



Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost

KAPITOLY Z DĚTSKÉ INTENZIVNÍ PÉČE 2021

MUDr. Václav Vobruba, Ph.D.

doc. MUDr. Michal Fedora, Ph.D.

MUDr. Jiří Žurek, Ph.D.

MUDr. Tomáš Zaoral, Ph.D.





Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost

KAPITOLY Z DĚTSKÉ INTENZIVNÍ PÉČE 2021

MUDr. Václav Vobruha, Ph.D.
doc. MUDr. Michal Fedora, Ph.D.
MUDr. Jiří Žurek, Ph.D.
MUDr. Tomáš Zaoral, Ph.D.

Kolektiv autorů

MUDr. Václav Vobruba, Ph.D., doc. MUDr. Michal Fedora, Ph.D.,

MUDr. Jiří Žurek, Ph.D., MUDr. Tomáš Zaoral, Ph.D.

KAPITOLY Z DĚTSKÉ INTENZIVNÍ PÉČE 2021

Vydal: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Ruská 85, Praha 10 v rámci projektu **Dětské nástavbové obory specializačního vzdělávání**

Registrační číslo projektu: CZ.03.2.63/0.0/0.0/20_114/0011907

Grafická úprava: Jindřich Studnička

Tisk: Institut postgraduálního vzdělávání
ve zdravotnictví, Ruská 85, Praha 10

Praha 2022, první vydání, 140 výtisků

ISBN 978-80-87023-56-3



AUTORSKÝ KOLEKTIV

MUDr. Václav Vobruba, Ph.D.

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

doc. MUDr. Michal Fedora, Ph.D.

Klinika dětské anesteziologie a resuscitace

Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

MUDr. Jiří Žurek, Ph.D.

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

MUDr. Tomáš Zaoral, Ph.D.

Klinika dětského lékařství

Fakultní nemocnice Ostrava, Lékařská fakulta Ostravské univerzity

ANOTACE

Uběhlo již téměř 8 let od prvního vydání „Kapitoly z dětské intenzivní medicíny“. O publikaci byl velký zájem, o čemž svědčilo velmi rychlé rozebrání celého nákladu. Předkládané vydání je rozšířeno oproti předchozímu o kapitoly týkající se akutního selhání ledvin a jeho léčení. Snahou autorů bylo předložit text na základě současných poznatků a doporučených postupů v oblasti dětské intenzivní medicíny. Texty jsou určeny pro lékaře připravující se na atestaci z pediatrie, ale i lékařům v přípravě na atestaci z intenzivní medicíny.

ABSTRAKT

V předložené práci jsou uvedeny kapitoly z oblasti oběhového, respiračního a ledvinného selhání. Jsou uvedeny i kapitoly týkající se CNS ve vztahu k intenzivní medicíně. Jednotlivé kapitoly jsou členěny přehledně na patofyziologické poznámky, klinický obraz a léčbu. Celý text byl vypracován s ohledem na současné doporučené postupy v diagnostice a léčbě jednotlivých chorob.

OBSAH

1 Oběhové selhání	15
1.1 Anatomické, fyziologické a patofyziologické poznámky.....	15
1.1.1 Histologie myokardu	15
1.1.2 Základní vlastnosti myokardu	17
1.1.3 Akční potenciál srdečních buněk	17
1.1.4 Spřažení excitace s kontrakcí.....	18
1.1.5 Metabolismus myokardu.....	20
1.1.6 Kardiovaskulární regulace.....	20
1.1.7 Regulace objemu a tlaku krve.....	20
1.1.8 Reflexní regulace centrální hemodynamiky	21
1.1.9 Regulace cévního průsvitu	21
1.1.10 Metabolická autoregulace	22
1.1.11 Centrální řízení	22
1.1.12 Kardiovaskulární fyziologie	22
1.1.12.1 Hemodynamické principy (rychlost, průtok a průsvit cév).....	23
1.1.12.2 Interakce srdeční pumpy a cévního systému	23
1.1.12.3 Pracovní diagram komory.....	28
1.1.12.4 Kardio-aortální propojení	30
1.1.12.5 Vzájemná interakce komor	33
1.2 Srdeční selhání	33
1.2.1 Definice srdečního selhání a jeho prevalence v pediatrické populaci.....	34
1.2.2 Patogeneze srdečního selhání.....	34
1.2.3 Klinický obraz srdečního selhání.....	35
1.2.4 Laboratorní vyšetření.....	36
1.2.5 Etiologie srdečního selhání	36
1.2.5.1 Vrozené srdeční vady.....	37
1.2.5.2 Akutní myokarditidy	38
1.2.6 Léčba srdečního selhání.....	41
1.3 Kardiomyopatie.....	44
1.3.1 Hypertrofická kardiomyopatie	44
1.3.2 Dilatační kardiomyopatie	46
1.3.3 Restriktivní kardiomyopatie	47

1.4 Šokové stavy.....	48
1.4.1 Definice	48
1.4.2 Patogeneze.....	48
1.4.3 Klinický obraz šoku	49
1.4.4 Etiologie	50
1.4.4.1 Hypovolemický šok.....	50
1.4.4.2 Kardiogenní šok.....	52
1.4.4.3 Obstruktivní šok.....	54
1.4.4.4 Distribuční šok.....	55
1.4.4.5 Septický šok.....	56
1.5 Hypertenze.....	58
1.5.1 Akutní těžká hypertenze (hypertenzní krize)	60
1.6 Poruchy srdečního rytmu	61
1.6.1 Bradykardie	63
1.6.1.1 Dysfunkce sinusového uzlu.....	63
1.6.1.2 Atrioventrikulární blokády.....	63
1.6.2 Tachykardie	64
1.6.2.1 Tachykardie se štíhlými komplexy.....	64
1.6.2.2 Tachykardie se širokými komplexy QRS	64
1.6.3 Geneticky podmíněné poruchy srdečního rytmu	65
1.7 Extrakorporální membránová oxygenace.....	66
1.8 Základní monitorování kardiiovaskulárního systému v dětské intenzivní medicíně	68
1.8.1 Monitorování EKG křivky.....	68
1.8.2 Monitorování arteriálního krevního tlaku.....	68
1.8.3 Monitorování centrálního žilního tlaku	70
1.8.4 Monitorování srdečního výdeje	70
1.8.5 Miniinvasivní metody monitorování hemodynamiky.....	71
1.8.6 Funkční monitorace hemodynamiky	71
1.8.7 Monitorování saturace ve smíšené žilní krvi.....	72
1.8.8 Měření regionální saturace hemoglobinu	73
2 Dýchací systém	77
2.1 Fyziologické a patofyziologické poznámky, odlišnosti vlastností respiračního systému u dětí.....	77
2.2 Definice, diagnostika a dělení respiračního selhání v dětském věku.....	79
2.2.1 Definice respiračního selhání	79

2.2.2	Etiologie respiračního selhání	79
2.2.3	Diagnostika respiračního selhání.....	80
2.2.3.1	Fyzikální vyšetření	80
2.2.3.2	Laboratorní vyšetření	81
2.2.3.3	Zobrazovací vyšetření	81
2.2.3.4	Další vyšetření plic.....	81
2.3	Oxygenoterapie	82
2.3.1	Indikace oxygenoterapie	83
2.3.2	Typy oxygenoterapie.....	83
2.3.3	Způsoby podání kyslíku.....	84
2.3.4	Monitorace při oxygenoterapii.....	85
2.3.5	Umělá plicní ventilace.....	85
2.3.5.1	Konvenční umělá plicní ventilace	85
2.3.5.2	Indikace k UPV	88
2.3.5.3	Nastavení ventilátoru v závislosti na typu plicního postižení	88
2.3.5.4	Monitorování v průběhu UPV	89
2.3.5.5	Komplikace umělé plicní ventilace	90
2.3.6	Vysokofrekvenční oscilační ventilace	91
2.3.7	Neinvazivní ventilace	92
2.3.8	Odvýkání od umělé plicní ventilace	93
2.3.8.1	Koncepce odpojování od umělé plicní ventilace	93
2.3.8.2	Příčiny selhání odpojování od UPV	94
2.3.8.3	Hodnocení připravenosti k extubaci	96
2.3.8.4	Prediktivní indexy pro proces odpojování od UPV	97
2.3.8.5	Selhání extubace.....	98
2.3.8.6	Prevence obstrukce horních cest dýchacích po extubaci.....	98
2.3.9	Analgesedace při umělé plicní ventilaci.....	99
2.3.9.1	Důvody sedace pacientů na UPV	100
2.3.9.2	Komplikace sedace.....	100
2.3.9.3	Monitorace sedace	100
2.3.9.4	Denní přerušování sedace.....	102
2.3.9.5	Klinická farmakologie nejčastěji používaných sedativ a analgetik	103
2.3.10	Delirium.....	108
2.3.11	Fyzioterapie při umělé plicní ventilaci	109
2.3.11.1	Účinky a indikace fyzioterapie hrudníku.....	110
2.3.11.2	Modalita fyzioterapie hrudníku.....	111

2.4	Obstrukce dýchacích cest – zánětlivé a nezánětlivé.....	112
2.4.1	Neinfekční příčiny obstrukce horních cest dýchacích.....	113
2.4.1.1	Anomálie hrtanu	113
2.4.1.2	Subglotické léze	113
2.4.1.3	Recidivující respirační papilomatóza	114
2.4.1.4	Aspirace cizích těles	114
2.4.1.5	Hereditární angioedém.....	115
2.4.2	Infekční příčiny obstrukce horních cest dýchacích.....	115
2.4.2.1	Laryngotracheobronchitida (krup).....	115
2.4.2.2	Akutní epiglotitida.....	117
2.4.2.3	Bakteriální tracheitida (pseudomembranózní)	118
2.4.2.4	Retrofaryngeální a peritonzilární absces.....	119
2.5	Astma bronchiale.....	120
2.5.1	Status asthmaticus	120
2.5.2	Klinické příznaky akutního astmatu	121
2.5.3	Laboratorní vyšetření.....	122
2.5.4	Terapie.....	123
2.5.4.1	Základní terapie.....	123
2.5.4.2	Další možná terapie	126
2.5.4.3	Neinvazivní respirační podpora.....	128
2.5.4.4	Mimotělní membránová oxygenace (ECMO)	128
2.6	Pneumonie	129
2.6.1	Etiologie	129
2.6.2	Diagnostika.....	130
2.6.3	Léčba.....	131
2.6.4	Bronchiolitis.....	131
2.6.4.1	Klinický obraz a diagnostika	132
2.6.4.2	Léčba.....	132
2.6.5	Syndrom akutní respirační tísně.....	133
2.6.5.1	Definice Pediatric ARDS (PARDS)	134
2.6.5.2	Hlavní patofyziologické mechanismy v plicní mechanice u ARDS	134
2.7	COVID-19 u dětí	140
2.7.1	Patofyziologie COVID-19	140
2.7.2	Klinické příznaky	141
2.7.3	Laboratorní a radiologické vyšetření	142

2.7.4 Doporučení pro léčbu kriticky nemocných dětí s podezřením na infekci nebo s prokázanou infekcí COVID-19.....	143
2.7.5 Respirační onemocnění a jeho podpora.....	144
2.7.6 Mikrovaskulární trombangiopatie, plicní embolie a tromboprofylaxe.....	144
2.7.7 Kardiovaskulární management	144
2.7.8 Akutní poškození ledvin a eliminační metody.....	145
2.7.9 Léčba neurologických komplikací	146
2.7.10 Protizánětlivá, antivirová a antibiotická terapie	146
2.7.11 Nutriční podpora.....	147
2.7.12 Etické aspekty	147
3 Centrální nervový systém	148
3.1 Intrakraniální tlak a intrakraniální hypertenze	148
3.1.1 Intrakraniální tlak (ICP)	148
3.1.2 Intrakraniální hypertenze.....	149
3.1.3 Klinické příznaky intrakraniální hypertenze	149
3.1.4 Sekundární intrakraniální hypertenze	149
3.1.5 Trombóza mozkových žil a splavů	150
3.1.6 Abnormality toku mozkomíšního moku.....	150
3.1.7 Diagnostika.....	151
3.1.8 Léčba.....	151
3.2 Infekce centrálního nervového systému u dětí.....	152
3.2.1 Bakteriální onemocnění CNS.....	152
3.2.1.1 Etiologie purulentních neuroinfekcí	152
3.2.1.2 Patogeneze	152
3.2.1.3 Klinické projevy.....	153
3.2.1.4 Diagnostika.....	154
3.2.1.5 Terapie.....	155
3.2.2 Virová onemocnění CNS.....	156
3.2.2.1 Meningoencefalitida.....	156
3.2.2.2 Encefalitida zprostředkovaná protilátkami.....	159
3.2.2.3 Limbická encefalitida (LE).....	160
3.2.2.4 Encefalitida s protilátkami proti NMDA receptorům	160
3.3 Cévní mozkové příhody u dětí.....	161
3.3.1 Klasifikace cévních mozkových příhod u dětí.....	161
3.3.1.1 Patofyziologie.....	161

3.3.1.2	Klinické příznaky	163
3.3.1.3	Diagnostika.....	163
3.3.1.4	Terapie.....	164
3.3.1.5	Hyperakutní management AIS.....	164
3.3.1.6	Akutní management AIS.....	164
3.3.1.7	Antitrombotické terapie používaná pro prevenci CMP.....	165
3.3.2	Trombóza žilního splavu	165
3.3.2.1	Rizikové faktory a příčiny	165
3.3.2.2	Klinické příznaky CSVT	165
3.3.2.3	Diagnostika CSVT	166
3.3.2.4	Terapie CSVT	166
3.3.3	Hemoragická cévní mozková příhoda	167
3.3.3.1	Akutní management hemoragických mozkových příhod u dětí.....	167
3.4	Kóma a synkopa.....	169
3.4.1	Patofyziologie a klinické příznaky	169
3.4.2	Etiologie	169
3.4.3	Diagnostika.....	171
3.4.3.1	Diagnostika kómatu.....	171
3.4.3.2	Diagnostika synkopy.....	172
3.4.4	Terapie.....	173
3.5	Status epilepticus.....	174
3.5.1	Epidemiologie	175
3.5.2	Klasifikace status epilepticus	175
3.5.2.1	Generalizovaný konvulzivní status epilepticus	175
3.5.2.2	Nonkonvulzivní status epilepticus	175
3.5.2.3	Refrakterní status epilepticus	176
3.5.3	Etiologie	176
3.5.4	Patofyziologie	177
3.5.5	Klinické příznaky	177
3.5.5.1	Generalizovaný konvulzivní status epilepticus	177
3.5.5.2	Klonický status epilepticus.....	177
3.5.5.3	Tonický status epilepticus	177
3.5.5.4	Myoklonický status epilepticus	178
3.5.5.5	Nonkonvulzivní status epilepticus	178
3.5.6	Autonomní a metabolické změny u status epilepticus.....	178
3.5.7	Diagnostika.....	179

3.5.8	Terapeutický management.....	179
3.5.8.1	Iniciální stabilizace.....	179
3.5.8.2	Podpůrná terapie.....	180
3.5.8.3	Antikonvulzivní terapie	180
3.6	Traumatické poranění mozku.....	181
3.6.1	Epidemiologie	181
3.6.2	Rozdělení kraniocerebrálních poranění	182
3.6.3	Typy intrakraniálních poranění a poškození.....	182
3.6.3.1	Hemoragie a další fokální poškození mozku	182
3.6.3.2	Difuzní axonální poranění.....	183
3.6.3.3	Difuzní otok mozku	183
3.6.3.4	Posttraumatická ischemie, tkáňová oxygenace a metabolismus mozku	183
3.6.4	Klinický management a terapie TBI.....	184
3.6.4.1	Přednemocniční péče.....	184
3.6.4.2	Péče na urgentním příjmu a navazující terapeutický management.....	184
3.6.4.3	Laboratorní a zobrazovací vyšetření	186
3.6.4.4	Monitorace intrakraniálního tlaku	186
3.6.4.5	Terapie zaměřená na zvýšení ICP	187
3.6.4.6	Terapie refrakterní intrakraniální hypertenze.....	187
3.6.4.7	Výsledek léčby TBI u dětí	188
4	Sepse u dětí	190
4.1	Epidemiologie.....	190
4.2	Definice a kritéria sepsy	191
4.3	Definice a kritéria SIRS, sepsy, těžké sepsy a septického šoku v dětském věku	191
4.4	Patogeneze a patofyziologie sepsy a septického šoku	194
4.5	Klinické příznaky	196
4.5.1	Sepsí indukovaný MODS	197
4.6	Screening a systematický management sepsy.....	198
4.7	Doporučený léčebný postup.....	199
4.7.1	Protokolizovaná léčba – léčba v první hodině	199
4.7.1.1	Udržení nebo obnovení průchodnosti dýchacích cest, oxygenace a ventilace	200
4.7.1.2	Udržení nebo obnovení cirkulace	200

4.7.1.3	Terapie kortikoidy	201
4.7.2	Protokolizovaná léčba – léčba do 6 hodin	201
4.7.2.1	Tekutinová léčba.....	202
4.7.2.2	Hemodynamická podpora.....	202
5	Akutní selhání a poškození ledvin u dětí	206
5.1	Úvod	206
5.2	Etiologie AKI	206
5.3	Definice AKI	207
5.4	Epidemiologie AKI	209
5.5	Diagnostika AKI.....	209
5.5.1	Pokroky v diagnostice AKI.....	210
5.5.2	Rizikové faktory a koncept renální anginy.....	211
5.5.3	Furosemidový zátěžový test (FZT).....	211
5.5.4	Biomarkery AKI	212
5.6	Klinické příznaky AKI	214
5.7	Patofyziologie AKI	214
5.8	Terapie AKI.....	215
5.8.1	Eliminační metody.....	217
5.9	Prognóza.....	219
5.10	Závěr	219

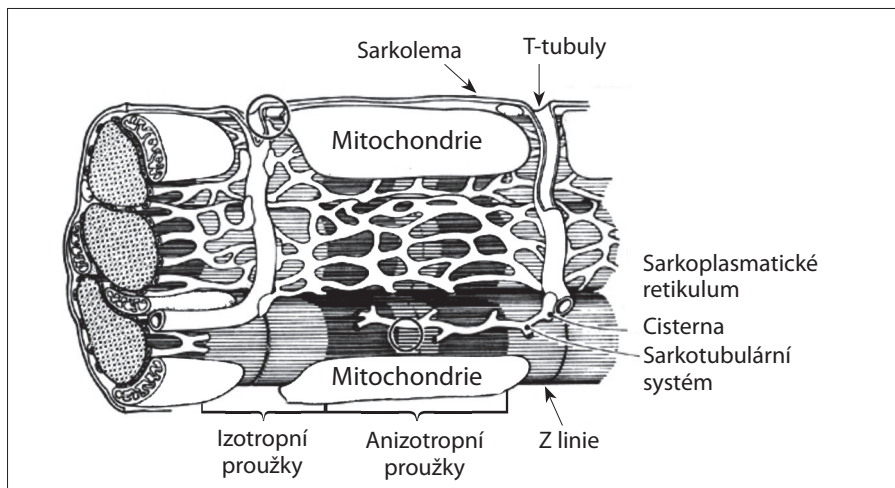
1 | OBĚHOVÉ SELHÁNÍ

MUDr. Václav Vobruba, Ph.D.

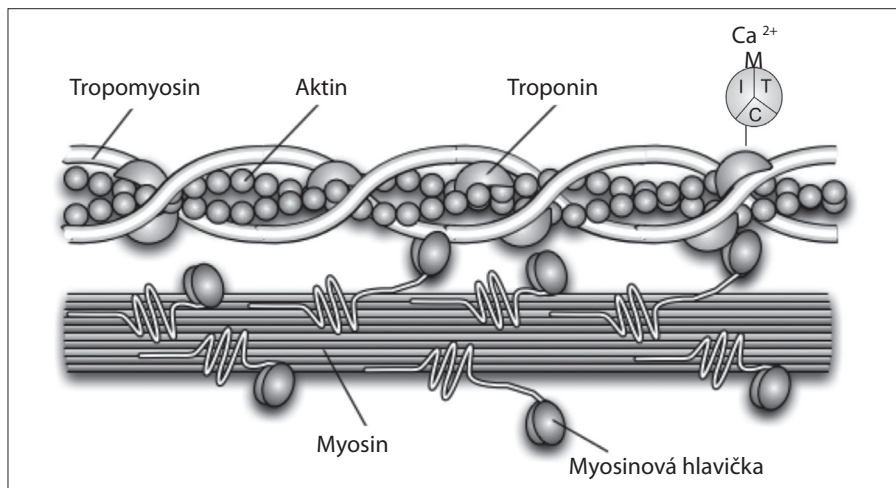
1.1 Anatomické, fyziologické a patofyziologické poznámky

1.1.1 Histologie myokardu

Myokard je tvořen **kardiomyocyty**, které jsou navzájem propojené pomocí spojovacích komplexů – **interkalárních disků**. Propojení umožňuje přechod iontů a akčních potenciálů postupně na všechny buňky. Plasmatická membrána (**sarkolema**) odděluje intracelulární a extracelulární prostor je tvořena fosfolipidovou hydrofilní dvojvrstvou, mezi kterou je hydrofobní vrstva tvořená mastnými kyselinami. Na povrchu sarkolemy je **glykokalyx**, který hraje důležitou roli při transportu kalciových iontů. Integrální součástí buněčné membrány jsou strukturální bílkoviny různých iontových kanálů, receptorů a enzymů. Více jak 40 % myokardiální hmotnosti představují **mitochondrie**, které mají významnou roli nejen v energetickém metabolismu srdečního svalu, ale i v metabolismu vápníku. V nezralém myokardu je uspořádání mitochondrií chaotické, v průběhu vývoje se



Obr. 1.1a – Schematický obraz kardiomyocytu



Obr. 1.1b – Schematické znázornění aktinu, troponinu a tropomyosinu

jejich rozložení stává pravidelné. Mitochondrie se v prvních měsících života zvětšují, zvyrazňuje se jejich kristace. Během vývoje se mění aktivita mitochondriálních enzymů. Kardiomyocyty jsou tvořeny větším počtem myofibril upínajících se do interkalárních disků. Obsahují dvě kontraktilní bílkoviny – **aktin a myosin**. Tenká aktinová myofilamenta vytvářejí dvojitou šroubovici v jejíž ose je další bílkovina **tropomyosin**, na který je v pravidelných intervalech navázán komplex funkčních proteinů: **troponinu T** (váže troponin s tropomyosinem), **troponinu I** (brání vzniku můstek mezi aktinem a myosinem) a **troponinu C** (váže kalcium). Silnější myofilamenta jsou tvořena myosinovými molekulami, jejichž hlavice jsou nositeli ATPázové aktivity. Aktinová a myosinová vlákna vytvářejí funkční jednotky – **sarkomery**, které jsou u myokardu 1,8 až 2,0 μm dlouhé (obr. 1.1a, 1.1b).

Sarkoplasmatické retikulum (SR) je tvořeno soustavou vzájemně propojených kanálků a cisteren. Podélná část – **longitudinální systém L** – je bohatá na **SERCA** (sarcoplasmatic reticulum calcium-dependent ATPase). Terminální části retikula naléhají svými rozšířenými konci (cisternami) k příčně orientovaným **T kanálkům**. Cisterny mají ve stěně speciální vápníkové kanály, které se podle alkaloidu ryanodinu, který je blokuje, označují jako **ryanodinové receptory (RyR)**.

Cytoskeletální proteiny mají důležitou podpůrnou a fixační funkci. Patří k nim například vinculin, ankyrin, talin, dystrophin a různá vlákna a mikrotubuly. Důležitou úlohu mají sarkomerní proteiny. Ty, které jsou zapojeny paralelně se sarkomery, jsou při pasivním protažení zdrojem klidového napětí. Sériově zapojené

elastické elementy (titin) jsou zdrojem napětí během kontraktility. V nezralém myokardu je struktura cytoskeletu mnohem méně organizována než v dospělosti. Je to jeden z faktorů, který vede ke snížené poddajnosti dětského myokardu.

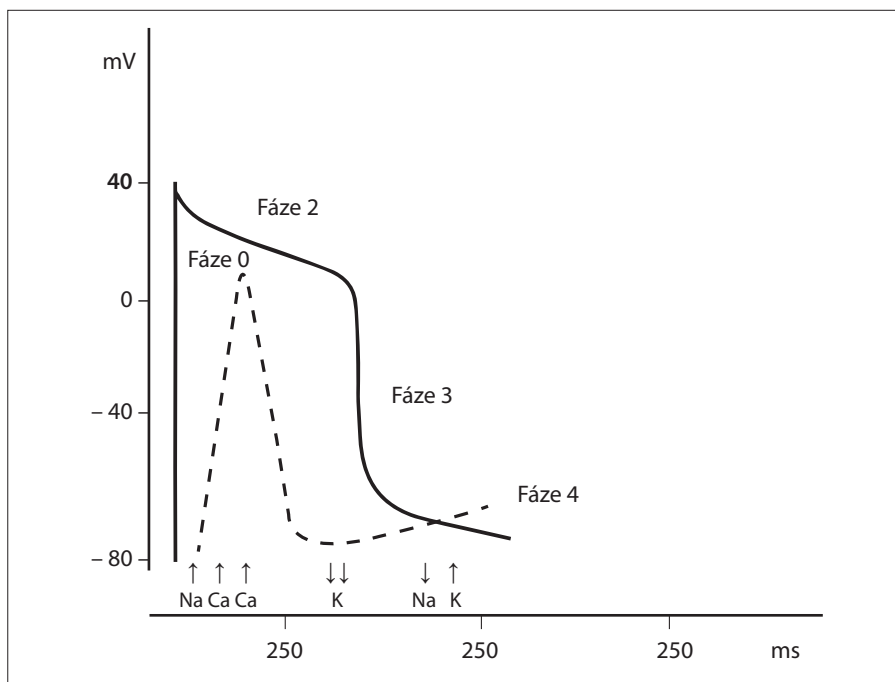
1.1.2 Základní vlastnosti myokardu

Střídáním systoly a diastoly pumpuje srdce krev do oběhu. Srdeční sval má čtyři základní vlastnosti. **Automacii** (schopnost některých buněk automaticky v pravidelném rytmu vyvolávat vzruchy), **vodivost** (vzniklý vzruch převádět na jiné oblasti), **dráždivost** (schopnost reagovat na podráždění depolarizací) a **kontraktilitu** (schopnost vykonávat mechanickou práci). Během vývoje se srdeční tkáň diferencovala na dva základní typy – pracovní myokard a vodivý systém. Hlavní funkcí **pracovního myokardu** je schopnost vyvinout stah a vést vzruchy. Má minimální schopnost automacie. **Vodivý systém** zabezpečuje vznik a vedení vzruchu.

1.1.3 Akční potenciál srdečních buněk

Pro normální funkci srdeční buňky je důležitý **klidový potenciál**, který je udržován činností Na/K-ATPázy. Aktivním transportem je udržována uvnitř buňky koncentrace sodíku přibližně 10krát nižší a draslíku 30krát vyšší než vně buňky. V klidu je membrána pro ionty téměř neprostupná. Výjimkou je selektivní propustnost pro draslík. Za normálních okolností se klidový potenciál pohybuje kolem -90 mV. Při poklesu klidového napětí difunduje kalium ven z buňky a naopak. Při poklesu extracelulární koncentrace draslíku se klidové napětí zvýší (dochází k hyperpolarizaci), při zvýšení extracelulární koncentrace se klidové napětí sníží.

Průběh akčního potenciálu se liší u **buněk s pomalým potenciálem** (buňky sinusového a AV uzlu) a u **buněk s rychlým potenciálem** (buňky Hissova svazku, ramének, Purkyňových vláken a pracujícího myokardu). **Ve fázi 0** dochází k rychlé depolarizaci vlivem vstupu sodíkových iontů (buňky s rychlým potenciálem), nebo pomalé depolarizaci vlivem vstupu vápníkových iontů (buňky s pomalým potenciálem). **Fáze 1** znamená rychlou repolarizaci s poklesem napětí na nulovou hodnotu, kdy v důsledku otevření napěťových kalciových kanálů dochází k významnému proudění kalciových iontů intracelulárně. **Ve fázi 2** se vytváří plató v důsledku otevření draslíkových kanálů s kaliovým buněčným efluxem. **Fáze 3** odpovídá repolarizaci, jejíž podstatou jsou předchozí iontové změny s obnovením negativního nitrobuněčného potenciálu. **Ve fázi 4** dochází pomocí Na⁺/K⁺ ATPázy ke směně nitrobuněčného sodíku za draslík a tím se obnovuje i iontový gradient mezi extracelulárním a intracelulárním prostředím (obr. 1.2).



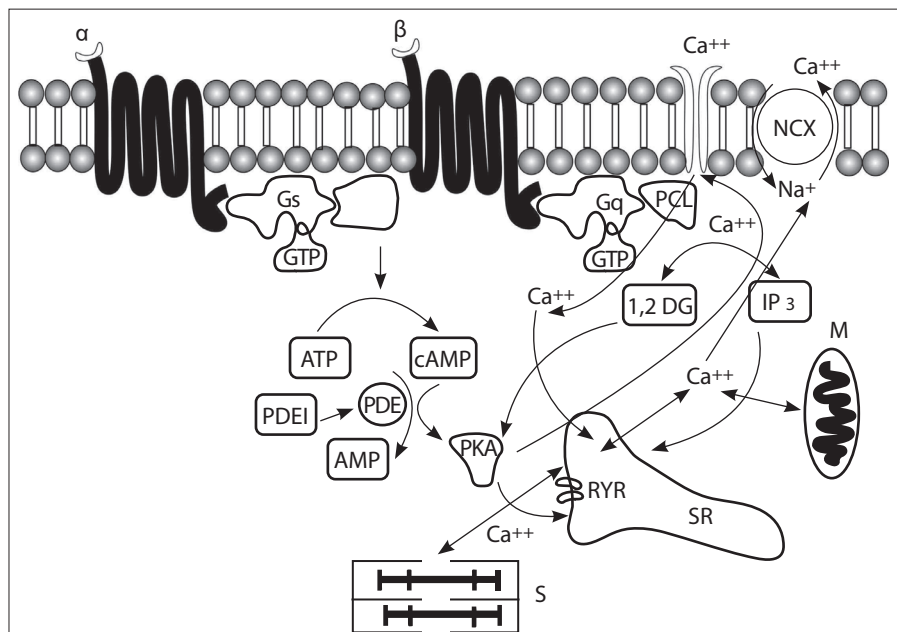
Obr. 1.2 – Akční potenciál srdečních buněk. Plná čára = rychlé buňky, přerušovaná = pomalé buňky

1.1.4 Spřažení excitace s kontrakcí

Spřažení excitace s kontrakcí je proces charakterizovaný převedením elektrického impulsu na mechanickou odpověď. Hlavním zprostředkovatelem je vápníkový iont. Proces začíná depolarizací buněčné membrány a končí vazbou **vápníku na troponin**. Po depolarizaci dochází k přesunu kalcia z extracelulárního prostředí do sarkolemy cestou **napěťově řízených kanálů typu L**. Vzestup cytoplasmatické koncentrace vápníku vede k aktivaci **ryanodinových receptorů (RyR) SR**, jejich otevření a přesunu kalcia ze SR směrem do cytosolu (**CICR – kalcium indukované uvolnění vápníku**). Posledním zdrojem pro přesun vápníku do cytosolu jsou mitochondrie. Teprve toto sekundárně uvolněné kalcium (kalcium uvolněné ze SR a mitochondrií) může spustit kontrakci. Kalcium se naváže na své vazebné místo na troponin C. Troponin C uvolní troponin I pro interakci s tropomyosinem a zároveň aktivuje **myosinovou ATPázu**, která se vyskytuje v hlavě molekuly myosinu. Dojde ke štěpení ATP s následným vytvořením

aktinomyosinového můstku a vzájemnému zasunutí tenkých aktinových vláken mezi vlákna myosinová. Vzniká **kontrakce**. Následuje uvolnění Ca^{++} z vazebného místa troponinu a obnovení ATP na molekule myosinu. Dochází k inaktivaci ryanodinových receptorů s následným zpětným vychytáváním cytosolického vápníku především pomocí **SR vápníkové pumpy**, v menší míře pomocí **Na-Ca výměníku (NCX)**. Uvedené děje probíhají během **relaxace**.

Nezralé kardiomyocyty nemají transversální tubulární systém. Sarkoplasmatické retikulum je nedostatečně vyvinuto a vápníkové kanály a RyR receptory jsou od sebe odděleny. CICR je méně významné. Z toho vyplývá, že vápník nezbytný pro vazbu na troponin C nepochází ze SR, ale přechází z extracelulárního pro-



Zkratky: α , β – adrenergní receptory; Gs, Gq – proteiny; ADC – adenylátcykláza; GTP – guanointrifosfát; ATP – adenosintrifosfát; cAMP – cyklický adenosinmonofosfát; PDE1 – inhibitory fosfodiesterázy; PDE – fosfodiesteráza; PKA – proteinkináza A; PLC – fosfolipáza C; 1,2 DG – 1,2 difosfoglycerát; IP3 – inositoltrifosfát; NCX – natrio-kalciový výměník; RyR – ryanodinový receptor; SR – sarkoplasmatické retikulum; M – mitochondrie; S – sarkomera; Ca^{++} – kalciové ionty.

Obr. 1.3 – Schéma signální transdukce

storu. Hlavním transportním systémem je NCX výměňkový systém, který v nezralém srdci kompenzuje sníženou funkci SROV. Schéma signální transdukce je zobrazeno na obr. 1.3.

Permeabilitu buněčné membrány ovlivňují kromě elektrického podráždění i **neurotransmitery, blokátory kalciových kanálů** aj., které následně ovlivňují funkci kardiomyocytu.

1.1.5 Metabolismus myokardu

Hlavním zdrojem energie pro myokard za aerobních podmínek jsou mastné kyseliny (50 až 70 %) a glukóza (30 %). Laktát se jako energetický zdroj uplatní při zvýšené svalové námaze. Ketolátky a aminokyseliny jsou využity jen za určitých patologických podmínek (diabetická ketoacidóza). Upřednostnění jednotlivých zdrojů závisí na okamžité metabolické situaci organismu. Všechny substráty jsou metabolizované až na konečný acetyl-CoA, který vstupuje do **Krebsova cyklu**. Uvolněné vodíky jsou dále zpracovávány v procesu oxidativní fosforylace, kde konečným produktem je tvorba ATP. Energie je uložena ve dvou základních makroergních formách – **adenosintrifosfátu (ATP) a kreatinfosfátu (KP)**. ATP slouží jako rychlý okamžitý zdroj energie, KP jako zásobní forma energie.

Myokard je náročný na dodávku kyslíku. V klidu se pohybuje dodávka kolem 16 ml O₂/100 g/min myokardu. Během velké zátěže může stoupnout až na 60 až 80 ml/100 g/min myokardu. Extrakce kyslíku je maximální a v klidu činí asi 75 %. Při zátěži se dodávka zvyšuje zvětšením koronárního průtoku. Bazální metabolismus spotřebuje asi 25 % dodávky kyslíku, tvorba intramyokardiální tenze asi 50 %. Spotřeba na ejekci je v klidu zanedbatelná, významně stoupá při zatížení. Po narození spotřeba kyslíku v myokardu prudce stoupá v souvislosti se zvyšujícím se výkonem levé komory.

1.1.6 Kardiovaskulární regulace

Cílem kardiovaskulární regulace je udržení odpovídajícího srdečního výdeje, krevního tlaku a zajištění dostatečné dodávky kyslíku a živin k orgánům a tkáním. Regulace probíhá na několika úrovních.

1.1.7 Regulace objemu a tlaku krve

Hlavním faktorem ovlivňujícím objem a tlak krve je **renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)**. Aferentní arterioly glomerulu reagují na pokles tlaku krve a macula densa na sníženou koncentraci NaCl zvýšenou sekrecí reni-

nu. V endotelu především plicního cévního řečiště je konvertován na angiotenzin I (AT-I), který se pak pomocí angiotenzin konvertujícího hormonu mění na angiotenzin II (AT-II). Angiotenzin II je jedním z nejúčinnějších vazopresorů. Kromě toho AT II stimuluje tvorbu aldosteronu. Aferentní stimuly přicházející z nízkotlakých baroreceptorů srdečních síní a velkých žil ovlivní sekreci antidiuretického hormonu (ADH) neboli vazopresinu (VP), který ovlivní retenci tekutin a působí vazopresoricky. Kontraregulačně působí síňový **natriuretický peptid** (ANP), který snižuje resorpci Na, tlumí sekreci reninu i ADH.

11.8 Reflexní regulace centrální hemodynamiky

Jde o regulaci, která nastává okamžitě jako reakce na změnu srdečního výdeje. Pokles krevního tlaku vyvolá barorecepční reflex. Podstatou je aktivace **mechanoreceptorů** lokalizovaných v karotickém sinu a aortálním oblouku. Aferentní dráhy vedou signály do kardiomotrických center v prodloužené míše. Snížená aferentace při hypotenzii tlumí inhibiční centrum, převládá funkce kardioexcitačního centra a cestou eferentních sympatických drah dojde k ovlivnění sinoatriálního uzlu s následným zvýšením srdeční frekvence. Stimulací alfa receptorů periferních arteriol dojde k vazokonstrikci a vzestupu periferní vaskulární rezistence.

K dalším regulačním mechanismům patří **Bainbridgeův reflex**. Aferentní impulzy přicházejí z nízkotlakých receptorů velkých cév a srdečních síní. Zvýšený tlak a zvýšená náplň zvýší srdeční frekvenci a ve spolupráci se Starlingovým principem srdce odbaví zvýšenou nálož. Po úpravě se srdeční frekvence opět vrátí k normálu. Existence Bainbridgeova reflexu vyvolává někdy pochyby.

11.9 Regulace cévního průsvitu

Hladká svalovina cévní stěny je jednodušší typ svalu ve srovnání s příčně pruhovaným svaem. Díky odlišnostem ve struktuře, funkci a energetickém metabolismu jsou reakce pomalejší. Navíc cévní řečiště je do určité míry orgánově specifické především z hlediska řízení vazomotoriky. Bazální tonus hladkých svalů odporového řečiště je udržován sympatikem prostřednictvím alfa-1 receptorů. Cévní průsvit je udržován dvěma hlavními způsoby.

Myogenní autoregulace (Baylisův fenomén). Podstatou tohoto fenoménu je reflexní zvýšení cévního tonu při jakémkoliv zvýšení tlaku, což zajistí zachovaný průtok. Myogenní autoregulace se uplatňuje v částech řečiště, které se neúčastní na reflexní vazokonstrikci (mozek, srdce).

Parakrinní řízení cévního průsvitu. Tato regulace je zajištěna především působky uvolňovanými z přiléhajícího cévního endotelu. Prostřednictvím signálních molekul působících přes odpovídající membránové receptory jsou aktivovány intracelulární kaskádové reakce s produkcí faktorů difundujících do svalových buněk. Jejich působení je buď vazokonstrikční, nebo vazodilatační. K vazodilatačním faktorům patří oxid dusnatý, endoteliální hyperpolarizační faktor a v neposlední řadě prostacyklin PGI_2 . Mezi vazokonstrikčními působky se řadí tromboxan (TXA_2), kyslíkové radikály a endotelin, jehož produkce je navázána na hemokoagulační kaskádu.

1.1.10 Metabolická autoregulace

Průsvit cév je ovlivňován kromě jiného i metabolickou aktivitou daného orgánu. Se stoupající metabolickou aktivitou se zvyšuje průtok krve. Zatím není jednoznačně zjištěno, které faktory se na uvedenou regulaci podílejí. V poslední době se objevují informace, že uvedeným faktorem by mohl být adenosin, jehož celá signální dráha je známa. Příkladem metabolické autoregulace může být reaktivní hyperemie jako následek přechodné ischemie.

1.1.11 Centrální řízení

Na kardiovaskulární regulaci se podílí i centrální nervová soustava. Na vědomě připravovanou zátěž se organismus připraví vzestupem srdečního výdeje především vzestupem srdeční frekvence. V první fázi je vzestup srdeční frekvence způsoben vagovým útlumem a dále pak odstupňovanou sympatoadrenální stimulací.

1.1.12 Kardiovaskulární fyziologie

Fyziologie kardiovaskulárního systému je založena na principech hydrodynamiky a fluidní mechaniky. Jednoduché fyzikální modely nelze přesně aplikovat v kardiovaskulárním systému. Přesto znalost a porozumění hemodynamickým principům jsou nezbytností při léčbě kriticky nemocných pacientů s oběhovým selháním.

Oběhový systém je tvořen třemi sériově zapojenými kompartmenty zahrnujícími srdce jako pumpu, arteriální a žilní část. Srdce představuje v sérii zapojené dvě pumpy. Pravá komora pumpuje krev do nízkotlakého plicního řečiště a levá komora do vysokotlakého systémového řečiště. Arteriální kompartment má nízkou poddajnost. Arterioly, kapiláry a venuly představují rezistor. Venózní oddíl je tvořen žilami majícími odlišnou anatomickou stavbu a funkci. Venózní část má vysokou poddajnost.

1.1.12.1 Hemodynamické principy (rychlost, průtok a průsvit cév)

Rychlost proudění krve je přímo závislá na velikosti průtoku a nepřímo na průsvitu cév. Je vyjádřena rovnicí:

$$v = Q/A \quad (v = \text{rychlost}; Q = \text{průtok}; A = \text{průsvit}).$$

Se zvyšujícím se průsvitem cévního řečiště klesá rychlost proudění krve. Nejvyšší rychlost proudění krve je v aortě, nejpomalejší v kapilárách. V žilách se rychlost opět zvyšuje. Rychlost proudění je udávána v jednotkách vzdálenosti a času (například cm/s).

Proud krve je dán tlakovým rozdílem mezi jednotlivými úseky krevního řečiště a jejich periferním odporem. Jejich vztah je vyjádřen rovnicí analogickou s Ohmovým zákonem:

$$Q = \Delta P/R \quad (\text{Ohmův zákon: } I = U/R).$$

Tlak krve je roven síle, kterou krev působí na jednotku plochy cévní stěny. ΔP je rozdíl tlaků na začátku a konci cévy, v níž je tok krve sledován. **Periferní odpor** (R) je odpor, který klade cévní řečiště průtoku krve. Jeho velikost lze odvodit z Hagenova-Poiseuillova zákona:

$$Q = \frac{\Delta P \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l} \quad (\eta = \text{dynamická viskozita kapaliny}, r = \text{poloměr cévy a } l = \text{délka cévy}).$$

$$\text{Z toho vyplývá: } \frac{\Delta P}{Q} = \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4}$$

$$\text{A protože } \frac{\Delta P}{Q} = R \text{ je periferní odpor: } R = \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4}.$$

Z rovnice je patrné, že průtok je přímo závislý na čtvrté mocnině poloměru cévy a změna odporu je rozhodující jak pro regulaci průtoku krve, tak i tlaku krve.

Proudění krve v cévách však nelze přirovnat k průtoku tekutiny v trubici. Krev je tvořena kapalnou částí (plasma) a krevními buňkami. Proud krve je ovlivněn i cévami, které se aktivně podílejí na pohybu krve. Z těchto důvodů nelze fyzikální zákony zabývající se biomechanikou kapalin (Bernoulliův a Hagenův-Poiseuillov zákon) použít absolutně.

