její význam

Petr Wohl

Centrum diabetologie, IKEM, Praha . . . . . 12

### Neurodegenerativní onemocnění a respirace

Robert Rusina

Neurologická klinika IPVZ a FTN, Praha . . . . . 13

### Mechanismy utilizace kyslíku v energetickém metabolismu a vztahy

#### k respirační insuficienci

Zdeněk Zadák

Centrum pro výzkum a vývoj a Klinika gerontologická a metabolická, LF UK a FN Hradec Králové . . . . . 16

### Neuromuskulární komplikace kriticky nemocných a jejich vztah

#### k dechové nedostatečnosti

Jan Maňák

Interní JIP, Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN Hradec Králové. . 17

### Současné možnosti diagnostiky a léčby plicní aspergilózy

Jan Haber

I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha . . . . . 19

## **Zkušenosti pneumologa s neinvazivní ventilační podporou u pacientů s CHOPN v podmínkách standardního oddělení a JIP**

Jan Chlumský

Jednotka intenzivní péče, Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN Praha . . . .22

## **Technické možnosti podání helioxu u pacientů v respirační tísní**

– hodnocení průtočných odporů vybraných komponent ventilačních okruhů

Roman Zazula<sup>1</sup>, Karel Roubík<sup>2</sup>, Antonín Spálený<sup>1</sup>, Martin Müller<sup>1</sup>,  
Tomáš Tyll<sup>1</sup>, Vladimír Zábrodský<sup>1</sup>, Adéla Strnadová<sup>2</sup>, Jan Chlumský<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Anesteziologicko-resuscitační klinika, 1. LF UK a FTNsP, Praha

<sup>2</sup>ČVUT v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství, Kladno

<sup>3</sup>Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha . . . . .23

## **Domácí umělá plicní ventilace – DUPV**

Jarmila Drábková

Oddělení chronické resuscitační a intenzivní péče, FN Motol, Praha. . . . .28

## **Hrudní chirurgie v diagnostice a léčbě plicních onemocnění – ne vždy úspěšná**

Vladislav Hytych<sup>1</sup>, Pavel Horažďovský<sup>1</sup>, Zdeněk Konopa<sup>1</sup>,

Jan Chlumský<sup>2</sup>, Ivo Schindler<sup>3</sup>, Antonín Spálený<sup>3</sup>, Alice Tašková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chirurgická klinika, 1. LF a FTN, Praha

<sup>2</sup>Pneumologická klinika, 1. LF a FTN, Praha.

<sup>3</sup>Anesteziologicko-resuscitační klinika, 1. LF a FTN, Praha . . . . .29

## **Vynucené torakochirurgické výkony u rizikových pacientů**

Miroslav Jíra, Jindřich Vomela, Antonín Kala, Teodor Horváth,

Barbora Garajová, Petr Kysela, Ivo Hanke, Zdeněk Kala

Chirurgická klinika, LF MU a FN Brno . . . . .30

## **Interakce dýchání a krevního oběhu**

Pavel Suk

Anesteziologicko-resuscitační klinika, LF MU a FN U sv. Anny, Brno . . . . .32

## Akutní exacerbace intersticiálních plicních procesů jako příčina respiračního selhání

Martina Vašáková, Jan Anton, Martina Šterclová

*Pneumologická klinika 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha*

Intersticiální plicní procesy (IPP) představují různorodou skupinu onemocnění, ve většině případů je však společným patogenetickým rysem složka zánětlivá a různá míra fibroprodukce. IPP mají vzhledem k charakteru postižení plic (difúzní změny) velmi podobnou klinickou manifestaci a radiologický obraz, dle etiologie se ale značně liší značně prognózou. Základními vyšetřovacími modalitami u IPP jsou kromě klinického vyšetření s pečlivým odebráním anamnézy expozice antigenům životního prostředí, funkční vyšetření plic, radiologické vyšetření včetně výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT), bronchoalveolární laváž (BAL) a obvykle i plicní biopsie. Výsledná diagnóza je pak syntézou údajů získaných těmito vyšetřovacími modalitami. Důležitá je včasná a přesná diagnostika vzhledem k tomu, že léčba se u jednotlivých IPP liší a některé z nich jsou při léčbě reversibilní pouze v iniciálních fázích onemocnění. Léčba IPP spočívá většinou v léčbě kortikoidy a imunosupresivy, nověji jsou zařazovány do léčby IPP léky biologické, ovlivňující přímo funkci cytokinů účastnících se v patogenezi IPP. V pokročilých fázích IPP je možné indikovat pacientům dlouhodobou domácí oxygenoterapii a eventuálně v přísně zvážených případech transplantaci plic. Prognóza IPP je značně různorodá, nejhorší je u idiopatické plicní fibrózy (IPF), kde je střední přežití pacientů navzdory léčbě 2–3 roky.

Nejvýznamnějšími představiteli IPP, u nichž hraje dominantní roli rozsáhlá přestavba plicní architektiky a jizvení, jsou idiopatické intersticiální pneumonie (IIP) s hlavní představitelkou idiopatickou plicní fibrózou (IPF) a chronická exogenní alergická alveolitida (EAA).

Klinický průběh IPF a chronické EAA je podobný a obvykle je charakterizován pozvolným poklesem plicních funkcí, avšak někdy je pozvolný pokles přerušen stavem, kdy dojde k náhlému klinickému zhoršení pacienta s progresí radiologickou a významnou deteriorací funkčních parametrů. Tomuto stavu říkáme akutní exacerbace (AE) IPP.

Nejblíže byl popsán fenomén AE u IPF. Dříve se soudilo, že přirozený průběh IPF je charakterizován pozvolnou irreversibilní progresí fibrotických změn vzniklých v důsledku patologicky vystupňovaného průběhu alveolárních lézí. U mnohých pacientů však nedochází k tomuto pozvolnému progredujícímu průběhu, ale k průběhu stupňovitému, kdy pozvolná progresie je náhle přerušena prudkým akutním zhoršením, často je toto zhoršení předzvěstí dalšího infaustního průběhu IPF a pacientovy smrti. AE IPF je charakterizována klinicky souborem kritérií dle Kondoha: zhoršením dušnosti a kašle v posledním měsíci, novými opacitami mléčného skla nebo konsolidacemi v radiologickém obraze, zhoršením stávající hypoxémie a rychlým rozvojem respiračního selhání v nepřítomnosti infek-

ce, plicní embolie, městnavého srdečního selhání, pneumothoraxu a jiných chorobných stavů, které by mohly být příčinou zhoršení. Plicní biopsie, pokud jsou provedeny v tomto stádiu nemoci, prokážou většinou obraz difusního alveolárního poškození (DAD).

Uvažuje se o několika možných spouštěcích faktorech AE IPP. Jedním z nich je chirurgická plicní biopsie. V případě videothorakoskopické plicní biopsie u IPF byla popsána AE IPP ve 2 % pacientů (5 z 236) 1–18 dní po biopsii (Kondoh et al. 1993). V BALF z nebiopsované plicce bylo zachyceno zvýšené zastoupení neutrofilů oproti rozpočtu před plicní biopsií. Infekce nebyla prokázána dostupnými metodami u žádného z těchto pacientů. Podobně byla neutrofilie v BALF popsána i ve skupině Ambrosiniho pacientů s AE IPF (Ambrosini et al. 2003), spolu se zvýšeným celkovým počtem buněk v BALF. Dalším typickým obrazem byla kromě zhoršení ventilačních parametrů i progresie mlhovitých opacit na HRCT hrudníku superponovaných na typické změny u IPF. Histopatologicky pak byl přítomen v plicích obraz DAD superponovaný na IPF-UIP. Zemřeli 4 z 5 pacientů navzdory léčbě (pulsní terapie kortikoidy parenterálně, cyklofosfamid, antibiotika). V souhrnné práci histopatologické (Churg et al. 2007), která byla věnována AE IPP (nejen IPF typu obvyklého – UIP, ale i ostatním), byly popsány polymorfní obrazy od organizující pneumonie (OP), přes progresi fibroblastických fokusů až po již dříve popsaný obraz DAD. Pacienti, kteří měli obraz OP, měli podstatně lepší prognózu, naopak všichni, kdo měli histopatologický obraz DAD, zemřeli.

Jako možné další vyvolávající faktory AE byly v pracích různých autorů popsány plicní a mimoplicní infekce, plicní embolie, srdeční selhání, bronchogenní karcinom, ischemická choroba srdeční a mozková mrtvice. Ojediněle byl popsán výskyt AE IPF jako komplikace léčby, a to etanerceptem a oxaliplatinou (Hagiwara 2007; Wilcox 2008).

Stran léčebných postupů jsou ve většině případů aplikovány parenterálně kortikosteroidy v pulsním režimu, někdy spolu s dalšími imunosupresivy a antibiotiky. Kromě těchto léčebných postupů byly zkoušeny také metody méně obvyklé, kupříkladu hemoperfúze polymyxinovou kolonou, po které bylo popsáno zlepšení oxygenace u pacientů s AE u IIP (Enomoto 2008; Noma 2008). Z alternativních imunosupresiv byl použit cyklosporin A v kombinaci s kortikoidy a byly použity experimentálně i inhibitory neutrofilní elastázy (sivelestat) a lecitinizovaná superoxid dismutáza.

V souboru Parka et al. (2007) byly popsány AE u pacientů s IPP jinými než IPF, a to u idiopatické nonspecifické pneumonie (NSIP) a u NSIP při systémovém postižení pojiva. Přežili pouze 4 pacienti s idiopatickou NSIP, u nichž nebyla nutná ventilační podpora, ze skupiny NSIP spojené s nemocí pojiva nepřežil žádný pacient.

V našem souboru 6 pacientů s AE IPP jsou 2 pacienti s IPF-UIP, 2 pacienti s anamnézou dětské IIP s fenotypem v dospělosti charakteru IPF-UIP u jednoho z nich a NSIP (v. s. exogenní alergické alveolity – EAA) u druhé pacientky, dále pak jeden pacient s chronickou EAA a jeden pacient s plicním postižením při revmatoidní artritidě. Akutní exacerbace byla léčena oxygenoterapií, případně neinvazivní podporou ventilace (u 4 pacientů), jednou byl pacient invazivně ventilován, z léků jsme podávali pulsní terapii kortikoidy a antibiotika. Zemřeli 3 pacienti z 6 (dg – dětská IIP + chronická EAA, IPF-UIP, IPF při RA), 2 ještě za hospitalizace, a to 5. a 19. den, třetí pacient zemřel po návratu domů do 2 měsíců od AE. Z přeživších pacientů jsou 2 zařazeni na čekací listinu transplantace plic a jeden pacient je po operaci divertikulitidy tč. vyřazen z čekací listiny pro hnisavé operační komplikace. Přeživší

pacienti měli dle RTG event. HRCT méně vyjádřen rozsah mlhovitých opacit a v souladu s tím neměli tak výrazné funkční zhoršení jako zbytek souboru.

Závěrem lze říci, že AE IPP představuje velmi závažnou příhodu v průběhu nemoci u pacientů s IPP, a to nejen IPF, která ve většině případů končí fatálně.

*Práce je podpořena grantem IGA MZČR NR 9131.*

## Literatura

Ambrosini, V., Cancellieri, A., Chilosi, M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of series. *Eur Respir J* 22, 5: 821–826, 2003.

Kondoh, Y., Taniguchi, H., Kawabata, Y. et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 103, 6: 1808–1612, 1993.

## Difuzní alveolární hemoragie u systémových chorob pojiva a systémových vaskulitid v etiologii respirační insuficience

Tomáš Soukup<sup>1</sup>, Jan Maňák<sup>2</sup>, Petr Bradna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika, <sup>2</sup>Klinika gerontologická a metabolická, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK Hradec Králové

Difúzní alveolární hemoragie (DAH) je klinický syndrom způsobený poruchou stěny arteriol, kapilár, venul nebo alveolárních sept. Charakteristické je krvácení do alveolárního prostoru. Jde o život ohrožující stav, zejména není-li diagnostikován včas. Klinickými projevy jsou náhlé zhoršování dechu, hemoptýza (chybí až v 33 %), na rentgenovém snímku plic vývoj skvrnitého nebo difúzního zastření. Typický je bronchoskopický nálezn s odsáváním hemoragické tekutiny. V úvodu vyšetření může být odsávána tekutina bez hemoragické příměsi. Podle histologie a imunofluorescence se DAH dělí na 3 formy: 1. pauciimunní nemoc s plicním postižením kapilaritidou, spojená s přítomností autoprotilátek proti cytoplazmě neutrofilních granulocytů (ANCA), 2. syndrom spojený s přítomností imunitních depozitů detekovaných imunofluorescencí (Goodpasture syndrom, systémový lupus erythematodes, systémová sklerodermie), 3. smíšená skupina zahrnující lékové reakce, infekce, idiopatickou nemoc.

Během čtyřletého období byl na JIP gerontometabolické kliniky pozorováno 13 případů DAH. Šlo o nemocné ve věkovém rozmezí

23–71 let, z toho 8 žen. Diagnózou před začátkem příznaků DAH byla 2krát systémová sklerodermie, jednou systémový lupus erythematodes, dvakrát izolovaná glomerulonefritida, dvakrát renální insuficience bez blíže určené příčiny. U tří nemocných vzhledem k rychlé progresi stavu nebyla provedena bronchoskopie. Sedm nemocných mělo pauciimunní nemoc s plicním postižením kapilaritidou, spojené s přítomností ANCA. U všech nemocných s ANCA protilátkami bylo přítomno renální postižení. Přes léčbu vysokými dávkami glukokortikoidů, plazmaferézami a následnou léčbu cyklofosfamidem v indikovaných případech – šest případů skončilo úmrtím.

Indikace imunosupresivní léčby je zejména u nemocných na UPV obtížným rozhodnutím (protilátky nelze většinou vyšetřit statim, stav pacienta se dramaticky horší, s ubíhajícím časem se prakticky vždy objeví infekce dýchacích cest). Včasná zahájení léčby může vést k rychlému ústupu symptomatologie, nemocní jsou však ohroženi v dalším průběhu komplikacemi léčby. Lze doporučit převzetí na specializovaného pracoviště s možností plazmaferézy, kontinuální dialýzy.

## KAZUISTIKY V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

## Tuberkulóza jako příčina akutních život ohrožujících stavů

Pavla Žáčková

*Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha*

Tuberkulóza (TB) je celosvětově nejčastěji se vyskytující infekční onemocnění s nejvyšší morbiditou a mortalitou ze všech infekčních agens. Téměř třetina světové populace je mykobakteriem tuberkulózy infikována a představuje tak riziko vzniku aktivní infekce. Ročně je celosvětově zaregistrováno přibližně devět milionů nových onemocnění a dva miliony lidí na toto onemocnění ročně umírá.

Největší incidence onemocnění je registrována v afrických zemích, největší počet nemocných s aktivní tuberkulózou žije v nejlidnatějších oblastech planety – v Asii.

Závažnost TB infekce stoupá také v souvislosti s nárůstem infekce HIV, imigrace ze zemí s vysokou prevalencí tuberkulózy a se sociálními problémy jako je chudoba, bezdomovectví a narkomanie a nedostatečná zdravotní péče.

V České republice po stagnaci klesl v posledních letech počet hlášených případů (nových i recidiv) pod 14/100 000 obyvatel a v roce 2006 a 2007 dokonce pod 10/100 000. Česká republika tak patří do skupiny evropských zemí s nízkou náloží TB. Rovněž procento recidiv (3,3 %) a úmrtí 0,5/100 000 svědčí pro účinně vedenou antituberkulózní léčbu a řádně vedený dohled nad TB.

Obvykle se tuberkulóza rozděluje na plicní a mimoplicní formy. Plicní TB představuje přibližně 80 %, z mimoplicních forem je na prvním místě postižení lymfatických uzlin, druhou nejčastější formou mimoplicní TB je TB pleuritida. Průběh neléčené TB je často fatální, do roka umírá přibližně třetina nemocných, do 5 let u mikroskopicky pozitivních forem až 65 % nemocných. Samostatnou problematiku představují rezistentní formy TB jejichž výskyt celosvětově narůstá (ročně je celosvětově hlášeno přibližně 500 000 nových případů) a i v případě adekvátní léčby je mortalita rezistentních forem až 50 %.

Zdrojem infekce jsou osoby s mikroskopicky pozitivní formou plicní či laryngeální TB – 1 ml sputa tak obsahuje 10 000 mykobakterií. U nemocných pouze kultivačně pozitivních obsahuje 1 ml sekretu – sputa pouze 10–100 mykobakterií a infekciozita těchto nemocných je nízká. Nemocní s plicní formou TB mikroskopicky a kultivačně negativní a nemocní s mimoplicními formami TB jsou prakticky neinfekční.

Mykobakterium tuberkulózy se šíří především kapénkovým aerosolem, který vzniká při mluvení, kašli a kýčání. Vysychající kapénky zůstávají suspendovány ve vzduchu řadu hodin, zmenšují svůj objem a získávají tak možnost proniknout až do dolních cest dýchacích. Odhaduje se, že mikroskopicky pozitivní pacient infikuje přibližně 2–3 kontakty dříve, než je rozpoznán. Pouze u 10 % infikovaných osob však dojde k rozvoji aktivní TB.

Z uvedeného vyplývá, že riziko infekce u ošetřujícího personálu je vysoké především u nemocných s dosud nerozpoznaným onemocněním, kteří přicházejí přímo „z terénu“.

Zahájení antituberkulotické léčby infekciozitu snižuje.

### *Účinné obranné mechanismy zahrnují:*

1. používání ochranných pomůcek při kontaktu s nemocným: roušky, pláště, rukavice, pokrývky hlavy
  2. zamezení vzniku infekčního aerosolu – odsávání sekretů z dýchacích cest, pleurální dutiny a z operačních ran uzavřenými okruhy
  3. klimatizace umožňující trvalou výměnu vzduchu
  4. dodržování pravidel úklidu a dezinfekce pracoviště v souladu se stanovenými hygienickými a protiepidemickými postupy
- Odpověď organismu na infekci se vyvíjí přibližně za 2–4 týdnů od infekce a je dvojího typu:

- *odpověď aktivující makrofágy* je buněčně zprostředkovaný pochod na jehož podkladě dochází ke tvorbě granulomů – tuberkulů;
- *odpověď poškozující tkáň*, která je podmíněná hypersenzitivitou opožděného typu.

Obě tyto reakce tlumí růst mykobakterií a rovnováha mezi oběma ději určuje formu TB, která se vyvine. Některé léze se mohou zhojit fibrózou a kalcifikací, převládá-li hypersenzitivní reakce dochází k destrukci tkáně a vzniku kaseózní nekrózy obsahující vysoký počet mykobakterií.

K šíření infekce do okolní plicní tkáně dochází především rozsevem drenážními bronchy. K šíření do dalších orgánů pak dochází lymfatickou cestou, kdy se mykobakteria fagocytovaná makrofágy dostávají do regionálních lymfatických uzlin a odtud dochází k další diseminaci do organismu. Běžná a často zpočátku asymptomatická je hematogenní diseminace. Do krevního oběhu se mykobakteria dostávají z plicních lézí nebo lymfatických uzlin. Mohou tak podmínit vznik závažných forem onemocnění jako je miliární TB a TB meningitida.

Základem terapie všech forem TB je antituberkulotická léčba. Základním principem léčby je podávání kombinace několika preparátů, postihujících jednotlivé subpopulace mykobakterií s odlišnými biologickými vlastnostmi a tím i odlišnou citlivostí na jednotlivá antituberkulotika.

Mezi základní antituberkulotika I. řady patří rifampicin a isoniazid, která patří k neúčinnějším. Mezi doplňková antituberkulotika I. řady patří pyrazinamid, etambutol a streptomycin. Antituberkulotika II. řady jsou méně účinná a častěji vyvolávají vedlejší nežádoucí účinky (PAS – kyselina paraaminosalicylová, ethionamid, cycloserin, amikacin, kanamycin, capreomycin) a jsou zpra-

vidla podávána u nemocných s rezistentními formami TB a při intoleranci základních antituberkulotik.

Mezi novější antituberkulotika patří fluorochinolony (zvláště IV. generace – moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin).

Léčba je rozdělena na fázi iniciální – baktericidní, při které se po dobu dvou měsíců podává čtyřkombinace základních antituberkulotik. Na ni navazuje fáze pokračovací – sterilizační, při které se po dobu čtyř měsíců podává denně dvojkombinace antituberkulotik (isoniazid, rifamipicin). Léky je nutno podávat v jedné denní dávce, tak aby bylo dosaženo baktericidní a sterilizační koncentrace (přibližně za 2–4 hodiny po podání). Podání v jedné denní dávce zabezpečuje rovněž snížení vzniku lékové rezistence.

