

## Které kritické a extrémní hodnoty lze přežít a s jakými následky ?

*Jarmila Drábková  
OCHRIP FN Motol, Praha*

Lidský organismus je v optimálním stavu, jsou-li jeho orgánové systémy a jejich funkce v náležitých tzv. fyziologických mezích, a jestliže je v prostředí, které mu napomáhá tuto homeostázu udržovat s nejmenším množstvím vydávané energie.

Těchto momentů není v životě mnoho a výkyvy jsou snadné – dány genotypem, fenotypem, enviromentálními a dalšími podněty.

Tradiční poznatky a jejich výklad svědčí o trvalém pozitivním působení malé míry stresu, o úvodním vlivu primárního inzultu, o podstatně nepříznivějším zapůsobení sekundárního inzultu a o celém dalším řetězci nastupujících změn.

Soudobé poznatky, zčásti experimentální, svědčí o zmírňujících schopnostech adaptace při systematické prekondici v přípravě na významnou zátěž. Svědčí i o možnostech postkondice která zmírňuje oxidativní, reperfuční stres a trauma a zlepšuje prognózu po akutním inzultu. Nejvíce poznatků se dosud shromáždilo především v kardiologii, v neurovědách, v oblasti vnitřního prostředí, a ve sportovním lékařství.

Kritické a extrémní hodnoty a jejich posuzování byly zavzaty i do skórovacích systémů, do kategorizace a výsledných indexů, kde jsou propojeny s klinickou i laboratorní symptomatologií a s pravděpodobnou prognózou přežití a/nebo výsledné výkonnosti (Horáček 1992).

Na intenzivní medicíně záleží, jak se vyrovnat s pojmy: varovné hodnoty, kritické, extrémní a letální hodnoty, nakolik lze zachránit a zlepšit stav pacienta, jak v „rescue“ terapii pracovat s permisivními hodnotami, jak rychle optimalizovat stav akutního kritického pacienta, zda a jak jej připravit pro možné opakování atak a jaký výsledek lze očekávat. Celé téma je ve vývoji. Kazuistiky jednotlivých případů, první soubory studií o permisivních hodnotách i výsledky experimentálních prací o prekondici a postkondici náležejí k těm, nad nimiž je třeba uvažovat již nyní a tím více pro budoucnost.

### Terminologie

**Varovné hodnoty** indexů a výsledných skóre jsou umísťovány do kategorie těsně pod hodnotami optimálními. Vyžadují sledování a posouzení trendu, jsou považovány za nestabilní. Svědčí o tom GCS = 13 při mozkolebečním traumatu, pro něž je předepsána kontrola CT, hospitalizace a sledování po dobu 24 hodin a nové zhodnocení stavu, prognózy a taktiky. K dalším známým skóre s varovným významem náležejí Apgar skóre = 8, APACHE II. skóre > 20 apod. I když skórovací systémy pocházejí úvodem ze 60. až 70. let XX. století, jejich základní vypovídací schopnost, založená především na klinických pozorováních, na běžných laboratorních vyšetřeních a na stále platných veličinách, zůstává.

### Permisivní hodnoty

Pojem permisivní hodnoty vytvořila „rescue“ medicína pro stavy, kdy terapeuticky užíváme postupy, které nejsou optimální, ale v poměru přínosu k udržení základní životní funkce versus riziko závažnějšího poškození pacienta při dodržování jinak zvyklého postupu je na straně přínosu.

Klasickým příkladem je umělá ventilace s permisivní hyperkapnií při ARDS nebo při exacerbaci kritického astmatu. Oproti doporučené normokapnii využívá ventilaci se sníženým rizikem plicního barotraumatu při mírné hypoventilaci – s udržováním  $\text{paCO}_2$  na hodnotách nejčastěji 10 – 15 kPa s užitím sedace a často i svalové relaxace. Cílem je předejít barotraumatu – upravit program tak, aby plató tlak pokud možno nepřevyšoval významně 30 cm  $\text{H}_2\text{O}$ .