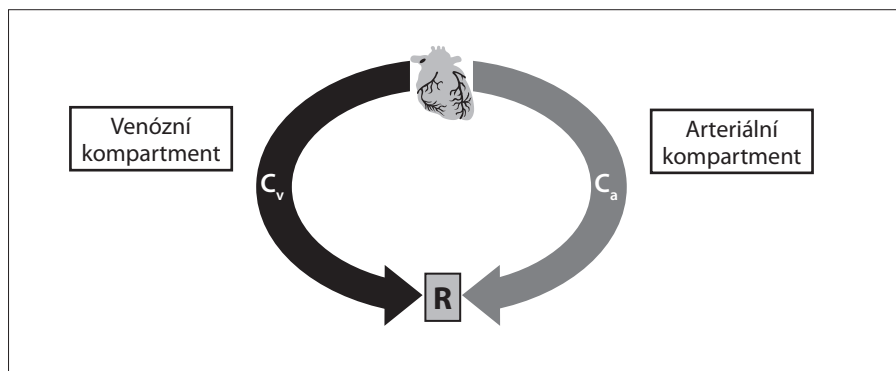
1.1.12.2 Interakce srdeční pumpy a cévního systému

Srdeční výdej je determinován srdeční frekvencí, tepovým objemem, kontraktilitou, preloadem a afterloadem. **Preload** je síla, která napíná myokard před stahem. Jedná se tedy o výchozí délku svalu před kontrakcí, nebo také náplň srdeční komory na konci diastoly (end-diastolický objem). Mezi faktory ovlivňující preload patří žilní návrat a centrální žilní tlak, poddajnost pravé komory, srdeční

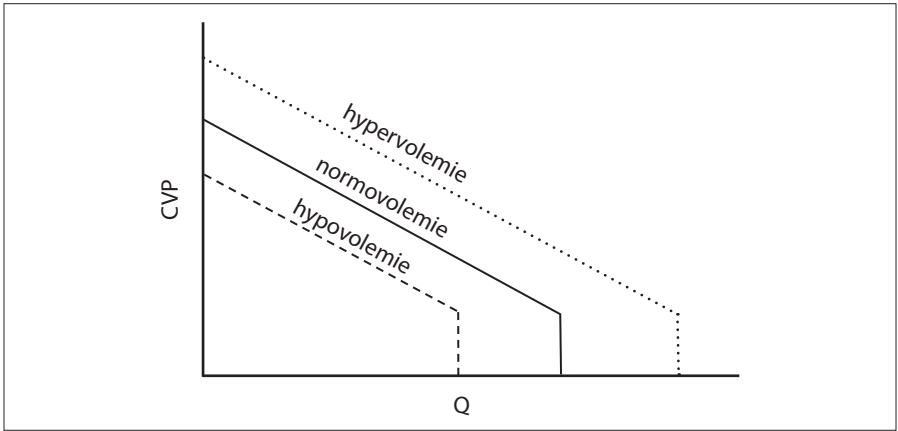
frekvence, překážky na vtokové nebo výtokové části srdce a kontraktilita komor. **Afterload** je charakterizován odporem, proti kterému musí srdce pracovat. Jeho hodnotu charakterizuje **systémová vaskulární rezistence** (SVR). Preload a afterload souvisí s funkcí srdce a vlastnostmi cévního systému. Vzájemný vztah je charakterizován funkční cévní a srdeční křivkou a jejich interakcí.

Funkční cévní křivka ukazuje, jakým způsobem ovlivňuje srdeční výdej centrální žilní tlak (CVP – central venous pressure), resp. žilní návrat. Pro porozumění těmto vztahům lze využít jednoduchý konceptuální model znázorněný na obr. 1.4. Oběhový systém je tvořen srdeční pumpou, arteriálním kompartmentem majícím určitou poddajnost C_a , rezistorovou částí tvořenou arterioly, kapilárami a venulami a venózním kompartmentem jehož poddajnost C_v je asi 20krát vyšší než C_a . Zvýšený srdeční výdej sníží objem krve v žilní části s následným poklesem CVP. Naopak klesající srdeční výdej povede k vzestupu CVP (graf 1.1). V extrémním případě maximálního srdečního výdeje dojde k vytvoření negativního tlaku v žilním kompartmentu s tendencí kolapsu cévní stěny. Tento bod je označován jako **kritický uzavírací tlak** a představuje nejnižší možný CVP a nejvyšší možný srdeční výdej pro daný objem krve.

Funkční srdeční křivka je opakem funkční cévní křivky a znázorňuje vliv CVP na srdeční výdej (graf 1.2). Uvedený vztah je založen na principu **Frankova-Starlingova** zákona (energie potřebná na kontrakci je úměrná výchozí délce srdečních vláken). Zvýšená distenze pravé komory způsobená zvětšeným venózním návratem vede k augmentaci kontraktility pravé komory a zvýšenému průtoku

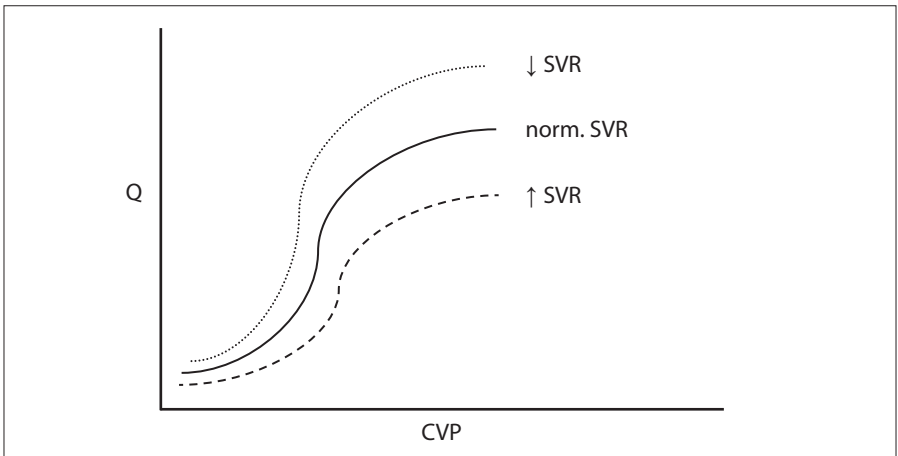


Obr. 1.4 – Jednoduchý konceptuální model oběhového systému. Oběhový systém je tvořen srdeční pumpou, arteriálním kompartmentem, rezistorovou částí tvořenou arterioly, kapilárami a venulami a venózním kompartmentem.



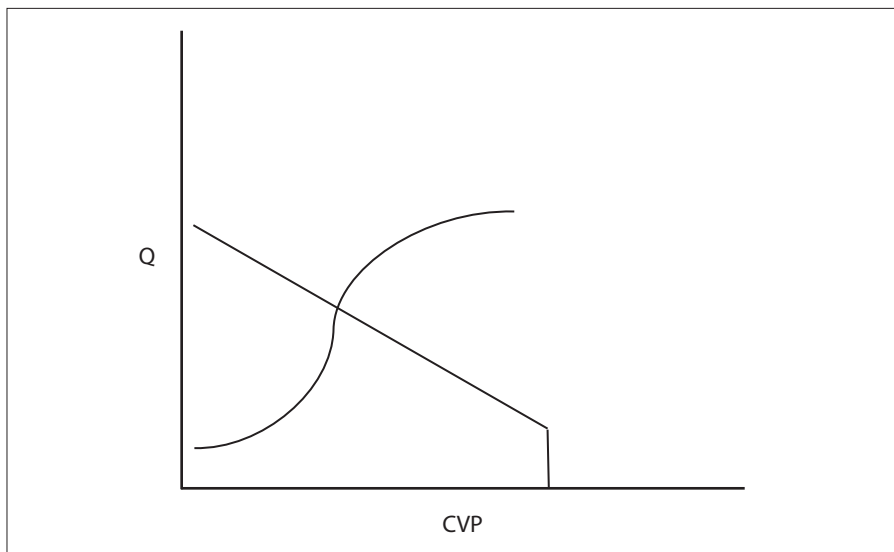
Graf 1.1 – Funkční cévní křivka. Klesající srdeční výdej (Q) povede k vzestupu CVP a naopak.

plicním cévním řečištěm. Zvyšuje se plicní žilní návrat, který vede k zvýšenému levostrannému srdečnímu výdeji. Ačkoliv je funkční srdeční křivka přímo závislá na CVP, je srdeční výdej ovlivněn i jinými faktory jako je afterload a srdeční frekvence. Zvýšená systémová vaskulární rezistence posune funkční vaskulární křivku dolů, zatímco snížená vaskulární rezistence ji posune směrem nahoru (graf 1.2).

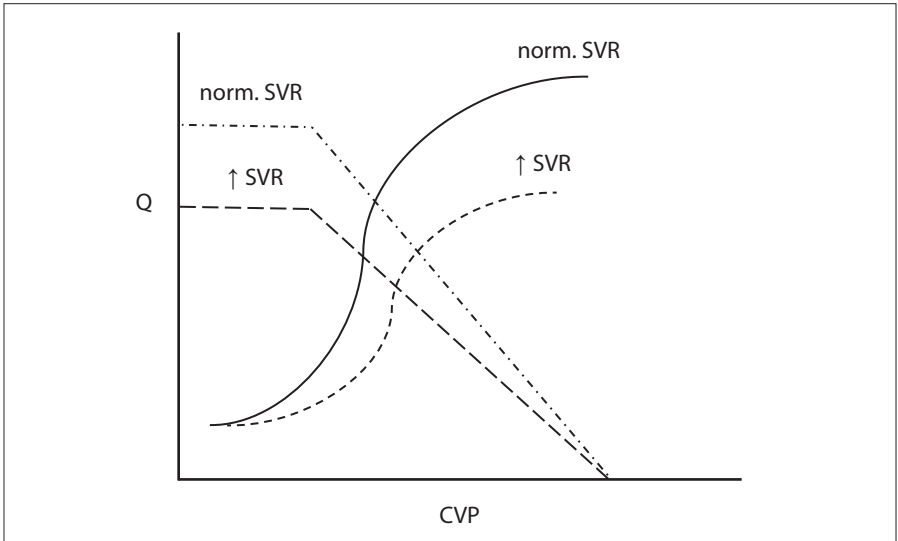


Graf 1.2 – Funkční srdeční křivka. Je znázorněn vliv CVP na srdeční výdej. Průběh ovlivňuje systémová vaskulární rezistence (SVR). Zvýšená SVR posune křivku směrem dolů, naopak snížená SVR posune křivku směrem vzhůru.

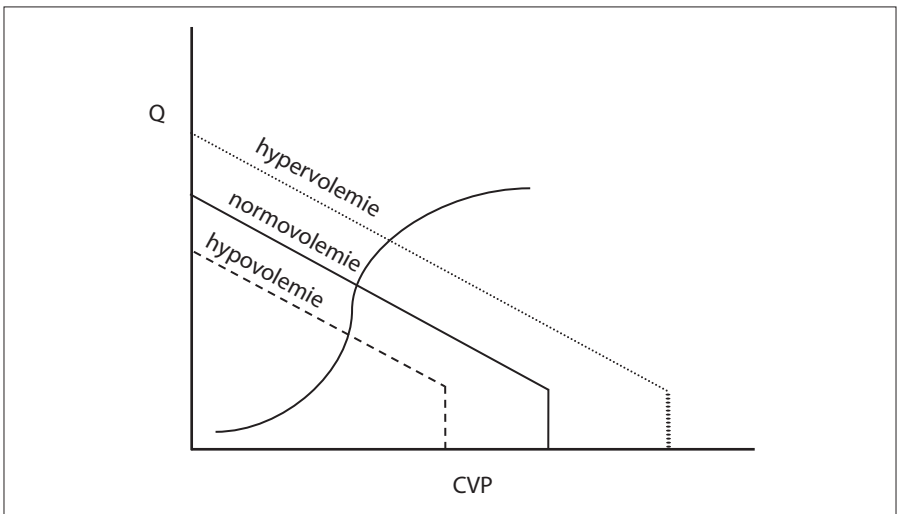
Funkční cévní křivka a funkční srdeční křivka spolu vzájemně úzce souvisí. Jde o vzájemnou interakci, která se promítá do průsečíku obou křivek. Výkyv z tohoto bodu je přechodný. Lze to ukázat na příkladu již zmíněného zjednodušeného modelu. Jestliže srdeční pumpa vypudí větší objem krve, dojde ke zvětšení arteriálního kompartmentu a ke zmenšení venózního kompartmentu. Na přechodnou dobu dojde k posunu funkční cévní křivky doleva. Podle funkční srdeční křivky snížený CVP povede k poklesu srdečního výdeje a stav se vrátí do původního průsečíku obou křivek (graf 1.3). Na průběh křivek má vliv jak změna vaskulární rezistence, tak i efektivně cirkulující objem. Změny cévní vaskulární rezistence posunou jak cévní, tak i srdeční funkční křivku (graf 1.4). Změny intravaskulárního objemu způsobí paralelní posun funkční cévní křivky, zatímco srdeční funkční křivka zůstane beze změn (graf 1.5). Protože kardiovaskulární systém pracuje v průsečíku obou křivek, bude v tomto případě kardiovaskulární systém ovlivněn stavem volemie. Strmost funkční srdeční křivky je možné ovlivnit podáním inotropik. Uvedený teoretický model je velmi zjednodušený, avšak představuje základ pro terapeutický přístup oběhového selhání.



Graf 1.3 – Vzájemný vztah funkční cévní a srdeční křivky. Zvýšený srdeční výdej zvětší arteriální kompartment a zmenší venózní kompartment. Funkční cévní křivka se posune přechodně doleva. Podle funkční srdeční křivky snížený CVP sníží srdeční výdej a stav se vrátí do původního průsečíku obou křivek.



Graf 1.4 – Vliv systémové vaskulární rezistence (SVR) na funkční cévní a srdeční křivku. Změny SVR posunou jak cévní, tak i srdeční funkční křivku.

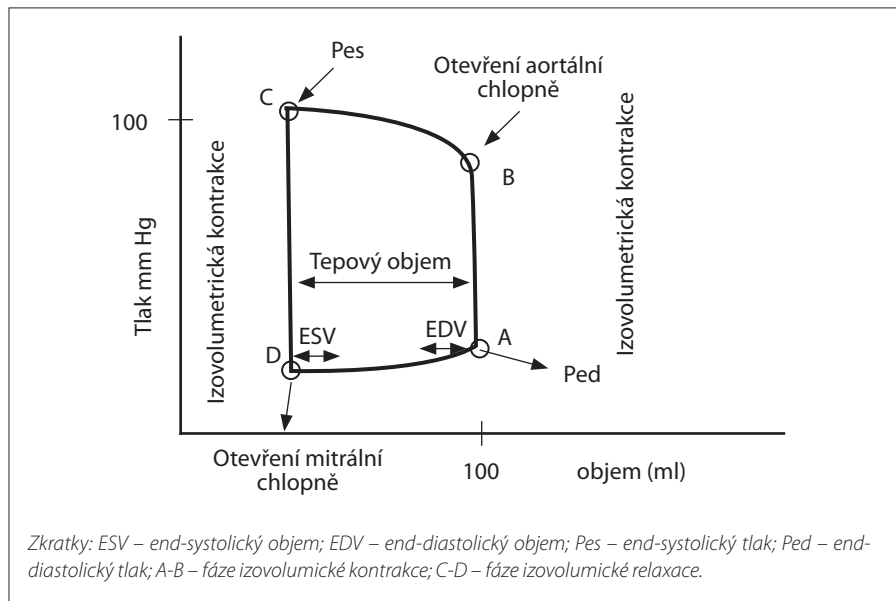


Graf 1.5 – Vliv volemie na funkční cévní a srdeční křivku. Změny intravaskulárního objemu způsobí paralelní posun funkční cévní křivky, zatímco srdeční funkční křivka zůstane beze změn.

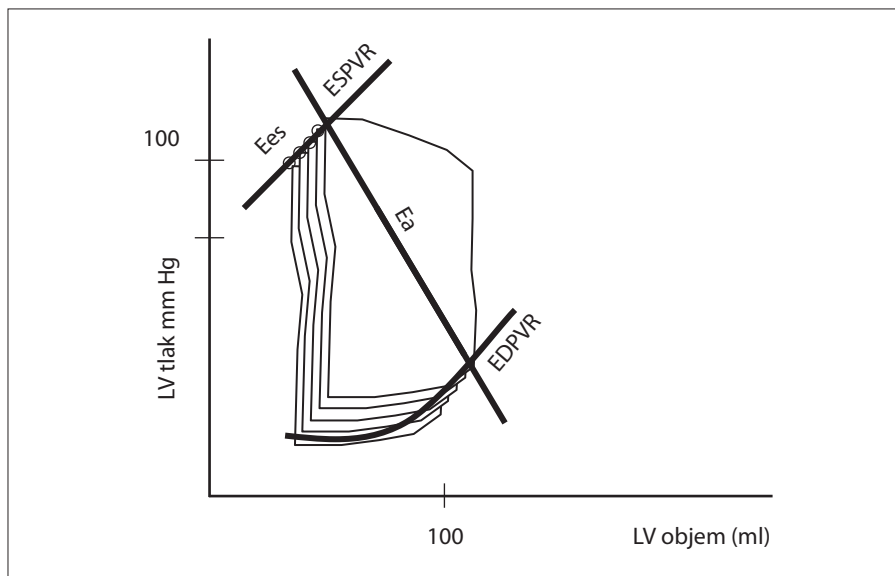
1.1.12.3 Pracovní diagram komory

Tlakové a objemové změny v levé srdeční komoře během srdečního cyklu znázorňuje **tlakově-objemová smyčka** (P-V smyčka) jinak označována jako **pracovní diagram komory** (obr. 1.5). Systola má dvě fáze. End-diastolická fáze odpovídá bodu A na diagramu. Část A-B je charakterizována zvyšujícím se nitrokomorovým tlakem s následným uzavřením aortální chlopně. Nemění se objem komory, nemění se délka sarkomer. Jde o fázi **izovolumické kontrakce**. V bodě B ve chvíli, kdy dojde k převýšení tlaku v komoře nad tlakem v aortě, dojde k otevření aortální chlopně. Dochází ke zkrácení sarkomer a zmenšení objemu komory nejprve rychlým a posléze pomalým prouděním krve. Ejekční fáze odpovídá úseku B-C a je fází **izometrické kontrakce**. Bod C odpovídá end-systole, kdy dochází k uzavření aortální chlopně. Diastola začíná fází izovolumické relaxace, která na diagramu odpovídá úseku C-D. Bod D reprezentuje otevření mitrální chlopně. Část D-A odpovídá plnění komory.

Při záznamu pracovních diagramů levé komory v souvislosti se změnami preloadu a afterloadu a při neměnné kontraktilitě vznikne série smyček. Spojení jejich bodů C (end-systolický bod) vytvářejí lineární křivku vyjadřující **end-systo-**



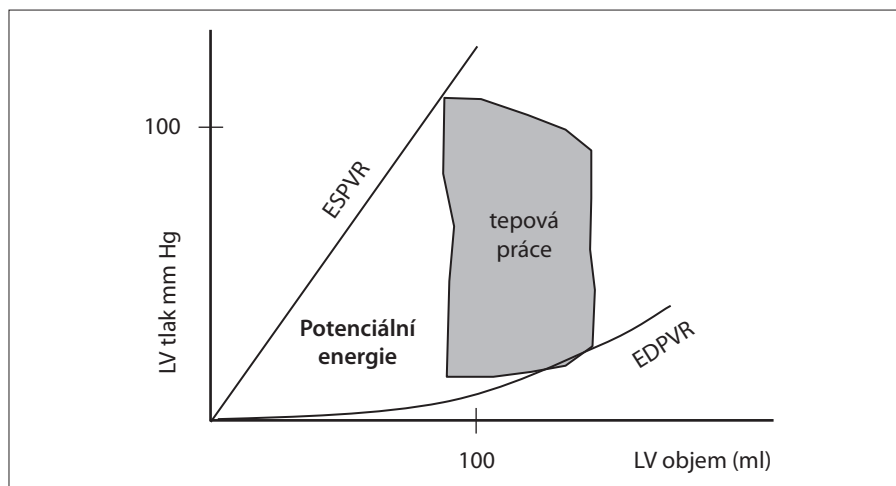
Obr. 1.5 – Pracovní diagram levé komory



Graf 1.6 – Vztah elastance komory a elastance cévního řečiště. Lineární spojnice end-systolických bodů P-V smyčky vyjadřuje end-systolický poměr P-V (ESPVR). Její strmost určuje end-systolickou elastanci levé komory (Ees). Nelineární spojnice end-diastolických PV bodů (EDPVR) vyjadřuje viskoelastické vlastnosti komory v diastole. Spojnice end-systolického tlaku a tepového objemu představuje arteriální elastanci (Ea).

lický poměr P-V (ESPVR – end-systolic P-V relationship), jejíž strmost určuje **end-systolickou elastanci levé komory** (Ees). Ees je na náplni nezávislý parametr a vyjadřuje inotropní vlastnosti myokardu. Strmější průběh křivky vyjadřuje zvýšenou elastanci a naopak. Průběh křivky lze ovlivnit farmakologicky. Spojnice end-diastolických P-V bodů vytváří křivku označovanou jako end-diastolický poměr P-V (EDPVR – end-diastolic P-V relationship), která vyjadřuje pasivní viskoelastické vlastnosti komory v diastole. Průběh křivky je nelineární. Podle jejího průběhu lze posuzovat míru diastolické dysfunkce. Spojnice bodů odpovídajících end-systolickému tlaku a tepovému objemu definovanému na P-V smyčce rozdílem EDV-ESV představuje efektivní arteriální elastance (Ea) (graf 1.6). Tvar P-V křivky levé komory je přibližně obdélníkovitý. Na rozdíl od pracovního diagramu levé komory má P-V smyčka pravé komory přibližně tvar triangulární z důvodu nízkého afterloadu plicního řečiště.

Plocha P-V smyčky vyjadřuje externí (tepovou) práci (SW – stroke work). Plocha ohraničená ESPVR, EDPVR a křivkou fáze izovolumické relaxace vyjadřuje potenciální energii (PE). PE představuje energii komory uvolněnou jako teplo během fáze izovolumické relaxace. Celková mechanická energie vynaložená během systoly pro danou kontraktilitu a danou náplň je součtem SW a PE je označována jako P-V plocha (PVA – P-V-area). Hodnota PVA lineárně koreluje se spotřebou kyslíku myokardem (MVO_2). Poměr SW k PVA (resp. MVO_2) determinuje účinnost komory (graf 1.7).

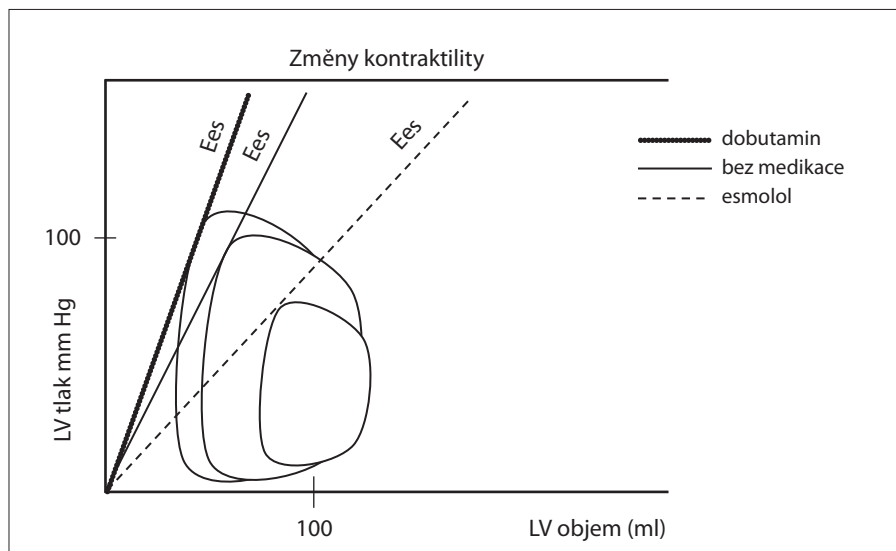


Graf 1.7 – Analýza srdeční energie z P-V smyčky. Plocha P-V smyčky vyjadřuje externí (tepovou) práci (SW – stroke work). Plocha ohraničená ESPVR, EDPVR a křivkou fáze izovolumické relaxace vyjadřuje potenciální energii (PE). Celková mechanická energie vynaložená během systoly pro danou kontraktilitu a danou náplň je součtem SW a PE je označována jako P-V plocha (PVA – P-V-area).

1.1.12.4 Kardio-aortální propojení

Koncept kardio-aortálního propojení (VA-coupling – ventriculo-arterial coupling) je znám více než 30 let, avšak v posledních letech doznává větší popularity v intenzivní medicíně u kriticky nemocných pacientů. Podle tohoto konceptu vytváří srdce a arteriální řečiště anatomickou a funkční vzájemně propojenou jednotku, kde se obě součásti navzájem ovlivňují a společně determinují celkovou kardiovaskulární funkci. Aby bylo možné obě jednotky vzájemně hodnotit, je nutné je posuzovat na úrovni stejných vlastností, v tomto případě na úrovni elastance.

Podle Sunagawy et al. je **elastance komory** (E_{es}) vyjádřena spojnici ESPVR P-V smyček. Matematicky lze elastanci zjednodušeně vyjádřit jako: $E_{es} = P/V$. Elastance komory se zvyšuje během systoly, kdy maxima dosahuje na konci systoly a klesá se začátkem diastoly. E_{es} vyjadřuje kontraktilitu komory, je relativně nezávislá na preloadu a je ovlivnitelná farmakologicky (graf 1.8).



Graf 1.8 – Vliv farmak na kontraktilitu a na změny elastance komory (E_{es}).

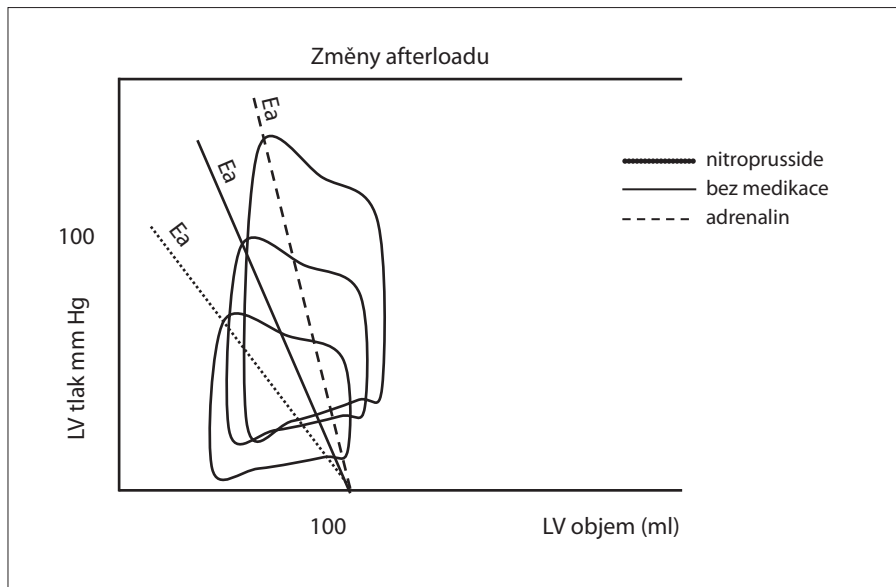
Elastance arteriálního řečiště (E_a) je charakterizována poměrem mezi arteriálním end-systolickým tlakem (P_{es}) a tepovým objemem (SV – stroke volum):

$$E_a = P_{es}/SV$$

P_{es} odpovídá 90 % systolického tlaku. E_a zahrnuje všechny faktory ovlivňující afterload (cévní vaskulární rezistence, impedance aorty, viskozita krve atd.) tedy síly, které působí proti ejekci krve. Na P-V smyčce je E_a znázorněna spojnici mezi P_{es} a tepovým objemem (rozdíl mezi end-systolickým end-diastolickým objemem) (graf 1.9). Interakce mezi E_{es} a E_a určuje efektivitu kardiovaskulárního systému. Poměr E_{es}/E_a je označován jako kardiovaskulární coupling.

V klidu, bez zátěže, kdy komora pracuje za optimálních metabolických podmínek při nejnižší možné spotřebě kyslíku a maximální účinnosti, se hodnoty VA couplingu pohybují do 0,5. Arteriální elastance je ve srovnání s E_{es} zhruba poloviční:

$$E_a = \frac{1}{2} E_{es}. \text{ Tedy: } E_a/E_{es} = 0,5/1 = 0,5.$$



Graf 1.9 – Vliv farmak na změny afterloadu a na změny arteriální elastance (Ea).

Při zátěži bude stoupat tepová práce ovlivňovaná jak komorovou, tak i arteriální elastancí.

Vztah mezi VA couplingem a ejekční frakcí levé komory lze matematicky vyjádřit:

$$LVEF = Ees / (Ees + Ea)$$

Za fyziologických podmínek, kdy $VA = 0,5$ ($Ees = 2$, $Ea = 1$) je

$$LVEF = 2 / 2 + 1 = 67 \%$$

Za stavu, kdy dojde ke zvýšení arteriální elastance, a kdy hodnota Ea převyší hodnotu Ees , bude poměr $Ea/Ees > 1$ (VA rozpojení – uncoupling). VA coupling pak bude závislý na schopnosti myokardu zvýšit kontraktilitu a kompenzovat tak zvýšený afterload. Pokud bude komora schopna překonat zvýšený afterload, bude VA coupling udržován, avšak na úkor zhoršené účinnosti komory a snížených kompenzačních schopností. V opačné situaci, kdy dojde ke snížení Ees (například v důsledku kardiomyopatie), bude zhoršená srdeční funkce velmi citlivá ke změnám Ea . Zvýšení Ea signifikantně zhorší VA coupling.

VA coupling je možné monitorovat při katetrizaci při současném zaznamenávání tlaku a objemu v komoře. Z hlediska klinického je však tato metoda nevýhodná. Do určité míry lze využít méně invazivní způsob zjištění pomocí invazivně měře-

ného tlaku a echokardiografického vyšetření (single-beat metoda). Hodnotu Ees lze vyjádřit jako poměr end-systolického tlaku a end-systolického objemu (ESV):

$$Ees = Pes/ESV$$

a hodnotu Ea jako:

$$Ea = Pes/SV$$

Jak již bylo uvedeno, Pes odpovídá cca 90 % systolického tlaku a ESV a SV lze stanovit echokardiograficky.

V posledních letech přibývá literárních údajů o vyšetření VA couplingu u kriticky nemocných dospělých pacientů (septický šok). U dětí jsou publikace zatím vzácné. Nicméně jde o metodu, která by v budoucnosti mohla přispět při terapeutické intervenci.

1.1.12.5 Vzájemná interakce komor

Pravá i levá komora nepracují izolovaně, naopak, vzájemně se ovlivňují. K faktorům ovlivňujícím vzájemnou interakci patří průběh epikardiálních svalových vláken, společné komorové septum, vzájemná interakce poddajností obou komor a relativně nedistenzibilní perikard. Za klidových podmínek levá komora významně ovlivňuje systolickou funkci pravé komory. Z experimentálních prací je známo, že 20 až 40 % systolického tlaku pravé komory je zprostředkováno kontrakcí levé komory. Za normálních podmínek pravá komora ovlivňuje minimálně funkci levé komory. U pacientů s plicní hypertenzí stoupá tlak v pravé komoře a stoupá EDV pravé komory. Dochází k vyklenutí komorového septa směrem do levé komory (při echokardiografii známo jako D-shape). Přenesený zvýšený tlak z pravostranných oddílů ovlivňuje plnění levé komory, což má za následek rozvoj levostranné diastolické dysfunkce. Plnění komory se stává podstatně více závislé na kontrakci síní.

1.2 Srdeční selhání

Vývoj chápání a porozumění základním příznakům srdečního selhání, jako jsou například dušnost a otoky, se během vývoje lidstva dramaticky změnily. V řecko-římském období měly symptomy typu pleurální efuze původ v mozku, kdežto srdce bylo chápáno jako zdroj tepla a životního ducha. Hippokrates popisoval v práci *Corpus* příznaky, které dával do vztahu se selhávajícím srdcem. V 17. století Harvey demonstroval, že srdce pracuje jako pumpa a popsal chlopňové abnormality ve vztahu k poruchám cirkulace. Moderní porozumění srdečnímu selhání je založeno na znalosti klinických příznaků v kontextu se základními genetickými, biochemickými a cytologickými mechanismy.

1.2.1 Definice srdečního selhání a jeho prevalence v pediatrické populaci

Srdeční selhání je charakterizováno nízkým srdečním výdejem neumožňujícím zajistit metabolické potřeby organismu. Snížený srdeční výdej vede k aktivaci kaskádových kompenzačních reakcí, jejichž cílem je obnova normální perfuze orgánů a tkání.

K zjištění přesné prevalence srdečního selhání u dětí brání značná heterogenita publikovaných prací. Výsledky studií jsou ovlivněny odlišným designem a diagnostickými kritérii, což snižuje schopnost srovnávat regionální data. **Prevalence srdečního selhání** se liší podle toho, zda jde o primární srdeční selhání, o srdeční selhání u dětí s vrozenou srdeční vadou, nebo srdeční selhání vznikající z extrakardiovaskulárních příčin. Studie publikované v některých evropských zemích udávají ve skupině primárního srdečního selhání prevalenci v rozsahu 0,87 až 3,0/100 000 obyvatel (Irsko, Velká Británie, Německo). Studie z Tchaj-wanu udává prevalenci 7,4/100 000. V USA je ročně hospitalizováno 11 000 až 14 000 dětí se srdečním selháním. U 15 až 25 % dětí s vrozenou srdeční vadou lze předpokládat rozvoj srdečního selhání. Přibližně u 40 % pacientů s kardiomyopatií dojde k rozvoji srdečního selhání vedoucího k nutnosti transplantace, popřípadě dochází k úmrtí.

1.2.2 Patogeneze srdečního selhání

Srdeční selhání vzniká z důvodu strukturálního nebo funkčního poškození myokardu. Rozvíjí se dysfunkce myokardu, která může být systolická nebo diastolická. **Systolická dysfunkce** je způsobena poruchou kontraktility, která vede ke zhoršení ejekční funkce. Podstatou je prodloužení vzniku intramyokardiální tenze a izovolumické fáze s následným zkrácením ejekční fáze. Na konci systoly zůstává v komoře větší reziduální objem, který je navíc doplněn diastolickým návratem krve vedoucím ke zvětšujícímu se preloadu. Při poškození systolické funkce klesne systolická rezerva, Starlingův mechanismus ji nestačí kompenzovat a srdce může akutně dilatovat. Hlavní příčinou **diastolické dysfunkce** je porucha relaxace projevující se zpomalením rychlosti a prodloužením doby relaxace myokardu. Diastolická dysfunkce se stává významnou, pokud se komora musí plnit pod zvýšeným tlakem.

Z hlediska průběhu se srdeční selhání rozděluje na **akutní a chronické srdeční selhání**. **Akutní srdeční selhání** je charakterizováno náhlým poklesem srdečního výdeje v důsledku rychle se rozvíjející dysfunkce myokardu. Hlavními kompenzačními mechanismy jsou Starlingovy mechanismy (**centrální mechanismy**) s akutní dilatací myokardu, a aktivace sympatiku (**periferní mechanismy**) s uvolněním adrenalinu a noradrenalinu. **Chronické srdeční selhání** se rozvíjí dlouhodobě. K centrálním kompenzačním mechanismům patří vznik hypertrofie myokardu.

Mezi periferní kompenzační mechanismy se řadí neurohumorální regulace. K faktorům, které mají za následek **vazokonstrikci a retenci natria patří** adrenalin, noradrenalin, renin, angiotenzin, aldosteron, vazopresin a endoteliny. **Vazodilatační a natriumexkreční** účinky jsou způsobeny produkcí prostaglandinů PGE_2 , bradykininu, síňového natriuretického peptidu a endotelového relaxačního faktoru. V jednotlivých fázích onemocnění může převažovat jeden nebo druhý uvedený systém.

Při **kompenzovaném srdečním selhání** nejsou přítomny periferní známky (otoky, známky městnání), při **dekompenzovaném selhání** jsou uvedené příznaky přítomny. Je nutné odlišit **cirkulační selhání**, při kterém jsou přítomny známky nízkého srdečního výdeje při neporušené funkci myokardu (absolutní nebo relativní ztráta tělesných tekutin).

1.2.3 Klinický obraz srdečního selhání

Symptomatologie srdečního selhání se liší podle toho, zda jde o akutní nebo chronické srdeční selhání. Poněkud odlišný je klinický obraz u dětí v nejnižších věkových kategoriích ve srovnání se staršími dětmi. U starších dětí jsou příznaky prakticky stejné jako u dospělých nemocných. U akutního srdečního selhání vznikají příznaky z rychle klesajícího srdečního výdeje (**syndrom nízkého srdečního výdeje**). Je přítomna klidová tachykardie, poruchy periferní cirkulace, známky dušnosti a poruchy vědomí. U chronického srdečního selhání se příznaky rozvíjejí dlouhodobě a podle nich se dá usuzovat i na aktivaci jednotlivých kompenzačních mechanismů.

Snížený srdeční výdej stimuluje **alfa-adrenergní receptory** s následnou zvýšenou systémovou vaskulární rezistencí. Kůže má **mramorovaný vzhled**, akra jsou chladná, je hůře hmatná pulzace. Snížený průtok renálním řečištěm vede k poklesu diurézy a rozvoji otoků, které jsou výraznější u větších dětí. Snížený průtok krve splachníkem vede ke zhoršené toleranci stravy a **neprospívání**, jsou přítomny **poruchy růstu**. **Stimulace beta-adrenergních receptorů** způsobuje tachykardii, vede k bronchodilataci a zvýšené bronchiální sekreci. Stimulace **cholinergních receptorů** má za následek zvýšené pocení, které se zvyrazňuje během námahy a u kojenců při krmení. U kongestivního srdečního selhání je patrná zvýšená náplň krčních žil a rozvoj hepatosplenomegalie.

U vrozených srdečních vad závisí klinický obraz na typu vady a s tím spjaté hemodynamice. U cyanotických vrozených srdečních vad dominuje především závažná hypoxemie. Někdy bývá přítomna tachypnoe bez dyspnoe. U vrozených srdečních vad s levoprávním zkratem jsou přítomny především příznaky z přetížení plicního řečiště. Typická je tachypnoe, progredující dyspnoe, potřeba oxygnoterapie a recidivující respirační infekty.

1.2.4 Laboratorní vyšetření

Vyšetření vnitřního prostředí

V krevních plynech může být přítomna izolovaná hypoxemie kombinovaná s respirační alkalózou nebo acidózou jako důsledek ventilačně-perfuzních abnormalit v plicích. Laktátová acidóza je důsledek periferní hypoperfuze. V **iontogramu** bývá diluční hyponatremie a hypochloremie. Elevace jaterních enzymů, hypoproteinemie a hypalbuminemie bývá přítomna u stavů s městnáním ve velkém oběhu. Zvýšení urey a kreatininu mají většinou prerenální etiologii.

Zobrazovací metody

Rtg vyšetření hrudníku ukáže zvětšený stín srdeční, popřípadě překrvení plicního parenchymu u srdečních vad s levoprávním zkratem. **EKG vyšetření** má při průkazu srdečního selhání, kromě diagnostiky poruch srdečního rytmu, menší význam. **Echokardiografie** je suverénní metodou jak při diagnostice strukturálních odchylek srdce, tak i při posuzování jeho funkce.

Srdeční katetrizace

Srdeční katetrizace je indikována především u vrozených srdečních vad.

1.2.5 Etiologie srdečního selhání

Etiologie srdečního selhání je uvedena v tabulce 1.1.

Tab. 1.1 – Příčiny srdečního selhání

	Vrozené srdeční vady (VCC)
Kardiální příčiny	• Získané srdeční vady • Poruchy srdečního rytmu • Kardiomyopatie • Myokarditidy • Ischemie myokardu • Lékové poškození myokardu (cytostatika, antibiotika)
Extrakardiální příčiny	• Asfyxie • Metabolické příčiny • Systémová zánětlivá onemocnění pojiva • Degenerativní neuromuskulární onemocnění (m. Duchena) • Akutní a chronické plicní onemocnění • Hematologická onemocnění (těžká anemie, polycytemie) • Onemocnění ledviny (akutní i chronické ledvinové selhání) • Endokrinopatie (hypo i hyperthyreoidismus, insuficience nadledvin) • Hemodynamicky významné a-v malformace

1.2.5.1 Vrozené srdeční vady

Velká většina vrozených srdečních vad (VCC) má multifaktoriální etiologii. Prevalence VCC se v České republice pohybuje kolem 6 na 1 000 živě narozených dětí. Rodiče, kterým se narodilo dítě s vrozenou srdeční vadou, mají 2–4% pravděpodobnost výskytu vady u dalšího dítěte. Popis jednotlivých vrozených VCC přesahuje rámec tohoto textu, proto je zde uvedeno jen základní klinické dělení na kritické (cyanotické) a nekritické (necyanotické) VCC, které má z pohledu intenzivní medicíny největší význam.

Kritické (cyanotické) srdeční vady představují celkem 35 % všech VCC a většina z nich vyžaduje urgentní léčbu. Hemodynamika u většiny těchto vad je charakterizována pravolevými zkraty s výraznou redukcí průtoku plicním řečištěm. Zkraty mohou být na úrovni intrakardiální (VSD – defekt komorového septa, ASD – defekt síňového septa), popřípadě na úrovni velkých cév (PDA – otevřený ductus arteriosus). Výsledným klinickým obrazem je různý stupeň centrální cyanózy, tachypnoe, známky srdečního selhání. Některé VCC (TGA – transpozice velkých cév, CoA – koarktace aorty) jsou přímo na zkratech závislé. Jejich absence je pak neslučitelná se životem. Principem léčby v těchto případech je udržení otevřené Botalovy dučeje kontinuálně podávaným prostaglandinem E_1 (PGE_1). Ne vždy je nutná umělá plicní ventilace, která může dokonce kvůli zvýšenému tlaku v dýchacích cestách zhoršit plicní perfuzi. Uvedená léčba má překlenout dobu k chirurgickému řešení na specializovaném pracovišti. Příkladem kritické srdeční vady je Falottova tetralogie, koarktace aorty, atrezie plicnice bez defektu komorového septa, transpozice velkých cév, totální anomální žilní návrat.

Nekritické (necyanotické) srdeční vady jsou většinou spojeny s levoprávním zkratem (defekt komorového septa, defekt síňového septa, otevřený ductus arteriosus Botali). Klinické projevy závisí na velikosti a lokalizaci zkratu a na plicní cévní rezistenci. U novorozenců v prvních dnech života, kdy ještě přetrvává poměrně vysoká plicní cévní rezistence, je hemodynamika na úrovni zkratu pravolevá nebo bidirekční. S poklesem plicní cévní rezistence se průtok krve z důvodů změn tlakového gradientu obrací a stává se levoprávním. U velkých levoprávních zkratů dochází k objemovému přetížení obou komor, průtok krve plicním řečištěm se několikanásobně zvětšuje. Dochází k rozvoji plicní cévní choroby v důsledku zvětšující se hypertrofie cévní medie a proliferace intimy. Zmenšuje se průsvit plicních arteriol a stoupá plicní vaskulární rezistence. Levoprávní zkrat se mění na pravolevý (Eisenmengerův syndrom). Změny jsou již v této fázi ireverzibilní. Klinickým korelátem je zvětšující se dušnost, tachypnoe, potřeba oxy-

genoterapie. Recidivující bronchopneumonie mohou být první známkou upozorňující na přítomnost VCC s levoprávním zkratem. K dalším příznakům patří zvedavý úder srdečního hrotu, neprospívání, u některých dětí může být přítomna Harrisonova rýha. Charakter srdečního šelestu závisí na typu srdeční vady. Při rtg vyšetření srdce a plic je patrný zvětšený srdeční stín, zmnožená plicní kresba, až obraz intersticiálního nebo alveolárního edému plic. Retrokardiálně vzniklá atelektáza je způsobena útlakem levého bronchu dilatovanou levou síní a plicnicí. Principem léčby u VCC s levoprávním zkratem je restrikce přijímaných tekutin a kardiotonická podpora myokardu. Léčba respiračního selhání je stejná jako v jiných případech. Chirurgická korekce je v současné době indikována již v časném kojeneckém věku.