Nezbytně nutný je přímý dohled nad dodržováním léčby, zvláště v iniciální fázi terapie, protože nesprávné a přerušované užití preparátů je jednou z hlavních příčin vznik rezistence mykobakterií a tím i selhání léčby. Důležitá je také monitorace nežádoucích účinků léčby, mezi které patří především hepatotoxicita, hypersenzitivní reakce, hyperurikémie a artralgie, autoimunitní trombocytopenie, optická neuritida a ototoxicita. Časté jsou zažívací obtíže, které však většinou spontánně ustupují a nebyvají důvodem k přerušení léčby.

Často je diskutovaná terapie systémovými kortikosteroidy (SKS). Dle provedených studií byl po podání SKS v dávce 0,75–1 mg/kg váhy po dobu 4–12 týdnů pozorován rychlejší ústup klinických příznaků jako horečky, pleurální bolesti a dušnosti, nebyl však pozorován vliv podaných SKS na rozvoj adhezí a vznik pachypleury u postižení pleury a perikardu. Nedoporučuje se podání SKS u nemocných s HIV infekcí pro prokazatelně vyšší riziko vzniku Kaposiho sarkomu.

Uvedenou léčbou se vyléčí naprostá většina nemocných, nicméně i u řádně léčených nemocných může dojít v souvislosti s TB infekcí k rozvoji stavu, kdy je nemocný bezprostředně ohrožen na životě. Závažnost těchto stavů může být také výrazně ovlivněna celkovým stavem organismu a přidruženými komorbiditami.

Mezi tyto stavy patří:

- masivní hemoptýza
- tuberkulózní pneumonie
- miliární, diseminovaná forma TB
- TB perikarditida
- TB pneumotorax a hrudní empyém

Za masivní hemoptýzu je označováno vykašlávání krve z respiračního traktu v množství 200–500 ml/24 hodin. U TB je podmíněně erozí cévy ve stěně TB kavity nebo rupturou dilatované cévy. Velké množství krve vyplňující dýchací cesty a alveoly narušuje výměnu plynů a může vést k udušení. Prioritou léčby je tedy udržet volné dýchací cesty, zabránit asfyxii a zabránit aspiraci krve do dosud nepostižených částí plic. Vhodná je poloha na boku, tak aby krvácející plíce byla uložena níže, podání hemostyptik, provedení urgentní bronchoskopie s odsátím a event. endobronchiální intubace a umělá plicní ventilace (UPV). Intubace dvojluminární rourkou umožní izolaci hlavních bronchů a zabrání tak dalšímu zatékání krve do nepostižených částí plic. Možné je také bronchoskopické zavedení balonkového katetru do bronchu vedoucímu ke krvácejícímu místu. Pokud uvedená opatření nevedou k adekvátní kontrole stavu, je na místě chirurgická resekce.

Tuberkulózní pneumonie je charakterizována rozsáhlými infiltrativními změnami plicních segmentů a laloků s rychlou tvor-

bou kaseózní nekrózy a rozvojem kavitací. Masivní hemoptýza je častou komplikací, život ohrožujícím stavem je však především rozvíjející se těžká respirační insuficience, která si sama o sobě může vynutit intubaci a UPV.

Miliární, diseminovaná TB je výsledkem hematogenního rozsevu mykobakterií. Klinické projevy nemusí být specifické, objevují se febrilie, noční poty, anorexie, rychlý hmotnostní úbytek, kašel, respirační insuficience, břišní symptomy, meningismus a různé neurologické příznaky. Fyzikálně bývá přítomna hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, možná je anémie s leukopenií, mohou se objevit známky diseminované intravaskulární koagulace. Patognomický je nález tuberkulomů na očním pozadí. Rychle smrtící je akutní septikemická forma s rychlým rozvojem multiorgánového selhání. Typickým sekčním nálezem jsou multiorgánové, mnohočetné nekrotické léze.

TB perikarditida je spíše nemocí starších lidí, často se také vyvíjí u HIV infikovaných. Akutní stav je charakterizován horečkou, retrosternální bolestí a perikardiálním třecím šelestem, který ustupuje při vývoji perikardiálního výpotku. Perikardiální výpotek je příčinou rozvíjející se kardiopulmonální insuficience až šokového stavu při vniku srdeční tamponády. Výpotek bývá hemoragický, lymfocytárního typu, mikroskopicky bývá negativní, kultivačně pozitivní jen ve 30 %. Diagnostiky přínosnější může být biopsie perikardu a užití BACTEC systému (radiometrická detekce růstu mykobakterií na tekutých půdách) a genetických přímých amplifikačních testů (MTD, PCR) založených na amplifikaci fragmentů mykobakteriální DNA. Výhodou je vysoká specifita a senzitivita vyšetření, jeho rychlost a nezávislost na stavu imunitního systému, nevýhodou pak jeho vysoká cena. Bez léčby je průběh fatální, ale i při řádně vedené léčbě bývá důsledkem restriktivní perikarditida podmíněná fibrózou a kalcifikací perikardu.

TB pneumotorax a hrudní empyém postihuje přibližně 6 % nemocných s převážně plicní formou tuberkulózy. TB hrudní empyém vznikal v minulosti především jako komplikace léčby plicní tuberkulózy, kolapsoterapie a různých operačních výkonů: torakoplastiky, torakokaustiky, extrapleurální pneumolýzy. I dnes jej – již jen ojediněle – vidáme u starých nemocných, kteří byli v mládí léčeni pro plicní TB nejčastěji kurativním pneumotoraxem, nebo kteří prodělali TB pleuritidu. Výpotek u těchto nemocných perzistuje desítky let v opouzdřené formě a následně se ozřejmí vznikem bronchopleurální nebo i pleurokutánní píštěle. Podkladem reaktivace onemocnění bývá pokles imunity podmíněný věkem a polymorbiditou, často je vyvolávajícím momentem virový infek. U mladších nemocných vzniká TB hrudní empyém nejčastěji provalením subpleurálně lokalizované kaverny do pleurálního prostoru. Typická je tedy přítomnost bronchopleurální píštěle a pneumotoraxu. Spíše ojediněle vzniká TB empyém kolikvací a provalením postižených paratracheálních či tracheobronchiálních lymfatických uzlin nebo studených paravertebrálních abscesů.

Klinicky je přítomen septický stav, dušnost a kašel s hojnou purulentní expektorací, která je podmíněna evakuací obsahu empyémové dutiny drenážním bronchem. Hemoptýza, často i masivní, není výjimkou. V závislosti na rozsahu postižení plicního parenchymu a rozsahu fluidopneumotoraxu bývá přítomná respirační insuficience.

Skiagraficky je u TB hrudního empyému typickým obrazem ohraničená empyémová dutina s hydroerickým fenoménem svěd-

čícím pro přítomnost bronchopleurální píštěle a zpravidla rozsáhlý nález v plicním parenchymu odpovídající rozpadové formě plicní tuberkulózy.

Mikroskopická a kulturační pozitivita je u TB hrudního empyému pravidlem, vzhledem k přítomnosti BP píštěle je však přítomná i hojná nespecifická bakteriální flóra.

TB hrudní empyém je absolutní indikací k hrudní drenáži. Nedílnou součástí léčby jsou v tomto případě pravidelné laváže empyémové dutiny usnadňující evakuaci hnisu. Podání fibrinolytik je vzhledem k přítomné bronchopleurální píštěli kontraindikováno. Přítomnost bronchopleurální píštěle je závažným komplikujícím faktorem. Pokud nedojde k uzavření píštěle, nelze empyém vyléčit. Hrudní drenáž tak bývá dlouhodobá, řádově několikaměsíční, v některých případech je nezbytné operační řešení. Volba operačního postupu závisí na rozsahu a lokalizaci nálezu a také na celkovém stavu nemocného a jeho možnosti operační výkon podstoupit. Možná je dekortikace z torakotomického přístupu doplněná o resekční plicní výkon, u některých nemocných je však nutná torakostomie či torakoplastika doplněná o apikolýzu a myoplastiku. Přestože jsou tyto výkony mutilující, výrazně prodlužují morbiditu a vedou k omezení výsledných ventilačních parametrů, představují v současnosti stále užívané postupy, které umožňují léčbu nemocných s chronickým hrudním empyémem. Je zjevné, že tyto výkony prožívají celosvětově v posledních desetiletích renesanci díky pozorovanému vzestupu onemocnění u rostoucího

počtu imunokompromitovaných nemocných a nárůstu rezistentních forem tuberkulózy.

Přestože v našich podmínkách díky moderní antituberkulotické léčbě, proočkování populace a systému dohledu nad tuberkulózou nepředstavuje TB otevřenou hrozbu, jedná se o onemocnění stále závažné, jehož komplikace mohou nemocného bezprostředně ohrozit na životě. Léčba těchto urgentních stavů patří jednoznačně do rukou akutní medicíny. Vzhledem k charakteru péče na JIP a ARO a k bezprostřednímu kontaktu s nemocným, je ošetřující personál jistě riziku infekce vystaven. Nicméně při dodržování hygienicko-epidemických opatření a řádně vedené antituberkulotické léčbě je rozvoj aktivní formy TB u ošetřujícího personálu spíše ojedinělý.

## Literatura

Cases Viedma, E., Lorenzo Dus, M. J., González-Molina, A., Sanchi Aldás J. L. A study of loculated tuberculous pleura effusions treated with intrapleural urokinase. *Respir Med* 100, 11: 2037–2042, 2006.

Gopi, A., Madhavan, S. M., Sharma, S. K., Sahn, S. A. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 131, 3: 880–889, 2007.

Kim, H. J., Lee, H. J., Kwon, S. Y. et al. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. *Chest* 129, 5: 1253–1258, 2006.

Krofta, K. *Pneumologie*. Praha: Triton, 2005.

Malhotra, P., Agarwal, A. N., Agarwal, R., et al. Clinical characteristics and outcomes of empyema thoracis in 117 patients: A comparative analysis of tuberculous vs. non-tuberculous aetiologies. *Respir Med* 101, 3: 423–430, 2007.

# Hepatopulmonální syndrom

Pavel Wohl<sup>1</sup>, Petr Wohl<sup>2</sup>, Roman Zazula<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha

<sup>2</sup>Klinika diabetologie, IKEM, Praha

<sup>3</sup>ARK 1. LF UK a FTN, Praha

## Úvod

V roce 1977 Kennedy a Knudson první popsali hepatopulmonální syndrom (HPS) u nemocného s jaterní insuficiencí a závažnou hypoxémií, která byla dána „dilatací plicních cév“ (intrapulmonary vascular dilatation) a intrapulmonálních arteri-venočních zkratů (Kennedy et Knudson 1977; Wohl et al. 1998; Ho 2008; Hopkins et al. 1992; Kamath 2002). Pokročilá jaterní léze s hypoxémií je stav s naléhavým podezřením na HPS. Typickým nálezem je intrapulmonální cévní dilatace a to jako dilatace prekapilního řečiště, přímé A-V zkraty a dilatované pleurální cévy. Hypoxémie s parciálním tlakem kyslíku ( $paO_2$ ) méně než 8 kPa s jaterní lézí při nepřítomnosti jiných plicních onemocnění jsou podezřelé z HPS, pokud je  $paO_2$  pod 6 mmHg je diagnóza HPS téměř jistá (Ho 2008; Šafka et al. 2007).

Je třeba zdůraznit, že není průkazná vzájemná závislost pokročilosti jaterního onemocnění a HPS a toto postižení je tedy nezávis-

lým prognostickým faktorem. Lze ho pozorovat u jaterního onemocnění bez portální hypertenze i u portální hypertenze bez jaterního onemocnění. Dle definice se jedná o intrapulmonální pravo-levý zkrat vzniklý při jaterním onemocnění či portální hypertenzi (Ho 2008; Kamath 2002; Krowka et al. 1993).

Při jaterní cirhóze s portální hypertenzí dochází k dalekosáhlým a závažným funkčním změnám v celém oběhovém systému nemocných. V posledních letech je velká pozornost věnována též funkčním poruchám plicního řečiště. Plicní řečiště je v podmínkách jaterního onemocnění s portální hypertenzí typicky vystaveno jednak abnormální objemové zátěži a jednak abnormální humorální (vazoaktivní a tkáňové působky ze splachnického řečiště, jater a retikuloendotelového systému) i reflexní stimulaci (Šafka et al. 2007; Ferreira et al. 2008).

Na tomto základě byly identifikovány dva syndromy, které mají prognostický význam nezávislý na pokročilosti jaterního onemocně-

ní. Jde o HPS na straně jedné a portopulmonální hypertenzi (POPH) na straně druhé. Souhrnně se tyto poruchy (disorders) označují pulmo-hepatální cévní (vaskulární) poruchy (PHD). Zatímco HPS se zdá být spíše obvyklou reakcí plicního řečiště při jaterním onemocnění a lze ho v různé míře intenzity odhalit u mírné většiny nemocných, POPH se zdá být abnormální reakcí u predisponovaných jedinců představujících jen několik procent nemocných.

HPS je komplikací pokročilé jaterní cirhózy při přítomnosti portální hypertenze a jaterní dysfunkce. Je charakterizován současným postižením jater a plicního systému, především intrapulmonálních cév. Rozvoj plicní poruchy může vyústit až v respirační insuficienci I. typu. Hypoxémie – arteriální – je typickým laboratorním nálezem a je způsobena abnormální dilatací intrapulmonálních cév nedostatečnou inhibicí vazodilatačních mediátorů při omezeném metabolismu jaterního parenchymu. Rozděluje se na HPS I a HPS II.

HPS principiálně představuje intrapulmonální pravolevý zkrat a jako takový působí abnormální zvýšení alveolo-arteriálního gradientu  $pO_2$  (Aa $PO_2$ ). Zvýšení tohoto gradientu nad 2–3 torry (závisí na věku) lze prokázat na základě vyšetření arteriálních krevních plynů a dle použitého kritéria, které zatím není zcela jednotné, lze tuto poruchu prokázat až u cca 2/3 nemocných. V pokročilejších stádiích lze pomocí pulzní oxymetrie prokázat hyposaturaci hemoglobinu a v nejzávažnějších případech se rozvíjí symptomatická hypoxie.

Důležitost HPS spočívá především v situaci indikace transplantace jater, kdy obvykle závažné plicní onemocnění může být kontraindikací transplantační léčby. HPS je vhodnou indikací k transplantaci jater.

## Prevalence

Prevalence HPS se udává u nemocných s jaterní cirhózou kolem 4 % (Stoller et al. 1995) až po 47 % (Hopkins et al. 1992). HPS zvyšuje morbiditu a mortalitu u nemocných v transplantační programu (před, v perioperačním i potransplantačním období).

## Přirozený vývoj HPS

Prognóza HPS je všeobecně závažná. V horizontu 2,5 roku byla mortalita až 63 % (Schenk et al. 2003). V práci Krowky byla mortalita kolem 41 %. Stupeň arteriální hypoxémie souvisí s mírnou přežití. Při  $PaO_2$  pod 50 mmHg byly výsledky prognosticky nejzávažnější (Krowka et al. 1993).

## Patogeneze HPS

Příčinou HPS je primárně hyporeaktivita a ztráta tonu plicních arteriol, jež vede k extrémní dilataci poddajných alveolárních kapilár v dolních částech plic na 5–10 násobek obvyklého průměru a těžké poruše difúze  $O_2$  a poměru ventilace/perfúze (HPS typ I). Jde tedy o „perfúzně-difúzní defekt“. Za ztrátou tonu plicních arteriol stojí zvýšená aktivita NO případně i CO, jež mají různé, komplexní a zatím spíše hypotetické než prokázané příčiny. U některých nemocných byla prokázána i tvorba morfologických AV zkratů, tedy remodelace plicní mikrocirkulace (HPS typ II), za níž možná stojí obdobné podněty a míra jejich rozvoje je jen funkcí času (Šafka et al. 2007; Stoller et al. 1995).

## Klinické projevy

Klinicky se projeví až pokročilá stadia HPS, a to arteriální hypoxémií, cyanózou a dušností. Pozoruhodná je pro tyto nemocné typická platypnea a ortodeoxie, tedy zhoršení obtíží ve vertikální poloze. Protože pro nemocné s jaterní cirhózou je typická mírná respirační alkalóza, je u nich tato porucha obvykle maskována vyšším alveolárním  $pO_2$  a posunem disociační křivky doleva, proto lze klinicky významnou hypoxii pozorovat pouze u několika procent nemocných (Ho 2008; Hopkins et al. 1992; Šafka et al. 2007; Krowka et al. 1993; Ferreira et al. 2008; Stoller et al. 1995; Schenk 2003).

## Diagnóza

Základní podmínkou je obvykle chronické jaterní onemocnění a ve stadiu jaterní cirhózy s portální hypertenzí. Nutné je vyloučit jiné závažné plicní onemocnění (CHOPN, bronchiektazie, astma a jiné). Je třeba zdůraznit, že není průkazná vzájemná závislost pokročilosti jaterního onemocnění a HPS, a toto postižení je tedy nezávislým prognostickým faktorem. Lze ho pozorovat u jaterního onemocnění bez portální hypertenze i u portální hypertenze bez jaterního onemocnění. Dle definice se jedná o intrapulmonální pravo-levý zkrat vzniklý při jaterním onemocnění či portální hypertenzi (Ho 2008).

## Metody

Anamnéza a fyzikální vyšetření: 1. dušnost – ortodeoxie (dušnost ve stoje). 2. přítomnost pavoučkových névů a paličkovitých prstů může predikovat výskyt HPS.



## Pomocník alergologa a klinického imunologa

- 1 × ročně
- pro lékaře pečující o alergiky, astmatiky a nemocné s ostatními imunopatologickými stavy (bez ohledu na specializaci)
- zdarma na základě jednoduché registrace



Distribuce pouze v ČR!

RTG plic je obvykle normální.

Kontrastní echokardiografie je standardní metodou k detekci intrapulmonálních zkratů (Kamath 2002). Využívají se mikrobubliny fyziologického roztoku (15 mikronů). Další metodou je 99 Tc albumin perfuzní scan (Abrams et al. 1998). Dále se používá plicní angiografie u těch nemocných, kteří mají špatnou odpověď na aplikaci 100% kyslíku. Podle plicní angiografie se dělí HPS na typ I a II:

Typ I prekapilární plicní arteriální dilatace bez AV zkratů

Typ II AV zkrat

Remodelace plicní vaskulatury se upravuje po úspěšné transplantaci i v horizontu několika let (Abrams et al. 1998; Arguedas et al. 2003). Z pohledu skórovacích systémů je vhodnější při predikci HPS použít MELD skóre (Model end stage disease) nežli Child-Pugh skóre.

## Léčba HPS

Léčba těchto nemocných je zatím převážně jen symptomatická – oxygenoterapie. Oxid dusný (NG-nitro-L-arginine metylester (L-name) a metylenová modř měly variabilní terapeutický efekt na plicní plyny (Schenk et al. 2003; Brussino et al. 2003). Somatostatínová analoga, COX inhibice, imunosupresiva (kortikoidy a cyklofosfamid) neměly příznivý efekt (Krowka et al. 1993; Cadranel et al. 1992; Shijo et al. 1991). Almitrine bismesylate (selektivní konstriktor), do kterého byly vkládány velké naděje, nebyl v terapii efektivní (Nakos et al. 1993). Antibiotika vedla jen k částečnému zlepšení (Rabiller et al. 2002). Účinek TIPS je sporný a nejednoznačný a nelze ho tedy ani indikovat ani kontraindikovat.

Definitivní léčba HPS je transplantace jater. Až v 85 % mají pacienti signifikantní zlepšení hypoxémie (Lange et Stoller 1996). I přesto tato zjištění je mortalita po transplantaci jater vysoká, přežívání je udáváno v 71 % v prvním roce po transplantaci jater (Arguedas et al. 2003). Nemocní s PaO<sub>2</sub> pod 50 mmHg by měli být časně zvaženi k transplantaci jater (Rodríguez-Roisin et al. 2004). Klinicky významný HPS poněkud zhoršuje prognózu nemocných po transplantaci jater, přesto je jedinou možnou kauzální terapií a v poslední době je považován za důvod k časnější indikaci nemocných k transplantaci.

## Závěr

HPS je komplikací chronických jaterních chorob ve stadiu jaterní cirhózy s portální hypertenzí a je spojen se závažnou prognózou.