**Permisivní anemie** má širší indikace v „rescue“ medicíně. Má styčné pole s velmi rezervovanými indikacemi **podání krve** u pacientů bez prekondice vůči anemii, jako je například skupina chronicky hemodialyzovaných pacientů, tolerujících hodnotu hemoglobinu 70 g / l bez známek anemické hypoxemie. V ostatních případech je hodnota hemoglobinu < 70 g přelomovou pro indikaci náhrady. Výjimku pro liberálnější posuzování tvoří těhotné, děti, pacienti s koronární srdeční chorobou tří tepen, s ischemickými mozgovými komplikacemi. Moderní prekondiční podávání erythropoetinu není z této akutní indikace plnohodnotnou alternativou, využívá se selektivně před plánovanými, odkladnými výkony.

**Permisivní hypotenze** je známý pojem zejména v akutní traumatologii s vnitřním krvácením. Vyjadřuje postup, udržující sice snížený systolický tlak, ale zachovává dolní přijatelnou hodnotu perfuzního tlaku důležitých orgánů. Nejčastěji je sledována funkce ledvin, diuréza – a perfuzní tlak se udržuje těsně na dolní hranici perfuze jejich parenchymu. Obnova náležitého krevního tlaku a podání odpovídajících náhrad se plánují po chirurgickém zastavení krvácení a anemická hypoxemie se přemostňuje (bridging therapy) vysokou FIO<sub>2</sub>. Při této taktice lze očekávat rozvoj AKI (acute kidney injury) přinejmenším laboratorního typu a zaměřit se s podrobným balíčkem laboratorních vyšetření na jeho vývoj a intenzitu sledováním souboru NAG, NGAL v moči, cystatinu C v séru, eGFR a dalších časných biomarkerů s vysokou výpovědní hodnotou.

### **Kritické hodnoty**

O kritických hodnotách hovoříme, jestliže údaje veličin nejvýznamnějších životních funkcí prokazatelně vedou k mortalitě, která se v jejich důsledku vyjadřuje již v desítkách procent; nepřevyšuje však 50 % v grafickém či statistickém znázornění. Nejčastěji se kritické hodnoty kombinují a výsledná skóre přežití závisí na jejich celém komplexu. Vyžadují posouzení nejen laboratorních hodnot, ale celkového stavu a zda je zachována reakce organismu na léčbu, zda je možno léčbu poskytnout v terapeutickém okně a tím významně změnit celkovou situaci pro organismus.

### **Extrémní hodnoty**

Extrémní hodnoty jsou nejčastěji hodnoty generované ze základních životních funkcí, které jsou převáděny z experimentálních studií na zvířatech a jsou odvozovány ze souborů kazuistických příkladů humánní medicíny, kdy jsou porovnávána jednotlivá přežití a kvalita života s postmortálními nálezy zemřelých, kteří uvedené hodnoty nepřežili. Didaktické příklady jsou velmi různé:

- Přežití hodnoty hemoglobinu 30 g / l bez krevního převodu u předtím zcela zdravých dvou žen – rodiček – Svědkyň Jehovových po přijetí jejich negativního reverzu v USA; následkem byla v obou případech encefalopatie.
- Na letní olympiádě v Mexico City a v Mexico Valley byly v horku a v nadmořské výšce 2 500 – 5000 m časté závažné kolapsy z hypoxemie a při úrazu teplem u sportovců, kteří neprošli prekondicí s úspěšnou adaptací na dané podmínky.
- V porovnání s předchozí skupinou přežili sportovní výkony při zdolání Mt. Everestu bez kyslíku opakovaně horolezci s extrémně nízkými hladinami paO<sub>2</sub>, s hemokoncentrací a s hypokapnií poté, kdy se připravili dostatečnou prekondicí v nadmořské výšce, na niž byli ve svém životě zvyklí (viz dále v textu).
- Extrémní hypokalemické hodnoty K<sup>+</sup> < 1,5 mmol / l s rychle nastupující paralýzou kosterních svalů doprovází ataky familiární periodické paralýzy a Connův syndrom, často po nárazové větší svalové námaze. Je zachováno mělké dýchání a pohyby očních bulbů. Podání úměrné dávky kalia infuzně navrátí během několika hodin předchozí svalovou sílu.
- Extrémní hyperkalemické hodnoty K<sup>+</sup> > 11 – 13 mmol / l lze zaznamenat u mladých pacientů s normální tělesnou hmotností a svalovou kondicí během několika hodin při hemolyticko-uremickém syndromu v souvislosti s klostridiální alimentární infekcí, při podání inkompatibilní krve a při vybnraných autoimunitních krizích; vyžaduje rychlý a ofenzivní postup, jakmile se objeví varovné známky hemoglobinurie, oligurie a změny EKG křivky.
- Extrémní hypoglykemické hodnoty < 1,0 mmol / l vznikaly především dříve po chybném podání tzv. inzulínových šoků; v současné době hrozí při podání zvýšené dávky inzulínu při sebeobsluze v domácí péči, aniž by měl pacient dostatek času pojíst připravenou stravu. Následkem bylo trvalé kóma, perzistentní vegetativní syndrom nebo minimální vědomí. V současné době je možno

zastihnout extrémní hypoglykemie při otravě perorálními antidiabetiky s dlouhým eliminančním poločasem, pokud pacient náhle není schopen příjmu potravy. Jedná se i o poměrně banální konkomitantní onemocnění, jako je chřipka osamělých diabetiků, užívajících PAD.

- Extrémní nízká celková tělesná hmotnost u dospělých se odhaduje na 28 kg. Hodnota je považována za dolní práh pro úspěch realimentace, pro obnovu termoregulace, antigravitační statokinetiky těla apod.
- Extrémně nízké hodnoty albuminů 11 – 15 g / l doprovázejí přerušení tractus lymphaticus, syndrom krátkého střeva. K této extrémně nízké hodnotě se druží další rozvrat vnitřního prostředí, vyžadující nejen parenterální výživu, ale i dodání albuminů k podpoře hemodynamiky atd.
- Extrémní obezita s BMI > 40 (superobezita), která zasahuje zejména viscerální tuk u mužů, vede k nedostatečnosti dýchání, k srdečnímu selhávání, ke kumulativnímu a dlouhodobému působení lipofilních léků, ke snadné dehiscenci operačních ran, ke snížené hojivosti po traumatech; často se přidružuje metabolický syndrom. Umělá ventilace, parenterální i enterální výživa, dávkování léků jsou obtížné a výsledná prognóza nejistá.
- Extrémně dlouhé přežití s úspěšnou resuscitací a bez následků pro mozkovou činnost se popisuje v dramatických kazuistikách dětí, které se probořily pod led do vzduchové kapsy a byly zresuscitovány po záchraně z hluboké hypotermie v ledové vodě ve spojení s úvodním tonutím po 52 minutách celé příhody. Svědčí o významu rychlosti podchlazení – citují se 2 minuty – takže se neuplatňuje patomechanismus hypoxického tonutí, spojený s normotermií.
- Extrémně nízké pH s hodnotou < 6,7 u dospělých a pH s hodnotou > 7,8 se považují za „chemickou smrt“, se zastavením enzymatických pochodů, pokud není pH upraveno do pásma, které jejich činnost znovu a bez časového prodloužení umožní. Pro vnitřní prostředí je přijatelnější acidóza a úprava pH podle současných poznatků postačuje v úvodním období k hodnotě 7,2. Alkalóza je méně prostudována, je vzácnější a za přijatelnou hodnotu pH se v úvodu považuje 7,5. Hodnoty a jejich úprava, kontrolované v plné krvi, jsou závislé na kolujícím objemu. Ten bývá zřetelně snížen, tkáňové hodnoty se mění pomaleji než hodnoty v krvi po podání vypočtených dávek příslušných nárazníků. Kompenzace nárazníkovými roztoky musí respektovat nejen kritickou hodnotu, ale i objem daného kompartmentu, a musí být postupná podle opakovaných kontrol.