Problematika jednokomorové cirkulace – se zlepšující se diagnostickou a operační technikou přibývá nemocných s funkčně jedinou komorou (FSV – functionally single ventricle), kteří se dožívají dospělosti. K FSV patří dvojtoková levá nebo pravá komora, atrezie trikuspidální nebo mitrální chlopně a hypoplazie pravé nebo levé srdeční komory. Klinický obraz je určen velikostí plicního a systémového průtoku. V případě snížení plicního průtoku z důvodu stenózy plicnice dominuje v klinickém obraze hypoxemie a cyanóza. U jedinců, kde je přiměřený plicní průtok plicním řečištěm, je hemodynamika vyvážená a nemocní mohou být i asymptomatictí. U pacientů se zvýšeným plicním průtokem dochází k rozvoji plicní cévní choroby a rozvoji srdečního selhání. Podstatou chirurgického řešení je vytvoření Fontanovy cirkulace, kdy žilní návrat je směřován do plicního řečiště bez podpory srdeční komory. V současné době je prováděno úplné kavopulmonální spojení (TCPC – total cavopulmonary connection), kdy horní dutá žíla je napojena přímo na větev plicnice a z dolní duté žíly je krev vedena vytvořeným intraatriálním tunelem do plicnice. Mezi pooperační komplikace patří poruchy diastolické funkce komory, regurgitace atrioventikulární chlopně, poruchy srdečního rytmu, tromboembolické příhody a exsudativní enteropatie.

1.2.5.2 Akutní myokarditidy

Akutní myokarditida je zánětlivé poškození srdečního svalu různé etiologie, jejíž diagnóza je založena na histologických, imunologických a imunohistochemických kritériích. V diagnostice se uplatňují i zobrazovací metody jako například echokardiografie a MRI. Projevuje se širokým spektrem klinických příznaků od subakutního průběhu až po fulminantně probíhající stavy s fatálním zakončením.

Etiologie

V etiologii akutní myokarditidy se uplatňují infekční i neinfekční příčiny. K nejčastějším vyvolavatelům patří, **parvovirus B19**, enteroviry (Coxsackie sk. B), echoviry, adenoviry. Přehledně jsou etiologická agens uvedena v tabulce 1.2.

Tab. 1.2 – Etiologie myokarditid v dětském věku

Infekční etiologie	
Virová etiologie	Parvovirus B19, enteroviry (Coxsackie B) adenoviry, cytomegalovirus, herpes virus, echoviry, influenza, EB virus, virus hepatitidy B a C, HIV, rubeola, SARS-CoV2
Bakteriální etiologie	Strpt. pneumoniae, Neisseria meningitis, stafylokoky, streptokoky, chlamydiové a mycoplasmové infekce, Salmonella
Spirochetové infekce	Leptospirózy, Lymeská borrelióza, syphilis
Mykotické infekce	Aktinomykóza, aspergilóza, kandidové infekce, blastomykóza
Protozoální infekce	Amebiáza, leishmanióza, toxoplazmóza
Neinfekční etiologie	
Kardiotoxiny	Katecholaminy, cyklofosamid, antracykliny, alkohol, těžké kovy
Hypersenzitivní reakce	Antibiotika (peniciliny, cefalosporiny) Diuretika, lithium, methyldopa
Systémové choroby	Celiakie, systémové zánětlivé choroby, vaskulitidy, nespecifické zánětlivé nemoci střeva, Kawasakiho nemoc, tyreotoxikóza
Radiace	

Incidence

Myokarditida patří spíše k vzácnějším onemocněním. Její výskyt je odhadován na 1 až 2/100 000 dětí. Přesná data nejsou známa. Předpokládá se častější výskyt, protože ne vždy u subakutně probíhajících forem je diagnóza stanovena. U neočekávaných úmrtí byla v 10 až 20 % sekčních nálezů zjištěna probíhající myokarditida.

Patogeneze

Bránou vstupu viru do organismu je respirační nebo trávicí trakt. Ve fázi viremie se virus váže na imunoglobulinový receptor myocyty, kde proliferuje a aktivuje imunitní systém. Titry virů během několika dnů klesají, avšak titry příslušných protilátek stoupají. V rámci aktivace imunitního systému dochází ke stimulaci jak buněčné složky (monocyty, lymfocyty B a T, NK buňky), tak i specifické i nespecifické humorální odpovědi.

Produkované cytokiny (IL-1 a TNF-alfa) jsou zodpovědné za aktivaci enzymů gelatinázy, kolagenázy a elastázy hrající významnou roli v rozvoji dilatační kardiomyopatie. Stejně cytokiny jsou potenciálními inhibitory beta-adrenergní odpovědi myokardu. Výsledkem je rozvoj myokardiální dysfunkce s různým stupněm srdečního selhání.

Klinický obraz

Průběh onemocnění je pestrý, od subklinických příznaků až po kardiogenní šok, poruchy rytmu a náhlou smrt. Příznaky jsou uvedeny v tabulce 1.3. Stadia srdečního selhání jsou uvedena v tabulce 1.4.

Tab. 1.3 – Klinické příznaky myokarditidy u dětí

	Příznaky
Prodromální příznaky	Příznaky virového onemocnění (subfebrilie, horečky, bolesti svalů, kloubů) v předchozích 1 až 2 týdnech
Nespecifické příznaky	Známky dušnosti, GIT příznaky (nechutenství, bolesti břicha, zvracení). Uvedené příznaky mohou být zavádějící k jiné dg.
Příznaky srdečního selhání	Klidová dušnost, tachypnoe, intolerance zátěže, trvající tachykardie, synkopy, hepatomegalie, cvalový rytmus
Poruchy srdečního rytmu	Supraventrikulární a komorové arytmie, převodní poruchy
Fulminantně probíhající myokarditida	Akutní průběh, syndrom nízkého srdečního výdeje (hypotenze, klesající pulzový tlak, poruchy periferní perfuze, rozvoj metabolické acidózy, hepatomegalie) Maligní arytmie

Tab. 1.4 – Stadia srdečního selhání a jeho terapie u dětí

Stadium	Definice	Terapie
A	Pac. s rizikem rozvoje srdečního selhání, ale s normální srdeční funkcí a velikostí komor.	Žádná
B	Pac. s funkční nebo strukturální abnormitou bez klinických zn. srdečního selhání v anamnéze nebo v současnosti	ACE inhibitory u pacientů s komorovou dysfunkcí
C	Pac. s funkční nebo strukturální abnormitou s klinickými známkami srdečního selhání v anamnéze nebo v současnosti	ACE inhibitory. V případě potřeby diuretické podpory antagonisté aldosteronu (spirolakton) Digoxin v rozmezí plasmatické hladiny 0,5–0,9 ng/ml
D	Pac. v konečném stadiu srdečního selhání vyžadující specializovanou péči	Inotropní a diuretická podpora Umělá plicní ventilace, ECMO, VAD

Vyšetření

V krevním obraze bývá přítomna anemie, v bílé řadě jsou typické nálezy pro vřivá onemocnění. Při biochemickém vyšetření je zjišťována elevace kardiomarkerů [srdeční izoenzym kreatinkinázy MB (CK MB-mass), troponin]. Zvýšena je hladina laktátdehydrogenázy a aminotransferáz. Vyšetření natriuretických peptidů (BNP a NT-pro BNP) může odlišit primární plicní etiologii. Oba markery jsou při myokarditidě výrazně zvýšeny. Sérologická vyšetření s průkazem protilátek, popřípadě polymerázová řetězová reakce (PCR), jsou indikována k průkazu etiologického agens. Při EKG vyšetření je patrná nízká voltáž ve všech svodech, deprese úseků S-T a rozšíření QRS komplexu. Často bývají přítomné poruchy srdečního rytmu ve formě předčasných síňových nebo komorových stahů. Kompletní AV blokáda bývá zjišťována při borelióze. Při echokardiografickém vyšetření je průkazná porucha kontraktility a edém myokardu. Při vznikající dilatační kardiomyopatii je nalézán různý stupeň mitrální insuficience. Srdeční biopsie byla zlatým diagnostickým standardem. Pro velkou invazivitu a nízkou senzitivitu výsledků je od ní upouštěno a je dávana přednost srdeční MRI. Srdeční MRI detekuje již časně vznikající opožděný enhancement typicky umístěný subepikardiálně v laterální a dolní části komory. Změny mají tvar nodulární nebo skvrnitý. Pro MRI diagnostiku jsou vypracovány Lake Louis Consensus Criteria.

1.2.6 Léčba srdečního selhání

Pro řadu léků používaných v léčbě srdečního selhání platí nepřímé důkazy převzaté z medicíny dospělých. Rozsah a intenzita léčby závisí na stadiu srdečního selhání (tabulka 1.4).

Ovlivnění preloadu

Diuretika – cílem diuretické léčby je snížení preloadu. **Klíčková diuretika** inhibují zpětnou resorpci Na^+ a Cl^- ve vzestupném raménku Henleovy kličky. Vedelejším účinkem je navození iontové dysbalance (hyponatremie, hypochloremie, hypokalemie). **Thiazidová diuretika** inhibují reabsorpci Na^+ a Cl^- v distálním tubulu jsou indikována většinou jako druhé diuretikum společně s kličkovými diuretiky. **Inhibitory aldosteronu** působí jako kompetitivní antagonisté aldosteronových receptorů v distálním tubulu ledvin. Vyvolávají zvýšenou exkreci sodíku a vody spojenou s retencí draslíku a hořčíku. Inhibují syntézu aldosteronu v kůře nadledvin. Některé studie prokázaly při společném užití ACE inhibitorů a inhibitorů aldosteronu sníženou progresi remodelace levé komory se zachováním její funkce.

Ovlivnění afterloadu

ACE inhibitory inhibují tvorbu angiotenzinu, redukují afterload, zvyšují srdeční výdej a při chronickém užívání zabraňují remodelingu levé komory. Jsou užívány jako lék první volby v léčbě srdečního selhání ve stadiu B a C. Klinické studie provedené u dospělých pacientů prokázaly zlepšené přežití a sníženou progresi srdečního selhání. V kohortě dětských pacientů se srdečním selháním je počet studií sporadický a výsledky nepřesvědčivé. Přesto na základě zkušeností z medicíny dospělých jsou ACE inhibitory lékem první volby v léčbě srdečního selhání u dětí.

Betablokátory potlačují vliv chronické sympatické aktivity navozené v rámci kompenzačních mechanismů při oběhovém selhání. Zabraňují vzniku remodelace komory a oddalují rozvoj fibrotické přestavby. Jsou indikovány ve stadiu C srdečního selhání. I u této skupiny léků jsou studie provedené na dětské populaci sporadické. V několika malých observačních studiích bylo prokázáno zlepšení známek srdečního selhání, zlepšení srdečních funkcí a oddálení potřeby transplantace srdce.

Digoxin má pozitivně inotropní efekt vznikající na podkladě inhibice Na^+/K^+ ATPasy s následným zvýšením intracelulární koncentrace Ca^{2+} a zároveň negativní chronotropní efekt. Je podáván ve stadiu C srdečního selhání společně s další medikací (ACE inhibitory, diuretika). Je kontraindikován v případě asymptomatické komorové dysfunkce. Optimální je dosažení plasmatické hladiny mezi 0,5 až 0,9 ng/ml.

Ve stadiu D srdečního selhání jsou podávány **katecholaminy** mající především inotropní efekt a zároveň snižující afterload. Příkladem je dobutamin, nebo adrenalin podávaný v nízké dávce (do 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$). **Inhibitory fosfodiesterázy III** působí inotropně a zároveň snižují afterload.

Léčba poruch srdečního rytmu

Poruchy srdečního rytmu ve formě poruch s úzkými komplexy (SVT – supraventrikulární tachykardie), poruchy se širokými komplexy a převodními poruchami se objevují až u 45 % dětských pacientů jako komplikace probíhající myokarditidy. U stabilních pacientů se SVT je možné použít vagové reflexy (ponoření obličeje do ledové vody u malých dětí, Valsalvův pokus u spolupracujících jedinců). U nestabilních pacientů se provádí kardioverze výbojem 1 J/kg hmotnosti. Z medikace je podáván adenosin v dávce 0,1 mg/kg (maximální dávka je 6 mg) ve formě rychlé injekce za trvalého monitorování EKG a krevního tlaku. Pokud nedojde k efektu do dvou minut, lze podat dávku dvojnásobnou (0,2 mg/kg, max.

12 mg). Podání adenosinu bude mít efekt především u SVT vznikající reentry mechanismem, malý efekt bude u ektopických rytmů. Podání adenosinu je kontraindikováno u 2. a 3. stupně AV blokády. U pacientů s Wolf-Parkinson-White syndromem (WPW syndrom) lze předpokládat vznik komorové fibrilace. Při neúspěšnosti je variantou podání betablokátorů. Esmolol je podáván v bolusové dávce 100 až 500 $\mu\text{g/kg/min}$ po dobu jedné minuty a následně 25 až 100 $\mu\text{g/kg/min}$. U stabilních pacientů přichází v úvahu propranolol v dávce 0,5 mg/kg/dávku.

U poruch srdečního rytmu se širokým komplexem (prodloužení QRS komplexu > 80 ms u malých dětí a > 100 ms u adolescentů) je prováděna kardioverze výbojem 0,5 až 1 J/kg. V případě neúspěchu se zvyšuje energie výboje na 2 J/kg. Pokud nedojde k obnovení sinusového rytmu je indikováno podání antiarytmik. Prvním lékem je lidokain nebo mesocain v dávce 1 mg/kg. Při selhání předchozí léčby je podáván amiodaron v dávce 5 mg/kg. V případě přítomnosti torsades de points je léčba doplněna podáním magnesium sulfátu v dávce 25 až 50 mg/kg.

Imunomodulační léčba

Podávání **imunoglobulinů** v léčbě myokarditidy u dětí je kontroverzní především z důvodů absence přesvědčivých literárních důkazů. Přesto je podání imunoglobulinů vzhledem k závažnosti onemocnění doporučováno. Intravenózní imunoglobuliny jsou podávány v dávce 2 g/kg během prvních 24 hod. U lehčích průběhu je jejich indikace diskutabilní.

Kortikoidy

Léčba **kortikoidy** je rutinně užívána u myokarditid spojených se systémovým autoimunitním onemocněním. Jejich užití u etiologicky ostatních myokarditid je velmi sporné.

Antikoagulace

U dětí, u kterých nejsou známky komorové dysfunkce, není antikoagulační léčba nutná. V opačném případě je zahájení uvedené léčby doporučováno. Lékem volby je **nízkomolekulární heparin**.

Nefarmakologická léčba

Součástí je včasné zahájení umělé plicní ventilace k zajištění adekvátní oxygenace. V případě srdečního selhání nereagující na adekvátně prováděnou farmakologickou podporu je indikováno zahájení mimotělní membránové oxygenace (ECMO – extracorporeal membrane oxygenation). V tomto případě je volen ve-

no-arteriální způsob podpory. ECMO není ve své podstatě léčebnou metodou, ale náhradou do doby uzdravení nebo rozhodnutí o dalším postupu (bridge to recovery, bridge to discision, bridge to transplantation). ECMO je prováděno většinou v horizontu týdnů až měsíce. Pak je zvažován jiný postup. Mechanická podpora (VAD – ventricular assist device) představuje pouze podporu funkce srdce v provedení univentrikulární nebo biventrikulární podpory. Její použití je limitováno u dětí v nejnižších věkových kategoriích.

1.3 Kardiomyopatie

Kardiomyopatie (KMP) jsou skupinou chorob, jejichž dominantním rysem je postižení vlastního myokardu s následnou poruchou funkce srdce. KMP je nesourodá skupina chorob, které se od sebe liší příčinou, projevy i léčbou. Společnými rysy je porucha srdce jako pumpy a možnost vzniku srdečních arytmií, které mohou vést až k náhlému úmrtí u mladých jedinců a sportovců. Jsou děleny do následujících základních skupin: hypertrofická, dilatační a restriktivní KMP.

1.3.1 Hypertrofická kardiomyopatie

Hypertrofická KMP (HKMP) je nejčastěji se vyskytujícím geneticky podmíněným onemocněním srdce. Je charakterizována ztlustěním a zvětšením hmotnosti levé komory při současném vyloučení chlopenní vady nebo systémové hypertenze. Asi v 60 až 70 % jsou příčinou genetické mutace v genech determinující strukturu sarkomerických proteinů (**sarkomerická hypertrofická KMP**) s autozomálně dominantním typem dědičnosti. Prevalence je udávána 1:500. Zbývajících část nelze geneticky určit, nebo jde o skupinu, kde mutace postihuje gen neovlivňující sarkomerické proteiny, ale způsobující dysfunkci určitého enzymu s odezvou na jakékoli úrovni buněčného metabolismu. Tato skupina bývá označována jako nesarkomerická hypertrofická KMP, resp. **nesarkomerická fenokopie**. Jejich přehled ukazuje tabulka 1.5.

Patofyziologie

Hlavním patofyziologickým mechanismem je rozvoj diastolické dysfunkce levé komory, která má za následek zvýšené plnicí tlaky levé komory. U 20 až 50 % případů patofyziologické pochody ovlivňuje rozvoj obstrukce výtokové části levé komory (LVOTO), která významnou měrou ovlivňuje hemodynamiku. Za obstruktivní formu je považována KMP, kde je klidový a/nebo zátěžový gradient > 30 mmHg. Prognózu zhoršuje možná přítomnost ischemie, mitrální regurgitace a rozvoj poruch srdečního rytmu. Dochází k rozvoji srdeční insuficience.

Tab. 1.5 – Etiologie hypertrofické kardiomyopatie

Skupiny chorob	Klinické jednotky
Genetické syndromy	• Noonanové syndrom • LEOPARD syndrom • Becwithův-Wiedermanův syndrom • Rubinsteinův-Taybiho syndrom
Dědičné poruchy metabolismu	
Glykogenózy	• Pompeho choroby • Forbesova choroba • Glykogenóza typ IX
Deficit karnitinu	• Deficit karnitin palmitoyltransferázy typ II • Deficit karnitin-acylkarnitin translokázy
Mukopolysacharidózy	• Hurlerové syndrom • Morquio syndrom • Scheie syndrom
Lyzozomální choroby	• Danonova choroba • Fukosidóza • Fabryho nemoc
Organické acidurie	• Methylmalonová acidurie • Barthův syndrom
Mitochondriální poruchy	• MELAS syndrom • Leighův syndrom • Poruchy enzymů beta-oxidace • LCHAD (deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy dlouhých řetězců mastných kyselin) • VLCHAD (deficit acyl-CoA dehydrogenázy velmi dlouhých řetězců mastných kyselin) • Poruchy dýchacího řetězce
Neuromuskulární poruchy	• Fridreichova ataxie • Myotonická dystrofie

Klinické příznaky

Klinické příznaky odpovídají příznakům srdečního selhání. V kojeneckém věku to jsou tachypnoe, tachykardie, poruchy příjmu potravy a neprospívání, poruchy periferního prokrvení. K příznakům u dětí nad jeden rok patří poruchy příjmu potravy, neprospívání, dyspnoe, únava, anginózní bolesti na hrudníku, presynkopy a synkopy, palpitace, náhlá zástava srdeční. U jedinců s nesarkomerickou hypertrofickou KMP bývá u některých diagnóz typická facies.

Diagnostika

Typickým nálezem pro hypertrofickou KMP na EKG křivce je vysoká voltáž s lokalizovanými nebo difúzními repolarizačními změnami. Suverénní diagnostickou metodou je echokardiografie. Diagnóza je stanovena na základě kritérií stanovených Registrem dětských kardiomyopatií. Jedním z nich je nález ztlustění zadní stěny levé komory, kdy je z-skóre > 2. U 20 až 50 % dětských pacientů je přítomna obstrukce LVOTO, která má dynamický charakter a jejíž význam závisí i na jiných faktorech jako je například stav hydratace, stupeň zátěže a další. K zjištění etiologie KMP je nezbytné genetické a metabolické vyšetření.

Léčba

Léčba závisí na věku pacienta, stupni srdečního selhání, přítomnosti obstrukce LVOTO a dalších příznacích jako jsou například poruchy srdečního rytmu. Cílem **farmakologické léčby** je redukovat význam obstrukce výtokové části levé komory, snížit spotřebu kyslíku myokardem, zlepšit plnění srdečních komor. Lékem volby jsou betablokátory. Při jejich intoleranci je možné zvolit non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů, které však nejsou vhodné pro děti do jednoho roku věku (možnost apnoe, hypotenze, náhlé zástavy srdeční). U pacientů s obstrukcí výtokové části je nutné se vyvarovat medikace, která ovlivňuje preload (diuretika) i afterload (vazodilatancia). Obě skupiny zvětšují svým efektem gradient na obstrukci. Naopak u jedinců, u kterých není obstrukce výtokové části přítomna, a u kterých jsou známky srdečního selhání například z důvodu zvýšené volémie, lze diuretika použít.

Nefarmakologická léčba: Při selhávající farmakologické léčbě nebo v případě narůstající obstrukce LVOTO je zvažována chirurgická **myektomie**. Výkon je spíše směřován, pokud to stav umožní, do pozdějšího dětského věku. Výsledky jsou celkem příznivé, nelze však vyloučit recidivu. **Alkoholová septální ablace** není u dětí doporučována. Zavedení implantabilního kardioverter-defibrilátoru se provádí na základě indikace kardiologického pracoviště.

1.3.2 Dilatační kardiomyopatie

Dilatační kardiomyopatie (DKMP) je charakterizována dilatací levé nebo obou komor s **poklesem ejekční frakce (EF) < 40 %** a **frakčního zkrácení (FS) < 25 %**.

V etiologii DKPM se uplatňují infekční, toxické nebo metabolické příčiny. Část je geneticky podmíněná, avšak velké množství DKPM zůstává neobjasněných a probíhají jako idiopatické onemocnění.

Klinický obraz

Onemocnění může probíhat asymptomaticky a prvními projevy mohou být poruchy srdečního rytmu, převodní poruchy, tromboembolické příhody, nález asymptomatické kardiomegalie nebo náhlé úmrtí. Kromě uvedeného může onemocnění probíhat pod obrazem srdečního selhání.

Diagnostika

Diagnóza je stanovena na základě echokardiografického vyšetření. Podstatně složitější je však zjištění etiologie. Vyšetřovací protokol zahrnuje podrobné virologické, genetické a metabolické vyšetření.

Terapie

Terapie je symptomatická a je uvedena v kapitole 1.2.6 Léčba srdečního selhání.

1.3.3 Restriktivní kardiomyopatie

Restriktivní kardiomyopatie (RKMP) patří mezi vzácnější typy kardiomyopatií. Jsou charakterizované primární diastolickou dysfunkcí levé komory při normální tloušťce a objemu komory, při absenci chlopenních vad, vrozených srdečních vad a hypertenze.

Etiologie je uvedena v tabulce 1.6.

Tab. 1.6 – Etiologie restriktivní kardiomyopatie

Nedědičné	Dědičné
Amyloidóza	Mutace genů pro sarkomerické proteiny
Sklerodermie	Hemochromatóza
Endomyokardiální fibróza	Anderson-Fabryho nemoc
	Glykogenózy

Diagnostika

Při echokardiografickém vyšetření jsou zjištěny známky diastolické dysfunkce LK (restriktivní plnění, zvýšený plnicí tlak LK, porucha relaxace komory). Nebývá zvětšena dutina LK, zvětšení obou síní a známky plicní hypertenze.

Klinický obraz

Prvními příznaky mohou být palpitace, poruchy srdečního rytmu nebo známky srdečního selhání. Jsou přítomny příznaky základního onemocnění, při které se RKMP objevuje.

Terapie

Kromě léčby základního onemocnění je terapie zaměřena na probíhající srdeční selhání (viz 1.2.6 Léčba srdečního selhání).

1.4 Šokové stavy

1.4.1 Definice

Šok je akutní stav cirkulační dysfunkce, který vede k selhání dodávky dostatečného množství kyslíku a dalších substrátů nezbytných pro metabolické potřeby tkání. Výsledkem je stav akutní kyslíkové buněčné deficience.

1.4.2 Patogeneze

Dodávka kyslíku (DO_2) do tkání je ovlivňována:

1. Obsahem kyslíku v jednotce (v 1 l) arteriální krve.
2. Minutovým srdečním výdejem, resp. srdečním indexem

$$DO_2 = CaO_2 \times CO \text{ (norma u dětí je } 620 \text{ ml/min/m}^2\text{)}$$

$$CaO_2 = (Hb \times 1,34 \times SaO_2) + (0,03 \times PaO_2)$$

Hb = koncentrace hemoglobinu v g/l krve; 1,34 = koeficient vazby kyslíku na hemoglobin (1,34 ml/1 g); 0,03 je rozpustnost kyslíku v krvi.

Spotřeba kyslíku (VO_2) periferními tkáněmi je ovlivněna:

1. Tvarem a sklonem disociační křivky hemoglobinu (vliv pH; teploty, 2,3 difosfoglycerátu, hodnotou p50).
2. Stavem periferní cirkulace, délkou difuzní dráhy (prodlužuje se při otocích), funkcí a stavem mitochondrií

$$VO_2 = (CO \times CaO_2) - (CO \times CvO_2) \text{ (norma u dětí je } 120 \text{ až } 200 \text{ ml/min/m}^2\text{)}$$

Kyslíková extrakce (O_2ER – oxygen extraction ratio) se vypočte podle vzorce:

$$O_2ER = VO_2 / DO_2 \times 100$$

Asi 80 % extrahovaného kyslíku se využije v mitochondriích na tvorbu ATP, 20 % na jiné funkce. Za normálních okolností je u dětí extrahováno asi 25 % kyslíku.

Během šoku klesá DO_2 v důsledku změny CO, Hb a PaO_2 . Při klesající DO_2 je pacient schopen zvýšit extrakci kyslíku a tím udržet VO_2 na úrovni potřeb tkání. Při poklesu pod kritickou mez není již další zvýšení extrakce možné a VO_2 klesá lineárně s DO_2 . Organismus přechází na anaerobní metabolismus se zvýšenou tvorbou laktátu a rozvojem metabolické acidózy. Hodnota laktátu je významný ukazatelem globálního kyslíkového metabolismu.

Z hlediska průběhu je šok rozdělován **na kompenzovaný, dekompenzovaný a ireverzibilní**. V kompenzační fázi je organismus schopen svými vlastními re-

gulačními mechanismy udržet hodnoty krevního tlaku ve fyziologickém rozmezí. Ve chvíli, kdy kompenzační mechanismy kardiiovaskulárního aparátu jsou překročeny, přechází šok ve fázi dekompenzace. Fáze ireverzibilního šoku je charakterizovaná deteriorací buněčných funkcí s rozvojem multiorgánové dysfunkce.

K respiračnímu selhání dochází již v iniciálních fázích rozvoje šoku. Porucha mikrocirkulace v dýchacích svaích má za následek rychlé vyčerpání energetických zásob, které jsou navíc v časném věkovém období limitované. Dochází k selhání respirační pumpy a zhoršení alveolární ventilace. Rozvíjející se acidóza stimuluje pH receptory, které způsobí zvýšenou odpověď respiračního traktu v podobě tachypnoe. Zvýšené dechové úsilí prohlubuje energetický deficit dýchacích svalů a dochází k rozvoji respirační insuficience.

Renální selhání v rámci šoku je důsledek přítomné relativní nebo absolutní hypovolemie, hypotenze a hypoxemie, které způsobují v ledvinách rozvoj akutní tubulární a kortikální nekrózy. Protektivní vliv kontinuálně podávaných nízkých dávek dopaminu na rozvoj uvedené patologie nebyl prokázán. Akutní oligurické nebo anurické selhání zejména v případech rozvíjející se hyperhydratace (zvýšení hmotnosti o více jako 10 %) vyžaduje časnou léčbu pomocí eliminačních metod. Hyperhydratace zhoršuje výsledky přežití.

Vznik **koagulačních poruch**, především rozvoj diseminované intravaskulární koagulopatie, je v rozvíjejícím se šoku pravidlem. Je to důsledek celé řady faktorů, které vedou k rozvoji dysfunkce endotelu a následné aktivaci koagulační kaskády.

Dysfunkce gastrointestinálního traktu vzniká v důsledku hypoperfuze v mesenterickém řečišti. Přechodná ischemie vznikající z výše uvedených důvodů má za následek různý stupeň poškození střevní stěny a bakteriální translokaci.

Rozvíjející se šok vede k četným **endokrinním poruchám**, které mohou způsobit rozvrat vodního a iontového hospodářství. Závažné může být postižení kalciové homeostázy, které vede k akutním hemodynamickým změnám. Snížená produkce endogenních kortikoidů vyžaduje substituci.

1.4.3 Klinický obraz šoku

Časné stanovení diagnózy šoku ve fázi jeho kompenzace nemusí být vždy jednoduché. Přitom správně a včas stanovená diagnóza šoku je nezbytná pro zahájení agresivní léčby. K časným příznakům ve stadiu kompenzovaného šoku patří tachykardie, tachypnoe, dyspnoe, prodloužený kapilární návrat, alterace vědomí, rozšiřující se hodnota pulse pressure. Pokles krevního tlaku je u dětí až pozdním příznakem. Příznaky se mohou lišit podle etiologie šoku. Při klinickém vyšetření je nutné přesně zhodnotit funkce jednotlivých orgánů a stanovit, zda

jde o jejich dysfunkci (tabulka 1.7). Z laboratorních nálezů je důležité vyšetření krevních plynů, acidobazické rovnováhy a laktátu. Některá vyšetření přispívající k posouzení mikrocirkulace jsou zatím u dětí ve stadiu výzkumu (gastrická tonometrie, NIRS – tkáňová oxymetrie, sublinguální kapnografie).

Tab. 1.7 – Kritéria dysfunkce jednotlivých orgánů

Kardiovaskulární systém	Pokles TK pod 5. percentil věkové normy NEBO potřeba vazoaktivní podpory NEBO dvě z následujících kritérií Laktát > 5 mmol/l Oligurie Čas kapilárního návratu > 5 s Rozdíl teploty jádro/periférie > 3 °C
Respirační systém	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ torrů $\text{PaCO}_2 > 8,6$ kPa nebo o 2,6 kPa nad výchozí hodnotu Potřeba $\text{FiO}_2 > 0,5$ k dosažení $\text{SpO}_2 > 92\%$ Potřeba UPV
Hematologie	Hodnoty trombocytů < $80 \times 10^9/\text{l}$ nebo pokles o 50 % z výchozí hodnoty INR > 2
Ledviny	Kreatinin > dvojnásobek norm. hodnoty NEBO dvojnásobek výchozí hodnoty
Játra	Bilirubin > $60 \mu\text{mol/l}$ ALT > 2krát zvýšení nad normu

1.4.4 Etiologie

Z hlediska etiologie je šok rozdělován do čtyř skupin:

1. Hypovolemický šok
2. Kardiogenní šok
3. Obstruktivní šok
4. Distribuční šok (zahrnuje septický šok, který je kombinací distribučního, hypovolemického a kardiogenního šoku)

1.4.4.1 Hypovolemický šok

Definice

Hypovolemický šok je způsoben ztrátou efektivně cirkulujícího objemu s následnou tkáňovou hypoperfuzí. Hypovolemický šok je nejčastějším typem šoku v dětském věku.

Příčiny

Příčiny hypovolemického šoku jsou uvedeny v tabulce 1.8.

Tab. 1.8 – Příčiny hypovolemického šoku dětském věku

Ztráta krve	Absolutní ztráta krve	1. Zevní krvácení 2. Vnitřní krvácení a) GIT b) krvácení z parenchymatózních orgánů (játra, slezina) c) intrakraniální krvácení d) fraktury e) poranění cév
	Relativní ztráta krve	1. Farmakologické příčiny (vazodilatancia, barbituráty) 2. Poranění míchy 3. Seps 4. Anafylaxe
Ztráta plasmy	Popáleninový úraz	
	Capillary leak syndrom	1. SIRS, seps 2. Anafylaxe
	Protein-losing syndrom	1. Nefrotický syndrom 2. Onemocnění střev
Ztráta tekutin a elektrolytů	Zvracení a průjmy	
	Masivní užití diuretik	
	Endokrinní etiologie	1. Adrenální insuficience 2. Diabetes insipidus 3. Diabetická ketoacidóza

Patogeneze

Hypovolemie způsobuje pokles preloadu vedoucí ke snížení srdečního výdeje. Dochází ke stimulaci periferních a centrálních baroreceptorů s následnou zvýšenou produkcí katecholaminů. Výsledkem je přítomnost tachykardie, zvýšení periferní vaskulární rezistence. Zvýšená SVR pomáhá udržet hodnoty krevního tlaku v počátečních stádiích v normálním rozmezí. Ztráty 10 až 15 % efektivně cirkulujícího objemu mohou být dobře tolerovány, jsou-li větší jak 25 %, vyžadují již intenzivní terapii. Trvajících ztráty nebo neadekvátní substituce tekutin vede k vyčerpání kompenzačních mechanismů. Tepový objem a srdeční výdej klesají. Vysoká SVR způsobuje ischemii a hypoxii jak ve viscerálních orgánech, tak ve svalech a kůži. Rozvíjí se multiorgánová dysfunkce. Důkazem toho je progresse metabolické acidózy, hypotenze, porucha vědomí, oligurie a anurie. Je nutné

zdůraznit, že pokles krevního tlaku znamená překročení kompenzačních mechanismů. Terminální stadium hypovolemického šoku je charakterizováno rozvojem myokardiální dysfunkce vedoucí k ireverzibilním změnám.

Terapie

Terapie vychází ze základní etiologie hypovolemického šoku. Prvořadé je zajištění dostatečné oxygenace a ventilace pomocí UPV. Volba substituované tekutiny závisí na typu ztráty. Ve velké většině je indikováno podání izotonického krystaloidního roztoku rychlostí 20 ml/kg/10 až 15 min. Terapeutickým cílem je dosažení poklesu srdeční frekvence, normalizace krevního tlaku, normalizace pulzového tlaku, zlepšení periferního prokrvení, metabolické acidózy a dosažení diurézy větší než 1 ml/kg/hod. Pokud nedochází po úvodním bolusovém podání tekutin ke zlepšení, je nutné pokračovat v agresivní tekutinové náhradě. Detailní invazivní hemodynamický monitoring je nezbytností. Jsou-li přítomny známky myokardiální dysfunkce, je zahájena léčba příslušnými katecholaminy. Je nutné korigovat poruchy vnitřního prostředí, upravit hodnoty červeného krevního obrazu. V případě koagulopatie zahájit substituci mraženou plasmou. Po dosažení normálních hodnot srdeční frekvence a normalizace diurézy je přívod tekutin redukován. Včas diagnostikovaný a správně léčený hypovolemický šok většinou nevede k rozvoji kapilárního úniku. V opačném případě je nutné pátrat po závažnější etiologii.

1.4.4.2 Kardiogenní šok

Definice

Kardiogenní šok vzniká z důvodu myokardiální dysfunkce, která vede k významnému a rychlému snížení srdečního výdeje. Výsledkem je nedostatečná dodávka kyslíku a nutrientů orgánům a tkáním. Etiologie je v dětském věku velmi pestrá. Příčiny kardiogenního šoku jsou uvedeny v tabulce 1.9.

Patogeneze

Počáteční fáze jsou charakterizované rychlým poklesem srdečního výdeje a krevního tlaku. Obraz je ovlivněn podle toho, zda příčinou šoku je vlastní poškození myokardu, obstrukce způsobující výraznou redukcí žilního návratu, anebo překážka způsobující obstrukci ve výtokové části. Aktivují se kompenzační mechanismy, které se snaží udržet normální perfuzi a krevní tlak v životně důležitých orgánech. Po vyčerpání kompenzačních mechanismů přechází šok v dekompenzované stadium, pro které je charakteristický rozvoj tkáňové hypoperfuze s následnou laktátovou acidózou, vyčerpání energetických buněčných zásob

Tab. 1.9 – Příčiny kardiogenního šoku v dětském věku

Porucha srdečního rytmu		Supraventrikulární tachykardie Komorová tachykardie
Myokarditidy	Virové	Parvovirus B19, enteroviry (Coxsackie), virus chřipky, adenovirus, EB virus, cytomegalovirus
	Bakteriální	Borrelia burgdorferi, Corynebacterium diphtheriae, Streptococcus pneumoniae
Kardiomyopatie	Dilatační	Důsledek proběhlé myokarditidy Geneticky podmíněné dilatační kardiomyopatie
	Hypertrofické	Geneticky podmíněné kardiomyopatie
Systémové choroby pojiva		Systémový lupus erythematosus, juvenilní revmatoidní artritida, vaskulitidy
Hypoxicko-ischemické příčiny		Protrahovaný šok, kraniocerebrální trauma, aplikace velkých dávek katecholaminů,
Neuromuskulární příčiny		Duchanova muskulární dystrofie, myotonická dystrofie, spinální muskulární atrofie
Toxické účinky		Antibiotika Cytostatika
Vrozené srdeční vady		
Trauma		

s poškozením subcelulárních struktur, uvolnění intracelulárních proteáz, které aktivují vazo- a kardiodepresivní kininy. Rozvíjí se dysfunkce adrenergických receptorů, zhoršuje se pohyb vápníku mezi cytolem a sarkoplasmatickým retikulem v kardiomyocytech. Aktivuje se zánětlivá a imunitní reakce, rozvíjí se koagulopatie a zvyšuje se kapilární permeabilita s přesunem tekutin do třetího prostoru. Dochází k rozvoji multiorgánového selhání.

Klinický obraz

Klinický obraz kardiogenního šoku je pestrý a záleží na jeho etiologii. K obecným příznakům patří tachykardie, tachypnoe, dyspnoe, kašel, poruchy periferního prokrvení a hůře hmatná periferní pulzace. Při kongestivním srdečním selhání je přítomna hepatomegalie, rozšířené cévy na krku a otoky na dolních končetinách. V pokročilém stadiu je přítomna hypotenze.

Vyšetření

Kromě základního laboratorního vyšetření, kde výsledky mohou odrážet sníženou dodávku kyslíku do organismu a poruchu mikrocirkulace, je indikováno rtg vyšetření srdce a plic s nálezem kardiomegalie, městnáním v plicním řečišti,

někdy bývá patrná hyperinflace. EKG nález závisí na základní příčině. Zásadním vyšetřením je echokardiografie s posouzením struktury myokardu, funkce chlopní, popřípadě změření tlakových gradientů.

Terapie

Prvním terapeutickým krokem je zajištění dostatečné dodávky kyslíku do organismu a optimalizace ventilace, úprava tělesné teploty a odpovídající analgosedace. V případě přítomnosti poruch srdečního rytmu je zahájena antiarytmická léčba. Další léčebné postupy jsou směřovány k úpravě preloadu, kontraktility a afterloadu. Úprava preloadu by měla vycházet ze základní příčiny onemocnění a měla by být zahájena až po echokardiografickém vyšetření. Při léčbě poruchy kontraktility jsou indikována inotropika. Pro pozitivně inotropní a zároveň vazodilatační účinek jsou vhodnou volbou bipyridiny. Zvýšený afterload je důsledkem působení neurohumorálních kompenzačních mechanismů způsobujících zvýšenou SVR a retenci tekutin. Léčba je proto zaměřena na ovlivnění těchto mechanismů. Při zvýšeném krevním tlaku je indikováno podání ACE inhibitorů. Pozitivní vodní bilance je důvodem k diuretické léčbě. Přetrvává-li vysoká SVR při normální krevním tlaku je zahájena vazodilatační léčba pomocí krátkodobě působících nitrátů. Těžce probíhající kardiogenní šok nereagující na uvedenou léčbu je důvodem k zahájení cirkulační nebo mechanické podpory oběhu.

1.4.4.3 Obstruktivní šok

Definice

Obstruktivní šok je charakterizován sníženým srdečním výdejem při normální funkci myokardu a při normálním intravaskulárním objemu. Příčiny obstruktivního šoku jsou uvedeny v tabulce 1.10.

Patogeneze

Stav je charakterizován rychle klesajícím srdečním výdejem, stoupající srdeční prací a rychle se rozvíjejícím srdečním selháním. Uplatnění kompenzačních mechanismů, jak centrálních, tak periferních, je limitované.

Klinický obraz

Klinické příznaky se liší podle toho, zda je prvotní příčina plicní, pak vedoucím příznakem jsou známky respiračního distresu, nebo kardiální, kde vedoucím příznakem jsou známky oběhového selhání. Správnou diagnózu pomůže stanovit rtg vyšetření hrudníku a echokardiografické vyšetření.

Tab. 1.10 – Příčiny obstruktivního šoku v dětském věku

Kardiální příčiny	VCC	• Koarktace aorty • Interrupce aortálního oblouku
	Akutní srdeční tamponáda	• Poranění myokardu • Fluidoperikrad
Plicní příčiny	Tenzní pneumothorax	• Poranění hrudníku • Barotrauma jako komplikace UPV • Barotrauma jako komplikace zánětlivého onemocnění plic
	Plicní hypertenze	• Perzistující plicní hypertenze • Sekundární plicní hypertenze
Systémová hypertenze		• Těžká hypertenze

Terapie

Léčba vychází ze základní příčiny. Při poruchách oxygenace je zahájena oxygoterapie, při rozvoji globální respirační insuficience je indikována UPV. Pneumothorax vyžaduje účinnou hrudní drenáž. Při známkách srdeční tamponády je indikována drenáž perikardu. V urgentních stavech, které nesnesou odkladu, je volena punkce pod sonografickou kontrolou. Tam, kde to průběh dovolí, je lépe zavést perikardiální drén kardiochirurgickým způsobem.

1.4.4.4 Distribuční šok

Definice

Distribuční šok je způsoben maldistribucí krevního průtoku v tkáních vznikající v důsledku poruchy cévní vazomotoriky. Důsledkem jsou poruchy oxygenace, a to při normálním nebo dokonce i zvýšeném srdečním výdeji.

Anafylaktický šok – generalizovaná vazodilatace je způsobená produkty **degranulace žírných buněk**. Dochází k výraznému nepoměru mezi cirkulujícím objemem a kapacitou cévního řečiště. Dochází k prudkému snížení žilního návratu a následně i srdečního výdeje. Stav je provázen závažnou hypotenzí.

Při **neurogenním šoku** dochází rovněž k výrazné vazodilataci, avšak její příčinou je poškození CNS nebo poranění míchy.

Léčba

Léčba distribučního šoku zahrnuje podání tekutin a v některých případech i vazopresorickou podporu. V případě anafylaktického šoku je indikováno podání adrenalinu.

1.4.4.5 Septický šok

Na vzniku septického šoku se podílí porucha distribuce cirkulujícího objemu, rozvoj hypovolemie a vznikající myokardiální dysfunkce. Jde tedy o kombinaci distribučního, hypovolemického a kardiogenního šoku.

Patogeneze

Přítomnost infekčního agens vede k rozvoji systémové zánětlivé reakce organismu. Je spuštěna kaskáda metabolických, humorálních, hemodynamických, hemokoagulačních a imunologických změn, které vedou k poruše mikrocirkulace.

Dochází ke zvýšené produkci prozánětlivých i protizánětlivých cytokinů a chemokinů, eikosanoidů, aktivátorů některých zánětlivých buněk a trombocytů. Na rozvoji poruchy mikrocirkulace se významnou měrou podílí lokální nadprodukce oxidu dusnatého. Všechny uvedené faktory mají za následek dysfunkční endotel. Vznikající tkáňová hypoperfuze vede k rozvoji laktátové acidózy, postupnému zhoršení až selhání energetického metabolismu buněk. Výsledkem je rozvoj multiorganové dysfunkce.

Klinický obraz

Průběh septického šoku u dětí je odlišný od dospělé populace. V nejnižších věkových kategoriích se asi u 55 až 60 % nemocných manifestuje pod obrazem hypodynamické cirkulace (studený šok). Absolutní nebo relativní ztráta tekutin vede k hypovolemii, k vzestupu SVR, která může po určitou dobu udržet hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí. Je přítomna tachykardie, která však není schopna zajistit dostatečný srdeční výdej. Klesá DO_2 i VO_2 , vzniká laktátová acidóza, objevují se příznaky dysfunkce dalších orgánů.