Nemocní s HPS mají třikrát delší dobu na řízené ventilaci a zvyšuje mortalitu a morbiditu.

Pokud je zhoršená arteriální oxygenace na podkladě HPS, je v současné době možné tyto pacienty indikovat k transplantaci ja-

ter, neboť reverzibilita tohoto syndromu po úspěšné jaterní transplantaci je obvykle úplná.

## Literatura

- Abrams, G. A., Nanda, N. C., Dubovsky, E. V. et al. The use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 114, 2: 305–310, 1998.
- Arguedas, M. R., Abrams, G. A., Krowka, M. J., Fallon, M. B. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 37, 1: 192–197, 2003.
- Brussino, L., Bucca, C., Morello, M. et al. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 362, 9377: 43–44, 2003.
- Cadranel, J. L., Milleron, B. J., Cadranel, J. F. et al. Severe hypoxemia-associated intrapulmonary shunt in a patient with chronic liver disease: improvement after medical treatment. *Am Rev Respir Dis* 146, 2: 526–527, 1992.
- Ferreira, P. P., Camara, E. J., Paula, R. L. et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. *Arg Gastroenterol* 45, 1: 34–37, 2008.
- Ho, V. Current concepts in the management of hepatopulmonary syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 4, 5: 1035–1041, 2008.
- Hopkins, W. E., Waggoner, A. D., Barzilai, B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 70, 4: 516–519, 1992.
- Kamath, P. S. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 17, Supl. 3: S253–S255, 2002.
- Kennedy, T. C., Knudson, R. J. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 72, 3: 305–309, 1977.
- Krowka, M. J., Dickson, E. R., Cortese, D. A. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 104, 2: 515–521, 1993.
- Lange, P. A., Stoller, J. K. The hepatopulmonary syndrome. Effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 17, 1: 115–123, 1996.
- Nakos, G., Evrenoglou, D., Vassilakis, N., Lampropoulos, S. Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: the effect of orally administered almitrine bismesylate. *Respir Med* 87, 2: 93–98, 1993.
- Rabiller, A., Nunes, H., Lebec, D. et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 4: 514–517, 2002.
- Rodríguez-Roisin, R., Krowka, M. J., Hervé, P., Fallon, M. B. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 24, 5: 861–880, 2004.
- Shijo, H., Sasaki, H., Yuh, K. et al. Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodyplasia. *Chest* 99, 4: 1027–1029, 1991.
- Schenk, P., Schöniger-Hekele, M., Fuhrmann, V. et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 125, 4: 1042–1052, 2003.
- Stoller, J. K., Lange, P. A., Westveer, M. K. et al. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic experience. *West J Med* 163, 2: 133–138, 1995.
- Šafka, V., Koblížek, V., Fejfar, T. et al. Hepatopulmonální syndrom a respirační poruchy při jaterní cirhóze. Abstrakt XXXV. májové hepatologické dny 2007, Karlovy Vary, 9.–12.5.2007. *Čes slov Gastroent a Hepatol*, 61, 3, 2007.
- Wohl, P., Drastich, P., Taimr, P., Špičák, J. Hepatopulmonální syndrom. *Čes slov Gastroent a Hepatol*, 52, 6: 223–225, 1998.



POMOCNÍK

alergologa a klinického imunologa

[http://www.geum.org/pa\\_zakli.htm](http://www.geum.org/pa_zakli.htm)

## Diabetická pneumopatie – další komplikace diabetu a její význam

Petr Wohl

Centrum diabetologie IKEM, Praha

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění spojené s vyšší mortalitou a morbiditou. Důsledky mikroangiopatických a makroangiopatických komplikací vedou k funkční alteraci řady orgánových systémů. Stupeň plicního postižení při diabetu není v současnosti přesně zhodnocen. Postižení plicních funkcí není spojeno s klinickou symptomatologií, má spíše charakter latentní „subklinické“ formy, ale některé studie v této souvislosti poukazují na zvýšenou mortalitu. Cílem našeho sdělení je souhrnný přehled plicního postižení při diabetu a jeho možné klinické dopady, ale dosud nelze závěry o postižení plic klinicky použít.

Mezi možné patofyziologické mechanismy plicního postižení u diabetiků se v současnosti řadí vliv chronické hyperglykémie, neenzymatická glykace proteinů, glykosylací navozená destrukce pojivové tkáně, porucha tvorby kolagenu, porucha kapilárního průtoku při diabetu atp. (Yeh et al. 2005).

Z hlediska pneumologických vyšetřovacích metod se často nacházejí změny difúzní kapacity plic ( $DL_{CO}$ ), celkové plicní kapacity ( $TLC=VC+RV$ ), restriktivní ventilační porucha, snížení reziduálního volumu ( $RV$ ), snížení vitální kapacity plic ( $VC$ ), ale i pokles průtokových parametrů jako je jednosekundová vitální kapacita ( $FEV_1$ ), vrcholová výdechová rychlost ( $PEF$ ) a usilovná vitální kapacita ( $FVC$ ) (Yeh et al. 2005). Zejména snížení difúzní kapacity plic je nejčastějším patologickým nálezem u obou typů diabetu, ačkoliv první studie poukazovaly na periferní obstrukci dýchacích cest. Běžně se používá metoda měření  $DL_{CO}$ , která však může být snížena jak při restriktivních, tak obstrukčních plicních chorobách. Některé novější studie prokázaly, že použití  $^{99m}Tc$ -DTPA aerosolové scintigrafie má větší senzitivitu než měření  $DL_{CO}$  pro skutečnost, že clearance této látky není ovlivněna krevním průtokem. Patologické plicní nálezy jsou akcentovány při současně přítomné diabetické nefropatii, pravděpodobně nejen volum-dependentním mechanismem. U diabetiků byl popsán i pokles plicního krevního průtoku. Hodnoty plicních funkcí jsou ovšem ovlivněny i funkcí myokardu. Při nižším srdečním výdeji může být nižší  $DL_{CO}$  i při normální alveolo-kapilární difúzi, zatímco při zvýšeném srdečním výdeji může být  $DL_{CO}$  vyšší nebo normální i při poškození alveolární difúze. V tomto kontextu nelze opomenout ani tzv. diabetickou kardiomyopatii, jejíž přítomnost může zásadně ovlivnit interpretaci výsledků. Diabetická kardiomyopatie je často diagnózou spornou a *per exclusionem* a její klinické projevy nemusejí být zřetelné (diastolická dysfunkce). Snížení  $DL_{CO}$  koreluje s trváním choroby, kompenzací diabetu i výskytem extrapulmonárních komplikací diabetu, obdobná data jsou pro  $FEV_1$ ,  $FVC$ , kdy zejména je popsána korelace s dobou trvání diabetu (více než 10 let).

Vliv inzulínu na plicní funkce není zatím zhodnocen. Z dosud publikovaných studií je vyslovena hypotéza o vlivu inzulínové re-

zistence na pokles  $FEV_1$ , ale zatím bez jasného klinického korelátu. Podání inzulínu během hyperinzulínového euglykemického clampu zvyšuje difúzi  $CO$  a transferové parametry. Předpokládá se, že aplikace exogenního inzulínu by mohla být u diabetiků spojena se zlepšením alveolo-kapilární funkce a některých dalších plicních parametrů.

Postižení pohybového aparátu u diabetiků sekundárně negativně ovlivňuje i plicní funkce. Diabetickou cheiroartropatií mohou být ovlivněny dýchací exkurze a postižení atlanto-okcipitálního skloubení může komplikovat orotracheální intubaci. Plicní funkce může negativně ovlivnit i diabetická myopatie bránice a dýchacích svalů.

Velmi závažným prognostickým nálezem je přítomnost diabetické autonomní neuropatie, která postihuje gastrointestinální trakt, kardiovaskulární, urogenitální systém atp. V dosud publikované literatuře je popsána celá řada plicních patologických nálezů způsobených autonomní neuropatií (porucha vagální inervace respiračního traktu, snížení tonu bronchů, abnormální reaktivita bronchů, porucha reaktivity bronchů na podání anticholinergik běžně užívaných v léčbě CHOPN, porucha kašlacího reflexu, porucha reakce na hypoxii během spánku způsobená periferními chemoreceptory a/nebo centrálně, porucha vnímání hyperkapnie, porucha centrální autoregulace, porucha afferentace z chemoreceptorů do CNS a zpět do dýchacích svalů, porucha reakce na hypoxii, porucha reakce na hyperkapnii, možná centrální porucha kardiopulmonálních reflexů, syndrom spánkové apnoe atp. Diabetická gastroparéza je spojena s vyšším rizikem aspirace a vzniků agresivních forem zánětů plic.

Dojde-li k aspiraci při úvodu do anestézie, je tento stav spojen s vysokou mortalitou (30 %). U diabetiků se rovněž častěji vyskytují plicní infekce, které mají atypický průběh a často jsou vyvolány atypickými agens (*Mycoplasma*, *Legionella*, *TWAR*, *Chlamydiae*, *TBC*, aj.). Průběh onemocnění je komplikovaný především u dlouhodobě dekompenzovaných diabetiků. Dekompenzace diabetu je rovněž spojena s alterací lokálních i systémových imunitních mechanismů (porucha fagocytózy, porucha chemotaxe atp.).

Pro histologické nálezy je typická nález nodulární fibróza, ztlustění bazálních membrán alveolů i kapilár, fibróza alveolární stěny, ztlustění média cév a a. pulmonalis a někdy granulomy malých artérií. Diabetici 2. typu trpí častěji syndromem spánkové apnoe, která je spojena s klinicky významným rizikem noční hypoxémie a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

Abnormality plicních funkcí obstrukčního i restriktivního typu byly nalezeny u diabetiků 1. typu (Ramirez et al. 1991). Vliv na vznik patologických plicních nálezů může mít dlouhodobá dekompenzace diabetu vedoucí k rozvoji mikrovaskulárních komplikací.

Zdá se, že i plicní tkáň je cílovým orgánem diabetické mikroangiopatie, ale „diabetická pneumopatie“ mezi klasické komplikace diabetu zatím nebyla zařazena (Sandler et al. 1987). V okamžiku diagnózy incipientní diabetické nefropatie je plicní dysfunkce (snížení  $DL_{CO}$ , TLC) přítomna u většiny diabetiků 1. typu. Při incipientní diabetické nefropatii je přítomna diastolická dysfunkce, která není u diabetiků bez mikroalbuminurie. Vzhledem k tomu, že diabetická mikroangiopatie postihuje i nízkotlaký plicní cévní systém, může mít významný vliv na transfer přes cévní stěnu.

Posturální variabilita difúzní kapacity je dalším typickým nálezem a pravděpodobně se na ní podílí autonomní neuropatie. Plicní postižení restriktivního charakteru je více vyjádřeno u diabetické nefropatie (selektivní snížení  $DL_{CO}$ ), kde se již může objevit vliv volum-dependetní při nefrotickém syndromu a terminální fázi onemocnění ledvin. Restriktivní porucha u diabetiků může být přítomna i z jiných důvodů než při primárním postižení plicního parenchymu (postižení svalů, bránice, porucha autonomního systému atp.). Po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu bylo zjištěno zlepšení  $FEV_1$  a  $FEV_1/FVC$  (Tiffenau index), tento náález nebyl popsán ve skupině léčené izolovanou transplantací ledviny (Dieterle et al. 2007), kde nebylo popsáno zlepšení parametrů difúzní kapacity ( $DL_{CO}$ ).

U diabetiků 2. typu, kterým se věnuje většina prací (Lange et al. 2002), je nejčastějším patologickým nálezem proporcionální snížení  $FEV_1$ , FVC, VC i PEF, tedy nálezy svědčící pro obstrukci periferních dýchacích cest. Dalším nálezem je diabetická mikroangiopatie, která se spíše projevuje poruchou alveolokapilární membrány, např. snížením  $DL_{CO}$ . Naprostá většina diabetiků je obézních a s rostoucím BMI je popsán pokles  $FEV_1$ . V jedné studii byl popsán pokles 10 %  $FEV_1$ , který byl spojen s 12% nárůstem mortality (Davis et al. 2004). Obdobně jako u diabetiků 1. typu je plicní dysfunkce přítomna až ve stadiu orgánových komplikací. U diabetiků 1. i 2. typu je snížena alveolární mikrovaskulární funkce vedoucí k restriktivní plicní poruše s poruchou alveolární perfuze (Chance et al. 2008). Zajímavým nálezem ve studii s in-

halačním inzulínem bylo zjištění, že pokles  $FEV_1$  byl ve skupině s inhalačním inzulínem stejný jako ve skupině se subkutánně aplikovaným inzulínem, což evokuje hypotézu, že pokles  $FEV_1$  je spíše dán vlastním onemocněním.

## Závěr

Klíčovou zůstává kvalitní kompenzace diabetu, při které pravděpodobně dochází ke zlepšení plicních funkcí, imunologických parametrů i snížení výskytu plicních infekcí. Je nutno vyčkat studií, které by mohly představit i jiné terapeutické možnosti. Dosud nebylo dáno doporučení pro rutinní testování diabetiků s ohledem na plicní funkce a nebyl definován klinický korelát ani patofyziologické mechanismy plicního postižení u diabetes mellitus.

## Literatura

- Davis, W. A., Knudman, M., Kendall, P. et al. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 27, 3: 752–757, 2004.
- Dieterle, C. D., Schmauss, S., Arbogast, H. et al. Pulmonary function in patients with type 1 diabetes before and after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 83, 5: 566–569, 2007.
- Chance, W. W., Rhee, C., Yilmaz, C. et al. Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. *Diabetes Care* 31, 8: 1596–1601, 2008.
- Lange, P., Parner, J., Schnohr, P., Jensen, G. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. *Eur Respir J* 20, 6: 1406–1412, 2002.
- Ramirez, L. C., Dal Nogare, A., Hsia, C. et al. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 91, 4: 371–376, 1991.
- Sandler, M., Bunn, A. E., Stewart, R. I. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 135, 1: 223–229, 1987.
- Yeh, H. C., Punjabi, N. M., Wang, N. Y. et al. Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 28, 6: 1472–1479, 2005.

# Neurodegenerativní onemocnění a respirace

Robert Rusina

*Neurologická klinika IPVZ, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha*

Neurodegenerativní onemocnění jsou chronické choroby s postupnou progresí postižení, ke kterým patří v řadě případů i rozvoj dechové nedostatečnosti. Z tohoto zorného úhlu bude v následujícím sdělení věnována pozornost především amyotrofické laterální skleróze (ALS) a dále Alzheimerově nemoci a parkinsonismu. Cílem sdělení je poskytnout představu o současných trendech a stanoviscích k problematice intenzivní péče a respiračních obtíží u uvedených onemocnění z pohledu neurologa.

## Amyotrofická laterální skleróza

ALS je neurodegenerativní onemocnění s roční incidencí 1–2/100000, postihující centrální a periferní motoneuron. Hlavní klinické projevy zahrnují progresivní svalovou slabost, atrofii a spasticitu, zprvu na končetinách nebo v bulbárním svalstvu. Postupně se onemocnění rozšiřuje na další svalové skupiny včetně bránice; smrt nastává zpravidla v důsledku respiračního selhání po 2–5 letech od prvních příznaků.

Diagnózu ALS potvrdí EMG vyšetření. Dle standardů El Escorial je nutno prokázat léze motoneuronu alespoň ve 3 různých svalech a v jazyku. Typická je kombinace fascikulací a chronického regeneračního nálezu (pozitivní ostré vlny, fibrilace, vysoké regenerační potenciály).

Onemocnění lze rozdělit podle místa, kde se neurologické příznaky objevují nejdříve, na dvě základní formy – končetinovou (převažují zánikové projevy na končetinách) a bulbární (časný rozvoj dysartrie, poruch polykání a dechových obtíží).

ALS byla tradičně považována za čistě motorické onemocnění. Novější epidemiologické studie naznačují, že kognice může být narušena až u 36–50 % nemocných. Porucha kognice může být mírná a mnohdy se obtížně prokazuje, může však mít výrazný dopad na progresi onemocnění.

Přežití u pacientů s ALS a demencí je signifikantně kratší než u „prosté“ ALS (u končetinové formy s demencí 2 roky 4 měsíce zatímco bez demence až 3 roky a 3 měsíce; obdobně u bulbární formy s demencí je střední přežití 2 roky, bez demence 2 roky a 10 měsíců). U pacientů s demencí dvakrát častěji vážně spolupráce při podpůrné terapii (neinvasivní ventilace, perkutánní endoskopická gastrostomie – PEG).

Terapie ALS v současné době spočívá na kombinaci farmakoterapie (glutamátový antagonistu riluzol), a podpůrné terapie – v případě polykacích obtíží perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG) a při pozvolném rozvoji dechové nedostatečnosti lze v indikovaných případech nabídnout neinvasivní ventilaci (NIV), kterou lze poskytovat i v domácím prostředí. Nicméně u pacientů s demencí dvakrát častěji vážně spolupráce při zmíněné podpůrné terapii (PEG, NIV).

## Amyotrofická laterální skleróza a respirace

Z pohledu respiračních komplikací, jejich terapie a nutnosti podpůrné ventilace je u ALS nutno rozlišovat dva zcela odlišné stavy. Na jedné straně je to progresivní rozvoj dechové nedostatečnosti restriktivního charakteru (jako integrální součást onemocnění motoneuronu) a na straně druhé nutnost umělé plicní ventilace (UPV) v rámci akutního stavu (např. bronchopneumonie) nebo v rámci celkové anestezie při operačním zákroku, který nemusí souviset se základním onemocněním pacienta.

S postupným nárůstem svalové slabosti dochází u pacientů s ALS i k postižení bránice a pomocných dýchacích svalů. V posledních letech se ukazuje, že včasné zahájení neinvasivní ventilace (většinou se používá maska a režimy BiPAP diskontinuálně, především v nočních hodinách během spánku v domácím prostředí) prodlužuje nejen přežití, ale rovněž zachovává kvalitu života u pacientů s počínající restriktivní plicní insuficiencí v rámci ALS. Proto je nezbytné cíleně pátrat po prvních příznacích, které jsou zpravidla diskrétní (námahová dušnost, poruchy spánku při noční hypoventilaci). Při poklesu vitální kapacity (VC) na 50 % již bývají zjevné dechové obtíže a při poklesu VC pod 30 % (pod 1000 ml) již hrozí respirační selhání. Bulbární formy onemocnění bývají postiženy častěji a dříve. Na tomto místě je vhodné doplnit, že podmínkou úhrady riluzolu z prostředků veřejného zdravotního pojištění v ČR je kromě dalších kritérií i funkční VC nad 60 %.

Při nutnosti zavedení UPV u pacientů s ALS je nutno počítat s tím, že těžší postižení si může vyžádat delší dobu hospitalizace. Rovněž benefit z UPV přímo závisí na míře motorického defici-

tu (vyjádřeného na škále ALS-FRS, hodnotící míru postižení od nejmenšího – 40 bodů k nejtěžšímu – 0 bodů). Tato škála je velmi ilustrativní, nicméně v ČR se v běžné praxi mimo specializovaná centra příliš nepoužívá. Pacienti s ALS-FRS <11 mají až 3,8krát vyšší riziko úmrtí než pacienti s vyšším skóre. Podobně výrazně se liší míra dalšího přežití po UPV – u pacientů s ALS-FRS >11 to bylo v jedné studii 48 měsíců (9–64), na rozdíl od skupiny ALS-FRS <11 s přežitím pouze 10 měsíců (1–48).

Lze tedy shrnout, že u pacientů s počínající nebo mírně až středně pokročilou ALS, kteří nejsou ve stadiu chronické restriktivní respirační insuficience, může být UPV při indikaci nesouvisející přímo s postižením motoneuronu (akutní stavy, akutní či plánované operační zákroky) přínosem. Na druhou stranu, při pozvolna se rozvíjejících dechových obtížích v důsledku postižení motoneuronů inervujících bránici a pomocné dechové svaly je nezbytné včas zahájit neinvasivní ventilaci (a mít na paměti riziko náhlé smrti nebo závislosti na ventilátoru).

Zcela zásadní je požadavek **respektovat právo pacienta odmítnout léčbu včetně umělé plicní ventilace.**

Samostatnou kapitolou, která přesahuje rámec tohoto textu, je problematika paliativní péče v terminální fázi ALS. Hlavní důraz je kladen na tlumení dušnosti a úzkosti, používají se opioidy, kyslík, anxiolytika a neuroleptika, vhodná je hospicová péče.