### **Letální hodnoty**

Letální hodnoty v porovnání s extrémními nemají zcela jednoznačné kvantitativní údaje, protože velmi účinné možnosti urgentní a intenzivní medicíny se stále vyvíjejí. Mírná terapeutická hypotermie, včasný zásah v začátku terapeutického okna trombolýzou, intervencí, dekompresí míchy, kraniektomií, mimotělními eliminačními postupy či membránovou oxygenací, transplantacemi atd. modifikují historické údaje.

K letálním hodnotám, které by laboratorně nebo zobrazením svědčily o beznadějně prognóze přežití, se v současné době proto přiřazují další kritéria; laboratorním údajům se nepřisuzuje samostatný rozhodující význam:

- rozsah anatomického poškození s nevratným výpadkem funkce;
- kardiopulmonální resuscitace, která po účinné resuscitaci nedosáhne nejméně 30 minut obnovu spontánní hemodynamiky, ačkoli byly využity všechny dostupné léčebné možnosti;
- tělesná teplota a míra metabolismu;
- rezistence k podávané léčbě při nezvratném selhávání a selhání více orgánových systémů;
- celková rezerva základních životních funkcí, larvující vliv imunosuprese, pokročilý věk > 65 – 75 - > 80 roků;
- významné časové přestoupení terapeutického okna, které znamená již vzniklou a nevratnou ložiskovou nekrózu ve vitálně důležitých orgánech;
- nastartování apoptotických dějů, které nelze omezit a které zasahují zejména CNS – mozek i míchu;
- nemožnost přemostující terapie s následnou transplantací při selhání srdce, jater;
- generalizovaná onkologická choroba s terminální uremií, krvácením do metastáz v CNS apod.

Rozsáhlé klinické studie svědčí o tom, že v traumacentrech se dosáhne u srovnatelných těžkých poranění, u polytraumatizovaných pacientů, vyžadujících náročnou diagnostiku a složité postupy, u pacientů s přidruženými chorobami příznivějších výsledků z hlediska mortality i konečného

klinického výsledku. Na příznivějších výsledcích se kromě vysoce odborné a non-stop péče podílejí rychlý primární transport a vyloučení časného sekundárního transportu v nestabilním až v kritickém stavu k definitivnímu nebo specializovanému ošetření.

## Prekondice

Prekondice (preconditioning) je příprava organismu na budoucí zátěž; má za cíl zvýšení tolerance ischemie, hypoxemie, námahy, má za úkol adaptaci - omezit vznik polostínu v případě akutní příhody a snížit aktivaci apoptózy, kaspáz, toxinů, volných reaktivních kyslíkových radikálů atd.

Na počátku těchto poznatků stálo zjištění kardiologů, že dlouhodobá mírná koronární srdeční choroba zejména u starších pacientů vede k vytvoření hojných kolaterál kardinálního koronárního řečiště. Prognóza akutního koronárního syndromu je u nich po této adaptaci příznivější. Velikost ložiska při akutním infarktu myokardu je nejčastěji v porovnání s mladým pacientem se stejnou obstrukcí koronární tepny podstatně menší.

Cílená prekondice zejména mozkových / mentálních funkcí na mírně hypoxemické podmínky s protokolem hypobarie bez tělesné námahy byla zkoušena ve Švýcarsku u vysokoškolských studentů – dobrovolníků s dobrým studijním prospěchem. Počáteční výsledky byly příznivé, bez nasedajících a přetrvávajících klinických a laboratorních známek po prodělané mírné hypoxemii. Ale kontrolní psychotesty prováděné poté ukázaly, že jejich studijní výsledky po dobu nejméně jednoho roku byly horší. Kognitivní dysfunkce se projevila s odkladem tří a více týdnů obtížnějším učením.