Asi v 25 % probíhá septický šok u dětí pod obrazem hyperdynamické cirkulace, tedy pod stejným obrazem jako u dospělých (teplý šok). Většinou je tento průběh typický pro starší děti, ale stejným způsobem může probíhat u novorozenců a kojenců. Stav je charakterizován nízkou SVR, normálním nebo zvýšeným srdečním výdejem, hodnoty TK mohou být normální. DO_2 je zpočátku zvýšená, stoupá i VO_2 . S progresí stavu při klesajícím srdečním výdeji klesá DO_2 i VO_2 , rozvíjí se metabolická acidóza. Pro průběh septického šoku u dětí jsou typické poměrně rychlé změny hemodynamického profilu.

Terapie

Pro léčbu septického šoku u dětí jsou stanoveny doporučené postupy uvedené v tabulce 1.11.

Tab. 1.11 – Doporučený postup léčby oběhového selhání při septickém šoku u dětí

Čas (min)	Postup		
0–5	Zhodnocení celkového stavu, stavu vědomí, zajištění oxygenoterapie (HFO), zajištění cévního vstupu		
5–15	Podej bolus 20 ml/kg izotonického krystaloidu (pokud není přítomný srdeční šelest nebo chrůpky na plicích až do celkové dávky 60 ml/kg. Po každé dávce kontroluj periferní perfuzi, poslechový nález na srdci a plicích. Koriguj hypoglykemii, hypokalcemii. Podej ATB.		
15	Jde o tekutiny – refrakterní šok?		
	Podej vazoaktivní podporu. Pokud je nutná analgosedace v rámci intubace nebo zavedení CŽK, je indikováno podání ketaminu.		
60	Vazoaktivní podpora: adrenalin: 0,05–0,3 µg/kg/min (při známkách studeného šoku) (pokud není dostupný adrenalin, podej dopamin 5–9 µg/kg/min) noradrenalin v počáteční dávce 0,05 µg/kg/min (při známkách teplého šoku) (pokud není dostupný noradrenalin, podej dopamin ≥ 10µg/kg/min)		
	Jde o katecholamin – rezistentní šok?		
	Pokud je riziko absolutní adrenální insuficience podej hydrokortison 1–3 mg/kg/dávku 3–4krát denně.		
	Normální TK, studený šok ScvO ₂ < 70 % (Hb > 100 g/l) při podávání adrenalinu	Nízký TK, studený šok ScvO ₂ < 70 % (Hb > 100 g/l) při podávání adrenalinu	Nízký TK, teplý šok ScvO ₂ > 70 % (Hb > 100 g/l) při podávání noradrenalinu
	Podej milrinon. Pokud je přítomna vysoká SVR, špatně perfundovaná periferie a CI je < 3,3 l/min/m ² , zvaž podání vazodilatátorů	Přidej noradrenalin k adrenalinu k dosažení normální diastolického tlaku. Pokud je CI < 3,3 l/min/m ² je variantou podání dobutaminu, popř. levosimendanu nebo milrinonu	Při normovolemii přidej vazopresin nebo terlipressin. Pokud klesne CI < 3,3 l/min/m ² podej adrenalin nebo dobutamin nebo milrinon
	Jde o perzistující katecholamin – rezistentní šok?		
	Je nutné vyloučit perikardiální výpotek, pneumothorax, abdominální kompartment syndrom		
	Jde o refrakterní šok?		
	ECMO		

1.5 Hypertenze

Systolický krevní tlak je určován srdečním výdejem, kapacitou a elasticitou arteriálního řečiště. Diastolický tlak pak zejména celkovou volemí a odporem periferních cév. TK je ovlivněn věkem, pohlavím a výškou. Hodnoty TK mají cirkadiánní rytmus, mění se v závislosti na tělesné zátěži, z psychických příčin a při extrémních změnách teploty.

Prevalence hypertenze v dětském věku se v současné době pohybuje kolem 3,5 %. Podstatně častější je u dětí výskyt sekundární hypertenze. Primární hypertenze je méně častá, avšak její počátky určitě do dětského věku spadají.

První doporučený postup pro screening a léčbu hypertenze u dětí a dospívajících byl publikován v zahraniční literatuře v roce 2004. V České republice bylo podobné doporučení vydané pracovní skupinou dětské kardiologie v roce 2009. V roce 2017 publikovala American Academy of Pediatrics upravený nový doporučený postup (CPG – **Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescent**). V nových doporučeních byl termín prehypertenze zaměněn za termín zvýšený krevní tlak, byly upraveny tabulky hodnot TK, došlo k zjednodušení diagnostických kritérií pro děti starší 13 let a k dalším úpravám. Recentní kritéria pro stanovení hypertenze jsou v tabulce 1.12.

Měření krevního tlaku se provádí u dětí při pravidelných prohlídkách od 3. roku života. U dětí mladších 3 let se TK měří v případě odlišné stranové pulzace, při abnormální pulzu, u vrozených srdečních vad, onemocnění ledvin a při medikaci ovlivňující hodnoty TK. U dětí se upřednostňuje auskultační metoda po 5minutovém fyzickém klidu na pravé horní končetině. Oscilometrické tonometry měří střední arteriální tlak a TK_{syst} i TK_{diast} jsou kalkulovány. Algoritmy výpočtů jsou specifické pro určité výrobce. Oscilometricky naměřené patologické hodnoty je nutné ověřit auskultační metodou.

Tab. 1.12 – Kritéria pro stanovení hypertenze
(podle American Academy of Pediatrics)

	Děti v rozmezí 1–13 let (mmHg)	Děti > 13 let TK (mmHg)
Norm. TK	TK_{syst} a TK_{diast} < 90. percentil	TK_{syst} < 120 a TK_{diast} < 80
Zvýšený TK	TK_{syst} a TK_{diast} ≥ 90. až ≤ 95. percentil	TK_{syst} 120–129 a TK_{diast} < 80
1. stadium hypertenze	TK_{syst} a TK_{diast} ≥ 90. až ≤ 95. percentil +12 nebo 130/80–139/89 (podle toho, který je nižší)	130/80–139/89
2. stadium hypertenze	TK_{syst} a TK_{diast} ≥ 95. percentil + 12 nebo ≥ 140/90 (podle toho, který je nižší)	≥ 140/90

Etiologie

V etiopatogenezi primární hypertenze se uplatňuje polygenní typ dědičnosti a zároveň i zevní faktory jako například obezita, omezená fyzická aktivita, psychologický stres, alimentární příčiny aj. Etiologie sekundární hypertenze je uvedena v tabulce 1.13.

Tab 1.13 – Příčiny sekundární hypertenze u dětí

Ledvinné onemocnění	• Pyelonefritida • Renální parenchymatózní onemocnění • Kongenitální anomálie • Refluxní nefropatie • Akutní glomerulonefritida • Henoch-Schönleinova purpura • Hydronefróza • Hemolyticko-uremický syndrom • Nefrotický syndrom • Hypoplastická ledvina • Polycystická ledvina
Endokrinní onemocnění	• Hyperthyroidismus • Kongenitální adrenální hyperplazie • Cushingův syndrom • Primární hyperaldosteronismus • Diabetes mellitus • Feochromocytom
Neurologické onemocnění	• Nitrolební hypertenze • Guillainův-Barréův syndrom
Vaskulární onemocnění	• Renovaskulární typ hypertenze • Trombóza renální žíly • Koarktace aorty • Vaskulitidy
Farmakologický vliv	• Kortikosteroidy • Sympatomimetika • P. o. kontraceptiva • Anabolické steroidy • Kofein • Nikotin
Ostatní	• Neuroblastom • Otrava těžkými kovy • Neurofibromatóza • Tuberózní skleróza
Psychické vlivy	• Stres • Strach

1.5.1 Akutní těžká hypertenze (hypertenzní krize)

Akutní těžká hypertenze byla dříve označována jako hypertenzní krize s dalším dělením na hypertenzní emergenci se symptomy orgánového poškození v důsledku vysokého TK a hypertenzní urgenci s absencí nebo málo vyjádřenými orgánovými příznaky. Hranice mezi oběma jednotkami byla nepřesná. CPG z roku 2017 doporučuje nově používat termín akutní těžká hypertenze. Je to akutní život ohrožující stav s hodnotami TK, které vedou k rychlému orgánovému poškození. U dospělých pacientů je za těžkou hypertenzi považována hodnota TK 180/120, tedy elevace hodnot o 50 % nad normu. U dětí a dospívajících nejsou hodnoty takto exaktně stanoveny. Podle CPG je hranicí pro těžkou hypertenzi hodnota TK o 30 mmHg vyšší nad 95. percentil hodnot odpovídajících věku. Zároveň je však doporučováno postupovat individuálně v závislosti na základní diagnóze, a nikoliv striktně se řídit číselnou hodnotou.

Etiologie

Etiologie je shodná s etiologií u sekundární hypertenze (tabulka 1.13).

Patofyziologie

Vzhledem k tomu, že jde o sekundární etiologii, jsou počáteční patofyziologické děje ovlivněny základní diagnózou. Následuje pak společná cesta, kdy dochází k aktivaci RAAS, k rozvoji oxidativního stresu a endoteliální dysfunkci s produkcí neoantigenů. Ty ovlivňují aktivaci T-lymfocytů a spuštění zánětlivých kaskádových reakcí s následnou produkcí cytokinů způsobujících vazokonstrikci, retenci sodíku a vody. Vzniká hypertenze s tlakovou natriurézou a tlakovou diurézou s postupnou deplecí tekutiny. V důsledku toho dojde k další stimulaci RAAS a vytváří se bludný kruh s progresivním cytotoxickým efektem na cévní stěnu, poškozením endotelu a popřípadě rozvojem tkáňové ischemie.

Klinický obraz

Klinický obraz je pestrý od lehkých až po život ohrožující příznaky. Přehled ukazuje tabulka 1.14.

Terapie

V léčbě těžké hypertenze u dětí je nutné dodržet následující zásady.

1. Pacient musí být hospitalizován na JIRP.
2. Musí být zajištěn odpovídající cévní žilní vstup a zaveden arteriální katetr pro invazivní měření TK. Léky jsou podávány i. v.

Tab. 1.14 – Příznaky akutní těžké hypertenze u dětí

Systém	Příznaky
CNS	Bolest hlavy, závrať, nauzea, zvracení, porucha vědomí, křeče, obrna hlavových nervů, PRES (posterior reversible encephalopathy syndrom)
Kardiovaskulární příznaky	Srdeční selhání, anginózní bolesti, hypertrofie levé komory
Oční příznaky	Poruchy visu, retinální infarkty, akutní ischemická optická encefalopatie
Renální příznaky	AKI, hematurie a/nebo proteinurie, hyponatremický hypertenzivní syndrom (hyperfiltrace, tlaková diuréza a natriuréza)
Příznaky u novorozenců	Tachypnoe, dyspnoe, známky srdečního selhání, poruchy příjmu potravy

3. Musí být monitorovány vitální funkce, sledován neurologický stav a podrobně sledována vodní bilance.

4. Cílem léčby je v prvních 6 hod snížení hodnot TK na 25 % plánované redukce (**princip čtvrtin**: snížit TK na $\frac{1}{4}$ plánované hodnoty za čtvrt dne). Ve druhé fázi během 24 až 48 hod postupně snižovat TK na 95. percentil vztažený k věku a pohlaví. Například u chlapce 10 let starého s výchozím $TK_{syst.} = 180$ mmHg je plánovaná redukce TK 60 mmHg. V prvních 6 hod by neměl TK klesnout o více jak 15 mmHg. Rychlé snížení TK na nižší hodnoty, než je uvedeno, může mít závažné komplikace ve formě tranzientních nebo dokonce trvalých poruch visu a přechodné renální selhání. Byla popsána i transverzální ischemická myelopatie.

Přehled antihypertenzní léčby je uveden v tabulce 1.15.

1.6 Poruchy srdečního rytmu

Poruchy srdečního rytmu na pediatrických jednotkách intenzivní péče nejsou vzácností. Mohou být hemodynamicky dobře tolerovatelné, ale mohou být příčinou závažných stavů. Úkolem dětského intenzivisty je včasná diagnostika a zahájení léčby u častých a život ohrožujících poruch srdečního rytmu. Samozřejmostí je zajištění validního EKG záznamu pro další léčbu ve spolupráci s dětským kardiologem.

Arytmie jsou podle EKG záznamu děleny na bradykardie, tachykardie a extrasystoly. Zvláštní skupinou jsou geneticky podmíněné arytmie. V následujícím textu je uvedeno jen nejdůležitější dělení.

Tab. 1.15 – Přehled antihypertenziv užívaných v dětském věku dětí

Skupina léků	Lék	Dávka	Nástup účinku	Vedlejší účinky
Přímé vazodilatátory	Nitroprussid sodný	0,5–10 µg/kg/min i. v.	Okamžitý	Methemoglobinemie
	Diazoxid	1–3 mg/kg i. v. každých 5–15 min	Během minut	Riziko hypotenze při vyšších dávkách
	Nitroglycerine*	0,1–2 µg/kg/min i. v.	1–2 min	Methemoglobinemie
alfablokátory	Phentolamine*	0,1–5 mg/kg i. v.	1–2 min	Tachykardie – indikován u feochromocytomu
betablokátory	Esmolol	100–500 µg/kg/min	Během sekund	Kontraindikován u asthma bronchiale, bradykardie
alfa- a betablokátory	Labetalol	0,25–3 mg/kg/hod i. v.	5–10 min	Kontraindikován u asthma bronchiale, bradykardie
Periferní alfablokátory a centrální agonista 5-HT _{1A}	Urapidil	Iniciální dávka 0,5–4 mg/kg/h i. v. Udržovací dávka 0,2–2 mg/kg/hod i. v.	1–5 min	Sedativní účinky, palpitace
Centrální alfa agonista	Clonidine	2–6 µg/kg/dávku i. v.	Během 10 min	Sedativní účinky, suchost v ústech
ACE inhibitory	Enalaprilát	0,005–0,01 mg/kg/dávku i. v.	15 min	Kontraindikován u oboustranné stenózy renálních arterií
Blokátory kalciových kanálů	Nicardipine*	1–3 µg/kg/min i. v.	Během minut	Reflexní tachykardie
	Nifedipine	0,25 mg/kg/dávku sublinguálně nebo p. o.	20–30 min	Nepredikovatelná hypotenze
Kličková diuretika	Furosemide	0,5–5 mg/kg i. v.	Během minut	Hypokalemie

Léky obsahující označenou komponentu* nejsou t. č. v České republice registrované. Kromě nifedipinu jsou uvedené pouze léky, které lze podat i. v.

1.6.1 Bradykardie

Bradykardie je pokles srdeční frekvence pod hodnoty odpovídající danému věku. Bradykardie jsou rozdělovány na dysfunkci sinoatriálního uzlu (SA uzel) a převodní poruchy (poruchy atrioventrikulárního převodu).

1.6.1.1 Dysfunkce sinusového uzlu

Dysfunkce sinusového uzlu vzniká z funkčních důvodů (vagotonie, acidóza, hypotermie, zvýšený intrakraniální tlak, intoxikace), nebo z organických příčin při chirurgických korekcích VCC (Mustardova a Senningova korekce velkých arterií). Závažná dysfunkce SA uzlu může být příčinou synkopy. Na EKG je nález sinusové bradykardie, popřípadě obraz AV blokády II. st.

Terapie

Při dysfunkci SA uzlu, je léčena základní příčina (oxygenoterapie, UPV, korekce acidózy). Bradykardie, které mají za následek závažný pokles srdečního výdeje, vyžadují medikamentózní léčbu atropinem v dávce 0,01 až 0,04 mg/kg/dávku. Při trvající bradykardii s nedostatečnou odpovědí po atropinu je doporučeno podání adrenalinu v dávce 0,05 až 0,5 µg/kg/min, popřípadě isoproterenolu v rozmezí 0,02 až 0,2 µg/kg/min. Zavedení kardiostimulátoru indikuje kardiolog.

1.6.1.2 Atrioventrikulární blokády

Atrioventrikulární blokáda I. stupně je charakterizována prodloužením PR intervalu nad hodnoty odpovídající danému věku. Příčinou mohou být některé VCC, myokarditida a iontový rozvrat.

Pro **atrioventrikulární blokádu II. stupně** je typický nepravidelný výpadek převodu ze síní na komoru. Podle počtu P vln a QRS komplexů je rozdělována **na AV blokádu Wenckebachova typu**, kdy dochází k postupnému prodlužování PR intervalu až k úplné jedné blokádě. Při **AV blokádě II. stupně Mobitzova typu** dochází k výpadku převodu ze síní na komory bez předchozího prodlužování. Tento typ je u dětí poměrně vzácný. Jako pokročilá AV blokáda je označován stav, kdy poměr P vln ke QRS komplexům je více než 2:1.

AV blokáda III. stupně je charakterizovaná úplnou disociací P vln a QRS komplexů. Frekvence komor je úplně nezávislá na frekvenci síní. Výskyt AV blokády III. stupně je popisován u dětí, jejichž matky jsou léčeny pro systémový lupus erythematosus, u dětí s transpozicí velkých cév, při myokarditidách (borelióza) a po chirurgických zákrocích. Léčba spočívá v zavedení kardiostimulace, kterou indikuje kardiolog.

1.6.2 Tachykardie

Tachykardie je proti bradykardii v dětském věku podstatně častějším příznakem. Typicky je důsledkem neklidu, bolestivých vjemů, hypovolemie, horečky atd. Jako tachykardie je považován stav klidového zvýšení srdeční frekvence nad hodnotu odpovídající věku. Z hlediska intenzivní péče je nejdůležitější dělení na tachykardie **se štíhlými komplexy a tachykardie se širokými komplexy**.

1.6.2.1 Tachykardie se štíhlými komplexy

Paroxysmální supraventrikulární tachykardie patří mezi nejčastější tachykardie se štíhlými komplexy v dětském věku. V kojeneckém a batolecím věku bývá často v rámci W-P-W syndromu (**Wolffův-Parkinsonův-Whiteův syndrom**) – syndrom preexcitace, kdy kvůli přidatné síňokomorové spojce vzniká anatomicky definovaný makroreentry mechanismus. U dospívajících je častější příčinou atri-ventrikulární nodální reentry mechanismus. Na EKG je u syndromu preexcitace zkrácený interval PR a je patrná δ vlna na počátku QRS komplexu jako důsledek předčasné aktivace části komorové svaloviny.

Tachykardie je u dětí poměrně dobře tolerována, a proto v začátku záchvatu nemusí být přítomny žádné příznaky. Po určité době trvající tachykardii se objevují příznaky syndromu nízkého srdečního výdeje. Při klinickém vyšetření je zjištěna srdeční frekvence dosahující hodnot až 230 až 250/min.

Léčba

Jako první je v léčbě použití **vagových manévrů**, při kterých dojde k blokování atri-ventrikulárního převodu. V nejnižších věkových kategoriích je doporučeno ponoření obličejové části hlavy pod hladinu ledové vody (**diving reflex**). U spolupracujících nemocných bývá účinný Valsalvův pokus. Při neúspěchu vagových reflexů je indikováno podání adenosinu v rychlé bolusové injekci v dávce 0,1 až 0,3 mg/kg/dávku. Adenosin blokuje AV převod a může způsobit i krátkodobou zástavu SA automacie. Podání adenosinu může u W-P-W vyvolat fibrilaci komor. Při recidivách záchvatu paroxysmální tachykardie jsou podávána další antiarytmika (propafenon, ajmalin, amiodaron). Tuto léčbu vede většinou již kardiolog.

1.6.2.2 Tachykardie se širokými komplexy QRS

Komorová tachykardie je definovaná jako tři a více po sobě jdoucích extrasystol ve frekvenci vyšší než 120/min. Komorové extrasystoly, které mohou být monomorfní nebo polymorfní, izolované nebo vázané bigeminicky nebo trige-

minicky, jsou u dětí se zdravým srdcem většinou benigní a nevyžadují léčbu. Komorové tachykardie se objevují u vrozených srdečních vad, dilatačních i hypertrofických kardiomyopatií, u srdečních tumorů a při myokarditidách. Komorové tachydysrhythmie jsou rozdělovány na pravidelné a nepravidelné.

Pravidelné tachykardie se širokými komplexy mohou vznikat přímo v komorách nebo při supraventrikulární tachykardii nebo flutteru provázeném raménkovou blokádou. Diagnóza bývá obtížná a je většinou stanovena kardiologem.

Nepravidelné tachykardie se širokými komplexy jsou monomorfní v důsledku aberantně převedeného flutteru nebo fibrilace síní. Polymorfní nepravidelné tachykardie se širokými komplexy mají různý mechanismus. Příkladem je fibrilace síní ve spojitosti s W-P-W syndromem. Při syndromu vrozeného dlouhého QT intervalu tachykardie probíhá pod obrazem typu torsades de pointes (střídání polarity QRS komplexů).

Fibrilace komor není u dětí častá. Léčebně je nezbytná okamžitá defibrilace výbojem 2 až 4 J/kg.

Terapie

Léčba benigních ES není nutná. V případě nálezu komorové tachykardie při hemodynamické nestabilitě je lékem první volby synchronizovaná kardioverze výbojem 1 až 2 J/kg. Pokud to situace dovolí, je vhodné zajistit kvalitní 12svodové EKG pro pozdější arytmiologickou analýzu. Z farmakologických postupů je doporučeno podání amiodaronu v dávce 5 mg/kg v infuzi po dobu 20 až 60 min.

1.6.3 Geneticky podmíněné poruchy srdečního rytmu

Jde o skupinu chorob, ke kterým patří **katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie (CPVT)** a syndrom **Brugadových**.

Podstatou CPVT je mutace genu pro RYR2 receptor nebo genu pro calsequestrin 2, které způsobují po sympatické stimulaci únik kalcia ze sarkoplasmatického retikula. Hromadění cytosolového kalcia je odpovědné za spuštění polymorfní komorové tachykardie. Záchvat tachykardie je většinou spuštěn fyzickou námahou nebo silným emotivním zážitkem. V léčbě se používají betablokátory, při výskytu komorové tachykardie je indikovaná synchronizovaná kardioverze. V indikovaných případech je doporučena implantace defibrilátoru.

Syndrom Brugadových je onemocnění vznikající mutací genu pro srdeční sodíkový kanál. Komorové arytmie jsou hlavní a náhlou příčinou smrti u mladých mužů. Léčba je podobná jako u předchozí nemoci. Při komorové tachykardii synchronizovaná kardioverze, popřípadě implantace defibrilátoru.

1.7 Extrakorporální membránová oxygenace

Extrakorporální membránová oxygenace (ECMO) patří mezi krátkodobé podpory ventilace a cirkulace. Je užívána od 70. let minulého století a v současné době je evidováno v mezinárodním registru **ELSO** (Extracorporeal Life Support Organisation) více jak 130 000 léčených pacientů. Největší skupinu tvoří novorozenci, dospělí pacienti a následují děti. Přežití ve skupině novorozenců se pohybuje kolem 73 %, v dětské populaci kolem 59 % a u dospělých je to 60 %. Je nutné zdůraznit, že predikovaná mortalita v době zahájení ECMO je téměř 100 %. Přežití závisí na příčině vedoucí ke kardiovaskulární insuficienci, na přítomnosti případné komorbidity nebo na komplikacích přicházejících během léčby. ECMO má v současné době nezastupitelné místo v léčbě nezvládnutelného respiračního a oběhového selhání.

Veno-venózní ECMO (V-V ECMO) je indikováno v případech závažné respirační insuficience, která není provázena těžkým oběhovým selháním. U dětí do hmotnosti 20 kg je volen jednocestný přístup. Double lumen katetr je zaváděn chirurgickým způsobem nejčastěji do v. jugularis interna. Katetr musí být zaveden tak, aby návratové otvory kanyly byly směřovány proti trikuspidálnímu ústí. Krev je derivována venózním ramenem do okruhu, kde je v oxygenátoru okysličená a zároveň je zde eliminován oxid uhličitý. Okysličená krev se vrací zpět arteriálním portem do pravé síně. Pravé komoře, resp. plicím je nabízena vysoce okysličená krev, která může snižovat zvýšenou plicní vaskulární rezistenci, zlepšuje dysfunkci pravé komory a dobrá oxygenace vede ke zlepšení metabolických podmínek. U větších dětí a dospělých je volen dvojcestný přístup, kdy je kanylována v. jugularis interna a v. femoralis.

Veno-arteriální ECMO (V-A ECMO) se provádí v případě oběhového a/nebo oběhového a respiračního selhání. U dětí je zaveden venózní katetr do pravé síně cestou v. jugularis interna l. dx. Krev je stejným způsobem, jak je uvedeno výše, derivována do okruhu a okysličená se vrací cestou kanylované a. carotis communis l. dx. do aortálního oblouku. U starších dětí je kanylována a. femoralis. Při tomto způsobu je nutné zajistit distální perfuzi dolní končetiny. Nejde o kompletní kardiopulmonální bypass, protože krev z pravého srdce není kompletně drénována. Jak z uvedeného vyplývá, je V-A ECMO podstatně více invazivní a přináší i více komplikací.

Součástí okruhu

Okruh je tvořen ECMO kanylymi o průřezu 12 až 20 F (podle velikosti nemocného) a soustavou biokompatibilních hadic. V současné době se používají více centrifugální pumpy, jsou však pracoviště využívající i rolerové typy pump.

V oxygenátoru dochází k okysličení krve a zároveň průtok plynu determinuje eliminaci oxidu uhličitého. Do okruhu je zařazován ohřívač udržující požadovanou teplotu krve. Je možné přímé monitorování některých parametrů acidobazické rovnováhy, iontogramu a krevních plynů.

Antikoagulace

Pacienti připojení na mimotělní podporu vyžadují antikoagulační léčbu. Podává se nefrakcionovaný heparin v bolusové dávce 80 až 100 j/kg podané těsně před kanylací s následným kontinuálním podáváním v rozmezí většinou 15 až 30 j/kg/hod. Účinnost antikoagulační léčby je kontrolována pomocí globálních testů ACT (activated clotting time) s cílem 180 až 200 s, nebo APTT v rozmezí 65 až 90 s. Uvedených monitoring je nedostačující především u novorozenců. Vyšetření je vhodné doplnit ještě o tromboelastometrické metody.

Indikace k ECMO

V novorozeneckém věku jsou stanovena poměrně přesná indikační kritéria. U dětí je zahájení ECMO indikováno v případě závažného respiračního nebo oběhového selhání, které není možné zvládnout správně vedenou ventilační a oběhovou podporou. Spektrum stavů léčitelných uvedenou metodou se rozšiřuje. V současné době jsou zařazováni nejen nemocní s akutně vzniklým respiračním a oběhovým selháním, ale i chronicky nemocní, u nichž došlo k akutním komplikacím jejich chronické nemoci.

Nastavení ventilace při ECMO

Při V-V ECMO se většinou podaří po připojení snížit některé parametry umělé plicní ventilace a omezit riziko rozvoje chronického plicního poškození. V-A ECMO umožňuje významně snížit ventilační režim na tzv. resting mode s malou tlakovou podporou a nízkým FiO_2 . Průtok krve v okruhu ovlivňuje do značné míry i hemodynamické parametry.

Odvykání od ECMO

Při V-V ECMO je nejprve snižován ventilační režim na přijatelné hodnoty. Následuje snižování FiO_2 a průtok plynů na ECMO. Pokud jsou udržovány hodnoty krevních plynů v požadovaném rozmezí, je možné snížit průtok krve okruhem a posléze pacienta odpojit. Při V-A ECMO je snižována rychlost průtoku krve okruhem a zároveň se snižuje i FiO_2 . Pokud zvládá srdce i plice postupný přechod na normální podmínky, je možné nemocného odpojit. V obou případech je nutné

po zrušení ECMO zároveň nemocného i dekanylovat pro hrozící tromboembolickou příhodu.

ECMO je v současné době uznáváno jako velmi účinná metoda v léčbě závažného respiračního a oběhového selhání jak u dětí, tak i u dospělých.

1.8 Základní monitorování kardiiovaskulárního systému v dětské intenzivní medicíně

Monitorování znamená opakované nebo kontinuální sledování životně důležitých funkcí organismu. Hlavním cílem je včasná detekce jejich abnormalit. Při neinvazivním monitorování není porušena integrita kožního krytu, naopak při invazivním monitorování integrita kožního krytu porušena je. Se závažností onemocnění stoupá počet invazivních monitorovacích metod a zároveň stoupá i riziko nozokomiální nákazy či jiných komplikací.

1.8.1 Monitorování EKG křivky

Monitorování EKG křivky patří mezi základní monitorované parametry. V pediatrii se nejčastěji používá **třísvodový EKG** záznam se svodem, kde je nejlépe diagnostikovatelná vlna P – **II. svod**. Monitorování EKG je důležité především pro detekci poruch srdečního rytmu. Při monitorování EKG křivky je zároveň monitorována i srdeční frekvence.

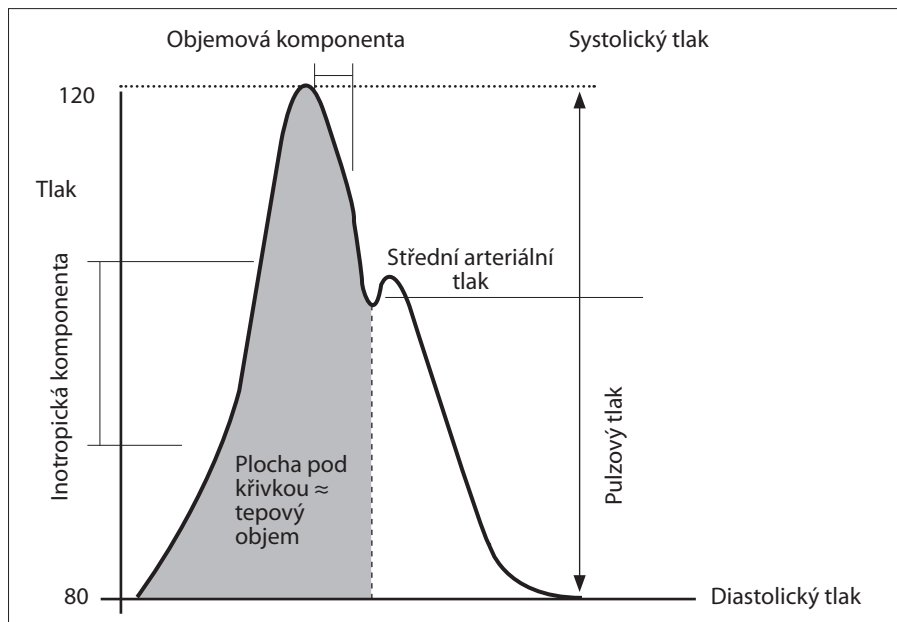
1.8.2 Monitorování arteriálního krevního tlaku

Neinvazivní měření krevního tlaku využívá několika principů, z nichž nejrozšířenější je sphygmomanometrický. Přístroje monitorují střední arteriální tlak, systolický a diastolický TK jsou kalkulovány. Neinvazivní měření krevního tlaku nelze používat u šokových stavů, neboť výsledky měření s velkou pravděpodobností neodpovídají realitě.

Invazivní měření krevního tlaku je absolutní indikací u kriticky nemocných dětí. Invazivní měření vyžaduje kanylaci arteriálního řečiště (a. radialis, ale také a. brachialis, a. femoralis, u novorozenců a. umbilicalis). Výhodou je kontinuální sledování hodnot krevního tlaku a jejich okamžitých výkyvů. Mezi **možné komplikace** patří ischemie v povodí kanylované arterie, trombóza arterie a krvácení. Rizika jsou při správném ošetřování malá.

Krevní tlak je přenášen přes sloupec tekutiny v arteriální lince do převodníku. V převodníku je přeměněn v elektrický signál, který je přenášen do vlastního monitoru. Pro kvalitní analýzu přenášeného tlakového signálu z cévního řečiště na membránu tlakového převodníku je nutné správné tlumení monitorovacího systé-

mu (použití spojovacích hadiček s nízkou poddajností), pro numerickou hodnotu odečítaného tlaku potom správné nulování proti atmosférickému tlaku na úrovni průsečíku 4. žebra se střední axilární čarou. Celá arteriální linka musí být kontinuálně proplachována izotonickým krystaloidním roztokem. Arteriálním katetrem nesmí být podávány léky. Vzestupná část arteriální křivky (**inotropická komponenta**) odráží stav kontraktility levé komory (strmost křivky) a tepového objemu (velikost amplitudy). Objemová komponenta je výrazem vypuzování krve z levé komory. Je ovlivněna kontraktilitou, tepovým objemem a periferní rezistencí. Diastolický zářez na křivce určuje zahájení diastoly (obr. 1.6). Při měření je hodnocen systolický, diastolický a střední arteriální tlak. Z pohledu intenzivní medicíny má největší význam hodnota středního arteriálního tlaku. Střední arteriální tlak je vyjádřen matematicky plochou pod arteriální křivkou. Zjednodušeně ho lze definovat jako hodnotu $MAP = 1/3 TK_{syst.} + 2/3 TK_{diast.}$. Hodnota středního arteriálního tlaku je téměř stejná ve všech částech arteriálního řečiště. Optimální hodnoty MAP u dětí jsou stálým předmětem diskuzí. Podle některých doporučení by se hodnota MAP měla pohybovat kolem $55 + 1,5 \text{krát věk}$, podle jiných by neměla klesnout pod 50. percentil odpovídajících hodnot pro daný věk a pohlaví.



Obr. 1.6 – Arteriální tlaková křivka

1.8.3 Monitorování centrálního žilního tlaku

Centrální žilní tlak (CVP), který slouží k posouzení preloadu, je měřen prostřednictvím centrálního žilního katetru zavedeného do oblasti horní duté žíly. V současné době existuje však řada publikací v dospělé i dětské intenzivní péči prokazující jeho špatnou prediktivní hodnotu. Pro správné posouzení hodnot CVP je nutné znát všechny důležité ovlivňující parametry. Jedním z nich je správná poloha katetru a nulová poloha měřící komůrky. Vzhledem k rozpětí hodnot centrálního žilního tlaku i malé odchylky polohy mohou zásadní měrou ovlivnit naměřené výsledky. K dalším vlivům ovlivňující výsledky měření CVP patří přetlaková umělá plicní ventilace. Zejména vysoké hodnoty středního tlaku v dýchacích cestách mají vliv na žilní návrat a na CVP. V neposlední řadě patří k faktorům majícím vliv na CVP zvýšená hodnota intraabdominálního tlaku. V současné době se při monitorování preloadu dává spíše přednost dynamickým parametrům (variace tepového objemu nebo variace pulzového tlaku).

1.8.4 Monitorování srdečního výdeje

I v pediatrické intenzivní péči je snaha rozšířit monitorovací škálu hemodynamiky o objemové parametry. Je dávána přednost neinvazivním metodám.

Neinvazivní monitorování srdečního výdeje (CO – cardiac output) se provádí echokardiograficky. Klasický způsob vychází ze stanovení objemů levé komory v M-zobrazení, nebo ve 2D zobrazení nejčastěji podle Simpsonova pravidla. Vyšetření však může být zatíženo potenciálně velkou chybou. Proto je dávána přednost dopplerovskému způsobu stanovení výdeje. Nejčastěji se stanovuje ve výtokové části levé komory (LVOT). Z apikální projekce je pomocí pulzní dopplerovské techniky stanoven integrál rychlosti proudění krve v aortě (VTI – velocity time integral) a jeho násobek s plochou průřezu výtokového traktu aorty dává tepový objem (SV – stroke volum). CO je součinem SV a srdeční frekvence. Úskalím při tomto měření je přesné stanovení průměru výtokové části. Nepřesná hodnota vstupuje do rovnice výpočtu jako druhá mocnina a hodnota CO pak může být výrazně odlišná od reality. Opakování vyšetření v krátkém časovém úseku zvyšuje validitu výsledku. Echokardiografické stanovení CO nelze pochopitelně použít jako kontinuální monitorovací metodu.

Invazivní měření srdečního výdeje pomocí plicnicového katetru je zlatým standardem, avšak v dětském věku se používá sporadicky pro velkou invazivitu. Všeobecně je od této metody ústup.

1.8.5 Miniinvasivní metody monitorování hemodynamiky

Principem je analýza kontury pulzu (pulse contour). Některé přístroje využívají základní dvouelementový model kalkulující s poddajností tepen a periferní rezistencí. V současné době používají při výpočtu kromě uvedeného ještě analýzu diastolické části tlakové křivky, systémovou vaskulární rezistenci a poddajnost systému. K tomu je však potřeba provést transpulmonální termodiluci, ke které je nezbytný termistorový katetr zaváděný do velké arterie a zároveň i centrální žilní katetr. Uvedený systém umožňuje získání většího množství monitorovaných volumetrických parametrů, avšak za cenu větší invazivity, která je u dětských pacientů zejména v nižším věku obtížně proveditelná. Příkladem je monitor **PiCCO**, který přináší na jedné straně velké množství monitorovaných parametrů, na druhou stranu je považován za nejvíce invazivní způsob monitorování ve skupině miniinvasivních technik.

Monitor **LIDCO** pracuje na principu analýzy pulzní síly (pulse power). Křivka změny tlaku v čase je převedena na křivku změn objemu v čase. Po kalibraci, která je prováděna pomocí lithiové diluce, je velikost tepového objemu převedena na reálné číslo a z něj jsou kalkulovány další parametry (CO, SVI, CI, SVRI, PPV, SVV). Ke kalibraci je možné použít i echokardiograficky zjištěný tepový objem. Výhodou tohoto systému je možnost použití běžné arteriální kanyly, a to tento systém značně zvyhodňuje v pediatrické intenzivní péči. Nelze ho však použít u významných zkratových srdečních vad, významných chlopenních regurgitací a při mimotělní podpoře.

Systém **Vigileo/FloTrac** je založen na značně odlišném principu matematicko-statistické analýzy pro kalkulaci tepového objemu, kdy jsou měřeny oscilace hodnot arteriálního tlaku kolem MAP. Systém nevyžaduje kalibraci, je ale připojen na speciální proplachový set. Přístroj vypočítává dynamické parametry. Uvedený systém je limitován horní hranicí srdeční frekvence, která je cca 110/min. Při vyšších frekvencích vzhledem k principu měření není schopen data analyzovat. Proto není vhodný pro děti v nižších věkových kategoriích.

1.8.6 Funkční monitorace hemodynamiky

Kardiovaskulární selhání u dětí je prováděno změnou cirkulujícího objemu, změnou kontraktility myokardu a změnou systémové a/nebo plicní vaskulární rezistence. Pro posouzení predikce odpovědi na tekutinovou výzvu jsou užívány dynamické parametry, tedy přetlakovou ventilací indukované variace tepového objemu (**SVV – stroke volume variation**) a variace pulzových tlakových změn (**PPS – pulse pressure variation** a **SPV – systolic pressure variation**).

Všechny tyto parametry jsou založeny na principu interakce plic a venózního návratu. Při řízeném inspiriu stoupá afterload pravé komory a v důsledku komprese plicních kapilár se zvyšuje preload levé komory. Při zvyšujícím se pleurálním tlaku klesá afterload levé komory a dochází k nárůstu tepového objemu. Při expiriu klesá preload levé komory a zároveň stoupá její afterload s výsledným poklesem tepového objemu. Hodnota variace jednotlivých parametrů je poměr rozdílu maximální (expirační) a minimální (inspirační) hodnoty proti průměrné.

$$SVV = \frac{SVV_{max} - SVV_{min}}{\frac{SVV_{max} + SVV_{min}}{2}}$$

Zásadním přínosem dynamických parametrů je možnost posouzení aktuální hodnoty preloadu na Frank-Starlingově křivce. Za fyziologických podmínek pracuje srdce v oblasti horní části Frank-Starlingovy křivky před přechodem do plató. Bude-li se pohybovat preload nemocného na strmé části křivky, budou hodnoty SVV vyšší. Bude-li hodnota preloadu v optimální části Frank-Starlingovy křivky, budou hodnoty SVV nižší. Monitorování dynamických parametrů má poměrně velkou senzitivitu i specifitu, avšak musí být dodrženy určité podmínky, při nichž jsou parametry monitorovány. Pacient musí být řízeně ventilován, a to daným dechovým objemem, který je u dospělých pacientů 8 ml/kg. U dětí není tato hodnota přesně stanovena. Další podmínkou je pravidelný srdeční rytmus a neporušená integrita hrudníku. Obecně lze říct, že při $SVV > 12\%$ lze očekávat pozitivní odpověď oběhového systému na podané tekutiny, naopak při hodnotách $SVV < 8\%$ nebude podání tekutin indikováno.

1.8.7 Monitorování saturace ve smíšené žilní krvi

Saturace ve smíšené žilní krvi (SvO_2) je důležitá veličina, která je přímo závislá na CO, hodnotě Hb, SaO_2 a nepřímo závislá na VO_2 . Za normálních podmínek dosahuje hodnot 75 %, což ukazuje na 25% extrakci kyslíku periferními tkáněmi. Zvýšení VO_2 nebo snížení obsahu kyslíku v arteriální krvi je kompenzováno zvýšeným CO nebo zvýšenou extrakcí kyslíku. Pokud jsou hodnoty oxygenace a Hb konstantní, může parametr SvO_2 nepřímo ukazovat na velikost CO. Pokud klesne SvO_2 pod 50 %, přechází organismus na anaerobní metabolismus.

Kontinuální měření SvO_2 je u dětí méně obvyklé pro nutnost použití poměrně silného katetru. Při odběru krve z katetru umístěného ve vstupu do pravé síně ($ScvO_2$) je nutné počítat s hodnotou nižší o 2 až 3 % pro příměs krve z horní poloviny těla, kde je vyšší O_2ER .

1.8.8 Měření regionální saturace hemoglobinu

Měření regionální saturace hemoglobinu (NIRS – near-infrared spectroscopy) je metoda, která umožňuje sledování regionální tkáňové oxygenace (rSO_2) ve venózní části cévního řečiště na podkladě odlišné absorpce světla různých vlnových délek (730 a 810 nm) v hloubce 2,5 až 3 cm pod kůží. Hodnoty rSO_2 jsou citlivým indikátorem perfuze a metabolického stavu tkáně. V neonatologické a pediatrické intenzivní péči je využíván především při monitorování rSO_2 mozku, střeva a ledvin. Normální hodnoty rSO_2 CNS se pohybují podobně jako u SvO_2 kolem 75 %. Hodnoty pod 50 % jsou spjaté s rozvojem hypoxicko-ischemického postižení CNS. V ledvinách je rSO_2 větší ve srovnání s CNS o 15 % vzhledem k tomu, že jde o orgán s vysokým průtokem a nízkou O_2ER . Pokles renálního rSO_2 je indikátorem přechodu organismu na anaerobní metabolismus.

Některé důležité parametry oběhového systému jsou uvedeny v tabulce 1.16.

Tab. 1.16 – Některé hemodynamické parametry u dětí

Parametr	Výpočet	Rozmezí	Jednotky
Srdeční index	$CI = CO / \text{povrch těla}$	3,5–5,5	$l/\text{min}/m^2$
Tepový index	$SI = CI / \text{srdeční frekvence}$	30–60	ml/m^2
Dodávka kyslíku (DO_2)	$DO_2 = CI \times CaO_2$	620 ± 50	$ml/\text{min}/m^2$
Spotřeba kyslíku	$VO_2 = (CO \times CaO_2) - (CO \times CvO_2)$	120–200	$ml/\text{min}/m^2$
Obsah kyslíku v arteriální krvi	$CaO_2 = (Hb \times 1,34 \times SaO_2) + (0,03 \times PaO_2)$	180–200	ml/l krve (při Hb 140 g/l a $PaO_2 = 13$ kPa)
Index systémové vaskulární rezistence	$SVRI = 79,9 \times (MAP - CVP) / CI$	800–1 600	$\text{dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5/m^2$
Index plicní vaskulární rezistence	$PVRI = SI \times MAP \times (MPAP - PAOP) / CI$	80–240	$\text{dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5/m^2$
Index tepové práce levé komory	$LVS WI = SI \times MAP \times 0,0136$	50–62 (dospělí)	$g \cdot m/m^2$
Index tepové práce pravé komory	$RVS WI = SI \times MAP \times 0,0136$	5,1–6,9 (dospělí)	$g \cdot m/m^2$
Saturace ve smíšené žilní krvi		65–75 %	
Poměr extrakce kyslíku	$O_2ER = (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2$	0,24–0,28	

CI – srdeční index; CO – srdeční výdej; SI – tepový index (stroke index); SVRI – index systémové vaskulární rezistence; MAP – střední arteriální tlak; CVP – centrální žilní tlak; PVRI – index plicní vaskulární rezistence; PAOP – tlak v zaklíněni; MAPAP – střední arteriální tlak v plicním řečišti; LVS WI – index tepové práce levé komory; RVS WI – index tepové práce pravé komory; O_2ER – poměr extrakce kyslíku; CaO_2 – obsah kyslíku v arteriální krvi; CvO_2 – obsah kyslíku v žilní krvi; DO_2 – dodávka kyslíku; VO_2 – spotřeba kyslíku.