Odnímání umělé plicní ventilace u pacientů v terminální fázi ALS – kdy se jedná o trvalou závislost na ventilátoru a doživotní pobyt na lůžku chronické intenzivní péče bez naděje na zlepšení stavu – je eticky i lidsky náročným počinem, který může vyvolávat řadu kontroverzí. Je proto velmi užitečné případným konfliktům předcházet včasnou a správnou indikací neinvasivní ventilace a diskutovat s pacientem i jeho rodinou již v průběhu léčby ALS jeho představu a přání rozsahu péče v terminální fázi onemocnění (advanced directive – předem vyslovená přání).

## Alzheimerova nemoc

Nejčastější neurodegenerativní demencí je Alzheimerova nemoc (AN), projevující se postupně narůstající poruchou epizodické paměti a dalších kognitivních funkcí. Míru kognitivní alterace lze hodnotit řadou kognitivních testů, nejužívanější je Mini Mental State (MMSE). Jedná se o stručné psychometrické vyšetření, kterým lze v rámci 30bodové škály orientačně posoudit míru postižení různých složek kognice: orientace, paměť, počítání, pozornost, čtení, řečové schopnosti, porozumění, psaní, zrakově-prostorové funkce.

Hrazení léků v České republice z prostředků veřejného zdravotního pojištění je možné u pacientů, jejichž MMSE dosahuje hodnot 20–13 bodů pro inhibitory acetylcholinesterázy a 17–6 bodů pro memantin.

Progrese AN do těžké demence výrazným způsobem ovlivňuje délku života (nedávno bylo publikováno průměrné přežití od stanovení diagnózy 4,2 roku pro muže a 5,7 roku pro ženy, přičemž výrazným prediktorem mortality je MMSE pod 17).

Pacienti s mírnou až středně pokročilou Alzheimerovou nemocí a dobrou mírou soběstačnosti mohou mít prospěch z intenzivní péče, která může být indikována z důvodu náhlého zhoršení stavu (např. interkurentní infekce, metabolický rozvrat apod.). Vždy je nutné individuálně zvážit stav daného pacienta (kognitivní status, míru soběstačnosti, komorbiditu), a indikaci intenzivní péče. Významným rizikovým faktorem je delirium, které je nezávislým

predikátorem vyšší 6měsíční mortality a prodloužení hospitalizační doby u pacientů na umělé plicní ventilaci.

## Extrapyramidová onemocnění

Parkinsonova nemoc je charakterizována klasickou triádou: křivý třes, akineze a rigidita. Terapie je založena na podávání dopaminových prekurzorů (levodopa) a/nebo agonistů.

V literatuře je poměrně málo údajů o respiračních komplikacích a umělé ventilaci u tohoto onemocnění. Z intenzivistického pohledu je vhodné zdůraznit, že náhlé vysazení antiparkinsonské medikace zhorší rigiditu, třes i akinezi. Míra zhoršení je značně individuální a mnohdy obtížně předvídatelná; vždy je proto vhodné ponechat alespoň minimální dávku antiparkinsonské medikace a vyhnout se úplnému vysazení léčby. Významná rigidita hrudníku totiž může mít za následek obtížný weaning a řadu s tím spojených dalších komplikací.

U pacientů v intenzivní péči a s UPV proto klíčová otázka není, **zda** podávat antiparkinsonika, ale **jak** je podávat. U pacientů neschopných přijímat výživu (a chronickou medikaci) per os, lze zvážit několik možností. Nejsnazší je podávat levodopu, která se vstřebává z velké části v duodenu, přímo do nasogastrické sondy. Parenterální cestou (subkutánně nebo intramuskulárně) lze podávat apomorphin, který výrazně redukuje akinezi a rigiditu, může však být obtížně tolerován pro sklony k hypotenzii a zvracení. Další alternativou může být podání agonisty ve formě náplasti (rotigotin). Indikaci, způsob podání a dávkování je však vždy vhodné konzultovat s neurologem.

V posledních letech se věnuje větší pozornost respiračním obtížím u multisystémové atrofie (MSA). Toto relativně vzácné extrapyramidové onemocnění se vyznačuje kombinací parkinsonismu (s převládající bradykinezi a rigiditou), mozečkové dysfunkce, spasticity a dysautonomií s poruchou sfinkterů a sklony k výrazné ortostatice hypotenzii. Mezi méně časté příznaky tohoto onemocnění patří inspirační stridor, těžká spánková apnoe a respirační insuficience, která se může někdy rozvinout již v časně fázi onemocnění.

## Závěr

Neurodegenerativní onemocnění mohou být provázena respiračními komplikacemi. Při jejich terapii je vhodná spolupráce intenzivisty s neurologem a individuální zhodnocení stavu i prognózy. Samotný fakt, že pacient trpí neurodegenerativním onemocněním by neměl být obecnou diskriminací a vylučovat a priori intenzivní/resuscitační péči. Na druhou stranu je nutné respektovat právo pacienta odmítnout léčbu včetně té intenzivní tam, kde již onemocnění dospělo do své terminální fáze a poskytnout mu komplexní paliativní péči.

## Literatura

Bourke, S. C., Tomlinson, M., Williams, T. L. et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 5, 2: 140–147, 2006.

Brooks, D. J. Diagnosis and management of atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72, Suppl 1:i10–i16, 2002.

Ely, E. W., Shintani, A., Truman, B. et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 291, 14: 1753–1762, 2004.

Freeman, W., Tan, K., Glass, G. et al. ICU management of patients with Parkinson's disease or Parkinsonism. *Curr Anaesth Crit Care* 18, 5: 227–236, 2007.

Glass, G. A., Josephs, K. A., Ahlskog, J. E. Respiratory insufficiency as the primary presenting symptom of multiple-system atrophy. *Arch Neurol* 63, 7: 978–981, 2006.

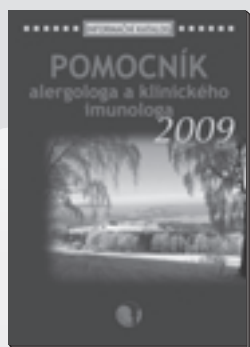
Larson, E. B., Shadlen, M. F., Wang, L. et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 140, 7: 501–509, 2004.

Lo Coco, D., Marchese, S., La Bella, V. et al. The amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale predicts survival time in amyotrophic lateral sclerosis patients on invasive mechanical ventilation. *Chest* 132, 1: 64–69, 2007.

Miller, R. G., Rosenberg, J. A., Gelinas, D. F. et al. Practice parameter: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 52, 7: 1311–1326, 1999. (plný text článku je dostupný na [www.aan.com](http://www.aan.com) v sekci practice/practice guidelines – neuromuscular)

Olney, R. K., Murphy, J., Forshew, D. et al. The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 65, 11: 1774–1777, 2005.

Pisani, M. A., Redlich, C. A., McNicoll, L. et al. Short-term outcomes in older intensive care unit patients with dementia. *Crit Care Med* 33, 6: 1371–1376, 2005.



## Pomocník alergologa a klinického imunologa

- 1 × ročně
- pro lékaře pečující o alergiky, astmatiky a nemocné s ostatními imunopatologickými stavy (bez ohledu na specializaci)
- zdarma na základě jednoduché registrace



Distribuce pouze v ČR!

## Mechanismy utilizace kyslíku v energetickém metabolismu a vztahy k respirační insuficienci

Zdeněk Zadák

Centrum pro výzkum a vývoj a Klinika gerontologická a metabolická, LF UK a FN Hradec Králové

Již koncem 18. století Antoine Lavoisier publikoval práce o zdrojích živočišného tepla a vyslovil myšlenku, že tvorba tepla v živých organismech a hoření jsou založeny na podobném ději. Nezákladnější práce z oblasti spotřeby kyslíku ve vztahu k tvorbě energie a spalování základních nutričních substrátů byly poskytnuty Maxem Rubnerem a F. G. Benediktem. Tělo vyžaduje konstantní přívod energie a s tím je spojena trvalá potřeba kyslíku. Makroergní fosfáty jsou trvale doplňovány oxidací nutričních substrátů, cukrů, tuků, aminokyselin, případně etanolu. Zásoby energie a její dostupnost z nutričních substrátů jsou uloženy v makroergních fosfátech ATP, jehož spotřeba a obnova je tak mimořádně rychlá, že každý den se cyklicky vytvoří a rozpadne 70 kg ATP. Výpočet spotřeby kyslíku a tvorby CO<sub>2</sub> z jednotlivých základních nutričních substrátů prezentuje tabulka č. 1. Cílem nutriční podpory u kritických pacientů je vytvoření takové rovnováhy, při které se maximálně šetrně hospodaří se spotřebou kyslíku a výdejem CO<sub>2</sub>, protože transport obou plynů je z důvodů cirkulačních i ventilačních v kritickém stavu ve většině případů významně redukován. Kvantitativní poměry, které vyjadřují změnu ve spotřebě kyslíku a výdeji CO<sub>2</sub> vyjadřuje tabulka č. 2.

Vedle metod, které mají převážně výzkumný charakter (přímá kalorimetrie, užití dvojité značené vody) se pro praktické klinické účely používá indirektní ergometrie, případně využití Fickovy rovnice.

Měření spotřeby energie a utilizace nutričních substrátů použitím metody indirektní kalorimetrie je založeno na přesném stanovení spotřeby kyslíku a výdeje kyslíčnicku uhličitého v limitovaném časovém úseku za stabilních podmínek. K výpočtu je navíc nutné znát množství katabolizovaných proteinů v daném období, což je tradičně měřeno pomocí odpadu dusíku močoviny (uPRQ).

Mezi složením, dávkou nutričních substrátů a respiračními funkcemi je těsný vztah. Přívod nutričních substrátů zvyšuje jak spotřebu kyslíku, tak výdej CO<sub>2</sub>. Vzestup PCO<sub>2</sub> vede k významnému zvýšení minutové ventilace s cílem vyloučit nadbytečný CO<sub>2</sub>. Vzestup minutové ventilace po zatížení nutričními substráty má poměrně malý význam u zdravého člověka, avšak u pacienta v kri-

tickém stavu nebo s porušenou mechanikou ventilace může vést k závažným komplikacím, nutnosti agresivnějšího způsobu ventilace a zhoršené možnosti odpojit nemocného od ventilátoru. Při významném zvýšení přívodu glukózy u nemocných v závažném stavu (1500–1900 kcal za den ve formě glukózy) signifikantně stoupá produkce CO<sub>2</sub> přibližně o 40 ml CO<sub>2</sub> za minutu na 1 m<sup>2</sup>. Současně s tím dochází vzestupu celkové energetické potřeby. Významný podíl sacharidů v umělé výživě vede k mírnému vzestupu VCO<sub>2</sub>, zatímco zvýšený přívod energie až do dvojnásobku klidové energetické potřeby (REE) současně s význačným podílem glukózy má za následek vzestup VCO<sub>2</sub> více než 50%, což může způsobit problémy při snaze odpojit nemocného od ventilátoru.

Při využití kyslíku v tvorbě ATP a na vzájemné vztahy tvorby energie, cirkulace a ventilace má význačný vliv metabolismus fosforu. Nedostatek fosforu a s tím spojená hypofosforémie vede k následujícím metabolickým změnám:

1. snížení srdeční práce (MVS);
2. anémii a hypoxii tkání;
3. poruše disociace oxyhemoglobinu ze snížení 2-3difosforylglycerátu;
4. svalové slabosti a hypoventilaci při defektní tvorbě ATP z nedostatku fosforu.

Klinicky se hypofosforémie způsobená malnutricí a deficitem fosforu projevuje v následujících oblastech:

1. energetickodynamickým selháním;
2. poruchami ventilace;
3. poruchami inervace;
4. zhoršením využití kyslíku v centrálním nervovém systému (změny chování, agresivita, dezorientace, kóma).

Metabolické poruchy a tvorba energie způsobená komplexní poruchou metabolismu fosforu a transportu kyslíku je nutné velmi energicky léčit přívodem anorganických i organických sloučenin fosforu včetně podání glukózo-1-fosfátu a organicky vázaného fosforu ve fosfolipidech tukových emulzí.

*Práce byla podpořena grantem MPO FI-IM5/195.*

Tabulka č. 1: Tvorba CO<sub>2</sub> a spotřeba O<sub>2</sub> v závislosti na utilizaci cukrů, tuků a celkové energie

Utilizace sacharidů	$SE=4,12 \times VCO_2(l) - 2,91 \times VO_2(l) - 2,54 \times UN$
Utilizace tuků	$FE=6,69 \times VO_2(l) - 1,69 \times VCO_2(l) - 1,94UN$
Energetická potřeba (kcal)	$REE (kcal) = 3 \times VO_2(l) + 1,11 \times VCO_2(l)$

Tabulka č. 2: Alteration in gas exchange in the acutely ill patients (mean  $\pm$  SD)

	5 per cent dextrose solution		TPN	
	$V_{O_2}$	$V_{CO_2}$	$V_{O_2}$	$V_{CO_2}$
	RQ		RQ	
	(ml.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )	(ml.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )	(ml.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )	(ml.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )
Lipid system	157 $\pm$ 11	114 $\pm$ 13	172 $\pm$ 15	147 $\pm$ 12
	.73		.85	
Glucose system	141 $\pm$ 8	112 $\pm$ 11	190 $\pm$ 12	179 $\pm$ 12
	.79		.94	

## Neuromuskulární komplikace u kriticky nemocných a jejich vztah k dechové nedostatečnosti

Jan Maňák

Interní JIP, Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN Hradec Králové

Polyneuropatie a myopatie kriticky nemocných (CIP a CIM) jsou již delší dobu relativně dobře známou a nevídanou komplikací kritického stavu a jejich diagnostika patří k běžné praxi většiny intenzivistů. Diagnostikována je nejčastěji klinicky vyjádřená svalová slabost, jež bývá obvykle formulována pojmem „polyneuropatie kriticky nemocných“ (CIMP). Tato souhrnná diagnóza, která bývá někdy nahrazována ještě obecnějším označením „slabost kriticky nemocných“ (critical illness weakness), odráží na jedné straně obtížnou diferenciální diagnostiku polyneuropatie a myopatie kriticky nemocných i za použití velmi sofistikovaných metod, jež obvykle v praxi nejsou dostupné, na straně druhé vyjadřuje fakt, že ani pro jednu ze zmíněných poruch nemáme specifickou léčbu a proto jejich vzájemné rozlišení není klinicky důležité. V neposlední řadě je v tomto souhrnném pojmu obsaženo zjištění, že u velkého množství pacientů se obě poruchy kombinují a tím je postižena neuromuskulární soustava jako celek. Jakkoliv je tento pojem z akademického hlediska nepřesný, je klinicky velmi užitečný: upozorňuje na to, že i po vyřešení základní příčiny je nemocný častěji ohrožen druhotnými komplikacemi, že lze očekávat delší dobu pobytu na JIP i v nemocnici, že klinický výsledek bude horší a pravděpodobnost úmrtí bude vyšší. Jednou z nejzávažnějších komplikací je obtížné odpojování těchto nemocných od ventilátoru a jejich dlouhodobá závislost na umělé plicní ventilaci.

Obtížné odpojování pacientů s polyneuropatií kriticky nemocných je uváděno již ve většině raných prací o CIP. Většinou nebylo možno rozlišit, zda protražované odpojování je následkem základní příčiny, která též způsobila CIP, nebo polyneuropatií samotnou. Moderní studií, která tento problém řešila, je např. práce J. Garnacho-Monterova (Garnacho-Montero et al. 2005). V populaci pacientů ventilovaných déle než týden a s vyřešenou základní příčinou a připravených k odpojení byla zjištěna incidence CIP 53 %. Délka umělé plicní ventilace u pacientů s CIP byla signifikantně delší než u nemocných bez polyneuropatie (medián 34 vs. 14 dní), signifikantně se lišila i doba samotného odpojování (15 vs. 2 dny). U pacientů s CIP 15krát častěji selhal pokus o odpojení od UPV, byla zde též popsána vysoká incidence reintubací (41 %), k nimž docházelo průměrně za 22 (1–96) hodin. Délka pobytu na JIP i v nemocnici, jakož i mortalita v nemocnici byly významně vyšší u nemocných postižených neuropatií.

Z klinické praxe je známo, že u nemocných s CIMP domněle úspěšně odpojených a poté propuštěných z JIP existuje nebezpečí pozdního respiračního selhání s nutností opětovného přijetí na JIP, případně riziko nenadálého úmrtí (Latronico et al. 1999). Ačkoliv literárně dokumentovaných případů tohoto nebezpečí je málo, klinická zkušenost vede některé autory k významné modifikaci kritérií pro úspěšné odpojení od ventilátoru u neuromyopatií: jedna z nejspokojnějších studií na toto téma dokonce hovoří o absenci

reintubace 15 dní po extubaci (Hermans et al. 2007).

Souvislost CIMP s délkou umělé plicní ventilace podporuje i fakt, že intenzivní inzulínová léčba, která vedla ke snížení incidence CIMP z 50,5 na 38,9 %, významně zkrátila potřebu dlouhodobé UPV (déle než 14 dní) ze 46,7 na 34,6 % (Hermans et al. 2007). Efekt intenzivní inzulínové léčby však je v současnosti zpochybněn výsledky poslední rozsáhlé studie na toto téma (tzv. NICE-SUGAR study), která, ačkoliv přímo projevy polyneuropatie nestudovala, nepotvrdila žádný z pozitivních efektů těsné kompenzace glykémie, které by mohly být následkem ovlivnění svalové slabosti kriticky nemocných (NICE-SUGAR 2009).

Není zcela prokázáno, zda nemožnost odpojení od UPV u neuromyopatií přímo souvisí s analogickým postižením respiračních svalů, resp. bránice. V literatuře je často diskutována slabost bránice způsobená umělou plicní ventilací samotnou (ventilator induced diaphragmatic dysfunction). Její existence je však prokázána s jistotou jen v experimentálním modelu řízení ventilovaných zvířat a není jasné, zda se s ní setkáváme i v klinické praxi (Vassilakopoulos 2008). Veškeré atributy jak histologické, elektrofyzilogické i metabolické jsou velmi těžko odlišitelné od projevu neuromyopatie kriticky nemocných na bráničním svalu.

Exaktní vyšetření respiračního svalstva u lůžka je technicky náročné, existuje však prokázána a zatím klinicky podceňovaná korelace síly respiračních svalů a svalů končetinových (De Jonghe et al. 2007; Martin et al. 2005). Svalová síla horních končetin je dobrým prediktorem úspěšnosti odpojení od UPV. Odhaduje se, že zvýšení svalové síly o 1 stupeň pětistupňového svalového testu znamená zkrácení doby odpojení o týden (Martin et al. 2005). To významně posiluje argumentaci ve prospěch celotělové rehabilitace u nemocných s obtížným odpojováním.

Z dosavadních poznatků o vztahu svalové slabosti kriticky nemocných k délce umělé plicní ventilace jednoznačně vyplývá, že neuromuskulární poruchy mohou délku ventilační podpory významně prodloužit, ale na druhé straně je pravděpodobné, že i samotná mechanická ventilace vznik této slabosti do určité míry podporuje. Proto techniky, které zkracují délku pobytu na ventilátoru mohou pomoci tento bludný kruh pomoci rozetnout. Velmi důležité se zdá být minimalizovat sedaci, což vede k podstatnému zkrácení doby pobytu na ventilátoru (Kress et al. 2000), stejně jako protokolizované odpojování od umělé plicní ventilace. Pokud se tyto techniky navzájem kombinují, je možno dosáhnout ještě výraznějšího efektu (Girard et al. 2008). V poslední době je navíc velmi zvýrazňován význam časně aktivizace a celotělové rehabilitace, respektive reedukace denních aktivit u kriticky nemocných. Takto je možno dosáhnout významného zlepšení funkčního stavu nemocných, kteří opouštějí jednotku intenzivní péče, zkrátit dobu umělé plicní ventilace, pobytu na lůžku i na JIP (Schweickert et al. 2009). Zda je toto zlepšení způsobeno snížením závažnosti

neuromuskulárního postižení nebo lepší kompenzací již existující poruchy není dosud známo. Prokázáno však je, že časná aktivizace nemocných je bezpečná a prakticky realizovatelná (Bailey et al. 2007).