Cílenou prekondici na hypoxickou hypoxemii, hypobarii, nízkou okolní teplotu a námahu absolvovali v Londýně, tj. v minimální nadmořské výšce horolezci, kteří hodlali slézt Mount Everest (8 848 m n.m.) bez kyslíku. Prvovýstup na Mt. Everest v roce 1974 absolvovali Hillary a Tensing s přívdechováním kyslíku, 25 let poté zvládli výstup bez kyslíku Messner a Habeler. Výstupu bez přívdechování kyslíku je schopna pouze 4 % horolezců.

V souboru 10 horolezců po prekondici byly sledovány krevní plyny, parametry acidobazické rovnováhy, hodnota hemoglobinu, laktátemie při pokračujícím výstupu nad 5 000 ml n.m. a na vrcholu. Hodnoty byly na hranici lidské tolerance.  $\text{PaO}_2$  klesalo s přibývajícím nadmořskou výškou,  $\text{SaO}_2$  zůstávalo relativně stabilní. Zvyšovala se koncentrace hemoglobinu hemokoncentrací, obsah kyslíku v krvi do výšky 7 100 m zůstával stabilní. V úrovni 8 400 m n.m. bylo průměrné  $\text{paO}_2$  horolezců bez přívdechování kyslíku 3,28 kPa,  $\text{AaDO}_2$  bylo 0,72 kPa, průměrný  $\text{paCO}_2$  byl 1,77 kPa. Hodnota hemoglobinu byla 193 g /l, laktátémie 2,2 mmol /l. Bez prekondice by ztratily i zdravé osoby vědomí do 2 – 3 minut, po prekondici trénovaní horolezci jsou schopni udržovat racionální radiokomunikaci. Předpokládá se, že trénovaní potápěči (s prekondicí) dosáhnou po dlouhodobém zadržení dechu hodnotu  $\text{paO}_2 < 4$  kPa a jsou schopni se vrátit na hladinu. Zjistilo se rovněž, že náhlé přerušování přívdechování kyslíku vede vlivem poklesu  $\text{paO}_2$  k hyperventilaci a za 10 – 30 minut k paradoxnímu útlumu dýchání.

Prekondice ale nezasahuje pouze do sportovní medicíny. Ischemická prekondice byla testována u pacientů-kuřáků na odvykací léčbě metadonem-opioidem, působícím na delta-receptory. Byla zjišťována adaptace reflexní aktivity na chronicky uplatňované nevelké stimuly; výsledky byly příznivé (Gross 2003, Marmor 2004).

Pokusně byla u zvířat – myši, krys navozována ischemická tolerance mozku – a studován rozsah poté způsobené ischemické cévní mozkové příhody a reaktivní neuroprotektce. Výzkum je významný, protože akutní ischemické mozkové cévní příhody se stále více podílejí na morbiditě a invaliditě.

V další experimentální studii se prokázalo, že pokusná ischemická cévní mozková příhoda letálního rozsahu i umístění (zvíře – krysa, myš) za 24 hodin od 3-hodinové prekondice hypoxií s 8 % kyslíku nejenže nevede ke smrti, ale omezí rozsah ložiska a výpadku (Ran 2005).

Prekondice nanovláken embryonálními kmenovými buňkami prokázala renoprotektivní účinek (Yin Wang 2009).

V klinické medicíně se o prekondici tohoto charakteru zatím jen uvažuje.

Prekondice - příprava **beta-blokátory** i před nekardiálními operačními výkony a intervencemi není v současné době paušální, vyžaduje adaptaci nejméně týden, optimálně 30 dnů. Jejich nasazení až

těsně předoperačně vyčíslilo větší perioperační výskyt ischemických cévních mozkových příhod, v.s. z hypotenze při interakci s celkovou anestézií, i když počet akutních infarktů myokardu v perioperačním období se příznivě snížil. Indikace se přesunuly především do skupi rizikových a vysoce rizikových pacientů s převahou přínosu. Adaptace a stabilizace u rizikových pacientů má mít taktický a časový plán s kontrolami před elektivními výkony a intervencemi.