Seznam použitých zkratk

A – průsvit

ADH – antidiuretický hormon

ANP – atriální natriuretický peptid

ASD – defekt síňového septa (atrium septum defect)

ATP – adenosintrifosfát

AT-I – angiotenzin I

AT II – angiotenzin II

BNP – brain natriuretic peptid

CaO₂ – obsah kyslíku v arteriální krvi

CICR – kalcie indukované uvolnění vápníku

CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie

CI – srdeční index

CO – srdeční výdej (cardiac output)

CoA – koarktace aorty

CVP – žilní tlak (central venous pressure)

CvO₂ – obsah kyslíku v žilní krvi

CK MB-mass – myokardiální izoenzym kreatinkinázy

DO₂ – dodávka kyslíku

DKMP – dilatační kardiomyopatie

Ea – arteriální elastance

ECMO – extrakorporální membránová oxygenace

EDV – end-diastolický objem

ESV – end-systolický objem

Ees – end-systolická elastance levé komory

ELSO – Extracorporeal Life Support Organisation

ESPVR – end-systolický poměr tlak – objem (end-systolic P-V relationship)

EDPVR – end-diastolický poměr tlak – objem (end-diastolic P-V relationship)

FS – frakční zkrácení

FSV – functional single ventricle

Hb – hemoglobin

HKMP – hypertrofická kardiomyopatie

I – proud

IL-1 – interleukin 1

LK – levá komora

LVEF – ejekční frakce levé komory

LVOTO – left ventricle outflow tract obstruction

LVSWI – index tepové práce levé komory
KMP – kardiomyopatie
KP – kreatinfosfát
MAP – střední arteriální tlak (mean arterial pressure)
MAPAP – střední arteriální tlak v plicním řečišti
MRI – magnetic resonance imaging
MVO2 – spotřeba kyslíku myokardem
NT-proBNP – hormonálně neaktivní fragment prohormonu proBNP
NCX – Na-Ca výměník
O2ER – extrakce kyslíku
P – tlak
PAOP – tlak v zaklínění
PCR – polymerázová řetězová reakce
PE – potenciální energie
Pes – end-systolický tlak
PGE – prostaglandin E
PPS – variace tlakových změn
P-V – tlak-objem
PVRI – index plicní vaskulární rezistence
Q – průtok
R – odpor
RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronový systém
RKMP – restriktivní kardiomyopatie
RyR – ryanodinové receptory
RVSWI – index tepové práce pravé komory
SI – tepový index (stroke index)
SVR – systémová vaskulární rezistence
SV – tepový objem (stroke volume)
SvO2 – saturace ve smíšené žilní krvi
SW – variace tepového objemu (stroke volum variations)
SVRI – index systémové vaskulární rezistence
SW – tepová práce (stroke work)
TCPC – totální anomální návrat plicních žil (total cavopulmonary connection)
TGA – transpozice velkých cév (transposition of the great artery)
TNFalfa – tumor nekrotizující faktor alfa
U – napětí
v – rychlost

V-A ECMO – veno-arteriální ECMO
VCC – vrozené srdeční vady (vitium cordis congenitum)
VO2 – spotřeba kyslíku
VP – vazopresin
V-V ECMO – veno-venózní ECMO

Literatura

1. NICHOLS, D. G., SCHAFFNER, D. H. *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016. ISBN 978-1-4511-7662-9.
2. ŠTEJFA, M. et al. *Kardiologie*. 3. přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2007. ISBN 978-80-247-1385-4.
3. ŠEVČÍK, P. et al. *Intenzivní medicína*. Praha: Galén, 2014. 1195 s. ISBN 978-80-7492-066-0.
4. CHALOUPECKÝ, V., et al. *Dětská kardiologie*. Praha: Galén 2006. ISBN 80-7262-406-5.
5. ZÁVADA, J. *Syndrom multiorgánové dysfunkce*. Praha: Grada Publishing, 2001. 254 s. ISBN 80-7169-781-8.
6. GARCÍA, M., I. M., SANTOS, A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Annals of Translational Medicine*. 2020, Jun.; 8(12): 795. ISSN 2305-5874. DOI: 10.21037/atm.2020.04.10.
7. DAVIS, A. L. et al. American College of Critical Care Medicine. Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 2017, Jun.; 45(6): 1061-1093. ISSN 1530-0293. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002425.
8. BROGAN, T. V. et al. *Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book*. 5th Edition. ELSO, 2017. ISBN 978-0-9656756-5-9.
9. SEEMAN, T., HAMDANI, G., MITSNEFES, M. Hypertensive crisis in children and adolescents. *Pediatric Nephrology*. 2019, Dec.; 34(12): 2523-2537. ISSN 1432-198X. DOI: 10.1007/s00467-018-4092-2.
10. LURBE, E. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension*. 2016, Oct.; 34(10): 1887-920. ISSN 1473-5598. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001039.
11. CANTERIN-ANTONINI, F. The Ventricular-Arterial Coupling: From Basic Pathophysiology to Clinical Application in the Echocardiography Laboratory. *Journal of Cardiovascular Echography*. 2013, Oct.-Dec.; 23(4): 91-95. ISSN 2211-4122. DOI: 10.4103/2211-4122.127408.

2 | DÝCHACÍ SYSTÉM

doc. MUDr. Michal Fedora, Ph.D.

MUDr. Jiří Žurek, Ph.D.

2.1 Fyziologické a patofyziologické poznámky, odlišnosti vlastností respiračního systému u dětí

K rozvoji respiračního selhání u dětí dochází tehdy, kdy dýchací systém není schopen zajistit metabolické potřeby organismu. Pokud není zajištěna dostatečná hladina kyslíku v krvi, rozvíjí se hypoxemie, anebo není dítě schopno adekvátně ventilovat a je přítomna hyperkapnie a hypoxemie.

Hypoxemie je definována jako snížená hladina kyslíku v krvi a mohou ji způsobit následující příčiny: nepoměr mezi ventilací a perfuzí plic, nitroplicní zkrat, hypoventilace, porušená difuze krevních plynů přes alveolokapilární membránu a nízká koncentrace kyslíku ve vdechované směsi. Hypoxemii musíme odlišovat od hypoxie, což je snížená hladina kyslíku ve tkáních. Oba stavy mají úzkou souvislost a mohou, ale nemusí se vyskytovat současně.

Poměr mezi ventilací a perfuzí alveolů je hlavní determinantou výměny krevních plynů v plicích. Pokud není tento poměr porušen a dobře ventilované alveoly jsou také dobře perfundovány, je krev dokonale nasycena kyslíkem a je eliminován oxid uhličitý.

U zdravých normálních plic ovlivňuje poměr ventilace/perfuze gravitace. U stojící osoby jsou horní části plic lépe ventilovány než perfundovány, opačná situace je na basích plic a celkový poměr mezi ventilací a perfuzí je roven 1. Při sníženém poměru ventilace/perfuze vzniká hypoxemie, která reaguje na podání kyslíku, a zvyšuje se minutová ventilace, což má za důsledek normální nebo sníženou hladinu CO_2 v krvi. V extrémním případě, kdy se poměr ventilace/perfuze rovná 0, neprobíhá výměna krevních plynů, protože perfundované alveoly nejsou ventilovány – tento stav nazýváme nitroplicní zkrat. U zdravých lidí je nitroplicní zkrat do 10 %, pokud však dosáhne nad 30 %, nereaguje vzniklá hypoxemie na podání kyslíku, protože krev nepřichází do kontaktu s vysokým obsahem kyslíku v dobře ventilovaných, ale špatně prokrvených alveolech a PaO_2 klesá úměrně velikosti nitroplicního zkratu. Naopak PaCO_2 zůstává

zásluhou zvýšené minutové ventilace nezměněn až do hodnoty nitroplicního zkratu asi 50 %. Obranným reflexem proti narůstání nitroplicního zkratu je hypoxická plicní vazokonstrikce: alveolární hypoxie vede k vazokonstrikci příslušných plicních arterií. Obrácená situace, kdy je poměr ventilace/perfuze větší než 1, znamená, že alveoly jsou dobře ventilovány, ale nedostatečně perfundovány. Tento stav je nazýván ventilací alveolárního mrtvého prostoru, který společně s anatomickým mrtvým prostorem (objem vzduchu v dýchacích cestách, který se nepodílí na výměně krevních plynů) tvoří fyziologický mrtvý prostor. Za normálních okolností představuje asi 30 % minutové ventilace a jeho zvýšení může být způsobeno snížením plicní perfuze při hypotenzi, plicní embolií nebo přepětím alveolů při nesprávně vedené umělé plicní ventilaci. Výsledkem je hypoxemie a hyperkapnie.

Z těchto patofyziologických úvah vychází hodnocení a dělení respiračního selhání. Typ I je výsledkem nepoměru mezi ventilací a perfuzí, nacházíme arteriální hypoxemii a normokapnii nebo hypokapnii. Respirační selhání II. typu je důsledkem nedostatečné alveolární ventilace vzhledem k potřebám organismu a výsledkem je arteriální hyperkapnie a hypoxemie.

Výskyt respiračního selhání u dětí je vyšší než u dospělých. Důvodem jsou odlišné fyziologické a anatomické poměry a jejich změny ve vývoji a růstu dítěte ve srovnání s dospělým. Hlavními odlišnostmi mezi dětmi a dospělými jsou tyto:

1. Novorozenci a kojenci dýchají až do 2. až 6. měsíce života převážně nosem, protože epiglottis je příliš blízko nazofaryngu. Jakákoliv překážka (zahlenění) může proto vést k respirační tísní.
2. Kojenci a batolata mají žebra postavena horizontálně než dospělí, což může omezovat pohyb hrudní stěny a vede k menšímu vdechovanému objemu.
3. Chrupavky žeber jsou u dětí pružnější, takže hrudní stěna je poddajnější a při dechové tísní může snížit dechový objem. Nízká poddajnost hrudní stěny u dětí klade malý odpor deflačním silám plic, což snižuje funkční reziduální kapacitu.
4. Mezižeberní svaly nejsou plně vyvinuty, vyvíjejí se postupně až do školního věku. Výsledkem je rychlá únava svalových vláken při zvýšeném dechovém úsilí.
5. Hlava je u dětí relativně větší v poměru k tělu než u dospělých, což může způsobit nebo zhoršit částečnou obstrukci dýchacích cest u dítěte ležícího na zádech.
6. U kojenců je jazyk velký vzhledem k velikosti orofaryngu.

7. Epiglottis je relativně větší u dětí než u dospělých, což společně s výše uvedeným hrtanem může činit laryngoskopii obtížnou.
8. Adenoidní a tonzilární lymfatická tkáň často promínuje do lumina dýchacích cest a může způsobovat jejich obstrukci.
9. Vrozené vady (rozštěp patra, Pierre Robinův syndrom) nebo získané abnormality (subglotická stenóza) mohou být příčinou inspirační dušnosti.
10. Hrtan je u dětí uložen na úrovni 3. až 4. krčního obrátel, u dospělých je to 6. až 7. krční obratel.
11. Dýchací cesty jsou úzké, což je jeden z hlavních rozdílů mezi dospělými a dětmi do 8 let věku, takže i drobný zánět nebo obstrukce může vyvolat závažnou dechovou tíseň.
12. Kojenci a malé děti mají úzký subglotický prostor, proto i nepatrný subglotický otok vede k významnému zúžení dýchacích cest, tím ke zvýšení průtočného odporu a zvýšené dechové práci.
13. Distální dýchací cesty jsou úzké, v průběhu růstu se rozšiřují a jejich obstrukce vzniká snadněji než u dospělých.
14. Počet alveolů je u dětí menší než u dospělých a rychle narůstá od cca 20 milionů při narození až do 300 milionů v 8 letech věku.
15. Povrch alveolu je u dítěte menší než u dospělých a během dětství roste od 150 až 180 μm do 250 300 μm .
16. Poškození alveolů při chronickém plicním postižení nebo bronchopulmonální dysplazii původně nezralých novorozenců snižuje poddajnost plic.
17. Dechové centrum kojenců je nezralé, může způsobit nepravidelné dýchání a zvyšuje riziko apnoe.

2.2 Definice, diagnostika a dělení respiračního selhání v dětském věku

2.2.1 Definice respiračního selhání

Respirační selhání je tradičně definováno hodnotami krevních plynů: hyperkapnií ($\text{PaCO}_2 > 6,7 \text{ kPa}$) a hypoxemií ($\text{PaO}_2 < 7,9 \text{ kPa}$) nebo saturací arteriální krve kyslíkem $< 90 \%$. Zvýšená hodnota bikarbonátu ukazuje na metabolickou kompenzaci chronické hyperkapnie a nepatří do obrazu akutního respiračního selhání.

2.2.2 Etiologie respiračního selhání

Nejčastější příčiny pediatrického respiračního selhání rozdělené podle anatomických oblastí ukazuje tabulka 2.1.

Tab. 2.1 – Nejčastější příčiny pediatrického respiračního selhání

Vrozené mimoplicní příčiny	Získané mimoplicní příčiny	Dolní cesty dýchací a plicé
Subglotická stenóza Subglotická cysta Laryngomalacie Tracheomalacie Kraniofaciální deformity	Infekce (retrofaryngeální absces, laryngitis, bronchitis) Trauma (aspirace cizího tělesa, popálení dýchacích cest)	ARDS Astma Aspirace Bronchiolitis Bronchomalacie Kontuze plic Tonutí Pneumonie Plicní edém Plicní embolie Sepse
Nervosvalové příčiny		CNS příčiny
Diafragmatická hernie Kyfaskolióza Duchennova svalová dystrofie Guillainův-Barréův syndrom Spinální svalová atrofie Myasthenia gravis Poranění míchy		Infekce Spánková apnoe Kraniocerebrální trauma Předávkování léky

2.2.3 Diagnostika respiračního selhání

2.2.3.1 Fyzikální vyšetření

Děti s respiračním selháním mohou zaujímat úlevovou polohu vsedě, která umožňuje lepší zapojení pomocných dýchacích svalů a usnadňuje pohyb bránice. Hodnotíme celkový vzhled dítěte, pacient může být letargický, ale také dráždivý nebo anxiózní, protože není schopen volně a dostatečně dýchat a hypoxemie a/nebo hyperkapnie agitovanost zvyrazňuje. Všimáme si periferní nebo centrální cyanózy, počtu dechů, zapojení pomocných dýchacích svalů (suprasternálních a mezižebních retrakcí), nazálního souhybu, gruntingu (zvuk při výdechu proti zavřené glottis, cílem je zvýšit funkční reziduální kapacitu a tím plicní objem a zabránit kolapsu alveolů – závažný nález), stridoru při nádechu. Poslechově hodnotíme symetrii nálezu, pískoty při výdechu, chrůpky a oslabené dýchání. Jako důsledek zvýšených hladin katecholaminů v krvi bývá přítomna tachykardie a hypertenze, bradykardie je varovnou známkou hrozícího nebo nastupujícího selhání oběhu. Periferní vazokonstrikce může být projevem respirační acidózy a/nebo hypoxie.

2.2.3.2 Laboratorní vyšetření

Pro stanovení diagnózy je nezbytné vyšetření acidobazické rovnováhy a krevních plynů a vhodné je základní biochemické a hematologické vyšetření (elektrolyty v séru, krevní obraz). Užitečným parametrem je alveolo-arteriální difference kyslíku ($AaDO_2$), což je rozdíl mezi parciálním tlakem kyslíku v alveolu (PAO_2) a arterii a ukazuje efektivitu výměny krevních plynů v plicích. $PAO_2 = FiO_2 (P_b - P_{H_2O}) - (PaCO_2/RQ)$, kde FiO_2 je frakce kyslíku ve vdechovaném vzduchu, P_b je barometrický tlak, P_{H_2O} je parciální tlak vodních par ve zvlhčeném vzduchu a RQ je respirační kvocient (poměr mezi objemem vydechovaného CO_2 a objemem spotřebovaného O_2 ; za normálních okolností produkuje organismus asi 200 ml CO_2 /min a spotřebuje cca 250 ml O_2 /min, proto normální $RQ = 0,8$). Normální hodnota $AaDO_2$ u dětí je 5 až 10 kPa. Dalším obecně používaným parametrem pro hodnocení výměny krevních plynů je poměr PaO_2 a frakce kyslíku ve vdechované směsi (PaO_2/FiO_2), hodnota pod 200 mmHg koreluje s nitroplicním zkratem nad 20 %. U ventilovaných pacientů se často používá oxygenační index (OI), který bere v úvahu střední tlak v dýchacích cestách (Paw) při umělé plicní ventilaci ($OI = PaO_2 \times FiO_2/Paw$). Všechny uvedené parametry odrážejí závažnost respiračního selhání.

2.2.3.3 Zobrazovací vyšetření

Prostý snímek srdce a plic zůstává nepostradatelným pro základní vyšetření respiračního selhání, pomůže rozlišit fokální nebo difúzní plicní proces (pneumonie, plicní edém, syndrom akutní respirační tísně), hyperinflaci plic (astma), pleurální výpotek, kardiomegalii atd. Normální nálezy na rtg srdce a plic a přetrvávající hypoxemie zakládá podezření na cyanotickou vrozenou srdeční vadu, plicní hypertenzi a nevylučuje plicní embolii. CT plic nebo hrudníku je vhodné tam, kde potřebujeme přesnější obraz k vyloučení vaskulární, pleurální, intersticiální léze nebo příčiny vycházející z dýchacích cest.

2.2.3.4 Další vyšetření plic

Cenné informace mohou poskytnout další dvě vyšetření: poměr ventilace mrtvého prostoru k dechovému objemu (V_d/V_t) a stanovení nitroplicního zkratu (Q_s/Q_t). V_d/V_t je určen rozdílem mezi $PaCO_2$ a parciálním tlakem CO_2 ve vdechovaném vzduchu ($PeCO_2$), u zdravého jedince je parciální tlak CO_2 v kapilární krvi a alveolu v rovnováze; tedy $PeCO_2$ je téměř rovno $PaCO_2$. Při zvýšení ventilace mrtvého prostoru $PeCO_2$ klesá a je nižší než $PaCO_2$. $V_d/V_t = (PaCO_2 - PeCO_2)/PaCO_2$, normální hodnota je 0,30. Q_s/O_t je poměr zkratované krve (která se ne-

podílí na výměně krevních plynů) k srdečnímu výdeji, je odvozen od obsahu kyslíku v arteriální krvi (CaO_2), ve smíšené žilní krvi (CvO_2) a v krvi plicních kapilár (CcO_2) při dýchání 100% kyslíku. Qs/Qt je rovno $(\text{CcO}_2 - \text{CaO}_2)/(\text{CcO}_2 - \text{CvO}_2)$, normální hodnota Qs/Qt je pod 10 %.

2.3 Oxygenoterapie

Oxygenoterapii rozumíme aplikaci kyslíku v koncentraci vyšší, než je v okolním vzduchu s cílem léčit nebo předcházet hypoxii. Podáním kyslíku také zvyšujeme parciální tlak kyslíku v alveolech a tím snižujeme dechovou práci.

Oxygenoterapie je velmi rozšířenou terapeutickou metodou, ale překvapivě často není jejím farmakologickým a fyziologickým principům věnována dostatečná pozornost. Koncentrace podávaného kyslíku je individuální podle potřeb pacienta, ovšem neadekvátně vysoké koncentrace mohou mít závažné nežádoucí účinky, zvlášť u novorozenců – poškození epitelu dýchacích cest a alveolů (bronchopulmonální dysplazie), sítnice a křeče. Kyslík je lék, a proto musí být správně dokumentováno každé jeho podání.

Základním cílem oxygenoterapie je zajistit adekvátní oxygenaci tkání. Dosažení tohoto cíle však není tak jednoduché, jak by se na první pohled mohlo zdát, protože není zcela jasné, co adekvátní oxygenace znamená. Často je definována jako rovnováha mezi dodávkou kyslíku tkáním a jeho spotřebou. Dva hlavní faktory, které rozhodují o dodávce kyslíku, jsou transportní kapacita krve pro kyslík a perfuze tkání. Může nastat situace, kdy má pacient dostatečnou transportní kapacitu, ale nízký srdeční výdej (nebo obráceně) a není schopen zajistit adekvátní dodávku kyslíku.

K tomu, abychom správně poznali, že pacient potřebuje kyslík, můžeme použít několik fyzikálních vyšetření a laboratorních parametrů. Zřejmě nejčastěji používaný je snížený parciální tlak kyslíku – hypoxemie, tedy $\text{PaO}_2 < 7,9 \text{ kPa}$. Nicméně PaO_2 dostatečně nevypovídá o dodávce kyslíku, protože dodávka kyslíku je závislá na koncentraci hemoglobinu, saturaci hemoglobinu kyslíkem, schopnosti hemoglobinu uvolnit kyslík v tkáních a srdečním výdeji. Dodávka kyslíku je vyjádřena vzorcem $\text{DO}_2 = \text{CO} [(\text{Hb} \times \text{SaO}_2 \times 1,34) + (\text{PaO}_2 \times 0,0031)]$, kde DO_2 je dodávka kyslíku, CO je srdeční výdej, Hb je koncentrace hemoglobinu, SaO_2 je procento hemoglobinu nasyceného kyslíkem, číslo 1,34 znamená kapacitu hemoglobinu pro přenos kyslíku a číslo 0,0031 koeficient rozpustnosti kyslíku v krvi. Z uvedeného vyplývá, že PaO_2 představuje jen malou část DO_2 . U pacienta, který je anemický nebo hypovolemický, má abnormální hemoglobin se zvýšenou afinitou pro kyslík nebo má nízký CO , může být DO_2 nedostateč-

ná i při normální hodnotě PaO_2 . Dalšími patofyziologickými mechanismy, které mohou hrát roli při hypoxemii, jsou onemocnění plic, hypoventilace, nesprávný poměr ventilace/perfuze v plicích, nitroplicní zkrat nebo snížená transportní kapacita hemoglobinu pro kyslík. Klinicky se všechny tyto stavy mohou projevit cyanózou, tachykardií, zapojením pomocných dýchacích svalů, gruntingem, poruchou vědomí.

2.3.1 Indikace oxygenoterapie

Obecně vzato je podání kyslíku indikováno v situaci, kdy je snížená koncentrace kyslíku v krvi. Nejčastěji důsledkem hypoxemie je rozvoj hypoxie – nedostatku kyslíku v tkáních, která vede k vazodilataci, plicní vazokonstrikci, metabolické acidóze a nekróze tkání. Cílem podání kyslíku je tedy odstranit hypoxemii, která vede ke tkáňové hypoxii.

Indikace podání kyslíku:

- zástava dechu a/nebo oběhu,
- hypoxemie (saturace krve kyslíkem pod 92 %),
- akutní a/nebo chronická hypoxemie ($\text{PaO}_2 < 8,6 \text{ kPa}$),
- příznaky šoku,
- nízký srdeční výdej s metabolickou acidózou ($\text{HCO}_3 < 18 \text{ mmol/l}$),
- chronické respirační selhání typu II (s hypoxií a hyperkapnií).

Kyslík je podáván i v dalších indikacích, u kterých chybějí jasné údaje o jeho prospěšnosti: dyspnoe bez hypoxemie, pacienti po operaci a pacienti s pneumothoraxem.

2.3.2 Typy oxygenoterapie

Vysoká koncentrace kyslíku – koncentrace do 60 % může snížit riziko hypoventilace a retence oxidu uhličitého, ovšem může způsobit poškození dýchacích cest a vést k dechové tísní absorpčními atelektázami.

Nízká koncentrace kyslíku spočívá v podání takového množství kyslíku, které koriguje hypoxemii a neovlivňuje hladinu oxidu uhličitého a ev. respirační acidózu.

Dlouhodobá oxygenoterapie znamená podávání kyslíku pacientům s chronickou hypoxemií, přičemž požadavky na kyslík se u různých pacientů mohou lišit – od 24 hodinového podání po aplikaci ve spánku. Chronickou hypoxemií jsou ohroženi pacienti s chronickým plicním postižením, vrozenou srdeční vadou s plicní hypertenzí, plicní hypertenzí při onemocnění plic, intersticiálním posti-

žením plic, cystickou fibrózou nebo bronchiektáziemi jiného původu a obstrukční spánkovou apnoí.

2.3.3 Způsoby podání kyslíku

Při úvaze, jaký způsob aplikace kyslíku použijeme, musíme posoudit klinický stav dítěte, jeho věk a cíl oxygenoterapie. Zvlhčený kyslík je možné podávat obličejovou maskou nebo kyslíkovým stanem, záleží na spolupráci dítěte. Kyslík je vhodné zvlhčovat v těch případech, kdy potřebujeme podávat kyslík ve vyšších koncentracích po delší dobu anebo u dětí s chronickým respiračním onemocněním.

Obličejová maska je jednoduchým a účinným způsobem podání kyslíku, nicméně ne vždy ji děti tolerují. Může být použita v naléhavých situacích, je vhodná pro krátkodobou nebo intermitentní aplikaci, obličejovou maskou můžeme podávat vysoké koncentrace kyslíku, při průtoku směsi pod 4 l/min hrozí riziko retence CO_2 .

Kyslíkový stan je vhodný u pacientů, kteří vyžadují FiO_2 do 50 %, průtok plynů 15 až 30 l/min zajistí vyplachování vydechovaného CO_2 a nedochází k jeho zpětnému vdechování.

Asi nejčastěji používaným způsobem podání kyslíku jsou nosní brýle, jsou vhodné i při dlouhodobé aplikaci, protože umožňují dítěti mluvit a jíst. Koncentraci podávaného kyslíku většinou nemůžeme kontrolovat, kyslík nemusí být zvlhčený a průtok by měl být do 2 l/min.

Stále častějším se v pediatrii stává podání kyslíku nosem vysokým průtokem (HFNC – high-flow nasal cannula). Vyžaduje speciální nosní katetr, zajišťuje stabilní hodnotu FiO_2 , vymývá mrtvý prostor dýchacích cest, což vede k poklesu CO_2 a snížení dechové práce. Zároveň tvoří pozitivní tlak v dýchacích cestách, jakýsi ekvivalent PEEP, který může zlepšit oxygenaci. U novorozenců je průtok směsi při HFNC 2 až 8 l/min, u dětí 4 až 70 l/min. HFNC je vhodná u respiračního selhání s hyperkapnií a mírného až středně těžkého respiračního selhání s hypoxemií, proto se její použití rychle rozšiřuje. Zároveň je dobře tolerována a možnost podání vysokého FiO_2 a inspiračního průtoku výrazněji zlepšuje oxygenaci i ventilaci, oproti předchozím metodám. Zdá se, že by mohla snížit potřebu umělé plicní ventilace u respiračního selhání, zvláště u onemocnění se zvýšeným průtočným odporem v dýchacích cestách, jako je například bronchiolitis.

Posledním způsobem je aplikace kyslíku okruhem ventilátoru při umělé plicní ventilaci a nesporné výhody tohoto podání kyslíku jsou vyváženy nevýhodami, které jsou s umělou plicní ventilací spojeny.

2.3.4 Monitorace při oxygenoterapii

Časté hodnocení stavu dítěte je nezbytnou podmínkou oxygenoterapie. Zahrnje hodnocení počtu dechů, zapojení pomocných dýchacích svalů, přítomnost stridoru a alárního souhybu, barvy kůže (cyanóza), kapilárního návratu a stavu vědomí. Standardem monitorace je kontinuální měření pulzní oxymetrie.

2.3.5 Umělá plicní ventilace

Intubace a následná umělá plicní ventilace (UPV) je častá a život zachraňující metoda, jejímž cílem je zachovat adekvátní výměnu krevních plynů a minimalizovat komplikace. Konvenční UPV rozumíme ventilaci pozitivním tlakem, který zajistí, aby směs plynů určitého objemu dosáhla alveolů. Základní principy UPV se během posledních desetiletí příliš nezměnily, naopak velkého pokroku dosáhla medicína v pochopení patofyziologie důsledků a změn v organismu, které jsou s UPV spojeny.

2.3.5.1 Konvenční umělá plicní ventilace

Ventilační režimy se dělí podle způsobu, kterým se přepíná inspirium na expirium. Jsou tedy pojmenovány podle parametru, který ukončí nádech pozitivním tlakem. Tímto parametrem je:

- nastavený (definovaný) objem při objemově cyklované ventilaci,
- tlak při tlakově cyklované ventilaci,
- čas při časově cyklované ventilaci.

Objemově cyklovaná ventilace

V průběhu inspiria je dodán pacientovi nastavený dechový objem. Při tomto způsobu ventilace je dodržen konstantní inspirační průtok plynů, proto je vrcholový tlak během inspiria vyšší než tlak, který je potřebný k distenzi plic (tlak v plató). Tlaky v dýchacích cestách se mohou měnit v závislosti na poddajnosti plic (tlak v plató) a rezistenci dýchacích cest (vrcholový inspirační tlak), protože dechový objem je konstantní. Zvýšení tlaků v dýchacích cestách při snížené poddajnosti respiračního systému je hlavní nevýhodou tohoto ventilačního režimu.

Při zhoršujících se mechanických vlastnostech respiračního systému se tlaky v dýchacích cestách zvyšují a mohou být příčinou barotraumatů, proto je nutná jejich pečlivá monitorace a nastavení limitů. Výhodou objemově cyklované ventilace je stálá minutová ventilace.

Tlakově cyklovaná ventilace

V okamžiku, kdy je v průběhu inspiria dosažen nastavený vrcholový tlak v dýchacích cestách, inspirium je ukončeno a následuje pasivní výdech. Dechový objem je závislý na poddajnosti plic a hrudní stěny. Výhodami tohoto ventilačního režimu jsou decelerační inspirační průtok, který vede k homogennější distribuci dechového objemu v plicích, a nižší riziko barotraumatu a volutraumatu. Nevýhodou je nutnost monitorovat minutovou ventilaci, protože dechové objemy nejsou konstantní a mění se v závislosti na mechanických vlastnostech plic a hrudní stěny.

Tab. 2.2 – Výhody a nevýhody tlakově a objemově řízené ventilace

	Výhody	Nevýhody
Tlakově řízená ventilace	Limitovaný vrcholový tlak v alveolech	Variabilní dechový objem
	Průtok vyhovuje potřebám pacienta	Variabilní PaCO_2
	Dobrá synchronizace pacient – přístroj	
Objemově řízená ventilace	Konstantní dechový objem	Variabilní vrcholový tlak v alveolech
	Konstantní PaCO_2	Horší synchronizace pacient – přístroj
	Snadno zachytitelné změny tlaků v dýchacích cestách	

Řízená ventilace

Přístroj nahrazuje dechovou práci pacienta a zajišťuje adekvátní minutovou ventilaci. V každém dechovém cyklu dodává pacientovi dechový objem pod určitým tlakem podle toho, který parametr je nastaven a tím je také ventilace cyklována. Většina moderních ventilačních režimů je i při řízené ventilaci schopna synchronizace s pacientem.

Podpůrná ventilace

Při podpůrném ventilačním režimu poskytuje přístroj pacientovi inspirační podporu. Přístroj zaznamená začátek inspiria vyvolaný pacientem a podpoří jeho dechovou práci nastaveným tlakem nebo objemem. Tento režim vyžaduje zachovanou spontánní ventilaci pacienta.

Synchronizovaná intermitentní podpůrná ventilace (SIMV) je režim podpůrné ventilace, při kterém přístroj dodává nastavené dechové objemy (cyklované objemem nebo tlakem) v koordinaci s pacientovým dechovým úsilím, přičemž umožňuje spontánní dechovou aktivitu pacienta v intervalech mezi nastavenými dechy.

Tlaková podpora je režimem podpůrné ventilace vhodným pro pacienta s dostatečnou spontánní dechovou aktivitou ke snížení jeho dechové práce. Na přístroji ji nastaven tlak, kterým je podpořen každý pacientův nádech.

Moderní ventilační režimy kombinují výhody objemově i tlakově řízené ventilace a zároveň se snaží odstranit jejich nevýhody. Patří mezi ně tlakově regulovaná objemově řízená ventilace (PRVC – pressure-regulated volume-control), která podléhá dvojí kontrole – tlaku i objemu. Nastavujeme dechový objem a přístroj jej dodá s nejnižším možným tlakem v dýchacích cestách. Ventilace má charakter tlakově řízené ventilace, ale zároveň je zaručena požadovaná minutová ventilace. Při každém dechu přístroj automaticky stanoví inspirační tlak podle poddajnosti plic a rezistence dýchacích cest a porovnává dosažený dechový objem s nastaveným. Pokud je nižší než nastavený, při dalším dechu zvýší přístroj inspirační tlak; při vyšším dechovém objemu než nastaveném přístroj inspirační tlak sníží.

Jiným způsobem pracuje PAV – proportional assist ventilation. Jde o ventilační režim, který je založen na synchronizaci pacienta s přístrojem, výrazně snižuje dechovou práci a může být použit jenom při zachované spontánní aktivitě pacienta. Nenastavujeme dechový objem ani tlaky v dýchacích cestách, přístroj kontinuálně monitoruje poddajnost respiračního systému a průtočný odpor dýchacích cest a podporuje pacientův dech tlakem podle velikosti pacientova dechového objemu a průtoku směsi – nastavena je úroveň podpory (například na 80 %). Tato úroveň podpory se mění v závislosti na pacientově dechové práci a mechanických vlastnostech respiračního systému; pokud se dechová práce pacienta zvyšuje, automaticky se zvýší úroveň podpory a vice versa.

Tab. 2.3 – Charakteristiky základních typů ventilačních režimů

Režim ventilace		Ventilace limitovaná	Trigger		Cyklování	Typ ventilace		
			Přístroj	Pacient		Řízená	Podpůrná	Spontánní
Řízená ventilace		Objem	Ano	Ne	Objem	Ano	Ne	Ne
		Tlak	Ano	Ne	Čas	Ano	Ne	Ne
Podpůrná ventilace	SIMV	Objem	Ano	Ano	Objem	Ano	Ano	Ano
		Tlak	Ano	Ano	Čas	Ano	Ano	Ano
	APRV	Tlak	Ano	Ano	Čas	Ano	Ne	Ano
	BIPAP	Tlak	Ano	Ano	Čas	Ano	Ne	Ano
	PS	Tlak	Ne	Ano	Průtok, tlak, čas	Ne	Ano	Ne

Ventilace na dvou úrovních tlaku (bifazická) je dalším moderním a protektivním ventilačním režimem. Na přístroji jsou nastaveny 2 hodnoty tlaku, které jsou obě časově cyklované a pacient může spontánně dýchat na obou hladinách tlaku. Pokud trvají oba tlaky stejně dlouhou dobu, mluvíme o BIPAP (biphasic positive airway pressure), pokud je horní hladina tlaku delší než dolní, nazýváme režim APRV (airway pressure release ventilation). Oba ventilační režimy jsou velmi vhodné pro udržení dostatečného plicního objemu, nevýhodou je měnící se dechový objem podle mechanických vlastností respiračního systému, tedy variabilní minutová ventilace a možnost hyperkapnie.

2.3.5.2 Indikace k UPV

Rozhodnutí zahájit UPV je ovlivněno mnoha faktory. Zásadní je uvědomit si, že samotná UPV žádné onemocnění nevyléčí, UPV není léčebnou metodou. UPV je indikována u pacientů, jejichž spontánní ventilace není dostatečná, a u těch, kde je potřebná dostatečná výměna krevních plynů, aby nedošlo k dysfunkci/selhání jiných orgánů.

Základními indikacemi k UPV je nutnost zajištění dýchacích cest a respirační selhání. UPV je indikována u hypoxemického i hyperkapnického respiračního selhání, hodnoty krevních plynů, které indikují UPV, jsou následující: $\text{PaO}_2 < 7,3$ a $\text{PaCO}_2 > 6,6$ při $\text{pH} < 7,32$.

Klinická kritéria pro napojení pacienta na UPV jsou tato:

- apnoe nebo bradypnoe,
- dechová tíseň s poruchou vědomí,
- zvýšená dechová práce,
- nutnost kontroly minutové ventilace (kraniocerebrální trauma),
- závažné oběhové selhání,
- únava dýchacích svalů (například u neuromuskulárních onemocnění),
- porucha vědomí s $\text{GCS} < 8$.

Pro UPV neexistuje žádná absolutní kontraindikace.

2.3.5.3 Nastavení ventilátoru v závislosti na typu plicního poškození

Při jakémkoliv plicním onemocnění, stejně jako při ventilaci nepoškozených plic, musíme mít vždy na mysli, abychom umělou plicní ventilací ještě více plíce nepoškozovali. Standardním přístupem je proto protektivní ventilace plic s malými dechovými objemy, permissivní hyperkapnií a omezením tlaků v dýchacích cestách, která se snaží zabránit plicnímu poškození způsobenému ventilátorem

(VALI – ventilator-associated lung injury). Nevýhodou tohoto přístupu bývá mírná hyperkapnie, kterou je doporučeno tolerovat – pokud není kontraindikována – do hodnoty pH 7,25. Následujícím krokem ke zvýšení minutové ventilace, a tedy snížení hyperkapnie, je zvýšení počtu dechů, nikoliv zvyšování dechového objemu.

Základním nastavením ventilátoru bývá nejčastěji „assist-control mode“, při kterém pacient spouští (triggruje) vdech, což mu umožňuje ovlivňovat počet dechů a tím se zvyšuje komfort pacienta. Přístroj zachytí pokles tlaku nebo objemu v dýchacím okruhu při začátku nádechu pacienta a „dodá“ vdech podle předem nastaveného objemu nebo tlaku. Pokud pacient nezahájí inspirium, přístroj ventiluje pacienta nastaveným počtem dechů za minutu.

Dechový objem je vhodné nastavit na 6 až 8 ml/kg ideální tělesné hmotnosti, u pacientů s obstruktivním onemocněním plic a vysokým průtočným odporem v dýchacích cestách může být i mírně nižší, abychom předešli air-trappingu, overinflaci plic a vzniku auto PEEP. Podobně u pacientů s ARDS je vhodné podle potřeby použít menších dechových objemů.

Pozitivní tlak na konci výdechu (PEEP) zvyšuje alveolární objem a tlak. Otvírá kolabované a/nebo nestabilní alveoly, zvětšuje plochu pro výměnu krevních plynů, zlepšuje poměr ventilace – perfuze, snižuje nitroplicní zkrat a zvyšuje poddajnost plic. Všechny tyto vlivy se projeví zlepšením oxygenace a umožní udržet uspokojivé PaO_2 při bezpečném FiO_2 . Nastavení vhodného PEEP je závislé na mnoha faktorech a není jednoduché. Různí autoři doporučují různé postupy, relativně snadné se zdá být použití nejnižšího PEEP k dosažení adekvátní oxygenace při nízkém FiO_2 . Další možností je nastavení PEEP podle křivky tlak – objem, 1 až 2 cm nad dolním inflekčním bodem. PEEP ovlivňuje všechny tlaky v dýchacích cestách, je proto vhodné věnovat pozornost vrcholovému tlaku (tlaku v plató u objemově řízené ventilace) a jejich rozdílu, který je nazýván driving pressure. Bezpečná zóna pro driving pressure je 10 až 12 cmH_2O . Vrcholový tlak v dýchacích cestách by neměl přesáhnout 30 až 35 cmH_2O .

2.3.5.4 Monitorování v průběhu UPV

Standardní a nezbytná monitorace během UPV zahrnuje akci srdeční, krevní tlak a pulzní oxymetrii, vyšetření acidobazické rovnováhy a krevních plynů závisí na klinickém stavu pacienta, základním onemocnění, indikaci umělé plicní ventilace a dalších faktorech. Často a pravidelně musíme kontrolovat tlaky v dýchacích cestách a dechové objemy, doporučeno je monitorování parciálního tlaku CO_2 ve vydechované směsi. Vzhledem k tomu, že jen zcela výjimečně nejsou děti na UPV

analgosedovány, musí být součástí péče pečlivá kontrola stavu vědomí, souladu (synchronie) pacienta s ventilátorem, množství a charakter odsávaného materiálu z dýchacích cest atd.

2.3.5.5 Komplikace umělé plicní ventilace

Komplikace mohou nastat v kterékoliv fázi léčby umělou plicní ventilací a mohou být život ohrožující. V literatuře je akceptován termín ventilator-induced lung injury (VILI – poškození plic spojené s ventilátorem), které bývá často důsledkem nesprávně vedené UPV a kam patří barotrauma, volutrauma, atelektrema a biotrauma.

Plicní komplikace

Barotrauma je tradičně považováno za plicní komplikaci UPV. Jde o rupturu alveolu, která je způsobena vysokým tlakem (vrcholový tlak nebo tlak v plató $> 35 \text{ cmH}_2\text{O}$) a velkým dechovým objemem ($> 10 \text{ ml/kg}$) a patří sem intersticiální emfyzém, pneumomediastinum, pneumoperitoneum a pneumothorax.

Volutraumatem rozumíme přepětí alveolů, obvykle zdravých nepoškozených. CT vyšetření plic pacientů s ARDS ukázaly nehomogennost plicního postižení, při kterém vedle sebe existují okrsky konsolidovaných alveolů a části normálně vzdušných plic. Při UPV má pozitivní tlak v dýchacích cestách tendenci se šířit cestou nejmenšího odporu, tedy nejnižší rezistence (průtočného odporu) dýchacích cest, je proto distribuován do normálně vzdušných alveolů a může snadno způsobit jejich přepětí.

Je nutné si uvědomit, že odlišit barotrauma od volutraumatu je obtížné, protože vysoké tlaky v dýchacích cestách jsou obvykle spojeny se zvětšením objemu alveolů. Experimentální práce s vysokými tlaky v dýchacích cestách neprokázaly přímé poškození alveolů zvýšeným tlakem tam, kde nebyl současně zvýšen dechový objem. Přepětí (overdistense) alveolů – volutrauma – je doprovázeno zvýšenou vaskulární permeabilitou, která společně s dysfunkcí alveolárních buněk způsobenou vysokými tlaky v dýchacích cestách vede k poškození plicní tkáně. Současná dysfunkce surfaktantu vede k atelektázám, které jsou důvodem dalšího zvýšení tlaků i objemů v dýchacích cestách, aby byly zachovány dostatečné plicní objemy.

Dalším typem plicního poškození při UPV je atelektrema neboli střížné síly (shear forces), které je způsobeno opakovaným otevíráním a zavíráním (částečně) zkolabovaných alveolů. Tomuto jevu můžeme zabránit vhodně nastaveným pozitivním end-expiračním tlakem, který zabrání opakovanému kolapsu alveolů na konci výdechu a udrží alveoly otevřené.

Biotrauma souvisí se všemi výše uvedenými typy plicního poškození spojenými s UPV. Spočívá v uvolnění kaskády prozánětlivých cytokinů a chemokinů, která způsobuje lokální poškození plicní tkáně, ale může také ovlivňovat systémovou zánětlivou reakci celého organismu. Rozvoj multiorgánového selhání u pacientů napojených na umělou plicní ventilaci byl pozorován již před několika desetiletími, nicméně až v posledních letech získáváme fakta, která umožňují pochopit nežádoucí účinky UPV – konkrétně biotraumatu.