Na základě dnešních poznatků o vztahu CIMP k odpojování od umělé plicní ventilace lze formulovat následující praktické klinické závěry. Vedle jednoznačné nutnosti agresivně léčit základní příčinu kritického stavu a opakovaného doporučení vyhýbat se lékům, které mají potenciál svalovou slabost zhoršovat (kortikoidy a relaxancia, obzvlášť v kombinaci) je v prevenci vzniku svalové slabosti nově stále více kladen důraz na časnou aktivizaci nemocných spojenou s denními přestávkami v sedaci a odpojováním podle protokolu. Ve stadiu již rozvinuté neuromyopatie se naopak agresivní odpojovací postupy nevyplácejí, neboť vedou k četným reintubacím, v horším případě i k úmrtím nemocných po překladu na standardní oddělení.

*Práce vznikla s podporou výzkumného záměru MSM 0021620819: Náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů.*

## Literatura

- Bailey, P., Thomsen, G. E., Spuhler, V. J. et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med* 35, 1: 139–145, 2007.
- De Jonghe, B., Bastuji-Garin, S., Durand, M. C. et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 35, 9: 2007–2015, 2007.
- Garnacho-Montero, J., Amaya-Villar, R., García-Garmendía, J. L. et al. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 33, 2: 349–354, 2005.
- Girard, T. D., Kress, J. P., Fuchs, B. D. et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371, 9607: 126–134, 2008.
- Hermans, G., Wilmer, A., Meersseman, W. et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 175, 5: 480–489, 2007.
- Kress, J. P., Pohlman, A. S., O'Connor, M. F., Hall, J. B. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342, 20: 1471–1477, 2000.
- Latronico, N., Guarneri, B., Alongi, S. et al. Acute neuromuscular respiratory failure after ICU discharge. Report of five patients. *Intensive Care Med* 25, 11: 1302–1306, 1999.
- Martin, U. J., Hincapie, L., Nimchuk, M. et al. Impact of whole-body rehabilitation in patients receiving chronic mechanical ventilation. *Crit Care Med* 33, 10: 2259–2265, 2005.
- NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer, S., Chittock, D. R., Su, S. Y. et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360, 13: 1283–1297, 2009. (NICE-SUGAR 2009)
- Schweickert, W. D., Pohlman, M. C., Pohlman, A. S. et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 373, 9678: 1874–1882, 2009.
- Vassilakopoulos, T. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: the clinical relevance of animal models. *Intensive Care Med* 34, 1: 7–16, 2008.



**POMOCNÍK** alergologa a klinického imunologa  
[http://www.geum.org/pa\\_zakli.htm](http://www.geum.org/pa_zakli.htm)

## Současné možnosti diagnostiky a léčby plicní aspergilózy

Jan Haber

I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha

### Epidemiologie aspergilózy

Invazivní plicní aspergilóza je exogenní, typicky oportunní a nejčastěji nosokomiální infekce. Četné epidemiologické studie prokazují vyšší incidenci v souvislosti s mobilizací spór z rezervoárů, k čemuž dochází při stavebních a rekonstrukčních pracích v nemocnici nebo v jejím sousedství. Hromadný nemocniční výskyt byl popsán v souvislosti s infikovaným ventilačním systémem. Aspergily jsou přítomny také v kontaminované potravě a v různém koření (káva, čaj, pepř...). Vstupní cestou jsou plíce, spóry kolem 3  $\mu\text{m}$  snadno dosahují dolních dýchacích cest, ale postiženy bývají i horní dýchací cesty, paranasální dutiny a CNS.

Nejvyšší incidence invazivní aspergilózy (IA) je u nemocných s neutropenií, s akutní leukémií, po alogenní transplantaci kostní dřeně (TKD). Dále po transplantaci orgánů (játra, plíce) s mortalitou až 90% (Lin et al. 2001). Incidence IA po transplantaci jater se pohybuje mezi 7–42 %, resp. 51,2 % (Gavalda et al. 2005), po transplantaci ledvin mezi 0–14 % a po transplantaci plic mezi 15–27 %. Mortalita na rozvinutou invazivní aspergilózu je velmi vysoká ve všech výše zmíněných skupinách pacientů a dosahuje 25–90 % (Kubak 2004; Oner-Eyüboğlu et al. 2003; Hagerty et al. 2003; Iversen et al. 2007).

Zkušenosti posledních let ukazují, že incidence aspergilózy vzrůstá také u non-neutropenických nemocných na jednotkách intenzivní péče, mortalita dosahuje až 89 % a ve sledovaném souboru (Cornillet et al. 2006) byla vyšší než u neutropenických nemocných, kde dosáhla „pouze“ 60 %. Podobné výsledky u nemocných na JIP bez malignity uvádí také další (Meersseman et al. 2004; Meersseman et Van Wijngaerden 2007) s mortalitou přes 90 %. Otázkou je, zda vzestup incidence je absolutní, nebo se projevuje zlepšení diagnostických možností. Vyšší mortalita může být dána pozdním rozpoznáním infekce, či dalšími rizikovými faktory nemocných na JIP.

Výskyt aspergilózy po transplantaci solidních orgánů je, stejně jako po transplantaci kostní dřeně, ve dvou časových vrcholech – časný (do 90 dní) a pozdní, který postupně převažuje. Zatímco dříve se objevila aspergilová infekce ještě během pobytu na JIP (medián 17 dní), dnes je medián výskytu 100 dní.

### Klinický projev invazivní aspergilózy

Klinický projev aspergilózy není specifický, proto je nutné na možnost aspergilózy myslet. Převažuje postižení plic (80–90 %) (invazivní plicní aspergilóza) a paranasálních dutin (invazivní sinoorbitální aspergilóza) a CNS (nitrolební aspergilóza). Při generalizaci procesu může být však postižen jakýkoli orgán (ledviny, slezina aj.).

Na zvýšené incidenci invazivní aspergilózy, především v plicní lokalizaci, se podílejí dva nejvýznamnější rizikové faktory. Za prvé léčba kortikosteroidy, která eliminuje první fagocytární obrannou linii plicních alveolárních makrofágů a za druhé dlouhodobá granulocytopenie (Rex et al. 1998).

Klinický obraz, včetně CT nálezů, souvisí s angiotropismem aspergilů, které postihují cévní systém s následným hemorhagickým infarktem postižené tkáně. Tak se např. postižení plic může projevit kašlem, dušností, hemoptýzou. Zrádné je postižení paranasálních dutin, odkud se infekce rychle rozšíří do CNS. Pestrost klinického projevu je dána interakcí mezi imunoalterovaným pacientem, kdy stupeň oslabení imunity je velmi pestrý a závisí na základním onemocnění a léčebných zákrocích resp. terapii a mezi virulencí infekčního agens.

Mezi nejvýznamnější rizikové faktory vzniku invazivní aspergilózy, potvrzené multivariační analýzou, patří dlouhodobá granulocytopenie, GVHD (reakce štěpu proti hostiteli, vyžadující imunosupresivní léčbu) a léčba vysokými dávkami kortikoidů (Cornillet et al. 2006; Marr et al. 2002). Rozdíly jsou mezi časným a pozdním výskytem IA, v pozdních obdobích výskytu IA hrají roli i další rizikové faktory (Marr et al. 2002). Podobné rizikové faktory se objevují i u transplantace solidních orgánů (Gavalda et al. 2005) s malými změnami u pozdních infekcí. Významnou rizikovou roli při vzniku časně i pozdní IA hrají komplikace, které si vyžadují intenzivní medicínskou podporu. Mezi ty patří zejména dialýza, umělá plicní ventilace, významným rizikem je i současná bakteriální infekce a další. Zhodnocení rizikových faktorů u non-neutropenických nemocných na JIP (Garnacho-Montero et al. 2005) se v zásadě neliší od výše uvedeného.

### Diagnostické možnosti plicní aspergilózy

Přístup klinika při podezření na mykotickou infekci spočívá zejména ve zhodnocení rizikových faktorů. Právě proto, že není žádný specifický klinický projev, který by svědčil pro infekci mikroskopickými houbami, je na tyto infekce nutné myslet a zařadit příslušná vyšetření do palety diagnostických postupů – viz tabulka.

### Stanovení aspergilového antigenu – galaktomannanu

Nejvyšším přínosem pro časnou diagnózu aspergilové infekce je stanovení aspergilového antigenu – galaktomannanu (GM). Provádí se ELISA metodu, hranice pozitivit byla stanovena indexem 0,5 (IP=0,5) (Meersseman et al. 2008; Maertens et al. 2009a; Maertens et al. 2005; Maertens et al. 2004). Lze jej stanovit jak ze séra, tak v tekutině z BAL a z likvoru.

Tabulka: Diagnostické možnosti invazivní mykotické infekce

metody	techniky	pozn.
zobrazovací	sonografie; spirální CT >>* RTG nativní	nativní RTG plic: vysoká falešná negativita + nespecifické obrazy
odběry vzorků	bronchoalveolární laváž (BAL)  stěry, výplachy, odběry z tkání a tělesných tekutin (moč, likvor) bioptické – tenkou punkční jehlou; peroperačně	mikroskopie, kultivace, cytologie, aspergillové antigeny (galaktomannan) sputum, sliznice, stolice, moč, stěry kožní, operační rány, drény, peritoneální tekutina plicí (pod CT kontrolou, transbronchiálně), játra, sval, kost...
kultivační	hemokultura	u aspergilóz většinou nepřínosná
sérologické	antigeny (Ag) (ELISA >>* Latex)  protilátky (Ab)	aspergily: galaktomannan; panfungální – glukan jen u kandid; u aspergilů u imunoalterovaných nemocných bez významu
molekulárně-biologické	PCR FISH	krev, likvor, sputum, BAL >>* HK časná detekce; není standardní vyšetření

>>\*: výrazně přírůsnější – blíže viz text

## Zobrazovací vyšetření

CT vyšetření proti prostému RTG má významně vyšší senzitivitu (89% vs 58%;  $P < 0,0001$ ), vyšší negativní predikční hodnotu (78% vs 47%,  $P < 0,0001$ ) a i významně vyšší přesnost nálezu (90% vs 68%,  $P < 0,0001$ ). CT vyšetření je také přírůsnější pro diagnózu mykotické i bakteriální infekce, potvrzené BAL ( $P < 0,05$ ) (Schueller et al. 2005).

V případech invazivní plicní aspergilózy lze na základě určité morfologie CT nálezu (Haber et Červenková 2007) vyslovit velmi silné podezření na plicní aspergilózu (Caillot et al. 2001) a podle kritérií diagnostické jistoty je tento nálezn podkladem „pravděpodobné diagnózy“ (Ascioglu et al. 2002). Nálezn však není zcela specifický, podobné nálezny bývají i u vzácné zygomykózy (Hachem et al. 2006), ale i jiných afekcí.

## Bronchoalveolární laváž (BAL)

Pro získání cytologických i kultivačních vzorků používáme již rutinně bronchoalveolární laváž (BAL). Při podezření na plicní aspergilózu získanou tekutinou testujeme i na přítomnost aspergillového antigenu – galaktomannanu, pozitivita se objeví dříve než v séru (Musher et al. 2004), u non-neutropenických nemocných s pozitivním nálezem GM v BAL se dnes diskutuje o hranici pozitivivity s indexem 1,0, s cílem snížit procento falešné pozitivivity při kolonizaci (Clancy et al. 2007; Nguyen et al. 2007).

## Bioptická vyšetření

Invazivní bioptické postupy k histologickému vyšetření vzorku tkáně (transthorakální nebo otevřená plicní biopsie) jsou pro stanovení diagnózy invazivní plicní aspergilózy nejprírůsnější. Umožní vyloučit falešné pozitivivity CT vyšetření (Kim 2002; Zihlif 2005).

## Současné možnosti léčby invazivní plicní aspergilózy

Na základě reprezentativních klinických studií (evidence based) byly stanoveny léčebné postupy u nejčastějších mykóz – kandidózy a aspergilózy. Souhrn doporučených léčebných postupů invazivní kandidózy a aspergilózy založené na výsledcích klinických studií byl recentně v ČR publikován (Haber et al. 2008; Ráčil et al. 2008).

Lékem 1. volby u „prokázané“ a „pravděpodobné“ invazivní aspergilózy je vorikonazol (Maertens et al. 2009b). Ve studii vorikonazol versus c-AmB (Herbrecht 2002), dosáhl vorikonazol statisticky významně lepší celkové odpovědi (52,8 % vs. 31,6 %), stejně tak i vyšší procento přežití (70,8 % proti 57,9 %). Patterson (Patterson et al. 2005) v další analýze této studie hodnotil efekt 2. linie léčby, tj. úspěch léčby po přechodu (z důvodů intolerance nebo nedostatečného efektu) z vorikonazolu a c-AmB na jiné, konvenčně dostupné antimykotikum. Analýza prokázala lepší efekt u skupiny začínající v 1. linii vorikonazolem (RR=53 %) než ve skupině primárně léčených c-AmB (RR=33 %) ( $p < 0,01$ ).

Jako lék 2. volby se obvykle podává Abelcet (Walsh et al. 1998; Ito et al. 2005), i když efekt v této indikaci prokázal i posakonazol (Walsh et al. 2007) s vyšší klinickou odpovědí proti amfotericinu B (42 % vs 26 %) a významně vyšším přežitím (74 % vs 38 %). Avšak v případech selhání vorikonazolu není podání dalšího triazolu racionální, a proto je preferován Abelcet. Efekt ve 2. linii prokázal i kaspofungin (Maertens et al. 2006), v léčbě 1. řady však zcela zklamal (Maertens et al. 2008) a vzhledem k mechanismu účinku je i ve 2. linii preferován Abelcet.

Zcela aktuálně se zkouší časná kombinovaná léčba (triazoly s echinokandiny, triazoly s polyeny, polyeny s echinokandiny) jako naplnění filosofie deeskaláční léčby, tj. bezprostředně po adekvátních odběrech zahájit co nejintenzivnější léčbu a po získání výsledků léč-

bu upravit – deeskalovat. Cílem těchto postupů je snížit dosud velmi vysokou mortalitu na rozvinutou invazivní aspergilózu.

## Literatura

- Ascioglu, S., Rex, J. H., de Pauw, B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 34, 1: 7–14, 2002.
- Caillot, D., Couaillier, J. F., Bernard, A. et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 19, 1: 253–259, 2001.
- Clancy, C. J., Jaber, R. A., Leather, H. L. et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 45, 6: 1759–1765, 2007.
- Cornillet, A., Camus, C., Nimubona, S. et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 43, 5: 577–584, 2006.
- Garnacho-Montero, J., Amaya-Villar, R., Ortiz-Leyba, C. et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care* 9, 3: R191–199, 2005.
- Gavaldà, J., Len, O., San Juan, R. et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 41, 1: 52–59, 2005.
- Haber, J., Červenková, J. Invazivní plicní aspergilóza – zobrazovací a invazivní možnosti diagnostiky. *Klin Mikrobiol Infekč Lék* 13, 5: 190–194, 2007.
- Haber, J., Ráčil, Z., Mayer, J. et al. Léčba invazivní kandidózy – doporučení odborných společností. *Vnitř Lék* 54, 12: 1174–1184, 2008.
- Hagerty, J. A., Ortiz, J., Reich, D., Manzarbeitia, C. Fungal infections in solid organ transplant patients. *Surg Infect (Larchmt)* 4, 3: 263–271, 2003.
- Hachem, R., Sumoza, D., Hanna, H. et al. Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised? *Cancer* 106, 7: 1581–1586, 2006.
- Ito, J. I., Chandrasekar, P. H., Hooshmand-Rad, R. Effectiveness of amphotericin B lipid complex (ABLC) treatment in allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) recipients with invasive aspergillosis (IA). *Bone Marrow Transplant* 36, 10: 873–877, 2005.
- Iversen, M., Burton, C. M., Vand, S. et al. *Aspergillus* infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26, 12: 879–886, 2007.
- Kubak, B. M. Fungal infection in lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 4, Suppl 3: 24–31, 2002.
- Lin, S. J., Schranz, J., Teutsch, S. M. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 32, 3: 358–366, 2001.
- Maertens, J. A., Klont, R., Masson, C. et al. Optimization of the cutoff value for the *Aspergillus* double-sandwich enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 44, 10: 1329–1336, 2007.
- Maertens, J., Buvé, K., Theunissen, K. et al. Galactomannan serves as a surrogate endpoint for outcome of pulmonary invasive aspergillosis in neutropenic hematology patients. *Cancer* 115, 2: 355–362, 2009. (Maertens et al. 2009a)
- Maertens, J., Glasmacher, A., Herbrecht, R. et al.; Caspofungin Combination Therapy

Study Group. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 107, 12: 2888–2897, 2006.

Maertens, J., Herbrecht, R., Akan, H. et al. Caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients: impact of baseline characteristics on response rate at end of treatment and survival. Abstract P1016. 18<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Barcelona, Spain, 19. – 22. 4. 2008. Barcelona, ECCMID, 2008. (dostupné na: <http://www.blackwellpublishing.com/eccmid18/abstract.asp?id=68916>)

Maertens, J., Meersseman, W., Van Bleyenbergh, P. New therapies for fungal pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 22, 2: 183–190, 2009. (Maertens et al. 2009b)

Maertens, J., Theunissen, K., Verbeke, E. et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 126, 6: 852–860, 2004.

Marr, K. A., Carter, R. A., Crippa, F. et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34, 7: 909–917, 2002.

Meersseman, W., Lagrou, K., Maertens, J. et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177, 1: 27–34, 2008.

Meersseman, W., Van Wijngaerden, E. Invasive aspergillosis in the ICU: an emerging disease. *Intensive Care Med* 33, 10: 1679–1681, 2007.

Meersseman, W., Vandecasteele, S. J., Wilmer, A. et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 170, 6: 621–625, 2004.

Musher, B., Fredricks, D., Leisenring, W. et al. *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* 42, 12: 5517–5522, 2004.

Nguyen, M. H., Jaber, R., Leather, H. L. et al. Use of bronchoalveolar lavage to detect galactomannan for diagnosis of pulmonary aspergillosis among nonimmunocompromised hosts. *J Clin Microbiol* 45, 9: 2787–2792, 2007.

Oner-Eyüboğlu, F., Karacan, O. et al. Invasive pulmonary fungal infections in solid organ transplant recipients: a four-year review. *Transplant Proc* 35, 7: 2689–2691, 2003.

Patterson, T. F., Boucher, H. W., Herbrecht, R. et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Invasive Fungal Infection Group (IFIG); Pfizer Global *Aspergillus* Study Group. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. *Clin Infect Dis* 41, 10: 1448–1452, 2005.

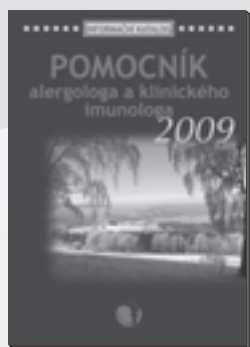
Ráčil, Z., Mayer, J., Kocmanová, I. et al. Léčba invazivní aspergilózy – doporučení odborných společností. *Vnitř Lék* 54, 12: 1187–1194, 2008.

Rex, J. H., Walsh, T. J., Anaissie, E. J. Fungal infections in iatrogenically compromised hosts. *Adv Intern Med* 43: 321–371, 1998.

Schueler, G., Matzek, W., Kalhs, P., Schaefer-Prokop, C. Pulmonary infections in the late period after allogeneic bone marrow transplantation: chest radiography versus computed tomography. *Eur J Radiol* 53, 3: 489–494, 2005.

Walsh, T. J., Hiemenz, J. W., Seibel, N. L. et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 26, 6: 1383–1396, 1998.

Walsh, T. J., Raad, I., Patterson, T. F. et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 44, 1: 2–12, 2007.



## Pomocník alergologa a klinického imunologa

- 1 × ročně
- pro lékaře pečující o alergiky, astmatiky a nemocné s ostatními imunopatologickými stavy (bez ohledu na specializaci)
- zdarma na základě jednoduché registrace



Distribuce pouze v ČR!

## Zkušenosti pneumologa s neinvazivní ventilační podporou u pacientů s CHOPN v podmínkách standardního oddělení a JIP

Jan Chlumský

Jednotka intenzivní péče, Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je častým (postihuje přibližně 7–8 % obyvatel České republiky) a výrazně invalidizujícím onemocněním vedoucím k předčasné smrti svého nositele. V současnosti je 5. nejčastější příčinou úmrtí na světě a předpokládá se, že v roce 2020 se posune na 3. příčku. CHOPN tím představuje nejen tíživý prognostický dopad na pacienty, ale i nesmírnou ekonomickou zátěž pro společnost.

V této souvislosti je nutné si uvědomit, že současné možnosti medicíny dovolují ovlivnit prognózu tohoto devastujícího onemocnění jen velmi mírně.