Prekondice **statiny** se rovněž zvažuje v širší míře. Poukazuje se na jejich příznivé vícestranné působení v prevenci SIRS a na metabolismus. K nežádoucím účinkům se zařazuje stimulace myopatie, která je laboratorně němá - hodnoty kreatinkinázy nemusí být zvýšeny ani při závažném porušení - fragmentaci myofibril uvnitř buněčných membrán.

## **Postkondice**

Na studium postkondice se klinicky zaměřili intervenční kardiologové, kteří zjistili, že náhlé a kompletní zprůchodnění neprůchodné nebo zcela uzavřené kardinální koronární arterie vede sice k reperfuzi myokardu, ale že je myokard zasažen předchozím ischemickým traumatem různě velké oblasti a délky trvání a poté navíc daleko rozsáhlejším reperfuzním traumatem. Přizpůsobili tomuto poznatku své intervence s fázováním zprůchodnění koronární arterie a postintervenčním zajištěním myokardu se snížením jeho arytmogenní pohotovosti.

Postkondici se věnují velmi intenzivně neurologové a psychiatři. Jsou přesvědčeni, že postkondice je schopna působit **neuroprotektivně** proti ischemicko-reperfuznímu poškození sítnice (Fernandez 2009), omezit oblast apoptózy při ischemické cévní mozkové příhodě a tím vymežit rozsah ložiska na malou úvodní nekrózu.

Ischemie mozku aktivuje biochemické kaskády dvou odlišně působících skupin. Jedna z nich se zaměřuje na přežití neuronů, druhá, podléhající oxidativnímu stresu, se vyvíjí směrem k apoptóze. Antioxidačně působící mechanismy zajišťuje v cytosolu buněk CuZnSOD a v mitochondriích MnSOD. V mozku je riziku apoptózy nejvíce predisponován např. hippokampus, na jehož struktuře je účinek postkondice studován. Výzkum je založen na již ověřeném poznatku, že krátká (5 minut) subletální ischemie mozku, která se navodí pokusně 2 dny poté, kdy byl mozek vystaven letální ischemii (8 minut), může paradoxně aktivovat protektivní procesy, které jsou schopny uchránit neurony, jinak určené postupně k apoptóze. Programovaná apoptóza vyžaduje čas, takže toto „terapeutické okno“ je možno využít pro postkondici – zvýšit toleranci na ischemii a remodelovat protektivní proteosyntézu (Némethová 2009).

Možnosti využít uvedené patomechanismy pro vysoce rizikové pacienty s akutními ischemickými cévními příhodami společně s ad hoc intervencí se intenzivně studují i pro klinickou neurologii a intenzivní medicínu.

## **Souhrn**

Terminologie a hodnoty veličin, které vyjadřují míru postižení organismu, se s rozvojem možností intenzivní medicíny v různých oborech stále vyvíjejí. Názvosloví je třeba definovat a jeho vypovídací schopnosti ověřit nejen kazuistikami, ale vlivem na celkový stav a klinický průběh i výsledek. Slouží tím k posouzení kondice i možností remodelace, adaptace. Umožňují zvolit nejvhodnější prekondici i postkondici pro záchranu ohrožených oblastí, jinak určených k apoptóze, zlepšit prognózu konečného výsledku.

Část metod, ovlivňujících kritické, extrémní a dokonce i letální hodnoty je dosud v experimentálním výzkumu, ale část poznatků i názorů je možno již uplatnit a přebírat jejich principy z jiných oborů a postupně je uplatňovat v intenzivní medicíně.

Literatura u autorky.

*jarmila.drabkova@fnmotol.cz*