Další zdrojem plicních komplikací je kyslík, zvláště ve vysokých koncentracích ($\text{FiO}_2 > 0,5$). Toxicita kyslíku je dána jeho koncentrací a délkou použití a je způsobena volnými kyslíkovými radikály – superoxidovým aniontem, hydroxylovým radikálem a peroxidem vodíku. Poškození volnými kyslíkovými radikály má velmi široké spektrum projevů, od mírné tracheobronchitidy po absorpční atelektázy a difuzní alveolární poškození nerozlišitelné od ARDS. V literatuře neexistuje konsensus, jak vysoké FiO_2 může toxicitu způsobit, nicméně toxicita kyslíku je výraznější při FiO_2 nad 50 %, máme proto pochopitelně použít co nejnižší FiO_2 , které zajistí dostatečnou oxygenaci.

Kardiovaskulární komplikace

Srdce, velké cévy i plicní cirkulace jsou při UPV vystaveny zvýšenému nitrohrudnímu tlaku, což vede ke sníženému žilnímu návratu a dysfunkci pravého srdce. Výsledkem je snížení předtížení, tepového objemu a srdečního výdeje, které je výraznější u hypovolemických pacientů a u snížené ejekční frakce. Snížení srdečního výdeje ovlivňuje i další orgány, může docházet k ischemii žaludeční sliznice a krvácení, sníženému průtoku krve ledvinami a játry; zvýšený nitrohrudní tlak může zhoršovat drenáž krve z mozku a tím zvyšovat intrakraniální tlak.

2.3.6 Vysokofrekvenční oscilační ventilace

HFOV (high frequency oscillatory ventilation) je řazena mezi protektivní ventilační strategie, srovnatelné oxygenace a eliminace CO_2 je ve srovnání s konvenční mechanickou ventilací možné dosáhnout s nižšími tlaky v dýchacích cestách. Je metodou, která používá vysoké dechové frekvence (180 až 900 dechů/min) a zároveň malé dechové objemy (2 až 3 ml/kg). Při správně nastaveném středním tlaku v dýchacích cestách, který je zodpovědný za udržení dostatečného plicního objemu a také recruitment (znovuotevření) alveolů, a při minimálních dechových objemech nedochází k opakovanému kolapsu a otvírání alveolů, což výrazně snižuje možnost poškození plic ventilátorem.

HFOV představuje jednu z mála terapeutických možností pro nezralé a extrémně nezralé novorozence s těžkým RDS (III. a IV. stupně). V léčbě pediatrického respiračního selhání je HFOV indikována při selhání konvenční UPV, zejména v důsledku velmi nízké plicní poddajnosti, dále u pacientů s ARDS nebo závažným air-leak syndromem (pneumothorax, pneumomediastinum, intersticiální emfyzém atd.).

HFOV účinně odděluje oxygenaci a ventilaci. Parametry, které ovlivňují oxygenaci, mají malý či žádný efekt na ventilační charakteristiky, a naopak parametry ovlivňující účinně odstraňování CO_2 , mají malý vliv na oxygenaci. Oxygenace je při HFOV závislá na změnách plicního objemu, existuje úzký vztah mezi plicním objemem a plochou plicních alveolů potřebnou k výměně plynů a současně existuje také úzká závislost mezi plicním objemem a oxygenací. Požadovaný plicní objem je dosažen nastavením hodnoty Paw (mean airway pressure, střední tlak v dýchacích cestách).

Manipulací s Paw máme možnost kontrolovat rozepětí plic a optimalizovat tak plochu alveolárního povrchu.

Eliminace CO_2 je ovlivněna dechovým objemem a frekvencí, existují však určité odlišnosti ve srovnání s konvenční ventilací. Eliminace CO_2 je u HFOV méně závislá na frekvenci (F) a více na dodaném objemu (V). Pro HFOV neplatí poměr, typický pro konvenční ventilaci ($\text{MV} = F \times V$), ale platí poměr $\text{MV} = F \times V^2$.

Před rozhodnutím o napojení dítěte na HFOV je nutno mít na paměti tři základní fakta: aktuální Paw konvenčního ventilátoru, patofyziologii plicního onemocnění a stupeň rozepětí plic.

2.3.7 Neinvazivní ventilace

Neinvazivní plicní ventilace neboli neinvazivní ventilace pozitivním přetlakem (NPPV – noninvasive positive-pressure ventilation) je ventilace přístrojem bez nutnosti intubace nebo tracheostomie, nejčastěji obličejovou maskou. Snižuje dechovou práci pacienta a zlepšuje výměnu krevních plynů. Ventilační režimy mohou být použity stejné, jako u UPV, tedy tlakově nebo objemově řízená ventilace nebo BIPAP, přístroj sleduje dechovou aktivitu pacienta, který svým nádechem spouští podporu přístrojem. U pacientů na NPPV je nutné pečlivě sledování polohy obličejové masky, její těsnost a synchronizace pacienta s přístrojem. NPPV může předejít nutnosti intubace a UPV u pacientů s respiračním selháním a reintubaci pacientů odpojených od UPV. Není však vhodná pro vícedenní použití.

2.3.8 Odvykání od umělé plicní ventilace

MUDr. Jiří Žurek, Ph.D.

Umělá plicní ventilace (UPV) představuje jednu z možností podpory dýchání u pacientů s akutním respiračním selháním, nicméně UPV není bez rizika. V souvislosti s UVP hrozí řada komplikací. V literatuře je dobře popsáno poškození plic způsobené umělou plicní ventilací (VILI – ventilator-induced lung injury), ventilátorová pneumonie (VAP – ventilator-associated pneumonia), prodloužené použití analgosedace, trauma dýchacích cest a následná slabost dýchacích svalů. Z důvodů těchto rizik a souvisejících nákladů daných prodloužením pobytu na PICU je jedním z nejdůležitějších úkolů zkrácení doby UPV a současně eliminace selhání extubace. Proto je důležité, aby odpojení od UPV bylo ukončeno, jakmile je pacient schopen dostatečného spontánního dýchání. Více než 50 % pacientů na PICU je extubováno do 48 hodin po přijetí, ostatní pacienti vyžadují prodlouženou UPV.

2.3.8.1 Koncepce odpojování od umělé plicní ventilace

Průběh UPV začíná intubací pacienta a lze jej rozdělit na následující fáze:

- **Akutní nebo eskalační fáze** – začíná zahájením UPV a pokračuje zvyšováním ventilační podpory do dosažení cílů výměny plynů.
- **Plató fáze** – nastává, když jsou splněny cíle výměny plynů a neexistuje žádný významný důvod pro zvyšování nastavení ventilátoru.
- **Weaning fáze** – začíná, když dochází ke zlepšení onemocnění vedoucího k respiračnímu selhání. Dochází k postupnému snižování nastavení ventilátoru.
- **Hodnocení připravenosti extubace** (extubation readiness assessment) – v této fázi je na ventilátoru, na předem určenou dobu, nastavena minimální podpora k posouzení schopnosti spontánní výměny plynů.
- **Extubace** – pacient prochází hodnocením připravenosti k extubaci a následně je extubován, nebo v případě tracheostomické kanyly odpojen od UPV.

Během fáze plató by se měla začít plánovat strategie odpojování pacienta od ventilátoru. Standardizovaná strategie odpojování od UPV je u dětských pacientů omezená. Obecně, jakmile dochází ke zlepšení stavu pacienta a lze udržet výměnu plynů, je iniciováno odpojování od UPV. Snižováním ventilační podpory a snížením dávek sedativ je pacientovi postupně umožněno zapojení spontánního dýchání. Snížením minutové ventilace (tj. dechové frekvence a dechového objemu) musí být pečlivě sledována dechová práce a etCO_2 .

Přesnost měření etCO_2 závisí na optimální hodnotě ventilace – perfuze a na nepřítomnosti úniku kolem endotracheální kanyly a uvnitř ventilačního okruhu. Pravidelně by měl být kontrolován a porovnáván arteriální, kapilární nebo žilní parciální tlak oxidu uhličitého (pCO_2).

Pediatrické studie ukázaly, že zavedení protokolů odpojování od UPV má potenciál ke zkrácení doby UPV. Protokoly použité v těchto studiích se lišily pokud jde o sled snižovaných parametrů a rychlost, se kterou byl každý parametr upraven. Kromě toho byly některé protokoly určeny pro lékaře, zatímco jiné byly zaměřeny na respirační terapeutky (zdravotní sestry) a pouze část protokolů obsahovala hodnocení připravenosti k extubaci.

Ventilace s uzavřenou smyčkou (closed-loop) byla navržena jako metoda standardizace procesu odpojování od ventilátoru. Při ventilaci v uzavřené smyčce by ventilátor snížil nebo zvýšil PS nad hodnotu PEEP pacienta na základě matematických algoritmů využívajících dostupné informace, jako je dechová frekvence pacienta, VT a etCO_2 . Tento přístup ukázal trend ke zkrácení doby UPV bez zvýšení rizika selhání extubace.

2.3.8.2 Příčiny selhání odpojování od UPV

Příčiny selhání odpojování od UPV lze rozdělit do následujících kategorií: reziduální onemocnění plic, slabost dýchacích svalů, srdeční dysfunkce, plicní hypertenze, přetížení tekutinami a neurologické problémy (sedace, poškození centrálního nebo periferního nervu, vrozené nebo získané neuromuskulární onemocnění).

Slabost dýchacího svalstva

U dýchacích svalů, z nichž nejdůležitější je bránice, se může během UPV vyvinout atrofie a slabost. Slabost dýchacího svalstva může být součástí polyneuropatie/myopatie v rámci kritického onemocnění, obvykle je komplexní a multifaktoriální. Tyto faktory mohou souviset se samotným onemocněním (poranění mozku nebo páteře, sepse, ARDS, popáleniny), ale mohou také souviset s proteinovým katabolismem, nerovnováhou elektrolytů (hypofosfatemie, hyperglykemie) a léky jako neuromuskulární blokátory, kortikosteroidy a aminoglykosidy.

U pacientů, u nichž existuje podezření na slabost dýchacích svalů, se používá ventilační režim CPAP/PS. Používá se k posílení a restituci funkce dýchacích svalů. Využívají se periody CPAP/PS v rozmezí od 30 min do 2 hod 2 až 4krát denně, a jsou-li pozorovány známky respirační tísně, jsou přerušeny. I když se tento režim běžně používá v klinické praxi, neexistují žádné publikované studie k jejich účinnosti v dětské populaci.

Srdeční dysfunkce a plicní hypertenze

Během odpojování od UPV může být odhalena srdeční dysfunkce. Snížením středního tlaku v dýchacích cestách se zvýší afterload levé komory a mohou se objevit známky srdečního selhání (plicní edém, oligurie, zhoršení periferní perfuze). Snížením ventilační podpory u pacientů s plicní hypertenzí, a při výskytu hyperkapnie nebo atelektáz, se může zvýšit plicní cévní rezistence a vyvolat plicní hypertenzní krize. Při tomto klinickém scénáři musí být odpojování od UPV přerušeno a opět zvýšena ventilační podpora. Před opětovným pokusem o odpojení by měla být optimalizována vazoaktivní podpora a plicní hypertenzní terapie.

Přetížení tekutinami – fluid overload

Přetížení tekutinami je u kriticky nemocných dětí běžné. Mnoho dětí vyžadujících UPV může mít zvýšenou celkovou tělesnou vodu v důsledku úniku kapilárami, resuscitace tekutinami a poškozením ledvin. Přetížení tekutin bude mít za následek otoky horních cest dýchacích, plic, bránice a stěny hrudníku, které ovlivňují dynamiku dýchání a narušují výměnu plynů. Studie ukazují jasnou asociaci mezi přetížením tekutinami a prodloužením doby UPV u dětí. Bilance tekutin před a v průběhu odpojování by měla být kontinuálně monitorována. V případě přetížení tekutinami má být zahájena diuretická terapie, pleurální nebo peritoneální drenáž nebo eliminace tekutin.

Optimalizace sedace

Během UPV dětští pacienti obvykle vyžadují sedativní léky, aby minimalizovali bolest a úzkost. Tyto léky snižují schopnost spontánního dýchání během odpojování od UPV. Nadměrná sedace vede k prodloužení doby odpojování od ventilátoru, avšak nedostatečná sedace a agitace zvyšuje trauma dýchacích cest a riziko stridoru po extubaci, zejména u mladších pacientů. Sedace by měla být optimalizována pečlivě během celého pobytu na PICU, se zaměřením na minimalizaci bolesti, rozpoznání a léčbu deliria.

Mukociliární clearance

Poškozená mukociliární clearance vede k nadměrnému zatížení dýchacích cest sekrecí a může ovlivnit odpojování od UPV. Zhoršená mukociliární clearance během UPV může být způsobena snížením ciliární funkce v důsledku zánětu, nadměrnou tvorbou hlenu nebo zvýšenou viskozitou hlenu, sedací, neuromuskulární bloádou, svalovou slabostí a anatomii trachey. Existuje několik možností plicní hygieny, které jsou běžně poskytovány ventilovaným pacientům.

Mukolytika, jako je nebulizovaný hypertonický solný roztok a alfa-dornáza, mohou pomoci mobilizaci sekretu. Účinnost těchto terapií při urychlení a zkrácení doby UPV je dosud ale nejasná. U pacientů s atelektázami se používá fyzioterapie hrudníku, může však způsobit desaturaci, hemodynamické změny, zvýšení intrakraniálního tlaku a diskomfort. Efektivní alternativou může být intrapulmonální perkusní ventilace (IPV). Vždy je nutné zvážit rovnováhu potenciálních přínosů těchto terapií s riziky a výdaji, které zahrnují zdroje, personál a čas.

2.3.8.3 Hodnocení připravenosti k extubaci

Předpokladem extubace je posouzení její připravenosti, nicméně parametry pro tuto praxi musí být ještě standardizovány. Připravenost k extubaci lze rozdělit do následujících složek: screening vstupních kritérií k extubaci, respirační podpora, připravenost k úspěšné extubaci a očekávání potřeb respirační podpory po extubaci.

Screening vstupních kritérií k extubaci

Údaje z pediatrických studií u neplánovaných extubací uvádějí, že až polovina těchto pacientů zůstává extubována. Tato data pravděpodobně odrážejí částečně naši schopnost podporovat pacienty neinvazivními respiračními metodami, ale také obsahují zmeškané příležitosti pro dřívější extubaci. Úsilí by mělo směřovat k zavedení protokolů pro hodnocení připravenosti k extubaci, které budou zahrnovat denní screening, viz kritéria pro připravenost k extubaci v kapitole 2.3.8.6.

Respirační podpora

Nejčastěji se u pacientů vedených k extubaci používají tři typy ventilační podpory: CPAP/PS (continuous positive airway pressure + pressure support), CPAP bez PS a spontánní ventilace bez ventilátoru (T-piece, tj. kyslík dodávaný bez přetlaku). Současná doporučení pro dospělé doporučují použití PS 5 až 8 cmH₂O, hodnota PS u dětí se stále diskutuje. V některých studiích je hodnota PS nastavena na základě velikosti endotracheální kanyly: 10 cmH₂O pro ETK o průměru 3 až 3,5 mm, 8 cmH₂O pro ETK o průměru 4 až 4,5 mm a 6 cmH₂O pro ETK o průměru 5 mm a více. Nedávno publikovaná data však naznačují, že použití PS během odpojování od UPV podceňuje postextubační úsilí o dýchání, bez ohledu na velikost endotracheální trubice, a může přispět k vyšší míře selhání extubace.

Připravenost k úspěšné extubaci

Hlavním kritériem pro připravenost k extubaci je udržení adekvátní spontánní výměny plynů, tedy $SpO_2 \geq 92\%$ s $FiO_2 \leq 0,4$, udržování VT ≥ 5 ml/kg bez známek

kardiopulmonální kompromitace. Měření VT závisí na nepřítomnosti významného úniku kolem endotracheální kanyly nebo uvnitř okruhu ventilátoru. Úroveň vědomí nebo sedace musí být přiměřená pro podporu spontánního dýchání. Užitečné může být využití dexmedetomidinu a anticholinergik.

Respirační podpora po extubaci

Většina pacientů by měla být schopna extubace s následným využitím pouze vzduchu nebo kyslíku pomocí tradiční nosní kanyly (nosní brýle). K podpoře dýchání u dětí po extubaci se ve 21 až 36 % využívá high flow nasal cannula (HFNC), zatímco využití noninvasive positive-pressure ventilation (NIPPV) se pohybuje mezi 7 až 14 %. Pro prevenci selhání extubace nelze preferovat žádnou modalitu. NIPPV je pravděpodobně ale užitečná pro prevenci reintubace u dětí s dětskou mozkovou obrnou, těžkou kyfoskoliózou, neuromuskulárními poruchami, poraněním mozku a srdeční dysfunkcí.

2.3.8.4 Prediktivní indexy pro proces odpojování od UPV

Pro predikci úspěšnosti extubace a odpojení od UPV bylo vyvinuto několik indexů.

Rapid shallow breathing index (RSBI = F/VT v litrech) se stal široce používaným testem v praxi a výzkumu s různým úspěchem. Studie naznačují, že se index f/VT může stát screeningovým testem s vysokou senzitivitou a nízkou specifitou. Skóre RSBI menší než 100 naznačuje relativně nízkou dechovou frekvenci ve srovnání s dechovým objemem, je obecně považováno za indikaci k extubaci.

CROP index – dynamic compliance $\times$ maximal negative inspiratory pressure $\times$ (PaO_2/PaO_2)/dechová frekvence. Výhodou tohoto indexu je možnost posouzení všech složek účastnících se na zevním dýchání, tedy respiračního systému jako celku včetně dýchacích svalů i výměny krevních plynů v plicích.

Maximální inspirační tlak (MIP) neboli **negativní inspirační síla (NIF)** se používá již mnoho let k posouzení síly dýchacích svalů, zejména u pacientů s vrozenými nebo získanými neuromuskulárními poruchami.

Pro hodnocení síly dýchacího svalstva se využívá **neurally adjusted ventilatory assist (NAVA)** a **maximální tlak v dýchacích cestách během okluze (aPiMax)**.

Volumetrická kapnografie umožňuje spolehlivé měření anatomického mrtvého prostoru, umožňuje kalkulaci fyziologického mrtvého prostoru při znalosti krevních plynů. Umožňuje trendové měření změny fyziologického prostoru bez měření arteriálních krevních plynů za předpokladu, že dechový objem je konstantní, gradient $PaCO_2 - etCO_2$ se nezvětšuje a nemění se významně plicní

zkrat. Bylo prokázáno, že poměr $V_d/V_t \leq 0,50$ je spolehlivým predikátorem extubace se 75% sensitivitou a 92% specificitou. Poměr $V_d/V_t > 0,65$ identifikuje pacienty s rizikem selhání extubace.

2.3.8.5 Selhání extubace

Selhání extubace je spojeno s prodloužením doby UPV a doby hospitalizace, zvýšeným výskytem ventilátorové pneumonie, zvýšením nákladů a mortalitou. V závislosti na věku populace a použité definici se selhání extubace pohybuje mezi 2 až 20 %. Příčiny selhání extubace nejsou dobře definovány, ale obvykle se dělí do následujících kategorií: obstrukce horních cest dýchacích, plicní nedostatečnost, slabost dýchacích svalů, srdeční dysfunkce, neurologické poškození a vliv sedace. U dětské populace je nejčastější obstrukce horních cest dýchacích, představuje jednu až dvě třetiny selhání. Rizikovými faktory je věk < 48 měsíců, delší doba UPV před prvním pokusem o extubaci, genetické syndromy, neurologické onemocnění, chronické respirační onemocnění a pacienti s dlouhodobým napojením na NIPPV.

2.3.8.6 Prevence obstrukce horních cest dýchacích po extubaci

Protože obstrukce HCD je nejčastější příčinou selhání extubace u dětské populace, na PICU by měla být přijata opatření vedoucí ke snížení rizika. Zavedená opatření by se měla zaměřit na zamezení poranění dýchacích cest během endotracheální intubace, výběr vhodné velikosti ETK odpovídající věku podle pokynů Pediatric Advanced Life Support (PALS) a omezení počtu pokusů o intubaci. Pokud během intubace dojde ke značnému odporu, měla by být použita ETK, která je o 0,5 mm menší. Menší ETK o 0,5 až 1 mm se používají u pacientů s podezřením na zúžení DC tepelným nebo chemickým poraněním, s předchozí anamnézou subglotické stenózy nebo chirurgických zákroků v oblasti trachey. Rovněž pacienti s trizomií 21. chromozomu mají menší subglotický průměr a mají zvýšené riziko k rozvoji stridoru po extubaci. Naopak, při použití větší ETK bez manžety z důvodu zamezení netěsnosti, může dojít k poranění subglotického epitelu. Zabránit tomuto scénáři může indexování velikosti ETK na plochu povrchu těla.

Endotracheální kanyly s manžetou mají mnoho výhod. Minimalizují únik vzduchu kolem ETK, což je vhodné zejména u pacientů, kteří vyžadují vyšší špičkový a střední tlak v dýchacích cestách z důvodu snížené compliance. Zvýšením těsnosti snižují riziko aspirace, zlepšují přesnost monitorování VT a etCO_2 . Upravením objemu a tlaku v manžetě zabráňují dalšímu poranění edematózního a zá-

nětlivého subglotického prostoru. Pravidelnou monitorací a udržováním tlaku v manžetě menším než 20 cmH₂O lze také snížit výskyt stridoru po extubaci.

U pacientů bez detekovatelného úniku kolem manžety při přiměřených tlacích v dýchacích cestách nebo u pacientů s anomáliemi dýchacích cest se doporučuje systémové použití kortikosteroidů 6 až 24 hodin před plánovaným pokusem o extubaci. Na základě současných dat nelze ale rutinní použití kortikosteroidů před extubací doporučit.

Kritéria pro připravenost k extubaci:

- přítomnost spontánního dýchání,
- adekvátní kašel a dávicí reflex,
- bez plánovaných procedur vyžadujících celkovou anestezii následujících 24 hodin,
- kardiopulmonální stabilita bez nutnosti zvyšování vazoaktivních léků nejméně 12 hodin,
- bez vzestupu ventilační podpory nejméně 12 hodin,
- adekvátní výměna krevních plynů,
- dostatečná plicní poddajnost.

2.3.9 Analgosedace při umělé plicní ventilaci

MUDr. Jiří Žurek, Ph.D.

Jednou z nejčastějších a nejdůležitějších intervencí, kterou uskutečňujeme u dětí, je zmírnění bolesti a úzkosti. Výběr a způsob podání sedativ a analgetik k dosažení tohoto cíle je vysoce variabilní.

V minulosti lékaři upřednostňovali u ventilovaných pacientů časnou a hlubokou sedaci, protože se uvažovalo o zlepšení jejich stavu oxygenace, snížení bolesti a minimalizaci negativního vnímání zkušeností. V průběhu nových studií se objevil posun směrem k přístupu „méně je více“. The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference group doporučila v roce 2015 „minimální, ale účinné cílenou sedaci“ s pokračujícím „monitorováním, titrací a weaningem“. Tyto cíle byly zopakovány i v doporučeních pro dospělé vypracovaných v roce 2018. Obě skupiny popisují přístup „analgo-sedace“, přičemž nejprve používají analgetika a sedativum přidávají pouze v případě potřeby.

V současné době je pro sedaci a analgezii k dispozici celá řada farmakologických látek. I přes řadu doporučení se využití těchto farmak v praxi na jednotkách

intenzivní péče velmi liší. Ideální sedativum by mělo mít rychlý nástup účinku, poskytovat dostatečný účinek, umožnit rychlé zotavení, mít minimum nežádoucích účinků a malé množství interakcí.

Nicméně, i přes široké použití analgosedativ, stále nejsou dostatečná data o optimálním dávkování, bezpečnosti a účinnosti kombinované terapie v průběhu UPV. Pro monitoraci a vyhodnocení účinnosti sedace se používá řada skórovacích systémů, s určitou limitací pro pediatrickou populaci.

2.3.9.1 Důvody sedace pacientů na UPV

Přiměřená úroveň sedace zajišťuje anxiolýzu, amnézii, usnadňuje péči, zvyšuje bezpečnost pacienta, podporuje optimální dodávku a spotřebu kyslíku a snižuje práci spojenou s dýcháním. Bez adekvátní sedace by mohlo dojít k vlastnímu odstranění endotracheální kanyly spojené s poraněním hlasivek, aspiraci, krvácení a následné hypoxii, přemístění intravaskulárních katetrů. Přiměřená sedace je tedy nutná k usnadnění nezbytné a řádné péče.

2.3.9.2 Komplikace sedace

Léky používané k sedaci a analgezii mají širokou škálu polčasů a vykazují řadu lékových interakcí. U pacientů s kritickým onemocněním, a tedy častým orgánovým (multiorgánovým) selháním, může být narušen jejich metabolismus. Běžnou komplikací sedace je akumulace farmak a protrahovaná deprese centrálního nervového systému (CNS). Kontinuální infuze opiátů a benzodiazepinů zvyšuje možnost fyzické závislosti na těchto lécích. Agitovanost a neklid během a po odpojení od UPV mohou být příznaky syndromu z odnětí. Tento problém se týká pacientů všech věkových kategorií. Bylo prokázáno, že incidence syndromu z odnětí stoupá s dlouhodobým používáním analgetik a sedativ souběžně s neuromuskulární bloádou.

2.3.9.3 Monitorace sedace

Účelem monitorované sedace v intenzivní péči je zajistit pacientovi komfort, předejít neklidu, bolesti, dyssynchronii s ventilátorem, nitrolební hypertenzi, spontánní extubaci atd., a přitom zachovat intermitentně kontakt a aktivní spolupráci s pacientem a předejít dlouhodobým nežádoucím následkům.

V intenzivní medicíně se ke zhodnocení úrovně sedace využívají různé skórovací systémy. Ideální stupnice pro hodnocení sedace u dětí obsahuje přesná rozlišovací kritéria na každé úrovni, integruje vícerozměrné cíle sedace a je užitečná v řízení sedativní terapie.

K hodnocení bolesti a úzkosti malých dětí a také k posouzení dopadu léčebných intervencí se používá stupnice COMFORT Scale (tabulka 2.4). Pro posouzení sedace-agitace u dětských pacientů na umělé plicní ventilaci je také vhodné State Behavioral Scale (SBS).

Každodenní monitorování sedace, její vedení podle protokolu a její cíle se řídí na základě rozhodnutí multioborového týmu.

Tab. 2.4 – COMFORT Scale

	COMFORT Scale	
Bdělost	Hluboký spánek (zavřené oči, nereaguje na změny okolního prostředí)	1
	Lehký spánek (oči většinou zavřené, příležitostné reakce)	2
	Ospalost (dítě často zavírá oči, snížená reakce na okolí)	3
	Při vědomí a bdělé (reaguje na okolí)	4
	Při vědomí a přehnaná bdělost (přehnané reakce na vjemy z okolí)	5
Klid/ Rozrušení	Klidné (dítě se zdá být poklidné a tiché)	1
	Mírná úzkost (dítě projevuje mírnou úzkost)	2
	Úzkost (dítě se zdá být rozrušené, ale svůj stav zvládá)	3
	Silná úzkost (dítě se zdá být silně rozrušené, zvládá svůj stav jen s vypětím sil)	4
	Panika (velmi silné rozrušení, dítě svůj stav nezvládá)	5
Respirační reakce <i>označte jen u mechanicky ventilovaných dětí</i>	Bez spontánního dýchání	1
	Spontánní dýchání s podporou ventilátoru	2
	Neklid nebo odpor vůči ventilátoru	3
	Aktivně dýchá proti ventilátoru nebo pravidelně kašle	4
	Ventilátoru se brání	5
Pláč <i>označte jen u spontánně dýchajících dětí</i>	Tiché dýchání, bez plačtivých zvuků	1
	Občasné vzlyky nebo nářek	2
	Sténání (monotónní zvuk)	3
	Pláč	4
	Jekot nebo křik	5
Fyzický pohyb	Bez pohybu	1
	Občasné (maximálně tři) mírné pohyby	2
	Časté (minimálně tři) mírné pohyby	3
	Energické pohyby omezené na končetiny	4
	Energické pohyby včetně trupu a hlavy	5

	COMFORT Scale	
Svalové napětí	Svaly zcela uvolněné, bez napětí	1
	Snížené svalové napětí, menší odpor než normálně	2
	Normální svalové napětí	3
	Zvýšené svalové napětí a flexe prstů na rukou a na nohou	4
	Extrémní tuhost svalů a flexe prstů na rukou a na nohou	5
Napětí v obličeji	Tvářové svaly zcela uvolněné	1
	Normální napětí v obličeji	2
	Napětí zjevné u některých obličejových svalů (nesouvislé)	3
	Napětí zjevné u všech obličejových svalů (souvislé)	4
	Obličejové svaly pokrivené v grimase	5
Krevní tlak	Krevní tlak pod referenční hodnotou	1
	Krevní tlak na referenční hodnotě	2
	Občasné zvýšení o minimálně 15 % nad referenční hodnotu (1–3krát během dvouminutového pozorování)	3
	Časté zvýšení o minimálně 15 % nad referenční hodnotu (> 3krát během dvouminutového pozorování)	4
	Trvalé zvýšení o minimálně 15 %	5
Tepová frekvence	Tepová frekvence pod referenční hodnotou	1
	Tepová frekvence na referenční hodnotě	2
	Občasné zvýšení o minimálně 15 % nad referenční hodnotu (1–3krát během dvouminutového pozorování)	3
	Časté zvýšení o minimálně 15 % nad referenční hodnotu (> 3krát během dvouminutového pozorování)	4
	Trvalé zvýšení o minimálně 15 %	5

2.3.9.4 Denní přerušování sedace

Denní přerušování sedace se do velké míry používá v populaci dospělých pacientů na JIP. Původně bylo navrženo pro minimalizaci negativních sedativních účinků. Studie ukazují, že u dětí, které se vzbudily ze sedace, může dojít k hemodynamickým změnám, a proto se přerušování sedace musí používat s opatrností. Bylo také zjištěno, že přerušování sedace neovlivnilo počet dnů bez ventilátoru, délku sedace ani celkovou dávku sedace, ale zvýšilo celkovou mortalitu. Souhrnně lze říci, že současné důkazy u dětí silně naznačují, že osvědčené postupy mohou upřednost-

ňovat „lehký přístup k sedaci“ v průběhu UPV, spíše než hlubokou sedaci s denním přerušením.

2.3.9.5 Klinická farmakologie nejčastěji používaných sedativ a analgetik

Opioidy

Opioidy se vážou na specifické receptory, které jsou distribuovány v centrálním nervovém systému spinálně i supraspinálně a také v periferních tkáních. U lidí rozlišujeme 3 typy opioidních receptorů, z nichž některé mají své podskupiny. Z farmakologického hlediska se opioidy mezi sebou vzájemně liší podle míry aktivace opioidních receptorů a podle stupně afinity k nim. Nejdůležitějším žádoucím účinkem opioidů je výrazná analgezie. Dalšími účinky jsou dechová deprese, sedace, povznesená nálada, snížená motilita GIT, nauzea a zvracení i změny vegetativních a endokrinních funkcí. Nejčastěji používanými opioidy k analgosedaci jsou morfin, fentanyl, sufentanil.

Morfin je agonista jak μ , tak κ receptorů a aktivace těchto receptorů vede k analgezii. Morfin vlivem na CNS výrazně tlumí akutní a chronickou bolest, způsobuje psychomotorický útlum, celkovou uvolněnost a euforii. Hlavním metabolitem je morfin-3-glukuronid (nemá analgetický účinek) a morfin-6-glukuronid (analgetický účinek je silnější než u morfinu). U novorozenců je metabolismus rozdílný, vytváří se převážně morfin-3-glukuronid. Počátek analgezie vyvolané morfinem po intravenózním podání je relativně pomalý (6 až 30 min), částečně kvůli jeho omezené rozpustnosti v tukách a jeho pomalé rychlosti průniku hematoencefalickou bariérou. Morfin navíc podléhá významnému metabolismu prvního průchodu; orální dávky tedy musí být šestkrát větší než parenterální dávky, aby se dosáhlo stejného stupně analgezie. Poločas rozpadu u předčasně narozených dětí je 6 až 12 hodin, ale je velmi proměnlivý. Eliminace je rychlejší u dětí ve věku 1 až 6 let. Při dlouhodobé léčbě se může vyvinout tolerance a mohou se objevit také abstinenční příznaky. Závislost nebyla pozorována při léčbě bolesti u novorozenců, existují však obavy, že dlouhodobá expozice způsobuje abnormality spánku/bdění, potíže s krmením, úbytek hmotnosti a záchvaty. Morfin uvolňuje velké množství histaminu a inhibuje kompenzační sympatickou reakci, což může mít za následek hypotenzi.

Dávkování: bolus 0,05 až 0,1 mg/kg (dávku snižujeme u poruch jaterních a renálních funkcí), následně kontinuálně 10 až 60 μ g/kg/hod.

Fentanyl je jeden z nejčastěji používaných opiátů na PICU. Fentanyl je silný μ -agonista, 100krát silnější než morfin. Z důvodu vysoké rozpustnosti v tukách

má rychlý nástup účinku. Může být podáván intravenózně, intramuskulárně, subkutánně a transmukózně. Fentanyl je rychle metabolizován, hlavně v játrech. Farmakokinetika fentanylu je trojfázová, s poločasem eliminace kolem 1 min, 15 min a 6 hod. Nicméně, po dlouhodobém kontinuálním podávání je poločas eliminace u starších dětí 3 hod, ale až 17 hod u předčasně narozených dětí.

K zajištění analgezie postačuje rychlost 1 až 5 µg/kg/hod. Pro udržování anestezie lze použít rychlost 10 až 20 µg/kg/hod. Tyto vyšší dávky jsou vhodné k zajištění hemodynamické a respirační stability u postupů jako je endotracheální odsávání, fyzioterapie a polohování. U novorozenců je samostatné použití fentanylu dostatečné, nicméně u kojenců a větších dětí je nutné přidání hypnotik. Fentanyl nezpůsobuje uvolnění histaminu, má omezené nežádoucí kardiovaskulární účinky.

Sufentanil je další syntetický opiat s podobnými léčebnými účinky jako fentanyl. Sufentanil je 5 až 10krát silnější než fentanyl, což představuje vysoké riziko apnoe po bolusovém podání. Při jednorázovém podání má sufentanil podobnou farmakokinetiku jako fentanyl. Při dlouhodobém podávání se ale méně akumuluje v tkáních a má menší distribuční objem, což je spojeno s rychlejším zotavením.

Dávkování: bolus 0,2-0,4 µg/kg, následně kontinuálně 0,2 až 1 µg/kg/hod.

Remifentanil je silný µ-agonista s mírnými κ a δ účinky. Remifentanil je metabolizovaný esterázami a je citlivý na působení nescifických krevních a tkáňových esteráz. Metabolismus remifentanilu má za následek tvorbu v podstatě neúčinného karboxylového metabolitu (jež je 4 600krát méně účinný než remifentanil). Metabolit je vylučován ledvinami. Farmakokinetika remifentanilu je odlišná od většiny opiátů používaných na JIP. Jeho velmi krátký poločas 3 až 6 min je dán více metabolismem než redistribucí. S infuzí remifentanylu se poločas nezvyšuje, ale zůstává konstantní. Remifentanil poskytuje intenzivní opioidní analgezii s omezenými sedativními účinky. Remifentanil má účinky na kardiovaskulární systém, způsobuje mírnou bradykardii a mírné snížení krevního tlaku. Remifentanil způsobuje silnou respirační depresi. Hlavní překážky k dalšímu zkoumání tohoto léčiva v klinické praxi jsou vysoké náklady a nežádoucí účinky léku.

Dávkování: kontinuální infuze závisí na stupni požadované sedace/analgezie. Pro zachování spontánního dýchání by měla být použita dávka 0,1 µg/kg/min. Pro sedaci 0,1 až 0,5 µg/kg/min; 0,75 až 2 µg/kg/min pro balancovanou anestezii; dávka 4 µg/kg/min navozuje ztrátu vědomí.

Antagonisté opiátů

Nejčastěji se používá naloxon, který je specifický a senzitivní pro všechny opiátové receptory. Dávkování naloxonu může být nízké (1 µg/kg), nebo vysoké při urgentních situacích (10 µg/kg). Pokud nelze naloxon aplikovat intravenózně, může být podáván intramuskulárně, intranazálně. Je-li naloxon používán jako dlouhodobě působící agonista, je nutné, vzhledem k jeho poločas, jej podávat kontinuálně (poločas 30 až 81 minut, průměr 64 ± 12 minut). Déle působícím antagonistou je nalmefen s konečným poločasem 10,8 hod u dospělých a poněkud méně u dětí. Pokud je podán v odpovídající dávce, znovuobjevení se účinku opioidů je nepravděpodobné.

Benzodiazepiny patří mezi nejčastěji používané látky pro sedaci na PICU. Mechanismus účinku benzodiazepinů je velice dobře známý. Tento molekulární proces probíhá přes receptor kyseliny γ -aminomáselné (GABA). Podle typu vazby na receptor GABA se dále dělí na A, B nebo C. Benzodiazepiny jsou látky s tlumivým účinkem na centrální nervovou soustavu (CNS), mají anxiolytické, sedativně-hypnotické, antikonvulzivní a neuroendokrinní účinky.

Umožňují anterográdní amnézii a jejich účinky jsou závislé na dávce. U zdravých pacientů mají málo nežádoucích účinků na kardiovaskulární aparát, u vážně nemocných se může příležitostně vyskytnout kardiovaskulární deprese, nejčastěji u midazolamu.

Midazolam patří mezi imidazobenzodiazepiny. Midazolam má typické farmakologické vlastnosti benzodiazepinů, hlavně anxiolytické, antikonvulzivní, myorelaxační, působí ztrátu paměti, útlum a má hypnotický účinek. Periferní myorelaxační efekt je zprostředkován přes spinální synaptické reflexy. Midazolam nenavodí dostatečnou analgezii, a proto nemůže nahradit analgetika. Začátek účinku je rychlý (hluboký spánek nastane asi za 2 až 3 minuty po intravenózním podání příslušné dávky). Poločas eliminace je kolem 2 hodin, u pacientů na JIP může ale být prodloužen. Má vysokou vazbu na proteiny, ale jaterní nebo renální selhání zvyšuje jeho volnou frakci dvakrát až třikrát. Jeho účinek se také prodlužuje akumulací aktivních metabolitů. Při krátkodobých infuzích (< 12 hodin) si zachovává rychlé zotavení; s prodlouženou dobou používání se však zotavení prodlužuje. Studie u midazolamu objasnily vztah mezi jeho užíváním a vývojem deliria, jeho podávání bylo vyhodnoceno jako nezávislý prediktor rozvoje deliria.

Dávkování: midazolam je asi 8krát silnější než diazepam. Počáteční jednorázová dávka je 0,05-0,1 mg/kg a pokračující kontinuální infuze 1 až 6 µg/kg/min.

Flumazenil – imidazobenzodiazepinový derivát – je benzodiazepinovým antagonistou, který kompetitivně inhibuje účinky látek, které působí prostřednictvím benzodiazepinových receptorů. Flumazenil je indikován k úplnému nebo částečnému zrušení centrálně sedativních účinků benzodiazepinů. Použití flumazenilu je často spojeno s mírnou až střední tachykardií a hypertenzí. Primární eliminační cestou flumazenilu je jaterní metabolismus. Do moči se nevylučuje téměř žádný nezměněný flumazenil. To svědčí o kompletní metabolické degradaci léčivé látky v těle.

Dávkování: pro zrušení účinků sedace vyvolané podáním benzodiazepinů dětem starším než jeden rok je doporučovaná úvodní dávka 0,01 mg/kg (maximálně 0,2 mg) podávaná intravenózně po dobu 15 sekund. Jestliže není požadovaného stupně vědomí dosaženo po následujících 45 sekundách, může být podána další dávka 0,01 mg/kg (maximálně 0,2 mg), která je v případě nutnosti opakována v 60 sekundových intervalech (maximálně však čtyřikrát), až do dosažení maximální celkové dávky 0,05 mg/kg nebo 1 mg.

Dexmedetomidin je silný a vysoce selektivní agonista alfa-2-adrenoreceptorů. Navozuje sedaci a analgezii bez útlumu dýchání, během které jsou pacienti při vědomí a spolupracují. Jeho potenciál zahrnuje perioperační indikace, sedaci kriticky nemocných dětí, včetně léčby abstinčního syndromu po prolongovaném používání sedativ. Jeho použitím bylo prokázáno významné zkrácení doby trvání umělé plicní ventilace. Dexmedetomidin vykazuje větší hemodynamickou stabilitu ve srovnání s ostatními sedativy, má také kratší poločas rozpadu. Při současném podávání s opiáty poukazuje několik studií na snížení spotřeby opiátů. Možné nežádoucí účinky spojené s dexmedetomidinem byly zaznamenány v kazuistikách, včetně adrenální nedostatečnosti, tachykardie, hypertenze, i když obecně nejsou klinicky významné. Další významnou překážkou pro použití dexmedetomidinu jsou náklady. Je však důležité poznamenat, že zlepšení outcome na PICU, zkrácená délka pobytu a snížený výskyt deliria pravděpodobně vedou k významným úsporám nákladů při použití dexmedetomidinu jako sedativa první linie.

Dávkování: na základě publikovaných údajů se pro kontinuální infuzi používá dávkování 0,2 až 0,7 µg/kg/hod, vzhledem k riziku nežádoucích účinků se doporučuje nepřekračovat dávku 1 µg/kg/hod. Úvodní bolusová dávka se pohybuje v rozmezí 0,5 až 1 µg/kg, obvykle se podává infuzí po dobu 10 minut.

Klonidin je agonista alfa-2-adrenoreceptorů. Stimulací alfa-2-receptorů v CNS vede mimo jiné i k účinku analgetickému, centrálně myorelaxačnímu a zmírň-

ní abstinenciho syndromu po náhlém vysazení opiátů. Snížení sympatického odtoku spojeného s použitím klonidinu může mít specifické výhody u kriticky nemocných dětí. Uvádí se, že agonisté alfa-2 mohou zlepšit neurologický outcome spojený s ischemickým poškozením mozku potlačením uvolňování extracelulárního glutamátu a aspartátu. U kriticky nemocných pacientů klonidin potlačuje reakce spojené s nárůstem cirkulujících vazokonstriktorů, jako je norepinefrin, vazopresin a angiotenzin a tím zabráňuje souvisejícímu poklesu renálních funkcí. Klonidin se navíc využívá k léčbě abstinenciho syndromu.

Použití klonidinu se doporučuje pro sedaci kriticky nemocných dětí na JIP podle obecných konsenzuálních pokynů, dávkování se pohybuje nejčastěji v rozmezí 0,1 až 2 $\mu\text{g/kg/hod}$. Bohužel i přes jeho rozšířené využívání existují pouze omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti při použití k sedaci na JIP.

Propofol (2,6-diisopropylfenol) je krátkodobě působící celkové anestetikum s rychlým nástupem účinku, přibližně za 30 až 40 sekund. Zotavení z propofolu je rychlé vzhledem k jeho rychlé distribuční fázi ($T_{1/2} = 1,8\text{--}4,1$ minuty), je tedy ideální pro krátké výkony. Propofol je široce používán na JIP, ale je kontraindikován pro dlouhodobé používání kvůli život ohrožujícím komplikacím, včetně metabolické acidózy, rhabdomyolýzy, srdečního a renálního selhání. Tento syndrom propofolové infuze souvisí s jeho poruchou metabolismu na mitochondriální úrovni. Navzdory obavám se však pro krátkodobé účely nadále používá ve specifických případech, v nízké dávce (< 4 mg/kg/hod). Pacientům by měla být pečlivě sledována hladina laktátu, acidóza, snížená produkce moči nebo dysrytmie. Při použití jako krátkodobé anestetikum může jeho podání způsobit hypotenzi, což představuje riziko pro pacienty s hemodynamickou nestabilitou, sepsí. Při nízké dávce ale propofol představuje ideální lék pro procedurální sedaci.