CHOPN je definována ireverzibilní a postupně progredující obstrukční ventilační poruchou, přičemž její tíže je definována objemem vzduchu vydechnutého v průběhu jedné vteřiny v usilovném výdechu ( $FEV_1$ ). Dynamické ventilační parametry, včetně  $FEV_1$ , v klinické praxi běžně používané k diagnostice, sledování i hodnocení efektu podávané léčby, však jen velmi orientačně souvisejí s tolerancí fyzické zátěže a stupněm dušnosti, které jsou hlavními steskami pacientů, stejně tak s prognózou onemocnění. Důvod této diskrepance je převážně ukrytý v komplexní patofyziologii obstrukční ventilační poruchy u pacientů s CHOPN, která je hlavní měrou podmíněna snížením elastického retrakčního tlaku plic ( $P_{el}$ ). CHOPN je charakterizována zpomalením průtoku vzduchu průduškami v průběhu výdechu, způsobeným komplexem ireverzibilních strukturálních změn bronchů a plicního parenchymu, které jsou příčinou jejich klinických projevů, zejména pozvolna narůstající dušnosti při fyzické zátěži a výrazného omezení běžných denních aktivit. Mezi hlavní příčiny zpomalení průtoku vzduchu v průběhu výdechu je řazena změna elasticity plicní tkáně, která ovlivňuje průchodnost periferních dýchacích cest. Průsvit menších dýchacích cest, které nemají ve stěně zpevňující struktury a jejichž svaly nejsou kontrahovány, závisí na poměru mezi tlaky uvnitř a vně těchto cest. Tlak vně průdušek je v celé plíci v podstatě stejný a odpovídá tlaku pleurálnímu ( $P_{pl}$ ). Zvýšení poddajnosti omezuje oporu, kterou poskytuje kolapsibilním dýchacím cestám okolní plicní tkáň. V průběhu výdechu se snižují plicní objemy a zmenšuje se elastický tlak plic. V případě usilovného výdechu dochází k situaci, kdy se v jednom okamžiku vyrovnává tlak v dýchacích cestách s tlakem vně dýchacích cest ( $P_{pl}$ ). Tento bod tlakového vyrovnání (EPP – *equal pressure point*) se v průběhu výdechu posouvá od centrálních dýchacích cest směrem k periferním a dosáhne-li úrovně kolapsibilních bronchiolů, dojde k jejich zúžení a zvýšení rezistence dýchacích cest. Pokles elastického retrakčního tlaku plicní tkáně má za následek dřívější vyrovnání  $P_{alv}$  a  $P_{pl}$  (EPP) v průběhu výdechu, které vede k časné-

mu kolapsu periferních dýchacích cest a uvěznění nadměrné části vydechaného vzduchu v plicích.

Dochází-li k tomuto jevu i při klidném dýchání, bývá označován jako omezení průtoku vzduchu (*flow limitation*). Elastické vlastnosti plic a hrudní stěny, odpor a případný kolaps periferních dýchacích cest určují nejen rychlost proudění vydechaného vzduchu, ale i velikost všech plicních objemů. V případě, že je přítomno omezení proudění vzduchu při výdechu, nemusí být pacient schopen plně vydechnout před zahájením následujícího inspiria. Dochází-li k nedostatečnému výdechu opakovaně, posouvá se dále poloha konce výdechu směrem k celkové plicní kapacitě (TLC) a zvyšuje se reziduální objem (RV) jako následek nadměrného uvěznění vzduchu v plicích („*air trapping*“). Vzhledem k tomu, že je tento jev pozorován dynamicky zvláště při fyzické zátěži, je aktuální poloha výdechu označována jako objem vzduchu na konci výdechu (EELV – *end expiratory lung volume*). EELV, měřený pomocí změny inspirační kapacity (IC), je od počátku zátěže určen dynamickými změnami, kdy je EPP dosahováno čím dál časněji po začátku výdechu a postupně se posouvá směrem k TLC. V důsledku progresivního zvyšování EELV se snižuje inspirační rezervní objem (IRV) a inspirium se stává mechanicky limitováno výší TLC. Dechový objem ( $V_T$ ) je tudíž shora omezen velikostí TLC a zespoda stoupající hodnotou EELV. Dochází tak k mechanické limitaci  $V_T$  a minutové ventilace ( $V_E$ ). Změna EELV bývá s ohledem na patofyziologický mechanismus označována u pacientů s CHOPN jako dynamická hyperinflace (DH).

Stejně patofyziologické děje, obohacené o další nárůst rezistence dýchacích cest díky mukostáze a konstrikci hladkých svalů ve stěně dýchacích cest vidíme v průběhu exacerbací CHOPN. V obou případech, ale při exacerbaci často s tragickým dopadem, se EELV posouvá směrem k plató fázi křivky kvazistatické závislosti pleurálního tlaku na objemu plic, což znamená enormní nárůst svalové práce a tudíž i energie potřebné k ventilaci. Ta je navíc zvýšena velikostí vnitřního PEEP (PEEP), důsledkem předčasného kolapsu dýchacích cest, který představuje tlakový práh pro každý spontánní nádech pacienta.

Exacerbace CHOPN představuje pro pacienta vysoké riziko úmrtí. Umělá plicní ventilace aplikovaná v případě vyčerpání pacienta a progresivní respirační insuficience je spojena s poměrně špatnou prognózou. Na druhé straně neinvazivní ventilační podpora (NIVP) představuje méně rizikový léčebný postup, který snižuje nutnost intubace, zkracuje pobyt na JIP a tím zlepšuje prognózu onemocnění v době exacerbace.

NIVP je představována tlakovou podporou ventilace přes různé typy masek (či helm) prostřednictvím klasických ventilátorů nebo speciálních přístrojů určených pouze pro tento typ ventilační podpory, které jsou dobře přizpůsobeny poměrně velkým únikům vzduchu.

Hlavním efektem NIVP je snížení práce dýchacích svalů umožňující zvýšení dechového objemu. Zlepšení oxygenace u neinvazivní podpory ventilace pozitivním tlakem je obvykle druhotným jevem při poklesu  $P_A\text{CO}_2$ . Ten je přímo zprostředkován zvýšením dechového objemu ( $V_T$ ) s následným snížením poměru  $V_D/V_T$ , přičemž celkový poměr mezi ventilací a perfuzí ( $V/Q$ ) je ovlivňován pouze minimálně. Rovněž dochází ke zvýšení hodnoty plicní poddajnosti. Nejčastěji používané režimy podpory ventilace pozitivním tlakem (CPAP, BiPAP, PSV) jsou schopny značně snížit práci inspiračních dýchacích svalů u pacientů s restriční i obstrukční ventilační poruchou. To bývá prokazováno významným snížením elektromyografické aktivity inspiračních svalů, redukcí ezofageálního ( $P_{\text{eos}}$ ) i transdiafragmatického tlaku ( $P_{\text{di}}$ ). Rovněž je patrné snížení spotřeby kyslíku inspiračními svaly (hodnocené podle produktu závislosti tlaku na čase). Pozitivní inspirační tlak u to-

hoto způsobu neinvazivní podpory ventilace umožňuje inflaci plic při vysoké funkční reziduální kapacitě (FRC) a pomáhá překonat inspirační práh představovaný intrinsic PEEP.

Z retrospektivní analýzy pacientů s CHOPN, kterým byla aplikována NIVP na naší klinice vyplynuly některé zajímavé skutečnosti, které lze shrnout do následujících bodů:

1. NIVP lze aplikovat v podmínkách standardního oddělení, ale pro svoji náročnost je tento postup ve srovnání s JIP méně dostupný a tudíž méně často využíván;
2. prognóza pacientů a úspěšnost NIVP je zásadním způsobem určena komorbiditami a příčinou exacerbace;
3. aplikací NIVP lze ve většině případů dosáhnout fyziologického efektu na respirační parametry, ale ani pozitivní fyziologický efekt neznamená vždy definitivní úspěch NIVP;
4. jednoznačně úspěšné aplikace NIVP bylo dosaženo přibližně jen v 1/3 případů;
5. 1/3 pacientů podstoupila OTI a ÚPV, z nich přežila polovina;
6. 1/3 pacientů nebyla indikována k resuscitační péči pro závažné komorbiditě nebo terminální stádium svého onemocnění.

## Technické možnosti podání helioxu pacientů v respirační tísní – hodnocení průtočných odporů vybraných komponent ventilačních okruhů

Roman Zazula<sup>1</sup>, Karel Roubík<sup>2</sup>, Antonín Spálený<sup>1</sup>, Martin Müller<sup>1</sup>, Tomáš Tyll<sup>1</sup>, Vladimír Zábrodský<sup>1</sup>, Adéla Strnadová<sup>2</sup>, Jan Chlumský<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Anesteziologicko-resuscitační klinika, 1. LF UK a FTNsP, Praha

<sup>2</sup>ČVUT v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství, Kladno

<sup>3</sup>Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha

### Úvod

Helium je po vodíku druhý nejlehčí plyn. Jedná se o inertní prvek, což znamená, že nejsou známy žádné jeho chemické sloučeniny a za normálního atmosférického tlaku nejsou popsány ani žádné interakce s lidským organismem. Podkladem pro jeho medicínské využití jsou příznivější fyzikální vlastnosti s ohledem na proudění plynů v dýchacích cestách oproti vzduchu.

Heliox je směs helia a kyslíku, pro medicínské účely dodávaná v tlakových láhvích v poměru  $\text{He}:\text{O}_2 = 79:21$  eventuálně 80:20. Snadnější proudění směsi oproti vzduchu nabývá na významu u všech pacientů s překážkou nebo zúžením v dýchacích cestách, tedy i u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

Chronická obstrukční plicní nemoc patří celosvětově mezi významné příčiny mortality a chronické morbiditě. V současné době je čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí ve světě. Těžká exacerbace CHOPN s rizikem selhání respirace patří mezi nejčastější indikace pobytu na JIP/ARO u nemocných bez chirurgické intervence nebo závažného traumatu. Výsledky léčby těchto pacientů jsou neuspokojivé, všeobecně uznávaným negativním prognostickým faktorem je potřeba invazivní ventilační podpory (Zazula et Spálený 2008).

Cílem aplikace helioxu u spontánně ventilujících pacientů s těžkou exacerbací CHOPN je odvrácení nutnosti intubace a invazivní ventilační podpory. Jelikož sám plyn nemá vliv na průsvit průdušek, měl by sloužit pouze k překlenutí kritického období, tedy do nástupu účinku dalších složek terapie (Zazula et al. 2006). Pou-

žití helioxu u pacientů s těžkou exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci je v současné době řazeno mezi alternativní postupy léčby, není tedy standardní součástí léčebného postupu. Zahrnutí metody do standardního algoritmu léčby je limitováno nedostatkem validních studií a vysokou cenou plynu.

Problematika praktického použití helioxu u pacientů s exacerbací CHOPN není dosud ani v zahraničí uspokojivě vyřešena. Většina publikovaných studií byla provedena na malém počtu účastníků, a proto jejich závěry nelze považovat za validní. Je jednoznačně prokázáno, že užití helioxu snižuje dechovou námahu. Žádná práce nehodnotila, je-li užití helioxu u pacientů netolerujících neinvazivní ventilační podporu její srovnatelnou alternativou. Pouze minimum studií bylo věnováno srovnání klinického efektu neinvazivní ventilační podpory s použitím a bez použití helioxu. Jedna z posledních prací (Hess 2006) si na základě metaanalýzy publikovaných výsledků studií klade 5 dosud nezodpovězených otázek k problematice použití helioxu u pacientů s akutní exacerbací CHOPN:

- Kteří pacienti mají největší naději na benefit při použití helioxu?*
- Jaká je role helioxu v kombinaci s aerosolovou bronchodilatační terapií?*
- Jaká je role helioxu v kombinaci s neinvazivní ventilací?*
- Jaká je role helioxu při UPV?*
- Jaký je nejlepší systém pro aplikaci helioxu?*

## Mechanismus účinku helioxu

Při terapeutickém použití helioxu dochází k nahrazení dusíku ve vdechované směsi heliem. Využívá se tím výhodnějších fyzikálních vlastností směsi helia a kyslíku oproti vzduchu, respektive směsi dusíku a kyslíku. Nejdůležitější dva fyzikální parametry potřebné pro posouzení průtočných vlastností plynů nějakou soustavou jsou hustota a viskozita plynů (V tomto textu budeme mít na mysli vždy dynamickou viskozitu, jejíž jednotkou je Pa.s nebo zcela ekvivalentní jednotka N.s/m<sup>2</sup>. Druhá možná viskozita, tzv. kinematická viskozita, je v tomto textu vždy převedena na dynamickou viskozitu, protože kinematická viskozita, jejíž jednotkou je m<sup>2</sup>/s, je rovna dynamické viskozitě plynu dělené jeho hustotou). Hustoty a viskozity vybraných plynů jsou uvedeny v tabulce č. 1.

Z údajů v tabulce č. 1 je patrné, že heliox má v porovnání se vzduchem podobnou viskozitu (jen o málo větší), ale má zhruba třikrát menší hustotu. Tyto vlastnosti jsou podstatné pro hodnocení efektu helioxu v respirační soustavě.

Podle charakteru proudění plynů rozlišujeme proudění laminární a turbulentní. Při laminárním proudění, které je přítomno pouze při malých rychlostech, plyn proudí v tenkých vrstvách (laminách), které se po sobě posouvají, nedochází k míchání plynu mezi jednotlivými vrstvami ani k významnějším ztrátám mechanické energie proudícího plynu. Laminární proudění popisuje **Hagenova-Poiseuilleova rovnice**:

$$Q = \Delta P \cdot \pi \cdot r^4 / (8 \cdot \eta \cdot l),$$

kde Q je průtok, ΔP je tlakový gradient, r je poloměr trubice kruhového průřezu, l je délka trubice a η je dynamická viskozita plynu.

Při vysokých rychlostech má proudění turbulentní charakter. Vrstvy se rozpadnou a promíchají, mimo proudění ve směru pohybu plynu existuje navíc proudění vírové s chaotickým průběhem.

Turbulentní proudění popisuje následující rovnice:

$$Q = (\Delta P \cdot 4\pi \cdot r^5 / (\rho \cdot l))^{1/2},$$

kde Q je průtok, ΔP je tlakový gradient, ρ je hustota plynu a l je délka trubice.

Laminární proudění je výhodnější z hlediska zachování mechanické energie, zatímco během turbulentního proudění se ve velké míře mechanická energie přeměňuje ve vnitřní energii (ztrátové teplo).

K posouzení charakteru proudění v trubicích lze využít **Reynoldsovo číslo (Re)**, které vypočteme ze vztahu:

$$Re = v_s \cdot \rho \cdot r / \eta$$

kde v<sub>s</sub> je střední rychlost plynu, ρ je hustota plynu, r je poloměr trubice kruhového průřezu a η je dynamická viskozita plynu.

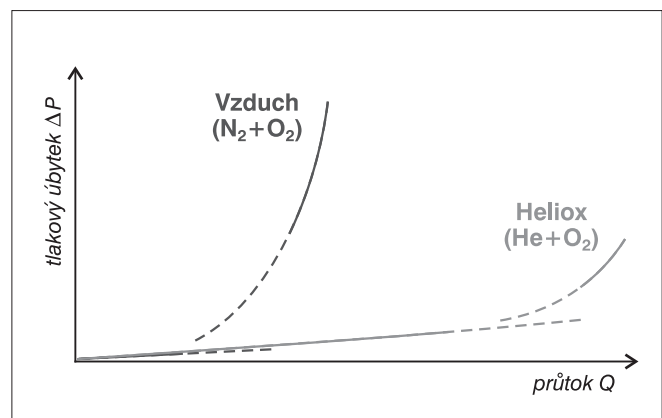
Je-li vypočtená hodnota Re < 2000, proudění je laminární, při hodnotách Re > 4 100 je proudění turbulentní. Pro hodnoty mezi těmito neostře stanovenými hranicemi lze proudění charakterizovat jako přechodné.

Z výše uvedených vztahů vyplývá, že při laminárním proudění, kde je průtok při daném tlakovém gradientu závislý na viskozitě plynu, není efekt helioxu žádný; naopak vzhledem k lehce vyšší viskozitě helia oproti dusíku je heliox nepatrně méně výhodný. Naproti tomu při turbulentním proudění je průtok při daném tlakovém gradientu závislý na hustotě proudícího plynu a tudíž vzhledem k výrazně nižší hustotě helia je při daném tlakovém gradientu průtok helioxu oproti vzduchu výrazně vyšší, respektive k dosažení daného průtoku je potřeba nižší tlakový gradient.

Efekt proudícího helioxu oproti vzduchu v rovné trubici schematicky demonstruje obrázek č. 1.

Z obrázku č. 1 je patrné, že pro nízké rychlosti proudění, kdy vzduch i heliox proudí laminárně, je tlakový úbytek na trubici přímo úměrný velikosti průtoku. Z grafu je dále patrné, že přechod od laminárního k turbulentnímu proudění nastává u helioxu až při podstatně větších průtocích než u vzduchu. Ventilace helioxem tedy zajišťuje laminární proudění tam, kde by při stejných průtocích pro vzduch existovalo proudění turbulentní, které je tlakově mnohem náročnější. Při porovnání tlakové náročnosti laminárního a turbulentního proudění je zřejmé, že právě tento efekt helioxu je dominantní při redukcii průtočného odporu dýchacích cest, a tím i snížení dechové práce pacienta.

**Obr. č. 1: Úbytek tlaku v závislosti na průtoku v rovné trubici – srovnání vzduchu a helioxu**



Obrázek z archivu autorů

Dýchací cesty jsou z fyzikálního hlediska složitou soustavou trubic. Charakteristika proudění je determinována množstvím různých faktorů, jako jsou průměr trachey a bronchů, úhly odstupu a větvení bronchů, vlastnosti povrchu sliznic dýchacích cest, množství a kvalita sekretů, atd. Zjednodušeně lze říci, že turbulentní proudění je přítomno v horní a střední části dýchacích cest, laminární proudění v periferních bronších menšího průměru. Uvedené rozdělení je ale velmi schematické, neboť je doloženo, že během klidného dýchání se přechod turbulentního v laminární proudění objevuje již od oblasti mezi tracheou a sekundárním větvením bronchů. U pacientů s obstrukcí dýchacích cest nejrůznější etiologie má proudění převážně turbulentní charakter, a to i při nízkých dechových frekvencích a klidném dýchání.

Zvětšením rozsahu oblastí v dýchacích cestách s laminárním prouděním a snížením tlakové náročnosti turbulentního proudění snižuje heliox tlakovou náročnost proudění plynů v dýchacích cestách, a to zejména při jejich obstrukci, a tím snižuje dechovou práci pacienta.

## Technické způsoby aplikace helioxu

Jedním z faktorů limitujících širší užití helioxu v klinické praxi je vysoká cena helia. V současné době se heliox nejčastěji aplikuje inhalací přes masku bez dýchacího vaku. Tento způsob aplikace představuje otevřený systém bez zpětného vdechování. Nevýhodou této aplikace je vysoká spotřeba helioxu, protože u těchto systémů musí být přívod čerstvých plynů přibližně 2–3krát vyšší, než je minutová ventilace pacienta. Tento způsob podávání činí aplikaci helioxu finančně náročnou.

Aby se minimalizovala spotřeba helia během ventilace, byl pro jeho aplikaci nově vyvinut systém s polouzavřeným okruhem a zpětným vdechováním, kdy se do ventilačního okruhu přivádí jen takové množství čerstvých plynů, aby se pokryla spotřeba kyslíku organismem a ztráty v okruhu (Strnadová et al. 2008; Török 2007).

Při použití polouzavřeného okruhu se zpětným vdechováním je nutné nejprve vyplavit z organismu dusík, tj. provést denitrogenaci. Dusík se z organismu uvolňuje velmi rychle a heliox se tak snadno dostává do rovnovážného stavu s plynnou směsí v okruhu. V této fázi okruh pracuje jako polootevřený systém. Při denitrogenaci pacienta je potřebné nastavit přívod čerstvých plynů na hodnotu okolo 7–10 l/min. Doba stabilizace, za kterou bude v okruhu dosaženo hodnot koncentrací nastavených na přístroji, závisí na vnitřním objemu přístroje, přítoku čerstvých plynů a ventilačních parametrech. Dostatečné denitrogenace je u zdravého člověka obvykle dosaženo za 3–5 minut. U pacientů s CHOPN je výměna plynů pomalejší, a proto by fáze denitrogenace měla trvat déle, tj. okolo 6–12 minut.