Dávkování: dávka pro indukci anestezie u dětí je 2 až 3,5 mg/kg , vyšší dávky jsou vyžadovány u kojenců a batolat. Hloubka anestezie/sedace může být titrována kontinuální infuzí, v rozmezí 0,3 až 4 mg/kg/hod .

Chloralhydrát je široce používané sedativní hypnotikum, běžně je používáno jako doplněk sedace u novorozenců a na PICU. Rychle se vstřebává z GI traktu, kde je převeden na aktivní metabolit trichlorethanol (TCE). Chloralhydrát je látka tlumící CNS, která v terapeutických dávkách má jen mírný vliv na krevní tlak a dýchání, bez porušení reflexu na ochranu dýchacích cest, což posiluje jeho bezpečnostní profil. Při předávkování dochází k nežádoucím účinkům na kar-

diovaskulární systém, s možností fatálních arytmií. Chloralhydrát je metabolizován játry a eliminován ledvinami; proto hepatorenální onemocnění ovlivňuje jeho vylučování. V kombinaci s jinými sedativy vykazuje chloralhydrát synergické účinky; v kombinaci s furosemidem může vést k vazomotorické nestabilitě. U dlouhodobého podávání a u závislosti je následně popisován syndrom z odnětí, včetně záchvatů a psychózy.

Dávkování: dávky 25 až 50 mg/kg lze podávat perorálně nebo rektálně.

Neuromuskulární blokáda (NMB) se v dřívějších letech na dětských JIP používala velmi často. Novější studie uvádí, že NMB se používá v 14 až 16 % ventilačních dnů na dětských JIP. Neuromuskulární blokáda se používá z důvodů zachování nehybnosti v pooperačních stavech, z důvodů snížení bazální metabolické spotřeby pacienta. NMB může být užitečná u pacientů, kteří mají potíže s ventilací, může minimalizovat poškození plic způsobené ventilátorem (VILI), zabránit dyssynchronii, snížit transpulmonální tlaky a snížit spotřebu kyslíku.

Před podáním NMB by měla být zajištěna přiměřená analgezie a sedace. Je důležité pravidelné přezkoumání potřeby NMB a pokud je to klinicky možné, alespoň jednou za 24 hodin její přerušení. Mezi nejčastěji používané látky patří vekuronium, cisatrakurium, rokuronium.

2.3.10 Delirium

Delirium je akutní neuropsychiatrický syndrom se změněným poznáním a vědomím. Je to akutní encefalopatie, která vždy představuje změnu od základních hodnot. Neuropatofyziologie není dosud úplně srozumitelná, jsou do ní zapojeny dopaminergní, serotoninergní, glutaminergní a cholinergické dráhy v mozkové kůře, striatu, substantia nigra a thalamu. Nerovnováha v syntéze, uvolňování a inaktivaci neurotransmiterů vedou ke změně kognitivních funkcí, chování a nálady. Je pravděpodobné, že delirium na PICU je výsledkem mnoha faktorů. Prevalence deliria na obecných PICU je 17 až 38 %, na dětských kardiologických JIP 49 až 57 %. Delirium lze klasifikovat podle subtypů definovaných úrovní psychomotorické aktivity. Nejčastěji se vyskytuje hypoaktivní subtyp (46 až 56 %), dítě je zpomalené, letargické a apatické. S frekvencí 43 až 45 % následuje smíšený subtyp, ve kterém mohou mít pacienti normální stav úrovně psychomotorické činnosti nebo kolísání úrovně aktivity. A konečně, hyperaktivní delirium je vnímáno jako labilita nálady, agitace a neklid. Jedná se o nejméně běžný podtyp (5 až 8 %). S deliriem u dětí souvisí také prodloužení délky hospitalizace, doba UPV, zvýšené náklady na léčbu a zvýšená mortalita.

V současné době jsou k dispozici ověřené nástroje k detekci deliria u dětí všech věkových skupin. European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) doporučila, aby všechny děti na JIP byly sledovány na výskyt deliria rutinně pomocí Cornell Assessment of Pediatric Delirium. Jednoduché provádění rutinního screeningu na delirium u ohrožených dětí může snížit zátěž deliriem. Výsledkem screeningu je dřívější rozpoznávání deliria a umožňuje zásah a zkrácení doby deliria. Screening také zlepšuje znalosti personálu o deliriu a vytváří příležitosti pro implementace preventivních strategií v rámci PICU. Studie ukazují, že správně prováděným screeningem, po kterém následuje protokolizovaná sedace a iniciativa včasné mobilizace, vedou k dramatickému snížení výskytu deliria.

Pro léčbu je k dispozici několik terapeutických opatření. Nejvhodnější jsou léky stejné skupiny. Užitečné mohou být tyto látky: klonidin, dexmedetomidin, fenobarbital, chlorpromazin, methadon, transdermální náplast fentanylu.

Literatura

1. FURMAN, B. P., ZIMMERMANN, J. J., et al. *Pediatric Critical Care*. 4th ed. 2011. Elsevier Saunders, 2011. pp. 1659-1681. ISBN 978-0-323-07307-3.
2. MASTROPIETRO, C. W., VALENTINE, K. M. et al. *Pediatric Critical Care Current Controversies*. 1st ed. 2019. Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2019, pp. 295-309. ISBN 978-3-319-96499-7. DOI: 10.1007/978-3-319-96499-7.
3. RIMENSBERGER, P. C. et al. *Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation*. 1 st ed. 2015. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2015, pp. 1031-1063. ISBN 978-3-642-01219-8. DOI: 10.1007/978-3-642-01219-8.
4. ROSENBERG, L., TRAUBE, Ch. Sedation strategies in children with pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS). *Annals of Translational Medicine*. 2019, Oct.; 7(19): 509. ISSN. 2305-5847. DOI: 10.21037/atm.2019.09.16.

2.3.11 Fyzioterapie při umělé plicní ventilaci

MUDr. Jiří Žurek, Ph.D.

Umělá plicní ventilace (UPV) je používána k podpoře či náhradě oxygenační a ventilační funkce respiračního systému a má svou nezastupitelnou úlohu v dětské intenzivní péči. Je to metoda s potenciálními riziky a komplikacemi vyplývajícími ze zajištění dýchacích cest a ze samotné umělé plicní ventilace. Jednou z komplikací jsou komplikace infekční, vzniklé ztrátou nebo snížením účinnosti

reflexu z dýchacích cest a zhoršením funkce mukociliárního transportu, zvýšenou viskozitou sputa a retencí sekretu. Dále je riziko v použití farmak se sedativním efektem, a tedy i upoutání pacienta na lůžko se ztrátou svalové síly. Některým komplikacím lze předcházet dobře vedenou fyzioterapií, která by měla být pravidelnou součástí komplexní péče o pacienta během UPV. Fyzioterapie hrudníku (CPT – chest physiotherapy) se stala samozřejmou součástí péče o intubované děti na PICU, a to i přes omezený dostatek důkazů.

2.3.11.1 Účinky a indikace fyzioterapie hrudníku

Hlavním cílem fyzioterapie u dětských respiračních onemocnění je pomoci odstranit obstrukční tracheobronchiální sekreci, čímž se sníží odpor dýchacích cest, zlepši se dechová práce a výměna plynů. Fyzioterapie působí také preventivně na respirační komplikace, umožňuje opětovné rozšíření atelektatických částí plic a tím je usnadněno odpojení od UPV.

CPT přispívá také k dlouhodobým výsledkům u kriticky nemocných dětí, které jsou prvořadě. Jedná se o prevenci nebo minimalizaci komplikací kritických nemocí a imobility (například posturální deformity, svalová deondice a optimalizace funkčních výsledků).

Nejběžnějšími fyzioterapeutickými způsoby aplikovanými na ventilované pediatrické pacienty jsou polohování, mobilizace, perkuse a vibrace (manuální techniky), manuální hyperinflace a odsávání endotracheální trubice.

Konvenční CPT obvykle odkazuje na ruční aplikaci technik jako jsou perkuse a vibrace, obvykle v kombinaci s polohováním pomocí gravitace (posturální drenáž). Moderní přístup je však mnohem širší, přičemž pozornost je věnována holistické multisystémové péči o děti se složitými chorobnými procesy. Fyzioterapie hrudníku by se neměla používat izolovaně, ale spíše v kombinaci s dalšími intervencemi, jako jsou rehabilitace, vývojová stimulace a jiná podpůrná péče.

Bylo prokázáno, že manuální multimodální CPT je spojena se zlepšením dechového objemu, poddajnosti plic a alveolárního mrtvého prostoru ve srovnání se samotným odsáváním endotracheální trubice. I přes nedostatek spolehlivých důkazů je CPT přínosem pro léčbu atelektázy, pokud je způsobena ucpáním hlenem, pro léčbu dětí přijatých na PICU s neuromuskulárním onemocněním a u respiračních exacerbací.

Je důležité si ale uvědomit, že diagnóza dítěte by neměla rozhodovat o tom, zda by měla být provedena CPT. Každý pacient by měl být klinicky vyšetřen, aby se určilo, zda je jeho individuální patofyziologie potenciálně přístupná intervenci. Rozhodnutí, zda může být CPT pro konkrétního pacienta prospěšná, či nikoli, by

mělo být provedeno na základě přítomnosti nadměrného objemu a/nebo retence sekrece a/nebo lobární nebo segmentální atelektázy způsobené hlenem. Vzhledem ke známým komplikacím CPT by relativní kontraindikace k provádění CPT měly zahrnovat děti, které jsou hemodynamicky nestabilní, mají krvácení v oblasti hrudníku, plicní edém, koagulopatie, zvýšený nebo nestabilní nitrolební tlak, plicní hypertenzi, anamnézu hypertenzních krizí a děti nízkého gestačního věku.

2.3.11.2 Modality fyzioterapie hrudníku

Při léčbě kritických nemocných dětí se běžně používá několik modálních CPT, ale jen velmi málo z nich bylo důkladně ověřeno v klinických studiích.

Polohování

Terapeutické polohování si klade za cíl přesunout gravitací sekret z periferních do proximálních částí dýchacích cest, čímž se zvyšuje mukociliární clearance (posturální drenáž), zvyšuje se objem plic, snižuje se dechová práce a práce srdce a optimalizují se poměry ventilace/perfuze. Bylo prokázáno, že svislá poloha zlepšuje koncové výdechové objemy plic, oxygenaci a může mít preventivní účinek před ventilátorovou pneumonií. Pronační poloha během UPV dramaticky zlepšuje oxygenaci a ventilačně perfuzní poměry u dospělých a dětí s akutním poškozením plic.

Manuální fyzioterapie hrudníku

Poklep a vibrace jsou techniky CPT prováděné ručně nebo mechanicky, které jsou široce používány jako pomoc při odstraňování sekretů z plic. Předpokládá se, že aplikace poklepu a vibrací na hrudní stěnu přenáší mechanickou energii do dýchacích cest, kde jsou plicní sekrety zkapalněny a lze je poté kašlem nebo odsátím odstranit. U ventilovaných dětí se prokázalo, že ruční vibrace s kombinací komprese a oscilace zvyšují výdechový průtok zvýšením intrapleurálního tlaku.

Manuální hyperinflace

Manuální hyperinflace se obvykle skládá ze série hlubokých manuálních inflací (ideálně na předem stanovený nastavený tlak nebo objem) s krátkými inspiračními pauzami, po nichž následuje rychlé uvolnění vaku, aby se zvýšil výdechový tok. Cílem manuální hyperinflace je prevence nebo terapie kolapsu plic, zlepšení oxygenace a compliance a podpora clearance sekretu. Vzhledem k riziku barotraumatu a volutraumatu neexistují dostatečné důkazy týkající se bezpečnosti nebo účinnosti manuální hyperinflace u kriticky nemocných dětí.

Dechová cvičení

Na PICU se používá několik různých dechových cvičení, včetně hlubokých dechových cvičení, terapie pozitivním expiračním tlakem, techniky usilovného výdechu, autogenní drenáže a pomocí dýchacích trenažérů. Důkazy podporující použití těchto technik jsou do značné míry extrapolovány ze studií na dětech s cystickou fibrózou. Dechová cvičení mohou být nejbezpečnějším, nejlevnějším a nejúčinnějším způsobem fyzioterapie hrudníku. Lze je ale využít pouze u starších a spolupracujících dětí.

Odsávání endotracheálního sekretu

Odsávání endotracheálního sekretu je nezbytné k prevenci ucpání dýchacích cest, ale nejedná se o benigní proceduru. Nežádoucí účinky odsávání u všech věkových skupin pacientů zahrnují hypoxii, pneumothorax, poranění sliznice, atelektázu, ztrátu funkce řasinek, bradykardii a jiné arytmie, zvýšení systémového krevního tlaku, zvýšení intrakraniálního tlaku a bolest. Zvláštní pozornost je třeba věnovat odsávání u pacientů s vysokým ICP a s plicní hypertenzí. Pacienti s plicním edémem a s krvácením do plic by měli být odsávání pouze pokud je to nezbytně nutné.

Literatura

1. MORROW, B. M. Chest Physiotherapy in the Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2015, Dec.; 4(4): 174-181. ISSN 2146-4618. DOI: 10.1055/s-0035-1563385.
2. MCALINDEN, B. et al. Chest physiotherapy improves regional lung volume in ventilated children. *Critical Care*. 2020, Jul.; 24(1): 440. ISSN 1364-8535. DOI: 10.1186/s13054-020-03156-2.

2.4 Obstrukce dýchacích cest – zánětlivé a nezápětlivé

MUDr. Jiří Žurek, Ph.D.

Obstrukce dýchacích cest patří mezi nejzávažnější a dramatické situace v dětském věku. Jedná se o urgentní, nezřídka kritické situace s různě vyjádřenou akutní dušností a známkami dechové nedostatečnosti. Tyto stavy rozdělujeme na obstrukce horních a dolních dýchacích cest, přičemž z klinického hlediska za hranici mezi dolními a horními dýchacími cestami považujeme oblast průdušnice. Dýchací cesty u dětí jsou kratší a užší a hrtan je umístěn více vpředu než u dospělých, často promínuje adenoidní vegetace a tonzily. Malé děti, zejména kojenci,

mají ve vztahu k malému orofaryngu velký jazyk, mají také větší epiglottis. Známky částečné inspirační obstrukce zahrnují stridor (vysoce položený zvuk, který lze slyšet při nádechu), chrapot a zvýšenou dechovou práci (nadměrné zatahování mezižebních prostor). Stridor může být inspirační nebo expirační, podle toho, zda je překážka supraglotická nebo subglotická. Ačkoli je akutní stridor etiologicky obvykle infekční, mohou být přítomny i další poruchy, zejména jsou-li příznaky závažné nebo přetrvávající. Všechny tyto rozdíly a příznaky v kombinaci s nižší funkční reziduální kapacitou, vyšším odporem periferních dýchacích cest a vyšší spotřebou kyslíku u kojenců a malých dětí zvyšují riziko dekompenzace v důsledku obstrukce horních cest dýchacích (HCD). Tato kapitola pojednává o obstrukci horních dýchacích cest infekčního a neinfekčního původu.

2.4.1 Neinfekční příčiny obstrukce horních cest dýchacích

2.4.1.1 Anomálie hrtanu

Laryngomalacie je nejčastější příčinou neinfekčního, trvalého stridoru u kojenců. Je charakterizována zvlněnou epiglottis ve tvaru omega, s různým stupněm prolapsu arytenoidní chrupavky a sliznice během inspirace. Supraglotické struktury se propadají do dýchacích cest, což vede k obstrukci během inspirace. Inspirační stridor může začít v prvních 2 týdnech po narození a obvykle se zhoršuje během pláče a při krmení. Během krmení se často vyskytuje dušnost, kašel a regurgitace. Diagnóza se zakládá na anamnéze a klinickém vyšetření, potvrzena je flexibilní optickou laryngoskopií. Stav se obvykle upraví ve věku 12 až 18 měsíců. V závažnějších případech může být nutná operace (supraglottoplastika).

Laryngeální cysty jsou mnohem méně časté nálezy, které mohou způsobit obstrukci dýchacích cest. V závislosti na stupni obstrukce se mohou projevit již brzy po narození. Projevují se dysfagií, chrapotem a stridorem. Diagnóza se provádí pomocí endoskopie dýchacích cest a léčba vyžaduje resekci.

Cysta ductus thyreoglossus patří k vrozeným anomáliím krční oblasti, obvykle v těsné blízkosti jazyky, ale také na spodní části jazyka ve vallecule. Může se objevit na počátku kojeneckého věku, později v dětství, a dokonce i v dospělosti. Klinicky se projevuje stridorem, kašlem a problémy s polykáním. Diagnózu potvrzuje laryngoskopie a léčba je chirurgická.

2.4.1.2 Subglotické léze

Vrozená subglotická stenóza spočívá v zúžení lumen dýchacích cest v oblasti prstencové chrupavky. Stenóza není považována za sekundární vzhledem k intubaci, traumatu nebo jiným získaným příčinám. Běžným příznakem je bifazický

stridor (inspirační i expirační) a rekurentní laryngitidy. Pokud je stenóza mírná, může způsobit příznaky pouze v době infekce HCD. K vyhodnocení závažnosti stenózy a potvrzení diagnózy je nezbytná endoskopie dýchacích cest. V extrémně závažných případech může být nutný endoskopický nebo jiný chirurgický zákrok.

Kongenitální vaskulární léze (subglotické hemangiomy) jsou vzácné, ale kvůli jejich umístění a velikosti mohou být život ohrožující. Nejčastěji se vyskytují u kojenců před 6. měsícem věku, v tomto období se zvětšují v důsledku proliferativní fáze. Mezi příznaky patří rekurentní laryngitidy, dvoufázový stridor, chraptot a kašel. Více než polovina dětí se subglotickými hemangiomy bude mít také kožní hemangiomy. Diagnóza je potvrzena endoskopií dýchacích cest. Bylo publikováno mnoho reportů o jejich úspěšné terapii propranololem.

2.4.1.3 Recidivující respirační papilomatóza

Recidivující respirační papilomatóza je způsobená lidským papilomavirem (HPV), obvykle postihuje hlasivky. Tyto léze mohou způsobit HPV typu 6 a 11. Pacienti mohou mít chraptot, dysfagii, slabý nebo chraplavý hlas, pokročilé léze způsobují stridor a dušnost. Virus může být přenášen během vaginálního porodu z matky s genitální HPV infekcí. Diagnostika zahrnuje anamnézu a fyzikální vyšetření, následuje nazofaryngolaryngoskopie nebo přímá laryngoskopie. Léčba zahrnuje chirurgickou terapii, jako je laserová ablace oxidem uhličitým, stejně jako adjuvantní léčbu injekcemi cidofoviru. Papilomy se bohužel běžně opakují a někteří pacienti během svého života vyžadují několik procedur.

2.4.1.4 Aspirace cizích těles

Cizí tělesa se mohou usazovat těsně pod hlasivkami, v horním jícnu nebo v dolních cestách dýchacích. Vysoké podezření na aspiraci cizího tělesa bychom měli mít u malých dětí s náhlým nástupem stridoru, kašle a chraptotu, bez dalších známek infekce dýchacích cest jako je horečka, rýma nebo jiný virový prodrom. Mezi běžně aspirovaná cizí tělesa patří různé potraviny (semena, ořechy, popcorn) a nepotravinové předměty (mince, balónky, kuličky). Kulaté předměty jsou obzvláště nebezpečné, protože mohou uvíznout a zcela obturovat dýchací cesty.

Počáteční příznaky se liší v závislosti na věku dítěte, aspirovaném předmětu, místě, kde se objekt v dýchacích cestách nachází, a na tom, jak dlouho je cizí těleso přítomno. Často se u pacientů při akutním projevu náhle objeví dušení, kašel, po nichž následuje sípání, dušnost a/ nebo stridor. Neslyšitelné dýchání při auskultaci, sípání jsou častěji pozorována u bronchiálních cizích těles, zatímco stridor a chraptot jsou častěji spojeny s laryngotracheálními cizími tělesy. Je důležité

si uvědomit, že příznaky spojené s obstrukcí horních dýchacích cest v důsledku přítomnosti cizích těles mohou být velmi variabilní a někdy téměř nepřítomné. Proto by měla být zachována vysoká míra podezření, pokud anamnéza pacienta naznačuje tuto možnost.

Při absenci pozorované události aspirace cizího tělesa může být diagnóza aspirace odložena. Ve skutečnosti je 15 až 20 % aspirací cizích těles diagnostikováno více než měsíc po aspiraci. Pacienti s chronickým nevysvětlitelným kašlem, sípáním nebo opakovanými pneumoniemi by měli vzbuzovat podezření na aspiraci cizího tělesa. Rtg hrudníku nemusí být užitečný, protože většina aspirovaných cizích těles není rtg kontrastní. Mohou existovat sekundární příznaky obstrukčního emfyzému s hyperinflací jednoho laloku plic ve srovnání s druhým. CT vyšetření může být užitečné k identifikaci jinak radiolucenčního cizího tělesa.

2.4.1.5 Hereditární angioedém

Hereditární angioedém je vzácné onemocnění, jehož hlavním klinickým projevem jsou masivní otoky podkoží a sliznic v důsledku nekontrolované aktivace komplementového a kininového systému. Podstatou hereditárního angioedému s deficitem C1 inhibitoru je mutace genu pro C1 inhibitor, způsobující jeho buď výrazně sníženou tvorbu nebo afunkčnost. Nejčastěji se vyskytuje v oblastech těla, jako je obličej, oči, ústa a orofarynx. Klinickými projevy jsou podkožní edém, edém střevní sliznice a laryngeální edém. Epizody otoku hrtanu jsou vzácné, ale vážné kvůli jeho následkům. Mezi příznaky patří stridor, chrapot, pocit, že něco uvízlo v krku a dýchací potíže. Akutní léčba zahrnuje kontrolu a zajištění průchodnosti dýchacích cest a intravenózní substituci koncentrátem inhibitoru C1.

2.4.2 Infekční příčiny obstrukce horních cest dýchacích

2.4.2.1 Laryngotracheobronchitida (krup)

Etiologie

Laryngotracheobronchitida je virová infekce, která vede k zánětu hlasivek a subglotického prostoru. Tento zánět nebo otok vytváří charakteristický štěkavý kašel. Jedná se o nejčastější příčinu stridoru a infekční příčinu obstrukce HCD. Postihuje až 5 % všech dětí, drtivá většina případů se vyskytuje ve věku od 6 měsíců do 3 let, ale může postihnout i starší děti.

Příznaky

Klinické příznaky se mohou lišit. Onemocnění obvykle začíná prodromem nazální kongesce a rinoreou, podobně jako u jiných virových infekcí horních cest

dýchacích. Horečka se objevuje během prvních 24 hodin nemoci. Během 12 až 48 hodin se objevují příznaky obstrukce horních dýchacích cest, jako je inspirační stridor a klasický štekavý kašel s chrapotem. Mezi varovné příznaky patří zhoršení stridoru, který se stává kontinuální, nastupuje hypoventilace, hyperkapnie a hypoxie. Děti nejsou schopné udržet dostatečný perorální příjem, což vede k dehydrataci. Narůstající ventilační tíseň se projevuje zvýšeným dechovým úsilím, vláním nosních křídel, vtahováním podžebrí, jugula a mezižeberních prostor. Dítě je agitované a při křiku se symptomy ještě zhoršují. Při dalším zhoršení může nastoupit letargie, celková ochablost a respirační selhání. Průběh nemoci obvykle netrvá déle než 1 týden. Neinfekční variantou může být spasmodický krup. Typicky postihuje děti ve věku od 3 měsíců do 3 let. Děti jsou afebrilní a bez předchozích příznaků. Tato porucha má obvykle noční nástup a je neinfekční variantou laryngotracheitidy. Postižené děti se probouzejí s náhlou dušností, štekavým kašlem a inspiračním stridorem. Alergeny i gastroezofageální reflux jsou uváděny jako potenciální etiologie.

Diagnóza

Klinická diagnóza je založená na přítomnosti štekavého kašle, stridoru a předchozího virového infektu. Laboratorní vyšetření není obvykle indikováno. Radiografické vyšetření měkkých tkání krku může pomoci rozlišit mezi jinými příčinami obstrukce HCD. Předozadní rentgenový snímek ukazuje jak subglotické zúžení, tak progresivní zúžení trachey. Tento rentgenový nález se označuje jako „znamení věže“, je způsoben edémem sliznice pod hlasivkami.

Terapie

Léčba závisí na závažnosti onemocnění. Lehký průběh onemocnění může být léčen ambulantně, za předpokladu stálého sledování rodiči. Rodiče musejí být velmi podrobně poučeni o léčbě, možnosti zhoršení a příznacích respirační tísně. Hospitalizace je indikována u dítěte s trvalým stridorem, při progresi potíží, cyanóze.

Vystavení dítěte chladnému nebo zvlhčenému vzduchu často dramaticky zlepšuje příznaky, i když chybí důkazy na podporu této terapie.

Rozšířená je léčba laryngotracheobronchitidy kortikosteroidy, zejména u hospitalizovaných pacientů. V randomizovaných, zaslepených studiích se ukázalo, že perorální, intramuskulární a nebulizované kortikosteroidy jsou prospěšné. Metaanalýzy naznačují, že kortikosteroidy snižují nutnost endotracheální intubace nebo inhalace adrenalinu, urychlují zlepšení stavu během prvních 24 hodin ne-

moci, zkracují dobu hospitalizace a snižují frekvenci rehospitalizace. Při prvním kontaktu s dítětem se aplikuje dexamethason v dávce 0,6 mg/kg. Klinicky patrný efekt dexamethasonu se projeví za 2 hodiny a trvá řadu hodin (druhá dávka, je-li třeba, se nemá podat dříve než za 6 až 24 hodin po první).

Pokud nedojde ke zlepšení stavu po těchto opatřeních, bylo prokázáno, že racemický nebulizovaný adrenalin vede ke snížení obstrukce horních cest dýchacích. Toho je pravděpodobně dosaženo stimulací alfa-adrenergických receptorů, které vedou k vazokonstrikci prekapilárních arteriol a následnému snížení otoku sliznice hrtanu a trachey. Nebulizovaný adrenalin má pevné místo v léčbě středně závažné a závažné laryngotracheobronchitidy. Účinky nebulizovaného adrenalinu jsou krátkodobé, proto je vždy třeba vzít v úvahu možnost opětovného otoku a symptomů.

V závažnějších případech laryngotracheobronchitidy může být prospěšné podávání směsi 70% helia a 30% kyslíku (heliox), protože vlastnosti této směsi umožňují lepší tok plynu kolem oblastí zúžení dýchacích cest.

Při neúčinné terapii a respiračním selhání je občas nutná endotracheální intubace. Endotracheální kanyla by měla být menší, než by byla normální velikost, aby se zabránilo dalšímu poranění oteklé sliznice trachey. Jakmile dojde k úniku vzduchu kolem endotracheální kanyly, je možné provedení extubace. Pokud únik nebude slyšitelný ani po 2 až 4 dnech, je obvyklou praxí extubace, protože prodloužená intubace může zvýšit riziko subglotického poranění.

2.4.2.2 Akutní epiglotitida

Etiologie

Epiglotitis acuta je život ohrožující, akutně probíhající onemocnění dětského věku, které vyžaduje okamžitý transport k hospitalizaci na jednotku intenzivní péče, k zajištění vitálních funkcí nemocného. Toto onemocnění je klasicky způsobeno patogenem *Haemophilus influenzae* typu B (HIB), což vede k otoku a zánětu epiglottis. Od příchodu vakcíny HIB významně poklesl výskyt tohoto onemocnění. Mezi další infekční patogeny patří druhy *Streptococcus*, *Staphylococcus* a *Pseudomonas*.

Klinické příznaky

Epiglotitida postihuje nejčastěji děti ve věku 2 až 6 let, ale může se objevit v jakémkoli věku. Klasickým projevem epiglotitidy je úzkostné horečnaté malé dítě, které tiše sedí vzpřímeně, nakloněné dopředu s bradou dopředu a vytaženým krkem, slintající a se zjevným inspiračním stridorem a namáhavým dýcháním.

Na rozdíl od laryngotracheitidy není často přítomen kašel a chrapot. Cyanóza, stridor a slintání poukazují na pokročilý, silný otok dýchacích cest a hrozící respirační selhání v důsledku neprůchodnosti dýchacích cest.

Diagnóza

Při vyšetření dítěte s epiglottitidou by měl být vždy přítomen multidisciplinární tým, zahrnující pediatrické specialisty intenzivní péče, anesteziology a otolaryngology. Je třeba dbát na to, aby během vyšetření nedošlo k rozrušení dítěte nebo k provádění bolestivých zákroků, protože by to mohlo vyvolat výrazné dechové potíže. Během vyšetření orofaryngu může být možná vizualizace edematózní a erytematózní epiglottis. Boční rentgenový snímek krku může odhalit klasický „znak palce“ zobrazující oteklou a edematózní epiglottis. Častým nálezem je vyhlazení vallecula epiglottica, které by jinak měly být otevřené a viditelné. Pokud to pacient bude tolerovat, měl by být podáván zvlhčený kyslík, nejlépe pomocí kyslíkové masky držené rodičem.

Terapie

Pokud je diagnóza epiglottitidy potvrzena, mělo by být dítě co nejrychleji odesláno na operační sál. Na operačním sále je pacientovi podána anestezie inhalačním anestetikem (sevofluran) při zachování spontánní ventilace. Jakmile je pacient v hluboké inhalační anestezii, zavede se intravenózní katetr. Poté se provede laryngoskopie, při které může být mimořádně obtížné získat přímý pohled na glottis a tracheu kvůli velké a oteklé epiglottis. Přesto je téměř vždy možné projít endotracheální kanylou přes edematózní tkáň do průdušnice. Nazotracheální intubace je upřednostňována před orotracheální intubací, protože pacient nemůže kanylu skousnout a je sníženo i slinění. Pokud nelze dýchací cesty zajistit endotracheální intubací, měl by být otolaryngolog na operačním sále připraven provést urgentní tracheostomii, i když je to zřídka nutné. Po zajištění dýchacích cest je nutné odebrat hemokulturu a stěry z epiglottis. Vhodná antibiotická terapie zahrnuje ampicilin/sulbaktam, cefotaxim, ceftriaxon nebo klindamycin. Pokud existuje podezření na *Staphylococcus aureus* rezistentní na meticilin, doplňuje se terapie o vankomycin. Včasná intubace a intravenózní podání antibiotik vedly k významnému snížení mortality.

2.4.2.3 Bakteriální tracheitida (pseudomembranózní)

Bakteriální tracheitida není častým onemocněním, ale představuje důležitou příčinu závažné obstrukce HCD. Běžně je způsobena patogenem *Staphylococcus*

aureus, mezi další patogeny může patřit *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. Děti mají příznaky podobné jako u epiglottitidy a laryngotracheitidy – viz tabulku 2.5. Po počátečních příznacích se může objevit progresse dechových obtíží s vysokou horečkou. Rentgenové snímky krku v boční projekci mohou ukazovat subglotické zúžení a nepravidelnost tracheálního vzduchového sloupce (odlupující se pseudomembranózní materiál ze stěny trachey). Endoskopie dýchacích cest odhaluje velké množství mukopurulentní sekrece a subglotický edém. Léčba zahrnuje vhodná intravenózní antibiotika a endotracheální intubaci, pokud je to nutné.

2.4.2.4 Retrofaryngeální a peritonzilární absces

Retrofaryngeální prostor se týká oblasti mezi předními krčními obratli a zadní oblastí hltanu. Retrofaryngeální absces se v tomto prostoru vyskytuje buď šířením infekce z HCD do retrofaryngeálních lymfatických uzlin nebo poraněním orofaryngu. Toto onemocnění je obvykle způsobeno patogeny jako *Streptococcus skupiny A*, anaerobní organismy a *Staphylococcus aureus*. Tato infekce není běžná, ale je třeba ji správně diagnostikovat a bez prodlení léčit. Vyskytuje se většinou u dětí mladších 4 let, zejména u batolat. Klinické projevy zahrnují horečku, dysfagii, slintání, ztuhlost a bolest krku. Jak infekce postupuje a zvětšuje se množství hnisu v abscesu, může dojít po stlačení hltanu ke stridoru a respiračním potížím. Pro diagnostiku je ideální zobrazení krku pomocí CT. Léčba vyžaduje použití vhodných intravenózních antibiotik. Chirurgická drenáž se provádí při selhání konzervativní terapie.

Tab. 2.5 – Charakteristika laryngotracheobronchitidy, bakteriální tracheitidy a epiglottitidy

	Laryngotracheobronchitida	Bakteriální tracheitida	Epiglottitida
věk	3 měsíce až 3 roky	6 měsíců až 12 let	průměrně 12 let
nástup	postupný	postupný	< 24 hod
horečka	obvykle subfebrilie	obvykle vysoká	vysoká
kašel	štěkavý	štěkavý	žádný
bolest v krku	bez bolesti	obvykle chybí	velká bolest
slintání	ne	ne	typické
držení těla	libovolné	libovolné	v sedu, předklon
hlas	normální	normální nebo chrapot	tlumený
výskyt	zimní měsíce	v průběhu roku	v průběhu roku

Peritonzilární abscesy se vyskytují v důsledku šíření infekce v tonzilách. Vyskytují se nejčastěji u dospívajících, kteří mají recidivující tonzilitidu. Mezi příznaky patří horečka, bolest v krku, snížený orální příjem a slintání. Tuto infekci způsobují anaerobní i aerobní organismy. K diagnostice abscesu se často používá CT. Léčba zahrnuje intravenózní antibiotika a může zahrnovat chirurgickou drenáž. Potenciální komplikací peritonzilárního abscesu je obstrukce dýchacích cest.

2.5 Astma bronchiale

MUDr. Jiří Žurek, Ph.D.

Astma je chronické, celoživotní onemocnění dýchacích cest. Celosvětový počet astmatiků je odhadován na více než 300 milionů. Za posledních 20 let dochází k nárůstu onemocnění především u dětí a mladistvých a astma se stává nejčastějším chronickým onemocněním dětského věku. Výskyt astmatu v České republice je odhadován na 5 až 15 % v závislosti na věku dětí a metodikách prováděných studií.

Díky pokrokům farmakologického výzkumu se podařilo zavést do klinické praxe širokou paletu velmi účinných léků, které znamenají pro převážnou část nemocných s bronchiálním astmatem dobrou nebo dokonce úplnou kontrolu nad touto nemocí. Jsou však nemocní, kteří i přes adekvátní léčbu trpí každodenními astmatickými obtížemi. V těchto případech může jít o obtížně léčitelné astma (OLA).

2.5.1 Status asthmaticus

Astma je imunitně zprostředkovaný proces, při kterém environmentální nebo infekční agens vyvolává alergickou reakci za účasti imunoglobulinu E, způsobující degranulaci žírných buněk, uvolňování histaminu a aktivaci prozánětlivých cytokinů. Příčinou astmatu je souhrn genetických, imunologických a neurohumorálních faktorů.

Patofyziologie

Hladká svalovina bronchů je vybavena řadou receptorů autonomního nervového systému. Za fyziologických okolností stimulace jednotlivých receptorů reguluje a udržuje na optimální úrovni odpor dýchacích cest a průsvit bronchů. Porucha regulačních vazeb receptorů vede k dysfunkci přirozené regulace, nežádoucí hyperreaktivitě a následné dlouhodobé kontrakci hladké svaloviny bronchů – bronchospasmu. Vnitřní a vnější specifické i nespecifické faktory vedou ke

spuštění alergické reakce. Alergická reakce vede k uvolnění i transformaci definovaných látek – mediátorů alergické reakce. Tyto chemicky definované látky jsou přímo odpovědné za rozvoj lokálních i celkových patologických změn.

Dochází k ztíženému proudění vzduchu v dýchacích cestách – obstrukci. Závažnost bronchiální obstrukce je dána třemi parametry, kterými jsou:

1. odpor dýchacích cest (RAW),
2. ventilační kapacita během maximálního a forsírovaného expiračního úsilí (FVC),
3. vrcholový expirační proud (PEFR).

Bronchiální obstrukce mění plicní dynamiku, stoupá funkční reziduální kapacita (FRC) a reziduální objem (RV). Dochází k plicní hyperinflaci, která je spolehlivým ukazatelem dechové tísně pacienta.

V důsledku kardio-pulmonální interakce má každá plicní patologie dopad na srdeční funkci a hemodynamiku. Stoupající rezistence dýchacích cest, hypoxie, plicní vazokonstrikce a elevace plicního objemu zvyšují plicní cévní rezistenci. Výsledkem je globální dysfunkce pravé srdeční komory. V inspiriu stoupá end-systolický tlak v pravé komoře, dochází k vyklenutí septa komor do levé komory, což ztěžuje její diastolické plnění. V rámci korekce tkáňové hypoxie se zvyšuje srdeční výdej. Reflexně dochází k systémové vazokonstrikci, tachykardii a zvýšení dechové práce. Výsledkem jsou extrémní hodnoty negativního nitrohrudního tlaku v inspiriu a vysoká systémová cévní rezistence s globální dysfunkcí a snížením srdečního výdeje levé srdeční komory. Méně často používaným, ale objektivnějším způsobem hodnocení závažnosti onemocnění a progresu u pacientů se závažným astmatem je měření pulsus paradoxus.

2.5.2 Klinické příznaky akutního astmatu

Anamnéza hraje v diagnóze astmatu velmi důležitou roli. Stanovení diagnózy u kojenců a malých dětí je obtížnější pro provedení funkčního vyšetření plic. Správně provedené funkční vyšetření plic je u spolupracujících dětí možné přibližně ve věku 3 let.

Akutní epizoda astmatu může začít mírnými příznaky dušnosti. Podmínkou rozvoje záchvatu dušnosti je přítomnost specifického antigenu-alergenu a individuální alergická reakce. U pacientů nižších věkových skupin jsou často příznaky akutní respirační infekce.

Se zhoršováním míry obstrukce dýchacích cest se zhoršuje dechová nedostatečnost, dochází k zapojení břišních svalů ve výdechu (usilovný výdech), progreduje

neschopnost mluvit více než jedno dvě slova najednou, snižuje se saturace. Pacienti často vyhledávají ortopnoickou polohu. Během výdechu, který kvůli obstrukci v dolních dýchacích cestách musí být usilovný, dojde ke zvýšení nitrohrudního tlaku a tím ke stlačení až uzavření bronchiolů ještě před vydechnutím celého nadechnutého objemu vzduchu – air trapping. Dochází k tachykardii a hypertenzi. Se zhoršením hypoxemie a hyperkapnie se rozvíjí hypotenze a bradykardie. Je prodloužená doba kapilárního návratu (capillary reffil). V důsledku kongesce v plicním a systémovém cévním řečišti dochází k srdečnímu selhání. Zhoršuje se úroveň vědomí, objevuje se letargie, synkopa a křeče. Děti se status asthmaticus mohou být dehydratované v důsledku špatného příjmu potravy, zvracení a zvýšené dechové práce. Může dojít k vymizení zvukových fenoménů (hvízdání, expirační vrzoty). V tomto případě rezistence v dýchacích cestách dosáhla takového stupně, že se snížila rychlost proudění vzduchu a vymizel substrát pro typické zvukové fenomény (tichý hrudník). Jde o extrémní fázi obstrukce bronchů a poruchu plicních funkcí.

2.5.3 Laboratorní vyšetření

Měření arteriálních krevních plynů poskytuje objektivní informace o ventilaci a oxygenaci u pacientů s astmatem. Typickou abnormalitou v počáteční fázi je relativní hypoxemie s hypokapnií ($\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$), což odráží hyperventilaci. Se zhoršující se obstrukcí dýchacích cest se PaCO_2 vrátí do „normálního rozsahu“ kolem 40 mmHg . Hodnoty $\text{PaCO}_2 > 40 \text{ mmHg}$ ukazují na únavu dýchacích svalů a u pacientů je nutná důsledná monitorace. Pacienti často vykazují smíšenou respirační a metabolickou acidózu. U těchto pacientů se v důsledku tkáňové hypoxie objevuje laktátová acidóza. Rozhodnutí, zda intubovat dítě s astmatem by nemělo být prováděno jen na základě měření arteriálních krevních plynů, ale na základě celkového klinického stavu. U dětí s astmatem na UPV je nutné časté měření krevních plynů pro sledování progresu nemoci a účinnosti ventilační podpory.

U dětí s protrahovaným astmatem může dojít v důsledku sníženého příjmu tekutin a zvýšených ztrát vody k dehydrataci, v krvi dochází k elevaci močoviny. Pacienti podstupující opakované nebulizace, nebo intravenózní podání beta-agonistů mohou mít hypokalemii. V krevním obraze je obvykle normální nález. U atopických pacientů lze nalézt zvýšený počet eozinofilů. Přítomnost leukocytózy nemusí být nutně v souvislosti s infekcí, může souviset s adaptivním stresem nebo podáváním exogenních kortikosteroidů.

Přibližně jedna třetina pacientů s akutním astmatem má zvýšenou hladinu kreatinkinázy (CK).

V důsledku hypoxemie, acidózy, vysoké energetické potřeby myokardu může dojít k jeho poškození a elevaci izoenzymu CK-MB. Zvýšení plasmatické hladiny myoglobinu a CK-MB však nelze přičíst pouze poškození myokardu, protože plíce a respirační svaly jsou také známými zdroji těchto látek. U pacientů s těžkou formou astmatu by měl být přednostně používán troponin T, který je velmi citlivý a specifický marker poškození kardiomyocytů.

Rtg skiagram plic

Rentgen hrudníku není rutinně indikován u spontánně dýchajících pacientů s astmatem. Je však cenným diagnostickým nástrojem u pacientů s podezřením na pneumothorax, pneumomediastinum, pneumonii nebo klinicky významnou atelektázu u dětí s první epizodou dechových obtíží, u kterých jsou známy anatomické abnormality (vaskulární prstence, pravostranný aortální oblouk) nebo s podezřením na aspiraci cizího tělesa. Samozřejmostí je rtg snímek u dětí vyžadujících hospitalizaci na PICU.

Diferenciální diagnostika

V rámci diferenciálně diagnostického postupu přicházejí v úvahu další doplňující vyšetření, kterými jsou bakteriologické vyšetření sputa, cytologické vyšetření sputa, vyšetření lékařem ORL apod.

Zvukový hvízdavý fenomén není typický pouze pro bronchiální astma. Vzniká při obstrukci dýchacích cest a doprovází celou řadu onemocnění respiračního traktu:

- aspirace cizího tělesa,
- bronchiektazie,
- cystická fibróza,
- gastroezofageální reflux,
- tracheomalacie,
- lymfadenopatie,
- cévní prstence,
- inhalační poranění dýchacích cest,
- kongestivní srdeční selhání.

2.5.4 Terapie

2.5.4.1 Základní terapie

Podle nejnovějších doporučení celková péče o dítě s astmatem zahrnuje intenzivní ambulantní léčbu s léky a úpravou životního prostředí dítěte. Nutnost přijetí

do nemocnice představuje selhání ambulantní terapie. Pediatričtí pacienti s mírnou exacerbací astmatu jsou obvykle léčeni na urgentním příjmu nemocnic jednou nebo více dávkami inhalačního beta-agonisty. Většina z těchto pacientů dobře reaguje na terapii, a pokud to stav dále umožňuje, jsou obvykle odesláni domů.

Pacienti se středně závažným nebo těžkým akutním astmatickým záchvatem vyžadují od počátku agresivní léčbu. Indikací k hospitalizaci je nedostatečná reakce na 3 až 4 podání inhalační terapie, relaps do 1 hodiny po podání inhalační léčby a kortikosteroidů, perzistentní měření SpO_2 méně než 91 % za spontánní ventilace vzduchu, potřeba kyslíkové terapie, významné snížení nejvyšší výdechové rychlosti, nespolehlivá podpora rodiny nebo neschopnost vyhovět ambulantní léčbě.