Po fázi denitrogenace se nastavuje koncentrace plynů v okruhu na požadovanou hodnotu poměrem průtoků helioxu a plynného kyslíku. Spotřeba helioxu je v této fázi již minimální, jelikož helium není prakticky organismem spotřebováno a jeho rozpustnost v krvi (vodě) je minimální. K pokrytí metabolické spotřeby kyslíku organismem a úniku plynů z ventilačního okruhu postačí přívod čerstvých plynů do 1,5 l/min. Po denitrogenaci je tedy spotřebováno méně než 10 % helioxu oproti otevřenému systému, čímž je dosaženo výrazné finanční úspory v nákladech na heliox.

## Klinické zkušenosti s aplikací helioxu

Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTNSP a je v ČR prvním pracovištěm, které se již od roku 2004 systematicky zabývá aplikací helioxu u dospělých pacientů v indikacích respirační tísně na podkladě neúplné obstrukce dýchacích cest nejrůznější etiologie. Heliox jsme během let 2004–2008 podali téměř třem desítkám pacientů, pouze výjimečně však byla indikací diagnóza akutní exacerbace CHOPN. Z naší zkušenosti je aplikace helia subjektivně vnímána pacienty v převážně většině pozitivně. Technicky je aplikace nekomplikovaná a bezpečná.

Pro ilustraci uvádíme dva příklady použití helioxu u spontánně ventilujících pacientů s diagnózou akutní exacerbace CHOPN s rozdílnými výsledky:

### Kazuistika 1

64letý pacient s adekvátně léčenou akutní exacerbací pokročilé CHOPN (včetně neinvazivní ventilace) při infekci byl vzhledem k progredující respirační tísní přeložen na ARO. Při nedostatečném efektu konzervativní terapie a špatné toleranci neinvazivní ventilace byla zahájena léčba helioxem s interponovanými krátkými intervaly NIVP přes obličejovou masku. Intubace nebyla nutná, po 19 hodinách aplikace helioxu bylo možné pokračovat v klasické terapii, po úplné stabilizaci byl pacient přeložen zpět na standardní oddělení. Časové průběhy vybraných klinických parametrů v průběhu léčby jsou uvedeny na obrázku č. 2.

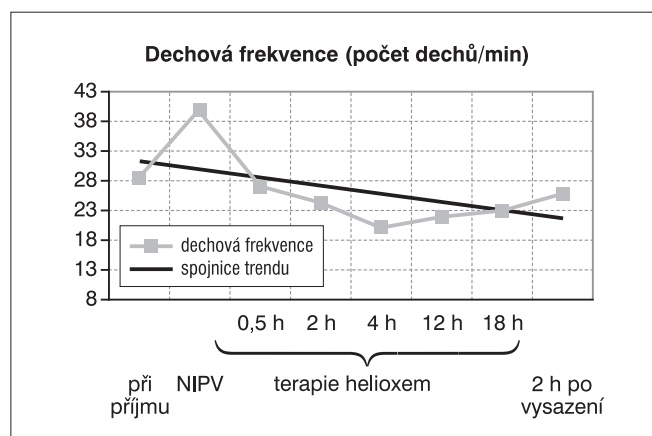
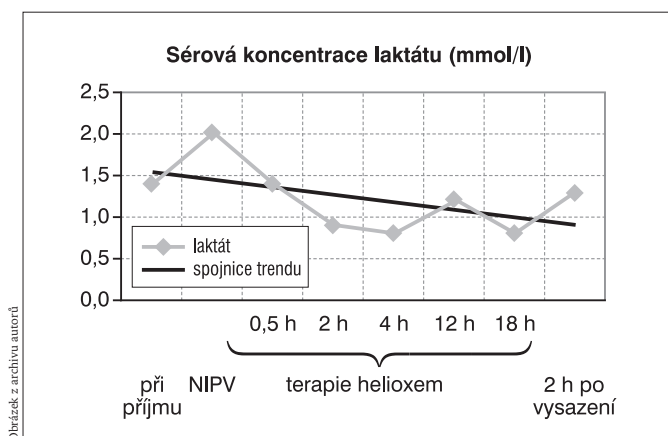
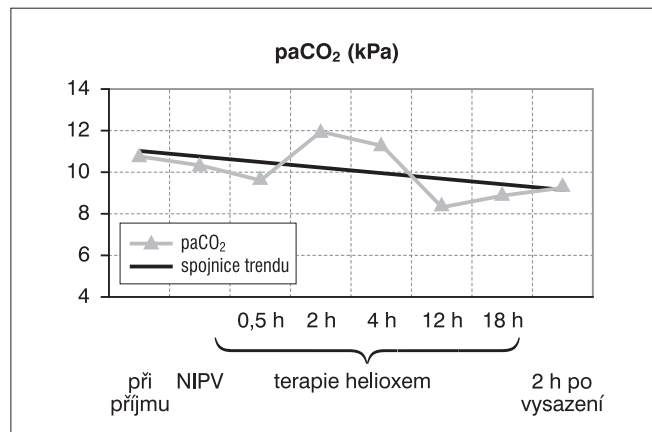
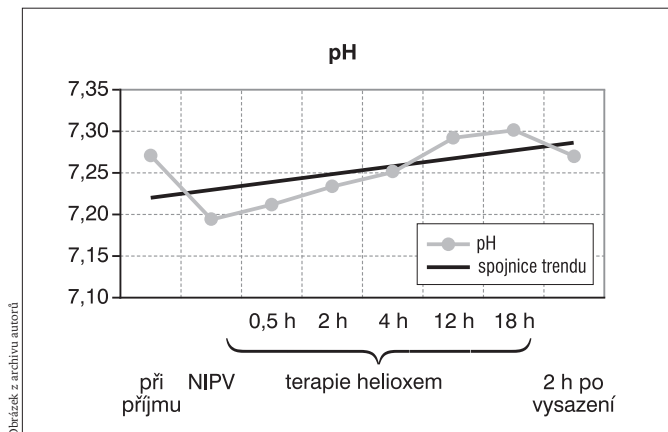
### Kazuistika 2

63letý nemocný, u kterého byla konzervativně zvládnuta infekční exacerbace CHOPN IV. stupně s emfyzémem, byl s odstupem několika dnů po překonání infektu intubován a napojen na UPV pro hyperkapnickou poruchu vědomí při celkovém vyčerpání. Po překladu na naše oddělení byl rychle odvyknut od UPV a extubován. Během několika hodin se ale znovu rozvinula respirační insuficience, podmíněná především svalovou slabostí. Následovala 12hodinová aplikace helioxu, která odvrátila bezprostřední nutnost intubace a zlepšila objektivní i subjektivní stav pacienta. Krátce po vysazení helioxu byl ale pacient pro svalové vyčerpání reintubován, napojen na UPV a následně tracheostomován. Další průběh byl nepříznivý, odvykání od UPV selhalo, s odstupem několika týdnů pacient v terminálním stádiu základního onemocnění zemřel. Indikaci k podání helioxu v tomto případě nelze přesvědčivě obhájit pro nemožnost kauzální léčby (terminální fáze CHOPN bez možnosti transplantace, selhání svalové pumpy). Efekt inhalace helioxu v podobě úlevy pacienta a krátkodobého odvrácení intubace byl ale jednoznačný.

### Naše studie

ARK 1. LF UK a FTNSP ve spolupráci s ČVUT Fakultou biomedicínského inženýrství připravila za podpory IGA MZ ČR projekt, jehož cílem je zodpovědět tři z pěti otázek, které vyplynuly z poslední metaanalýzy zabývající se užitím helioxu u exacerbace CHOPN (Zazula et al. 2006).

Obr. č. 2: Časové průběhy vybraných klinických parametrů v průběhu léčby pacienta podle kazuistiky 1



V klinické části se jedná o prospektivní randomizovanou studii, která má nalézt podklady pro racionální indikaci helioxu u akutní exacerbace CHOPN na základě retrospektivní analýzy výchozích funkčních parametrů získaných u pacientů v klidové fázi onemocnění ve srovnání s efektem léčby helioxem v průběhu těžké exacerbace.

Výsledkem by mělo být vytipování skupiny pacientů s CHOPN, u níž lze předpokládat příznivý efekt helioxu na snížení mortality, morbidoty, délky pobytu na JIP, eventuálně i celkových nákladů na léčbu.

V technicko-klinické části projektu předpokládáme použití modifikovaného anesteziologického dýchacího okruhu s částečným zpětným vdechováním a pohlčováním CO<sub>2</sub>, který by umožnil bezpečnou a podstatně levnější aplikaci helioxu spontánně ventilujícím pacientům.

### Základní cíle naší práce jsou:

1. Ověření efektivity a zavedení nové metody podávání helioxu pro spontánní dýchání a neinvazivní ventilační podporu jako možného iniciálního postupu v léčbě těžké exacerbace CHOPN s cílem odvrácení intubace a invazivní ventilace.
2. Stanovení indikačních kritérií pro aplikaci helioxu u akutní exacerbace CHOPN na základě retrospektivní analýzy výchozích funkčních parametrů získaných u pacientů v klidové fázi onemocnění ve srovnání s odpovědí na léčbu helioxem v průběhu těžké exacerbace.

3. Použití modifikovaného anesteziologického okruhu s částečným zpětným vdechováním a pohlčováním oxidu uhličitého k podávání helioxu u spontánně ventilujících pacientů jako nového, bezpečného a ekonomicky výhodnějšího aplikačního systému.
4. Provedení ekonomické analýzy strukturovaných nákladů na léčbu v jednotlivých skupinách a podskupinách pacientů ve studii.

### Studie vychází z následujících hypotéz:

1. Včasně podání medicijního plynu helioxu (směs helia a kyslíku) pacientům s těžkou exacerbací CHOPN, do zvládnutí akutní fáze konzervativní léčbou, odvrátí invazivní léčebné postupy – endotracheální intubaci s umělou plicní ventilací – mechanismem snížení dechové práce. S tím souvisí další atributy (snížení mortality, doby hospitalizace, nákladů na léčbu, apod.).
2. Výsledky funkčních vyšetření plic standardně prováděných u pacientů v klidové fázi CHOPN (spirometrie, měření transferfaktoru pro oxid uhelnatý = difúzní kapacity, event. bodypletygmografie) predikují neúspěšnost léčby helioxem ve fázi pozdější akutní exacerbace.
3. Zavedení modifikovaného anesteziologického systému s částečným zpětným vdechováním a pohlčováním oxidu uhličitého je bezpečná a ekonomicky výhodnější forma aplikace helioxu u spontánně ventilujících pacientů.

## Výsledky hodnocení aplikačního systému pro heliox

Vzhledem k velkému počtu součástí systému se zpětným vdechováním, které mají vlastní průtočný odpor, může používání navrženého systému znamenat navýšení dechové práce pro pacienta oproti standardnímu způsobu inhalace helioxu. Proto je nutné zjistit, zda průtočné odpory inspirační a expirační větve zkonstruovaného polouzavřeného okruhu se zpětným vdechováním nepředstavují zátěž a signifikantní navýšení průtočného odporu pro spontánně dýchajícího pacienta.

Odpor dýchacích cest ( $R_{aw}$ ) vyjadřuje hlavně průchodnost větších dýchacích cest (do 2 mm). Periferní cesty se na celkovém odporu podílejí necelými 25 % (Dušíková 2006). Hodnoty odporu dýchacích cest závisejí také na věku pacienta. U dětí jsou hodnoty  $R_{aw}$  vyšší než u dospělých. U pacientů s exacerbací CHOPN dochází k významnému nárůstu  $R_{aw}$ . Pokud nahradíme vzduch helioxem, jehož hustota je menší, dojde ke snížení průtočného odporu dýchacích cest, což pacientovi usnadní dýchání.

Měření průtočného odporu ventilačního okruhu bylo realizováno pro jednotlivé části ventilačního okruhu a dále pro obě ventilační větve okruhu (inspirační a expirační). Jelikož je možné tyto větve sestavit z různých komponent od různých výrobců, bylo proměřeno vždy několik součástí a byla vybrána vždy taková součást okruhu, která vykazovala nejmenší odpor. Pro ilustraci jsou na obrázku č. 3 uvedeny odporové charakteristiky hadic ventilačního okruhu, kde je možné sledovat nejen podstatné rozdíly v průtočném odporu hadic jednotlivých výrobců, ale i vliv ohnutí hadic a efekt redukce průtočného odporu hadice helioxem, a dále na obrázku č. 4 jsou pro ilustraci uvedeny odporové charakteristiky vybraných bakteriálních filtrů.

Z jednotlivých měření vyplývá, že průtočný odpor různých částí ventilačního okruhu se při použití helioxu snížil o 21–72 % oproti prostému vzduchu. Průměrný průtočný odpor inspirační větve zkonstruovaného polouzavřeného okruhu se zpětným vdechováním je pro vzduch 370 Pa s/l a pro heliox 280 Pa s/l. Expirační větev ventilačního okruhu má při použití vzduchu průměrný průtočný odpor 390 Pa s/l a při použití helioxu má průtočný odpor 290 Pa s/l. Rozdíl hodnot průtočného odporu

mezi větví inspirační a expirační pro obě směsi plynů je nepodstatný. Při použití helioxu se průtočný odpor ventilačního okruhu snížil o 25 %. Bakteriální filtr, který představuje nejvyšší hodnotu aditivního odporu, je v okruhu zařazen jak ve větví inspirační, tak ve větví expirační, a tedy se projevuje jak při nádechu, tak i výdechu. Vyjmutím bakteriálních filtrů z okruhu by se odpor obou větví snížil zhruba o další třetinu, což by výrazně přispělo ke snížení dechové práce spontánně dýchajícího pacienta.

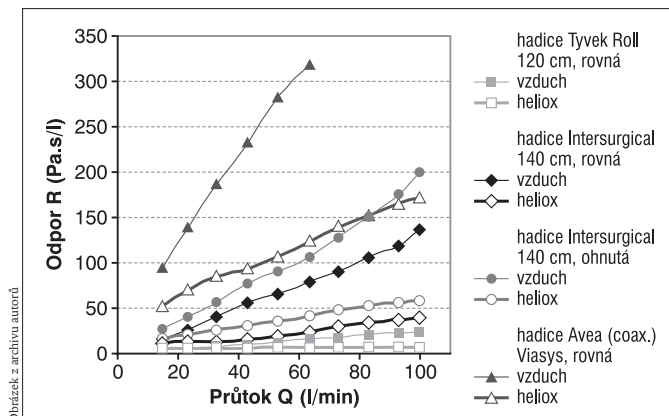
Fyziologický odpor dýchacích cest u dospělého člověka je uváděn do 300 Pa s/l. U pacientů s exacerbací CHOPN významně narůstá. Výsledky analýzy ukazují, že i když průtočný odpor jednotlivých částí polouzavřeného okruhu není zanedbatelný v porovnání s průtočným odporem dýchacích cest zdravého člověka, tak v případě pacienta s exacerbací CHOPN či v akutním stádiu astmatu nepředstavuje průtočný odpor navrženého systému výraznější zátěž, a tím systém skýtá potenciál pro využití výhodných vlastností helioxu při obstrukčních bronchopulmonálních problémech pacientů.

## Závěr

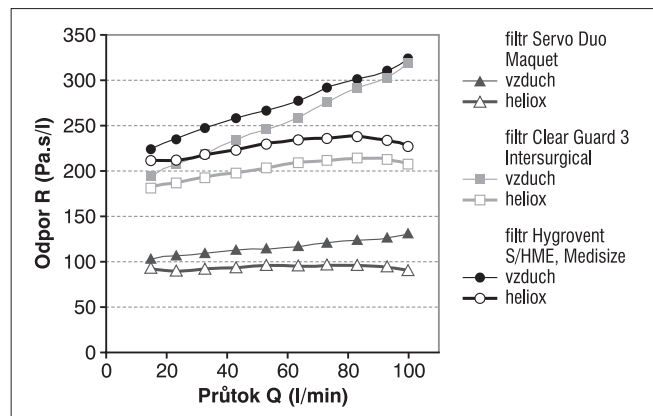
Širšímu využití a rozšíření helioxu ve světě i v ČR v současné době brání především vysoká cena plynu. K aplikaci helioxu se používá standardní otevřený systém s vysokou spotřebou směsi. Dalším limitem je absence jasných indikačních kritérií zejména u diagnózy exacerbace CHOPN. Jestliže může heliox pomoci zvrátit respirační selhání, zkrátit délku hospitalizace a zlepšit outcome, mohl by jeho přínos v konečném výsledku vyvážit relativně vysoké náklady spojené s jeho podáním.

První získané výsledky studie realizované na ARK 1. LF UK a FBMI ČVUT podporují hypotézu efektivnější léčby pacientů s ohrožením vitálních funkcí na podkladě exacerbace CHOPN při použití plyné směsi heliox. Modifikace aplikačního systému s využitím částečného zpětného vdechování a pohlcovače oxidu uhličitého, u něhož provedenými měřeními nebyl prokázán zásadní nárůst průtočného odporu pro uvedenou směs, je možnou cestou k výraznému zlevnění a tím i zpřístupnění léčby helioxem většímu počtu nemocných.

Obr. č. 3: Odporové charakteristiky vybraných hadic patientských okruhů



Obr. č. 4: Odporové charakteristiky vybraných bakteriálních filtrů



V příspěvku byly použity výsledky realizované v rámci výzkumného projektu IGA MZ ČR NS 10087-4/2008, výzkumného záměru MSM 6840770012 a grantu GACR 102/08/H018.

## Literatura

Dušíková, D. Funkční vyšetření plic ([www.fnspos.cz/kliniky/trn/pdf/2006\\_03\\_28\\_004.pdf](http://www.fnspos.cz/kliniky/trn/pdf/2006_03_28_004.pdf)). (online; cit. 2008-05-09) (Dušíková 2006)

Hess, D. R. Heliox and noninvasive positive-pressure ventilation: a role for Heliox in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *Respir Care* 51, 6: 640–650, 2006.

Strnadová, A., Roubík, K., Zazula, R. et al. Zhodnocení efektu helioxu na dechovou práci spontánně dýchajícího pacienta u polouzavřeného ventilačního okruhu. *Lékař a technika* 38, 4: 46–51, 2008.

Török, P. Heliox v klinických aplikacích pri vysokom odpore dýchacích ciest. Teoretické, matematicko-fyzikálne princípy a technologické možnosti aplikácie dýchacím okruhom. *Vranov n/Topľou*, 2007.

Zazula, R., Spálený, A. Exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci z pohledu intenzivisty. *Praktický lékař* 88, 8: 437–442, 2008.

Zazula, R., Týll, T., Spálený, A., Schindler, I. Heliox a jeho místo v léčbě respirační insuficience. *Stud Pneumol Phthiseol* 66, 6: 252–257, 2006.

## Domácí umělá plicní ventilace – DUPV

Jarmila Drábková

*Oddělení chronické resuscitační a intenzivní péče, FN Motol, Praha*

DUPV má svůj historický začátek v 50. letech 20. století ve Skandinávii. Zde po epidemii poliomyelitidy přežilo dlouhodobě 20 pacientů, kteří zůstali trvale závislí na ventilátoru, nikoli na „železných plicích“ předchozích let. Legendární postavou učebnic se stal Torben Olsen, tehdy ve věku dvouletého dítěte, který oslavil v roce 1998 po výkonném životě v dobrém zdraví na ventilátoru své padesátiny jako lingvista a překladatel.

V 90. letech 20. století přežívali s DUPV ventilodependentní dospělí i děti s diagnózami neurodegenerativních chorob a chorob kosterních svalů. Potřeby a indikace částečné nebo úplné ventilodependence s DUPV se postupně rozšířily a rozšiřují o pokročilé fáze CHOPN, atypické polyradikuloneuritidy, o posttraumatické vysoké míšňní léze a další. DUPV se stala technicky snadnější. Splnila a plní zdůrazňované etické požadavky být sice pacientem, ale v domácím prostředí a s možností aktivního života mezi svými blízkými a s vhodnou seberealizací. Ekonomická náročnost DUPV se jednoznačně projevila jako významně (o 30–40 %) nižší v porovnání s pobytem hospitalizovaného pacienta v dlouhodobé až trvalé intenzivní péči, i když vstupní investice je pro ZP značná. Pro pacienty jen částečně závislé nabídl DUPV neinvazivní přístupy s maskou nebo helmou. U dětí a u pacientů s převážnou nebo úplnou závislostí, navíc neschopné účinně odkašlat, popř. závislé na vyšší FIO<sub>2</sub> dává DUPV přednost invazivnímu vstupu do dýchacích cest. Umožňuje k domácím a transportním ventilátorům připojit vyvíječe/konzentrátory kyslíku.

Aktivity v uceleném systému DUPV v České republice převzalo Ministerstvo zdravotnictví se svou komisí pro DUPV ve spolupráci se zdravotními pojišťovnami, zejména se ZP 111, 201, 205, 207, 211, 213, 222. Na webových stránkách [www.mzcr.cz](http://www.mzcr.cz) lze nalézt dokumenty i formuláře, jejichž splnění a vyplnění musí předcházet projednání, schválení a přidělení domácího ventilátoru; umožňují i přidělení přídatného vybavení. Podmínky pro podání žádosti navrhovatelem jsou komplexní. Ústřední roli v nich hraje úvodní a zodpovědná žádost rodiny a závazek převzít svého člena do domácí péče. Žadostí i přidělených přístrojů přibývá každým

rokem. Navrhovateli jsou dětská oddělení, dětské resuscitační stanice KAR/ARO, OCHRIP, neurologická a interní, pneumologická pracoviště, spinální jednotky.

V časovém rozmezí let 2003–2008 byly domácí ventilátory přiděleny v 62 schválených případech z celkového počtu 73 žádostí: 22 dětem do věku 19 let a 40 dospělým do věku až 76 let. Počet podaných žádostí v letech 2003–2008 byl 4–19 ročně s průměrem 11 žádostí ročně pro 3–4 jednání Komise MZ ČR pro DUPV. Délka života s DUPV byla a je u dětí 6–13 měsíců, u dospělých 2 měsíce až více než 2 roky, a to i v nejvyšších věkových skupinách. V porovnání s pacienty bez umělé ventilace se délka života prodloužila pěti- až šestinásobně se zachováním jeho přiměřené kvality. S koncem roku 2008 žilo dále 38 pacientů, zemřelo 14 pacientů, DUPV byla ukončena v 3 případech. Pacienti jsou v péči zkušených sester agentur domácí péče. Členové rodiny jsou zacvičeni v péči o svého ventilovaného rodinného příslušníka v prostředí navrhujícího pracoviště. Pacienti jsou po propuštění pravidelně kontrolováni v ambulantním dispenzárním režimu v nemocnici navrhovatele.

DUPV v České republice má svůj propracovaný jednotný systém. Jeho realizace závisí na soudržnosti empatické rodiny. Sociální příspěvek pomůže k úpravě bezbariérového domova, k doplnění rehabilitačního a polohovacího zařízení apod. Klinický psycholog se vyjádří k emocionální stabilitě rodinných vztahů a ke schopnosti členů rodiny zvládat odborné i časové nároky.

Rodina obětavých laiků ochotně vyveze osobním autem svého člena i s jeho přístrojem ke studiu, na fotbalový zápas, na chatu. Přesto příjem téhož pacienta do nemocnice na standardní oddělení, do LDN, do Domova důchodců je dosud téměř nemožný, což je pro naše zdravotníky nepříznivým vysvědčením v porovnání s vyspělým zahraničím. Nicméně – možnosti jsou otevřeny a jejich realizace je a bude žádána.

*Spolupráce a statistické údaje: Mgr. Mičudová, Komise MZ ČR pro DUPV.*

## Hrudní chirurgie v diagnostice a léčbě plicních onemocnění – ne vždy úspěšná

Vladislav Hytych<sup>1</sup>, Pavel Horažďovský<sup>1</sup>, Zdeněk Konopa<sup>1</sup>, Jan Chlumský<sup>2</sup>, Ivo Schindler<sup>3</sup>, Antonín Spálený<sup>3</sup>, Alice Tašková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chirurgická klinika, 1. LF a FTN, Praha

<sup>2</sup>Pneumologická klinika, 1. LF a FTN, Praha

<sup>3</sup>Anesteziologicko-resuscitační klinika, 1. LF a FTN, Praha

První resekci plicní tkáně popsal 1496 Ronaldino z Parmy. V roce 1891 odstranil Tuffier plicní hrot postižený tuberkulózou a v roce 1931 provedl Nissen první pneumonektomii dvoudobým způsobem. První metastazektomii vykonal v roce 1926 Diviš. V roce 1933 provedl Graham první jednoduchou pneumonektomii a v roce 1939 Churchill segmentektomii.

V roce 1910 popsal Jacobaeus torakoskopii, v roce 1949 Daniels skalenovou biopsii a Klassen, Anlyen a Curtis otevřenou plicní biopsii. Carlens zavedl v roce 1959 mediastinoskopii a Stemmer v roce 1963 parasternální přední mediastinotomii.

Videotorakoskopie, videomediastinoskopie a video-asistovaná torakoskopie (VATS) zavedené koncem 80. a počátkem 90. let minulého století byly převratem v hrudní chirurgii. Cestou VATS lze provést téměř všechny torakochirurgické operace včetně nesekcí výkonů.

Výkony v hrudní chirurgii dělíme na diagnostické a terapeutické, klasické neboli otevřené a video-endoskopické.

Vůbec nejčastější operací hrudníku je hrudní drenáž.

Diagnostika nemocí plic, pleury a mediastina je velmi složitá a obtížná. Vedle zobrazovacích metod, tj. přehledného zadopředního a bočního rentgenového snímku hrudníku, CT vyšetření plic a mediastina, sonografie a MR, je největším přínosem bronchoskopie. Umožňuje přímé vizuální ověření endobronchiálního procesu s cílem stanovit rozsah a stupeň patologického postižení a odebrat cíleně vzorek na cytologické, histologické a bakteriologické vyšetření. Je možno využít i metody autofluorescenční bronchoskopie.

Někdy se však nepodaří ani tak stanovit diagnózu onemocnění. Léze je pro punkci příliš malá nebo nepříznivě uložená, pro bronchoskopii nedostupná. Potom je třeba provést cílené bioptické vyšetření.

V těchto případech přicházejí ke slovu chirurgické vyšetřovací metody v pneumologii a hrudní chirurgii. Některé již postrádají svůj původní význam jako Danielsova biopsie (přetrvává pouze

cílená exstirpace nadklíčkových uzlin), jiné byly zdokonaleny (torakoskopie a mediastinoskopie) a další spojují výhody několika metod (video-asistovaná torakoskopie).

Terapeutické výkony dělíme na akutní a elektivní, resekční a neresekční, radikální a paliativní. Podle místa operace mluvíme o výkonech na plicním parenchymu a velkých dýchacích cestách, o operacích mediastina, jícnu, stěny hrudní a bránice.

Autoři uvádějí obrazovou dokumentaci několika zajímavých operací: rupturu pravého hlavního bronchu u 14letého chlapce, který byl zasypán ve výkopu, perforaci jícnu u 58letého muže s epifrenickým divertiklem, který omylem polkl chemikálii, rupturu perikardu u 50letého muže, který havaroval v automobilu, posttraumatickou relaxaci bránice u 49letého muže po polytraumatu při pádu z výše, resekci stěny hrudní u 27letého muže s gigantickým tumorem přední stěny pravého hemitoraxu, resekci plic a bulektomii u 52letého nemocného s bulózním emfyzémem a první transplantaci srdce-plice en block, kterou provedl tým pod vedením prof. Pirka v IKEM a jehož členy byli také doc. Vašáková a as. Hytych z FTN.

V letech 2004–2008 jsme provedli na Chirurgické klinice 1. LF a FTN 1 370 hrudních operací a dalších 118 na Klinice dětské chirurgie a traumatologie 3. LF a FTN a v IKEM.

Ve sledovaném období zemřelo po operaci 18 nemocných, 12 mužů průměrného věku 63,8 roku a 6 žen průměrného věku 72,8 roku. Nejmladší byl 51letý muž a nejstarší 81letá žena.

V souboru bylo 11 kuřáků 20–60 cigaret denně po dobu 30–50 let. Devět zemřelých udávalo abúzus alkoholu – více než 5 piv denně a 16 nemocných pilo pravidelně více než 3 šálky kávy denně.

Z přidružených chorob mělo sedmnáct nemocných CHOPN 3.–4. stupně, šestnáct ischemickou chorobu srdeční, čtrnáct hypertenzi, sedm diabetes mellitus a pět duplicitu nádoru.

Třináct nemocných jsme operovali pro nemalobuněčný primární bronchogenní karcinom plic, dva pro bulózní emfyzém, dva pro hrudní empyém a jednoho pro laceraci plic.



**POMOCNÍK** alergologa a klinického imunologa  
[http://www.geum.org/pa\\_zakli.htm](http://www.geum.org/pa_zakli.htm)

Provedli jsme sedm lobektomií, čtyři pneumonektomie, tři atypické resekce plic, po jedné bilobektomii, volum reduktivní operaci, pleurostomii a explorativní torakotomii.

Nemocní zemřeli první až sedmdesátý první den po operaci, v průměru 18,1 dne. Čtyři nemocní zemřeli více než 30 dnů po operaci (31., 34., 35. a 71. den), nemocný po LVRS 71. pooperační den.

Příčinou úmrtí byla pětikrát oboustranná pneumonie, čtyřikrát stejnostranná a čtyřikrát kontralaterální pneumonie, dále infarkt myokardu, embolie arteria pulmonalis, aspirace, respirační insuficience při tracheopleurální píštěli a bronchorhea u difuzního bronchioalveolárního karcinomu plic.

## Závěr

Předoperační vyšetření a příprava nemocného před plicní operací je týmová práce, kde spolupracuje praktický lékař, radio-diagnostik, pneumolog, broncholog, cytolog, patolog, internista, kardiolog, psycholog, rehabilitační lékař, onkolog, plicní chirurg

a další. Snahou by mělo být rychlé stanovení diagnózy a intenzivní příprava k operaci.

Výsledek chirurgické léčby závisí na důkladné předoperační přípravě, předoperačním vyšetření, na zvolené strategii, taktice a technice léčby. Rozhodující je psychosomatická příprava nemocného k chirurgickému výkonu. Vhodně zvolená anestézie a šetrná operace je nezbytnou podmínkou. Vlastní pooperační péče je intenzivní a zahrnuje vedle standardního sledování dechovou rehabilitaci a cvičení.

## Literatura

Černý, J., Bazovský, P., Čárský, S. et al. Špeciálna chirurgia. 3 – Chirurgia hrudníka. Martin: Osveta, 1992.

Hytch, V., Horažďovský, P. Pneumotorax. Causa Subita 9, 2: 68–71, 2006.

Lee, Y. C., Wu, C. T., Hsu, H. H. et al. Surgical lung biopsy for diffuse pulmonary disease: experience of 196 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 129, 5: 984–990, 2005.

Pichlmaier, H., Schildberg, F. W. Thoraxchirurgie. Berlin: Springer, 1989.

Procházková, J. Resekce plic: anatomie a technika. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1954.

U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute: Non-Small Cell Lung Cancer (PDQ): Treatment Health Professional Version, 2006. (www.cancer.gov)

# „Vynucené“ torakochirurgické výkony u rizikových pacientů – kazuistika

Miroslav Jíra, Jindřich Vomela, Antonín Kala, Teodor Horváth, Barbora Garajová, Petr Kysela, Ivo Hanke, Zdeněk Kala

Chirurgická klinika, LF MU a FN Brno

## Úvod

Pleurální empyém nespecifické etiologie bývá jednou z častých komplikací spojených se zánětlivou infiltrací plicního parenchymu. Nejčastějším mikrobiálním původcem je *Streptococcus pyogenes*, ale u pacientů s oslabenou imunitou či se systémovým onemocněním jde často i o infekci *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*. Častým příznakem bývá doprovodná typická produkce hustého hnisu, vznik abscesů a kaveren. Nezbytnou prioritní součástí terapie je – mimo podávání antibiotik dle citlivosti – i včasná hrudní drenáž. Pleurální empyém vnímáme jako vysoce rizikovou komplikaci, která, není-li adekvátně léčena, významně ohrožuje nemocného a v „lepších“ případech přechází do chronického stadia.

## Kazuistika

Pacient (muž narozený v r. 1959) léčený od roku 2000 pro séropozitivní revmatoidní artritidu (imunokompromitovaný pacient). Během roku 2005 váhový úbytek 15 kg, febrilie. V březnu 2006 nález pravostranné pleuropneumonie s fluidotoraxem, nasazen klarithromycin, fluidotorax neřešen.

Od září 2006 expektorace zeleného sputa, na RTG plic nález syté infiltrace v pravém dolním plicním poli, s nehomogenním zastíněním ve středním a horním poli a fluidotoraxem. Jednorázovou punkcí (mimo naše pracoviště) evakuováno 1 000 ml exsudátu, poté ambulantní léčba. V prosinci 2006 progresse RTG nálezu (kaverna 13×8 cm), elevace zánětlivých markerů, punkcí evaku-

KAZUISTIKY V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

ováno za hospitalizace 1 100 ml exsudátu, ze sputa vykultivován *Streptococcus beta haemolyticus*, nasazena antibiotika, dále ambulantní léčba. Po krátkém intervalu domácí péče (2 dny), při stále masivní expektoraci zeleného sputa, je na kontrolním RTG plic progresse nález s rozvojem pravostranného pneumo-fluidotoraxu, pacient rehospitalizován. Ze sputa vykultivovány *Streptococcus beta haemolyticus* a *Candida glabrata*, z pleurálního punktátu *Aspergillus fumigatus*, *Streptococcus beta haemolyticus*, *Streptococcus alfa haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobakter freundii*, *Candida glabrata*, *Haemophilus parainfluenzae*. Nasazena antibiotika a zavedena hrudní drenáž, pacient předán na naše chirurgické pracoviště (únor 2007). Přes zavedenou terapii přetrvával obraz plicní hepatizace s progresí zánětlivých projevů, proto indikováno operační řešení.

Peroperačně nález gangrenózní plíce, proto z vitální indikace uskutečněna pravostranná pneumonektomie. Pravý hlavní bronchus byl těžce zánětlivě změněn, přesto se jej podařilo uzavřít *lege artis* (bezpečně a s krátkým pahýlem jako prevence bronchiální píštěle) technikou dle Overholta. Po náročném pooperační péči pacient zhojen *per primam intentionem*, obě pohrudniční dutiny byly bez výpotku, 9. února 2007 předán ve stabilizovaném stavu do péče sektorového interního pracoviště. Histologické vyšetření plicního resekatu potvrzuje makroskopicky stanovené difúzní gangrenózní změny a hepatizaci plicního parenchymu pravé plíce.

V říjnu 2008 opět expektorace zeleného sputa, febrilie, na RTG plic zjevná recidiva pravostranného fluidotoraxu, proto zavedena hrudní drenáž. Při následném bronchoskopickém vyšetření nebyla prokázána bronchopleurální komunikace. Pacient byl předán opět do naší péče. Indikovali jsme torakoskopii, při které evakuován pleurální empyém z reziduální postpneumonicke dutiny, s průkazem bronchopleurální píštěle v bronchiálním pahýlu. Pokus o sanaci nálezu konzervativním postupem – opakované lapiscace AgNO<sub>3</sub> – byl bez efektu. Proto byla indikována reoperace ze sternotomie s cílem zrušit bronchopleurální píštěl, která je těsně při odstupu pravého hlavního bronchu z trachey. Operační výkon: sternotomie, mediastinotomie, resekce pahýlu bronchu (cca 6 mm) s částí tracheální bifurkace, sutura trachey, plombáž sutury mobilizovaným lalokem involvovaného thymu,

současně evakuace pravostranného pleurálního empyému s fenestrací pravého hemitoraxu.

Pacient se pooperačně klinicky výrazně zlepšil, nedocházelo však pooperačně k očekávanému kompenzatornímu přetažení mediastina a k vyplnění reziduální postpneumonektomické dutiny v pravém hrudníku, ve kterém přetrvávaly zánětlivé změny, které spolu s „*vla-jícím*“ mediastinem komplikovaly další průběh. Proto indikována reoperace, při které byla z laparoskopického přístupu mobilizována velká břišní předstěra a uložena jako plomba do pravé pohrudniční dutiny. Pacient se po výkonu výrazně zlepšil, v současné době je sledován ambulantně, tč. není indikace antibiotické léčby, probíhá však léčba chronického systémového postižení.

Při recidivě pleurálního výpotku by byla jako poslední intervenční možnost indikována pravostranná torakoplastika.

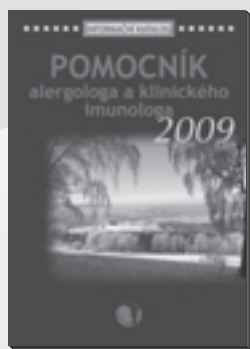
## Diskuse

Průběh a komplikace zánětlivých plicních procesů u imuno-kompromitovaných pacientů jsou známy již řadu let. Obecně známy jsou také následky nedostatečné antibiotické terapie, která bývá často neadekvátní s ohledem na citlivost infekčních agens. Obdobně jsou známy důsledky neadekvátně vyhodnocené a včas neléčené zánětlivé pleurální reakce.

Je otázkou, zda by u závažně imunokompromitovaného pacienta došlo k přechodu zánětlivého plicního procesu do chronicity a takových zánětlivých změn, které si vynutily pneumonektomii a v pozdější době i další závažné chirurgické výkony, kterých mohl být ušetřen při zavedení včasné a dostatečné komplexní terapie – zejména adekvátní hrudní drenáže a relevantně přiměřené dlouhé hospitalizace s pokrytím správně zvolenými antibiotiky.

## Závěr

Z uvedeného případu vyplývá nutnost komplexního pohledu na pacienta a včasnost a preciznost indikací terapeutických postupů. Stručná kazuistika současně ukazuje nejen současné možnosti komplexní terapie a multioborového přístupu k těmto závažným pacientům, ale i nutnost systematické péče o tyto pacienty.



## Pomocník alergologa a klinického imunologa

- 1 × ročně
- pro lékaře pečující o alergiky, astmatiky a nemocné s ostatními imunopatologickými stavy (bez ohledu na specializaci)
- zdarma na základě jednoduché registrace



Distribuce pouze v ČR!

## Interakce dýchání a krevního oběhu

Pavel Suk

Anesteziologicko-resuscitační klinika, LF MU a FN U sv. Anny, Brno

Srdce a plíce pracují ve společném prostoru – hrudníku. Při spontánní ventilaci jsou změny nitrohruďního tlaku malé, proto ovlivňují kardiovaskulární systém jen v menší míře. Situace se významně mění při ventilaci intermitentním pozitivním přetlakem (IPPV), kdy zvláště u kardiálně limitovaných nemocných mohou hrát významnou roli. Pro ovlivnění srdeční činnosti mají zásadní význam změny nitrohruďního objemu a tlaku.

IPPV má na pravé srdce převážně negativní důsledky. Dochází jak k poklesu *preloadu*, tak k vzestupu *afterloadu* s rizikem pravostranného selhání, zvláště u nemocných vyžadujících agresivní plicní ventilaci. Z těchto důvodů má správné nastavení ventilátoru projektní efekt nejen na plicní tkáň, ale i na pravostranné srdeční oddíly. Naopak vliv IPPV na levé srdce je převážně pozitivní. Zvýšení tlaku

v dýchacích cestách snižuje plicní filtrační tlak a působí proti vzniku plicního edému. Vzestup nitrohruďního tlaku dále snižuje transmuralní tlak levé komory a snižuje její dotížení. Vysvětlení patofyziologie a její praktická aplikace je předmětem první části přednášky.

Koncept funkční hemodynamické monitorace využívá ventilací vyvolané změny žilního návratu (předtížení pravého srdce) nebo tepového objemu levé komory k předpovědi reakci na podání tektutin. Vzhledem k tomu, že tepový objem levé komory je hlavní determinantou arteriálního tlaku a je rutinně monitorovaný, je nejčastěji využívaným indexem variace pulzního arteriálního tlaku. Výhodou proti srdečním plicním tlakům nebo objemům je mnohem větší přesnost, ale pouze při respektování celé řady limitací, kterými se zabývá druhá část přednášky.

ISSN 1802-0518

### KAZUISTIKY V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

ČESKÉ A SLOVENSKÉ VYDÁNÍ



ČÍSLO 1

ROČNÍK 6

2009

[www.geum.org/pneumo](http://www.geum.org/pneumo)

časopis pro alergology,  
pneumology, lékaře ORL,  
praktické lékaře a pediatry

objednávejte na  
[www.geum.org/pneumo](http://www.geum.org/pneumo)