Kyslík

Zvlhčený kyslík by měl být nabízen jako nosný plyn pro inhalační terapii. U pacientů s astmatem dochází k hypoxemii v důsledku intrapulmonálních zkrátů způsobených ucpaním alveolů hlenem a atelektázami. Mělo by být zřejmé, že použití kyslíku sice způsobí zvýšení SpO_2 , ale nebude mít žádný vliv na ventilaci; tedy je nesprávné předpokládat, že při normální SpO_2 bude ventilace dostatečná. Neexistuje žádný důkaz, který by naznačoval, že podání kyslíku podporuje dýchání u dětí s téměř fatálním astmatem.

Inhalační beta-sympatomimetika

Základem akutní léčby u astmatu jsou beta-2-adrenergní agonisté, obvykle salbutamol, terbutalin, levalbuterol. Účinek beta-2-mimetik je přinejmenším částečně spojen s aktivací adenylátcyklázy, katalyzující konverzi ATP na cyklický 3',5'-AMP. Zvýšená koncentrace 3',5'-AMP vede k uvolnění křečí hladkých svalů, včetně průdušek. Kromě toho zvýšení koncentrace cyklického 3',5'-AMP blokuje uvolnění mediátorů okamžité alergické reakce, zejména ze žírných buněk. Selektivita k beta-2-receptoru je žádoucí, aby se zabránilo nepříznivým účinkům neselektivní stimulace alfa- a beta-1-adrenergních receptorů. Beta-agonisté jsou obecně nejúčinnější v časně fázi status asthmaticus. Inhalační beta-agonisté mohou být podávány intermitentně nebo jako kontinuální nebulizovaný aerosol.

Chronická expozice beta-agonistů pravděpodobně snižuje vnímavost receptorů v hladkých svalech dýchacích cest, díky čemuž tyto receptory během epizod astmatického stavu méně reagují na terapii beta-agonisty. Pokud není pacient schopen inhalační terapie, je nutná intravenózní terapie. Při kombinaci intra-venózní a inhalační léčby beta-agonistů je nutné sledovat nežádoucí účinky, jako jsou arytmie a tachykardie.

Salbutamol je nejčastěji používaný selektivní agonista beta-2-adrenoreceptorů. Obvyklá dávka je 0,1 až 0,15 mg/kg zředěného do objemu 2 až 2,5 ml izotonickým infuzním roztokem chloridu sodného. Dávka pro kontinuální podávání se pohybuje mezi 0,15 až 0,45 mg/kg/hod, s maximální dávkou 20 mg/hod.

Anticholinergika

Parasympatický nervový systém přispívá k rezistenci dýchacích cest prostřednictvím kontrakce hladkého svalstva dýchacích cest zprostředkované acetylcholinem. Existuje pět podtypů muskarinových receptorů (M1–M5), které patří do větší skupiny receptorů spojených s G proteinem. Acetylcholin stimuluje tyto receptory. M3 receptory umístěné v dýchacích cestách zprostředkují bronchokonstrikci a M3 receptory umístěné v buňkách submukózy regulují glandulární sekreci. Muskarinové receptory M2 jsou také v hladkém svalstvu průdušek, kde nepřímě způsobují kontrakci hladkého svalstva. Blokáda receptorů M2 a M3 hladkého svalstva dýchacích cest by proto měla inhibovat bronchokonstrikci.

Ipratropiumbromid je syntetický kvartérní amoniový derivát atropinu s anticholinergními (parasympatolytickými) vlastnostmi. Inhalační ipratropium ovlivňuje muskarinové receptory v dýchacích cestách bez systémových účinků atropinu, jako je tachykardie. Ipratropium je neselektivní inhibitor muskarinových receptorů, který způsobuje bronchodilataci inhibicí bronchospasmu zprostředkovaného acetylcholinem, aniž by ovlivňoval mukociliární clearance. Inhalační ipratropium nemá žádný vliv na nitrooční tlak ani velikost zornic. Poločas eliminace ipratropia je 3 až 4 hodiny, nástup účinku je 15 minut, maximální účinky se objevují za 1 až 2 hodiny po podání a trvání účinku je 4 až 6 hodin.

U dětských pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem bylo prokázáno, že včasné podání tří nebo více dávek inhalačního ipratropia v kombinaci s beta-2-agonisty snižuje nutnost hospitalizace o 30 %.

Dávkování ipratropia u dětí je 0,4 až 1,0 ml (8–20 kapek = 0,1–0,25 mg); lze podávat opakovaně, dokud nedojde ke stabilizaci stavu pacienta. Doporučenou dávku je nutno naředit fyziologickým roztokem do konečného objemu 3 až 4 ml, poté nebulizovat.

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy jsou základním kamenem jak pro akutní, tak dlouhodobou léčbu astmatu, protože edém a zánět dýchacích cest jsou nejvýznamnějšími patologickými rysy nemoci.

Methylprednisolon, dexamethason, prednison a hydrokortison jsou tradiční kortikosteroidy používané u nemocných pacientů, liší se však v účinnosti, trvání nástupu a způsobu podávání. U pacientů se status asthmaticus jsou preferovány systémové kortikosteroidy a ukázalo se, že ve srovnání s inhalačními kortikosteroidy významně zkracují dobu hospitalizace. Pro silné glukokortikoidní a omezené mineralokortikoidní účinky se nejčastěji doporučuje intravenózní methylprednisolon. Pacienti, kteří mají status asthmaticus, by měli na začátku dostat intravenózní methylprednisolon v dávce 2 mg/kg (maximální dávka 80 mg), nástup účinku nastává přibližně až za 4 hodiny po podání. Systémové kortikosteroidy v dávkách nad 80 mg/den nebo 2 mg/kg/den nepřinášejí žádné významné výhody s ohledem na plicní funkce, přijetí k hospitalizaci nebo délku hospitalizace.

Methylxantiny

Nejčastěji používaným methylxantinem při akutní exacerbaci astmatu je teofylin. Teofylin přináší úlevu astmatickým pacientům díky svému přímému bronchodilatačnímu účinku. Parenterální formou teofylinu je aminofylin, což je 2:1 komplex teofylinu a ethylendiaminu. Farmakokinetika teofylinu závisí na věku. Primární účinky teofylinu jsou závislé na dávce, nižší koncentrace v séru vedou k protizánětlivým a imunomodulačním účinkům, zatímco vyšší koncentrace v séru vykazují větší bronchodilatační účinky. Kvůli potenciální toxicitě by měly být koncentrace sérového teofylinu pečlivě sledovány a opakované bolusové dávky nebo rychlosti infuze by měly být upraveny na základě cílových ustálených koncentrací v séru.

U pacientů, kteří nevykazují známky zlepšení stavu i přes podání inhalačních beta-2-agonistů, systémových kortikosteroidů, ipratropiumbromidu a intravenózního hořčíku, je doporučeno zahájení podávání intravenózního aminofylinu.

2.5.4.2 Další možná terapie

Magnesium působí v dýchacích cestách tím, že blokuje napětově řízené vápníkové kanály, inhibuje vychytávání vápníku, má vliv na interakce vápník-myosin, a tím vytváří relaxaci hladkého svalstva. Hořčík také stabilizuje T-buňky a inhibuje degranulaci žírných buněk, což následně snižuje uvolňování histaminu a zánětlivých mediátorů. Jiné mechanismy účinku zahrnují inhibici uvolňování acetylcholinu cholinergními terminálními motoneurony a stimulaci produkce oxidu dusnatého a prostacyklinu.

Pokud je intravenózní magnesium přidáno k beta-2-agonistům a systémovým kortikosteroidům, dochází u dětí ke zlepšení plicních funkcí a snížení nutnosti hospitalizace o 30 %. Hořčík má rychlý nástup účinku a jeho trvání je omezeno renální clearance. Zvýšením koncentrace hořčíku v séru se lineárně zvyšuje jeho renální vylučování, což může bránit dosažení cílové koncentrace v séru. Předpokládá se, že pro uvolnění hladkého svalstva dýchacích cest jsou vyžadovány koncentrace hořčíku v séru až 4 mg/dl.

Optimální dávka magnesia je v současné době nejasná, pohybuje se v rozmezí 25 až 100 mg/kg, až do maximální dávky 2 000 mg. Pro děti s hmotností < 30 kg je doporučena úvodní bolusová dávka 50 až 75 mg/kg; pro děti s hmotností > 30 kg 25 až 50 mg/kg. Z důvodu možné hypotenze se podává infuzí po dobu 30 až 45 minut. V případech život ohrožujícího status asthmaticus refrakterního na standardní léčbu je pro děti < 30 kg indikována kontinuální infuze v dávce 25 až 30 mg/kg/hod, pro děti > 30 kg dávka 15 až 20 mg/kg/hod; maximální dávka může být až do 40 mg/kg/hod. Titrace na požadovaný klinický účinek by měla být založena na cílových sérových koncentracích hořčíku v rozmezí 3,5 až 4,5 mg/dl, v závislosti na toleranci.

Při exacerbaci astmatu je možné také využití magnesia k nebulizaci, kde byl prokázán určitý klinický přínos u pacientů s akutním astmatickým záchvatem, bez zjevných závažných nežádoucích účinků.

Ketamin se používá jako krátkodobé disociativní anestetikum, které uvolněním endogenních katecholaminů vykazuje také bronchodilatační účinky. U mechanicky ventilovaných pacientů bylo podávání ketaminu spojeno se zvýšením dynamické poddajnosti, poměru $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a současným poklesem maximálního inspiračního tlaku a PaCO_2 . U dětí se status asthmaticus na urgentním příjmu byla úvodní dávka 1 mg/kg s následující kontinuální infuzí 0,75 mg/kg/hod spojena se snížením frekvence dýchání, zlepšením SpO_2 .

Pokud stav dítěte s astmatem progreduje do respiračního selhání, může být samotná intubace velmi nebezpečná. Zatímco negativní nitrohrudní tlak (přítomný během spontánního dýchání) pomáhá zvýšit venózní návrat do pravé síně, přechod na ventilaci s pozitivním tlakem může komprimovat pravou síň, snížit preload a snížit srdeční výdej a může vést k zástavě srdce. Ketamin využitý k intubaci může být tedy u těchto pacientů lékem volby.

Podání směsi **helium-kyslík** (heliox) snižuje turbulentní proudění vzduchu v zúžených dýchacích cestách, což může přispět ke snížení a ulehčení dechové práce, následně k zlepšení výměny plynů, zlepšení pH a klinických příznaků. Čím

vyšší je koncentrace helia, tím je výsledek efektivnější. Proto směs helia a kyslíku v poměru 80:20 je nejúčinnější. Heliox může zlepšit klinický stav, jeho použití ale nebylo spojeno se snížením nutnosti hospitalizace nebo výsledným klinickým outcome. Rutinní použití helioxu u pacientů se status asthmaticus se v současné době nedoporučuje.

2.5.4.3 Neinvazivní respirační podpora

Neinvazivní respirační podpora, včetně neinvazivní ventilace (NIV) a high-flow nasal cannula (HFNC) se stále více používá v mnoha formách respiračního selhání, včetně akutního astmatu. Dětská neinvazivní ventilace je často ale náročná kvůli potřebě různých správně dimenzovaných pomůcek a intoleranci této metody.

Použití NIV u dětí se status asthmaticus je spojeno se snížením PaCO_2 a frekvence dýchání a současným zvýšením pH a PaO_2 . Zlepšení těchto parametrů je obvykle zaznamenáno během prvních 1 až 2 hodin léčby. NIV je vyhrazena pro pacienty, kteří nereagují na počáteční léčbu astmatu, bez nutnosti intubace a UPV.

Některé děti mohou pro toleranci NIV vyžadovat anxiolytika nebo mírnou sedaci. Mezi vzácné komplikace patří pneumothorax, pneumomediastinum nebo subkutánní emfyzém.

HFNC je obvykle definována jako zahřátý, zvlhčený tok plynu dodávaný nosní kanylou při průtoku, který převyšuje inspirační požadavek daného pacienta. Kromě zajištění proměnlivé nízké úrovně pozitivního tlaku je dalším přínosem HFNC kontinuální vymývání anatomického mrtvého prostoru. HFNC u dětí s astmatem vede ke snížení dechové práce, četnosti výskytu tachykardie a zkracuje pobyt na urgentním příjmu. I přes důkazy nízké úrovně je HFNC u akutní exacerbace astmatu uznávána jako bezpečná a účinná metoda respirační podpory.

2.5.4.4 Mimotělní membránová oxygenace (ECMO)

Se vzrůstající bezpečností a zvýšenou dostupností vzrůstá v průběhu času úspěšné použití ECMO pro refrakterní status asthmaticus. Mimotělní podpora astmatu může být formou úplné VV ECMO, low-flow VV extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) nebo arteriovenous carbon dioxide removal (AVCO2R).

Bylo prokázáno, že použití ECMO k záchraně pacientů s refrakterním status asthmaticus má více než 85% míru přežití.

Literatura

1. JOUVET, P., EDDINGTON, A., PAYEN, V. et al. A pilot prospective study on closed loop controlled ventilation and oxygenation in ventilated children during the weaning phase. *Critical Care*. 2012, May.; 16(3): R85. ISSN 1364-8535. DOI: 10.1186/cc11343.
2. MORTAMET, G., AMADDEO, A., ESSOURI, S. et al. B. Interfaces for noninvasive ventilation in the acute setting in children. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2017, Jun.; 23: 84-88. ISSN 1526-0542. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.09.004.
3. MASTROPIETRO, C. W., VALENTINE, K. M. et al. *Pediatric Critical Care Current Controversies*. 1st ed. 2019. Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2019, pp. 43-63. ISBN 978-3-319-96499-7. DOI: 10.1007/978-3-319-96499-7.

2.6 Pneumonie

doc. MUDr. Michal Fedora, Ph.D.

Pneumonie a další záněty dolních cest dýchacích jsou i v současnosti jednou z nejčastějších příčin úmrtí u dětí a jsou také zodpovědné za výraznou morbiditu dětí.

Pneumonie je zánět alveolů a terminálních bronchiolů vyvolaný infekčním agens, které se do plic může dostat inhalací nebo hematogenní cestou. Zánětlivý proces způsobí migraci fagocytů a spustí často nekontrolovanou kaskádu cytokinů, komplementu a koagulace, které mohou přímo poškodit integritu endotelu a epitelu, ovlivnit vazomotoriku plicní cirkulace a intravaskulární hemostázu. Je pravděpodobné, že způsobují také apoptózu buněk plic a dýchacího systému. Infekční agens a obranné mechanismy organismu zvyšují tonus hladké svaloviny dýchacích cest a tvorbu sekretu, což vede ke zvýšení průtočného odporu a obstrukci dýchacích cest, tvorbě atelektáz a zvětšení mrtvého prostoru. Porušení alveolárního epitelu způsobí dysfunkci surfaktantu a také jeho další inaktivaci proteinovým exsudátem při porušeném cévním endotelu. Výsledkem jsou atelektatické nebo naopak výrazně rozšířené alveoly, alterovaná alveolární perfuze, zhoršená propustnost alveolokapilární membrány a zvýšení nitroplicního zkratu – všechny tyto mechanismy vedou k nedostatečné výměně krevních plynů. Myokard musí zvýšit práci, aby překonal zvýšenou plicní vaskulární rezistenci a možné rozšíření infekce nebo prozánětlivé odpovědi organismu lokálně v plicích, ale i systémově, dále zhoršuje stav pacienta.

2.6.1 Etiologie

Pneumonii může způsobit velké množství mikroorganismů, přesto může být výskyt některých patogenů hlavně u zdravých dětí bez komorbidit častější. V pro-

spektivní multicentrické studii u 154 dětí s komunitní pneumonií byl určen patogen u 79 % dětí, z nichž 60 % mělo bakteriální pneumonii a původcem byl v 73 % *Streptococcus pneumoniae*. Virovou pneumonii mělo 45 % dětí, z čehož vyplývá, že u 23 % dětí probíhal současně bakteriální i virový zánět.

V jednotlivých věkových kategoriích dětského věku mohou pneumonii vyvolávat typické patogeny. Novorozenci onemocní často streptokokem skupiny B, *Escherichii coli* nebo *Klebsiellou pneumoniae* a pneumonie je u nich často spojena s časnou sepsí.

U kojenců jsou častými původci bakteriální pneumonie *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* nebo *Haemophilus influenzae*, z virových převládají adenoviry, viry influenzy a parainfluenzy. U batolat a předškolních dětí jsou častější virové pneumonie, vyvolavatelé podobní jako u kojenců – influenza, parainfluenza.

Zvláštní skupinu tvoří děti s chronickými onemocněními, zvláště s cystickou fibrózou, které často trpí pneumoniemi způsobenými *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* nebo *Burkholderia cepacia*. Imunokompromitované děti jsou ohroženy jakýmkoliv patogenem, zvláště nebezpečné jsou multirezistentní nozokomiální kmeny, virové pneumonie (cytomegalovirus) a samozřejmě pneumocystové a aspergilové infekce.

2.6.2 Diagnostika

Anamnéza

S výjimkou novorozenců jsou nejčastějšími anamnestickými údaji kašel a příznaky infekce horních cest dýchacích. U bakteriální infekce bývají děti febrilní, nicméně pacienti s virovou nebo atypickou pneumonií jsou často jen subfebrilní nebo afebrilní. Dalšími typickými anamnestickými údaji jsou tachypnoe, nevolnost a zvracení, bolesti břicha a/nebo hrudníku a bolesti hlavy.

Fyzikální vyšetření

Klinické známky pneumonie bývají často nespecifické a mohou se lišit v závislosti na věku a vyvolávajícího infekčního agens. Častým nálezem je tachypnoe, podle závažnosti onemocnění jsou přítomny známky respirační tísně – alární souhyb, zapojení pomocných dýchacích svalů, grunting. Poslechový nález je jednou z nejdůležitějších částí vyšetření dítěte s pneumonií, typicky nalézáme chrůpky, nicméně pískoty nebo oslabené dýchání jsou také častým poslechovým nálezem. Nezbytné je zjištění známek systémové zánětlivé reakce organismu, hypoperfuze tkání nebo dysfunkce orgánů – stav vědomí, prokrvení periferie, kapi-lární návrat, diuréza atd.

Laboratorní vyšetření

Zásadním vyšetřením je určení původce onemocnění, které bychom měli provést před eventuálním nasazením antibiotik. U spontánně ventilujících pacientů vyšetřujeme sputum, u intubovaných je vhodné vyšetřit výtěr z endotracheální kanyly nebo lépe vzorek získaný bronchoalveolární laváží; pro určení virového původu onemocnění je vhodná sérologie respiračních virů. V některých případech je pro detekci patogenu užitečná polymerázová řetězová reakce (PCR). Rutinním vyšetřením je stanovení krevního obrazu s počtem leukocytů a diferenciálním krevním obrazem a zánětlivých parametrů (CRP, prokalcitonin) a při známkách systémové infekce vyšetření hemokultury. Rtg snímek srdce a plic je vcelku obvyklým vyšetřením, negativní nález pneumonii nevylučuje, je však vhodným u dětí s komplikacemi, například pleurálním výpotkem. Dalšími možnostmi u těchto pacientů je sonografie a CT.

Diferenciální diagnostika

Diferenciálně diagnosticky přichází do úvahy velké množství onemocnění, od postižení dýchacích cest a plic (aspirace cizího tělesa, astma, bronchitis a bronchiolitis, hemothorax, pneumothorax a další), přes onemocnění srdce a cév (stenóza aorty, defekty komorového septa, kardiomyopatie, myokarditis a jiné), až po méně časté (bronchogenní cysty, vrozený stridor a další).

2.6.3 Léčba

Základní principy léčby pneumonie spočívají v obecných léčebných opatřeních (antipyretika, mukolytika, podávání kyslíku, řešení dechové tísně) a v protizánětlivé léčbě. Při podezření na bakteriální infekci nebo při jejím průkazu je nutná včasná antibiotická léčba, jejíž strategie je odlišná u komunitních a nozokomiálních zánětů plic. Antibiotika mají být podávána intravenózně, v dostatečně vysokých dávkách, s ohledem na možnou citlivost předpokládaného patogenu a s dobrým průnikem do plicní tkáně. Účinnost úvodní empirické terapie stejně jako cílené terapie podle citlivosti původce má být hodnocena každých 24 až 48 hodin (princip de-eskalace) podle celkového stavu pacienta, zánětlivých parametrů apod.

2.6.4 Bronchiolitis

Je akutní zánětlivé onemocnění bronchiolů, obvykle virového původu, nejčastějším je respiračně-syncytiální virus (RSV). Může se objevit v jakémkoliv věku, nejvyšší výskyt a zároveň těžký průběh je u kojenců. Patří mezi nejfrekventovaně-

ší infekce dolních dýchacích cest u dětí do 2 let věku. Ohroženou skupinou jsou novorozenci s nízkou porodní hmotností a předčasně narození, děti s chronickým plicním postižením, vrozenými srdečními vadami a anomáliemi dýchacích cest.

Zánětlivé změněné bronchioly produkují větší množství sekretu, dochází k jejich obstrukci, výsledkem je hyperinflace, zvýšený průtočný odpor, atelektázy a zhoršený poměr ventilace – perfuze. Zánět postihuje také pneumocyty typu 1 i 2, studie prokázaly, že míra infiltrace neutrofilů je přímo úměrná závažnosti klinického stavu.

Mortalita u dětí bez komorbidit je 2 až 3%, vyšší riziko je hlavně u dětí s kardiologickým onemocněním. Je zajímavé, že u dětí, které prodělaly bronchiolitidu vyvolanou RSV, byly nalezeny nejružnější poruchy plicních funkcí až do 5 let po onemocnění a RSV bronchiolitis bývá někdy považována za rizikový faktor pro vznik astmatu.

2.6.4.1 Klinický obraz a diagnostika

Může být na začátku onemocnění chudý a nespecifický. Děti mohou mít problémy s příjmem stravy, jsou subfebrilní a mohou mít pouze příznaky zánětu horních cest dýchacích. Během 2 až 5 dnů se objeví příznaky zánětu dolních dýchacích cest, které vedou často a rychle k dyspnoei až respirační tísní. Nalézáme tachypnoei, tachykardii, zvýšenou teplotu, zapojení pomocných dýchacích svalů, poslechově difúzně pískoty a spastické fenomény, nicméně známky respirační tísně překvapivě nekorelují se stupněm hypoxie, která je nejlepším prediktorem závažnosti onemocnění. Kojenci, zvláště původně nedonošení, jsou často – až ve 20 % – ohroženi apnoí.

Komplikacemi jsou ohroženi hlavně imunosuprimované děti a děti s onemocněním srdce a/nebo plic. Mezi závažné komplikace patří městnavé srdeční selhání, myokarditida a syndrom akutní respirační tísně.

Diagnózu stanovíme na základě klinického obrazu, věku pacienta a vyšetření. Laboratorní a pomocná vyšetření mohou vyloučit jiná onemocnění nebo potvrdit virový původ bronchiolitidy a určit závažnost stavu. Patří mezi ně rychlý průkaz antigenu ze sekretu z nazofaryngu, hodnoty krevních plynů, krevní obraz s počtem leukocytů, CRP a snímek srdce a plic.

2.6.4.2 Léčba

Léčebné možnosti jsou poměrně omezené, a přestože byla navrhována celá řada léčebných postupů, žádný z nich se neukázal být dostatečně účinným. Proto léčba v současnosti zahrnuje obecné postupy – adekvátní zklidnění pacienta,

aplikaci kyslíku, hydrataci, zvlhčení inhalované směsi a ev. inhalaci mukolytik. Jde o virové onemocnění, proto nejsou indikována antibiotika. Použití steroidů nevede ke snížení obstrukce dýchacích cest a zlepšení stavu pacienta, proto nejsou doporučeny k rutinnímu podávání, stejně jako bronchodilatancia. Děti s respiračním selháním je nutné intubovat a napojit na UPV, ale vzhledem k různorodému a nehomogennímu postižení plic a odlišným mechanickým vlastnostem respiračního systému v jednotlivých částech plic (poddajnost a rezistence) může být nalezení vhodné ventilační strategie poměrně obtížné.

2.6.5 Syndrom akutní respirační tísně

Syndrom akutní respirační tísně (ARDS – acute respiratory distress syndrome) je akutní difúzní zánětlivé onemocnění plic s velmi různorodou plicní i mimo-

Tab. 2.6 – Kritéria pediatrického syndromu akutní respirační tísně (PARDS)

Základní kritéria			
Náhlý začátek do 7 dní od inzultu			
Nové infiltráty (jednostranné nebo oboustranné) na rtg nebo CT plic			
Edém plic nezpůsobený přetížením tekutinami nebo srdečním selháním			
Vyřazeny jsou perinatálně vzniklá onemocnění plic			
Riziko vzniku PARDS			
OI < 4 s O ₂ pro SpO ₂ > 88 %			
OSI < 5 s O ₂ pro SpO ₂ > 88 %			
Závažnost PARDS	Mírný	Střední	Závažný
OI	4 ≤ 8	8 ≤ 16	≥ 16
OSI	5 ≤ 7,5	7,5 ≤ 12,3	≥ 12,3
Další – neinvazivní ventilace			
PARDS: P/F ≤ 300 při ventilaci maskou s PEEP > 5 cmH ₂ O			
Riziko PARDS: FiO ₂ > 40 % pro SpO ₂ 88–92 % při BIPAP/CPAP nosní maskou			
Riziko PARDS: potřeba O ₂ maskou nebo nosními brýlemi pro SpO ₂ 88–97 %			
< 1 rok: 2 l/min 1–5 let: 4 l/min 5–10 let: 6 l/min > 10 let: 8 l/min			

Zkratky: OI – oxygenační index, $OI = (FiO_2 \times \text{střední tlak v dýchacích cestách} \times 100) / PaO_2$; OSI – oxygenačně-saturační index, $OSI = (FiO_2 \times \text{střední tlak v dýchacích cestách} \times 100) / SpO_2$; P/F – poměr PaO_2 / FiO_2 ; PEEP – pozitivní tlak na konci výdechu; BIPAP – biphasic positive airway pressure

plicní etiologií. Základní patofyziologii charakterizuje zvýšená propustnost cév a ztráta vzdušnosti plic, které mají za následek sníženou poddajnost plic, zvýšení mrtvého prostoru a hypoxemii. Edém, zánět a tvorba hyalinních membrán způsobuje difuzní poškození alveolů.

2.6.5.1 Definice Pediatric ARDS (PARDS)

Přestože byl popsán v roce 1967, nebyla terminologie a obecně akceptovaná klinická definice sjednocena až do roku 1994, kdy vyšla American-European Consensus Conference (AECC). Některá upřesnění byla publikována v tzv. Berlin definition v roce 2012, doporučení obou konsenzus konferencí se týkají hlavně dospělých pacientů. ARDS u dětí se v některých aspektech liší od dospělých, proto byly v roce 2015 zveřejněny pediatrické definice a doporučení vypracovaná The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group – PALICC.

Zásadní pro stanovení diagnózy ARDS je hypoxemie, pro určení její závažnosti je doporučeno používat oxygenační index – $OI = (FiO_2 \times \text{střední tlak v dýchacích cestách} \times 100) / PaO_2$.

2.6.5.2 Hlavní patofyziologické mechanismy v plicní mechanice u ARDS

ARDS může být vyvoláno mnoha plicními nebo mimoplicními příčinami. Často je součástí syndromu multiorgánového selhání, který je výsledkem progredující sepsy či SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Nejčastějšími vyvolavateli ARDS jsou sepsy, aspirace, tonutí, polytrauma (kontuze plice), pneumonie, zvláště virové apod.

Incidence i mortalita ARDS závisí na mnoha rizikových faktorech, přidružených onemocněních, věku apod. Mortalita je vyšší u pacientů nad 60 let a septických pacientů. Důležitou roli hraje závažnost přidruženého onemocnění a přítomnost syndromu multiorgánové dysfunkce nebo multiorgánového selhání. Klinický průběh onemocnění je velmi variabilní, průměrná délka umělé plicní ventilace je asi 10 až 14 dní, přičemž 10 až 20 % pacientů vyžaduje ventilační podporu více než 3 týdny. Úvodní závažnost plicního postižení definovaná poměrem PaO_2/FiO_2 nepredikuje výsledek léčby, zatímco zlepšení parametrů oxygencace během prvních 3 dnů až týdne terapie je spojeno s vyšším přežitím. Epidemiologické studie z poslední doby ukazují, že < 20 % pacientů s ARDS umírá pro potenciálně refrakterní hypoxemii, analýzou dat bylo zjištěno, že mortalita koreluje s věkem, přidruženým onemocněním, které ARDS předchází a závažností celkového klinického stavu.

Na akutní selhání plic je třeba pohlížet jako na postižení plicního epitelu i endotelu. Epitel alveolů a endotel plicní mikrovaskulatury tvoří dvouvrstevnou alveolokapilární membránu. Porušení této membrány vede ke zvýšení její permeability, průniku tekutiny bohaté na bílkoviny do alveolů, dysfunkci surfaktantu a jeho tvorby a poruše transportu iontů na membráně, což jsou základní patofyziologické procesy u ARDS.

Základním histopatologickým nálezem u pacientů s ARDS je nekardiogenní plicní edém. Rozvoj intraalveolárního edému má několik závažných klinických důsledků – snižuje a destruuje fosfolipidy surfaktantu, snižuje množství dvou hlavních fosfolipidů (fosfatidylcholinu a fosfatidylglycerolu) a zvyšuje se množství lipidů v surfaktantu (fosfatidylethanolaminu, fosfatidylcholinu, inositolu a sfingomyelinu). Únik plasmatických proteinů intraalveolárně inhibuje funkci surfaktantu, tím zvyšuje povrchové napětí alveolu a způsobuje instabilitu alveolů s rozvojem atelektáz. Zvýšené povrchové napětí alveolů dále snižuje intersticiální a perivaskulární tlak a zvyšuje transendoteliální průnik tekutiny do intersticiálního a interseptálního prostoru. Změněné složení surfaktantu způsobuje intrapulmonální poruchy rovnováhy tekutin, které následně zhoršuje intraalveolární edém. Za fyziologických okolností vyžaduje odstranění tekutiny z alveolů aktivní transportní proces iontů, který závisí na vychytávání sodíku do kanálů v membráně alveolárních buněk II. typu, dalším krokem je přestup sodíku do intersticiálního prostoru pomocí Na-K ATP pumpy. Chloridy následují sodíkový iont a jako poslední přestupuje alveolární membránu voda, aby byla zajištěna izoosmolalita, pravděpodobně specifickým bílkovinným přenašečem, který byl identifikován v alveolárním epitelu. Zajímavá zjištění z poslední doby ukazují, že je možné urychlit přestup alveolární tekutiny, například beta-agonisty.

Následuje rozvoj neregulovaného zánětu, který způsobují leukocyty a prozánětlivé cytokiny – interleukiny a tumor necrosis faktor – a pokračuje aktivací trombocytů a koagulačních faktorů, což vede k mikrovaskulárním trombózám a okluzi plicních kapilár.

V posledních letech se výzkum zvýšené alveolokapilární permeability zaměřil na neutrofile, makrofágy a endotel plicních cév (adhezivní molekuly), přičemž sekvestrace neutrofilů a jejich působení v plicích zůstává hlavním problémem u ARDS. Je způsobeno chemotaktickými stimuly z plic i aktivací neutrofilů cirkulujícími mediátory – důležitou roli nepochybně hraje lipopolysaccharide-binding protein (LBP), protein akutní fáze. Reguluje CD18, zvyšuje adherenci neutrofilů k endotelu a produkci prozánětlivých cytokinů a komplementu. Ukázalo se, že hladiny cytokinů (TNFalfa, IL-1 a hlavně IL-8) v bronchoalveolární tekutině pří-

mo korelují se závažností plicního poškození a mortalitou. Stejně tak je mortalita ARDS přímo závislá na poklesu antiinflatorních cytokinů (IL-4, IL-10, IL-13) nebo antagonistů IL-1 receptorů.

Rozšířením prostoru mezi alveolem a cévním endotelem je zhoršena výměna krevních plynů. Kolabované alveoly způsobí zhoršení poměru ventilace – perfuze a zvýší pravolevý plicní zkrat, takže odkysličená krev protéká plicemi bez dostatečného nasycení kyslíkem a výsledkem popsaného procesu je porucha oxygenace.

Dalším nežádoucím patofyziologickým procesem je zvýšení tlaku v plicnici, které vzniká hypoxemií, hyperkapnií a trombózou malých plicních cév. Plicní hypertenze způsobí zvýšení práce pravého srdce, jeho dilataci a také obstrukci výtokové části levé komory posunutím mezikomorového septa doleva. Tyto změny mohou vést ke snížení srdečního výdeje a dalšímu zhoršení dodávky kyslíku do tkání.

Původně byla patofyziologie ARDS dělena do 3 fází podle histopatologických nálezů na exsudativní, proliferativní a fibrotickou. Dnes je zastáván názor, že proliferativní i fibrotická fáze může být přítomna již brzy v průběhu ARDS.

Klinicky se stav projeví po poruše surfaktantu, alveolárním edému a zvýšeném průtočném odporu dýchacích cest. Analogicky jako u nezralých novorozenců s RDS vede dysfunkce surfaktantu ke zvýšení povrchového napětí intraalveolárně a kolapsu alveolů. Zvyšuje se uzavírací kapacita plic – objem vzduchu v plicích, který zabraňuje kolapsu malých dýchacích cest – nad funkční reziduální kapacitu, což má za následek tvorbu dalších atelektáz a zvyšuje dechovou práci. Poddajnost plic klesá, avšak změny v jednotlivých částech plic se mohou velmi lišit, zůstávají okrsky plic s dobře zachovanou funkcí a normální poddajností, které mohou být vystaveny přepětí a riziku barotraumatu při umělé plicní ventilaci. Ze současného pohledu na mechanické vlastnosti plic při ARDS vyplývá, že plíce jsou spíše „malé“ než „tuhé“, tj. se sníženou celkovou poddajností. Klinicky je ARDS nejtěžší formou respiračního selhání.

Hlavní patofyziologické mechanismy v plicní mechanice u ALI/ARDS:

- Plicní objemy – je snížena funkční reziduální kapacita (FRC) a dolní inflexční bod je nad FRC, čehož výsledkem je kolabování dýchacích cest s kolapsem alveolů, porucha ventilace – perfuze s progresivní hypoxemií.
- Poškození je nehomogenní – CT scany prokázaly, že při ARDS se střídají okrsky rozdílné transparency, poškození plic se objevuje v dependentních partiích plic, proto je přijata koncepce spíše malých než „tuhých“ plic („baby lung“) a v různých částech plic jsou rozdílné časové konstanty.
- Snížená compliance – celková plicní poddajnost je snížena, vzhledem k nehomogenitě poškození je lepší koncepce malého objemu normálně funkčních

plic, bylo prokázáno, že pouze 25 % plicních alveolů se podílí na výměně plynů. Tyto oblasti zůstávají dobře poddajné a jsou proto vystaveny overdistenzi při použití vysokých inflačních tlaků,

Z uvedených skutečností vyplývá současný pohled na plicní mechaniku u ARDS – viz tabulku 2.7.

Tab. 2.7 – Současný pohled na plicní mechaniku u ARDS

Snížená poddajnost plic („baby lung“)
Snížená funkční reziduální kapacita, ale normální end-expirační hrudní objem
Intrinzický PEEP
Zvýšená rezistence dýchacích cest
Abnormální poddajnost hrudní stěny
PEEP má různý efekt podle • fáze ARDS (časná, pozdní) • vlivu mechaniky hrudní stěny na mechaniku respiračního systému
Křivka tlak-objem může pomoci stanovit protektivní ventilační strategii

Terapie kromě léčby základního onemocnění (trauma, seps, infekce atd.) sleduje dva hlavní cíle: udržení dobré perfuze periferie a zajištění dostatečné dodávky kyslíku do tkání. Pro zjištění dodávky kyslíku k periferním tkáním (DO_2) je nutné znát srdeční výdej (CO – cardiac output, CI – cardiac index = CO/m^2) a arteriální obsah kyslíku: $\text{CaO}_2 = (\text{hb} \times 1,36 \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0,003)$.

Udržení efektivního intravaskulárního objemu při celkově porušené permeabilitě cév s únikem tekutiny do intersticia je velkým problémem, protože nadbytek celkové tělesné vody výrazně zhoršuje funkci plic. Bez miniinvazivního nebo invazivního monitorování hemodynamiky, dodávky a spotřeby kyslíku je velmi obtížné zajistit optimální bilanci tekutin. Ventilační podpora má velký význam – hypoxie při ARDS je způsobena snížením funkční reziduální kapacity a poruchou ventilace – perfuze. Kontinuální přetlak v dýchacích cestách zabrání vzniku dalších atelektáz a zlepší oxygenaci, zároveň ventilační podpora nahradí extrémně zvýšenou dechovou práci pacienta. Antibiotika by měla být indikována podle mikrobiologického nálezu a po konzultaci s klinickým mikrobiologem, nikdy naslepo (včetně širokospektrých antibiotik).

Literatura

1. BRIEL, M., MEADE, M., MERCAT, A. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010, Mar., 303(9): 865-873. ISSN 1538-3598. DOI: 10.1001/jama.2010.218.
2. AMBROSINO, N., ROSSI, A. Proportional assist ventilation (PAV): a significant advance or a futile struggle between logic and practice? *Thorax*. 2002, Mar.; 57(3): 272-276. ISSN 1468-3296. DOI: 10.1136/thorax.57.3.272.
3. ESAN, A., HESS, D. R., RAO, S. et al. Severe hypoxemic respiratory failure: part 1 – ventilatory strategies. *Chest*. 2010, May.; 137(5): 1203-1216. ISSN 0012-3692. DOI: 10.1378/chest.09-2415.
4. CHATBURN, R. L., PRIMIANO, F. P. Jr. A new system for understanding modes of mechanical ventilation. *Respiratory Care*. 2001, Jun.; 46(6): 604-621. ISSN 0020-1324.
5. PLOTZ, F. B., SLUTSKY, A. S., van VUGHT, A. J. et al. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Medicine*. 2004, Oct.; 30(10): 1865-1872. ISSN 1432-1238. DOI: 10.1007/s00134-004-2363-9.
6. KARCZ, M., VITKUS, A., PAPADAKOS, P. J. et al. State-of-the-Art Mechanical Ventilation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2012, Jun.; 26(3): 486-506. ISSN 1053-0770. DOI: 10.1053/jjvca.2011.03.010.
7. ANZUETO, A., FRUTOS-VIVAR, F., ESTEBAN, A. et al. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Medicine*. 2004, Apr.; 30: 612-619. ISSN 1432-1238. DOI: 10.1007/s00134-004-2187-7.
8. MEADE, M. O., COOK, D. J., GUYATT, G. H. et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008, Feb.; 299(6): 637-645. ISSN 1538-3598. DOI: 10.1001/jama.299.6.637.
9. MICHELOW, I. C., OLSEN, K., LOZANO, J. et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004, Apr.; 113(4): 701-707. ISSN 1098-4275. DOI: 10.1542/peds.113.4.701.
10. GAUVIN, F., DASSA, C., CHAÏBOU, M. et al. Ventilator-associated pneumonia in intubated children: comparison of different diagnostic methods. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2003, Oct.; 4(4): 437-443. ISSN 1947-3893. DOI: 10.1097/01.PCC.0000090290.53959.F4.
11. WILLWERTH, B. M., HARPER, M. B., GREENES, D. S. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Annals of Emergency Medicine*. 2006, Oct.; 48(4): 441-447. ISSN 0196-0644. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2006.03.021.

12. CEVEY-MACHEREL, M., GALLETO-LACOUR, A., GERVAIX, A. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *European Journal of Pediatrics*. 2009, Dec.; 168(12): 1429-1436. ISSN 1432-1076. DOI: 10.1007/s00431-009-0943-y.
13. PAPOFF, P., MORETTI, C., CANGIANO, G. et al. Incidence and predisposing factors for severe disease in previously healthy term infants experiencing their first episode of bronchiolitis. *Acta Paediatrica*. 2011, Jul.; 100(7): e17-23. ISSN 1651-2227. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02181.x.
14. KOEHOORN, M., KARR, C. J., DEMERS, P. A. et al. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. *Pediatrics*. 2008, Dec.; 122(6): 1196-1203. ISSN 1098-4275. DOI: 10.1542/peds.2007-2231.
15. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006, Oct.; 118(4): 1774-1793. ISSN 1098-4275. DOI: 10.1542/peds.2006-2223.
16. MARIK, P. E. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *The New England Journal of Medicine*. 2001, Mar.; 344(9): 665-671. ISSN 1533-4406. DOI: 10.1056/NEJM200103013440908.
17. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. BROWER, R. G., MATTHAY, M. A., MORRIS, A., et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2000, May; 342(18): 1301-1308. ISSN 1533-4406. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
18. THOMAS, N. J., SHAFFER, M. L., WILLSON, D. F. et al. Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2010, Jan.; 11(1): 12-17. ISSN 1947-3893. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b0653d.
19. FLORI, H. R., GLIDDEN, D. V., RUTHERFORD, G. W. et al. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005, May; 171(9): 995-1001. ISBN 1535-4970. DOI: 10.1164/rccm.200404-544OC.
20. ZIMMERMANN, J. J., AKHTAR, S. R., CALDWELL, E. et al. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*. 2009, Jul.; 124(1): 87-95. ISSN 1098-4275. DOI: 10.1542/peds.2007-2462.
21. GATTINONI, L., BOMBINO, M., PELOSI, P. et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1994, Jun.; 271(22): 1772-1779. ISSN 1538-3598.
22. FAN, E., NEEDHAM, D. M., STEWART, T. E. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2005, Dec.; 294(22): 2889-2896. ISSN 1538-3598. DOI: 10.1001/jama.294.22.2889.

23. BINDL, L., DRESBACH, K., LENTZE, M. J. Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population-based study. *Critical Care Medicine*. 2005, Jan.; 33(1): 209-312. ISSN 1530-0293. DOI: 10.1097/01.ccm.0000151137.76768.08.
24. FURMAN, B. P., ZIMMERMANN, J. J., et al. *Pediatric Critical Care*. 4th ed. 2011. Elsevier Saunders, 2011. ISBN 978-0-323-07307-3.

2.7 COVID-19 u dětí

MUDr. Jiří Žurek, Ph.D.

Od poloviny prosince 2019 se objevil ve Wu-chanu v Číně nový typ koronavirové infekce. Epidemie nemoci způsobená tímto virem se rychle rozšířila do všech částí Číny a odtud následně do celého světa. Sekvenování genomu viru izolovaného z dolních cest dýchacích pacienta 10. ledna 2020 potvrdilo, že se jedná o nový typ koronaviru. O dva dny později nazvala Světová zdravotnická organizace (WHO) tento patogen „2019 novel coronavirus (2019-nCoV)“. Dne 11. února 2020 studijní skupina pro koronaviry Mezinárodní komise pro klasifikaci virů (International Commission on Virus Classification) pojmenovala nový koronavirus „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)“. Téhož dne WHO pojmenovala onemocnění způsobené novým koronavirem jako coronavirus disease-2019 (COVID-19). Po vyhodnocení dne 12. března 2020 WHO oznámila, že COVID-19 dosáhl stavu pandemie.

2.7.1 Patofyziologie COVID-19

Virus je extrémně nakažlivý, zejména tam, kde dochází k blízkému kontaktu mezi lidmi. Reprodukční číslo (R_0) odhaduje počet lidí, které může jeden člověk průměrně nakazit, pokud dojde k přenosu viru. Virus je stabilní ve formě aerosolu po celé hodiny a na pevném povrchu po celé dny. Zdá se, že virus přímo infikuje buňky prostřednictvím receptoru ACE2. Tento receptor je exprimován v různých orgánech, včetně plic. Exprimace tohoto receptoru v plicích u dětí je menší než v plicích dospělých. To může být jeden z důvodů, proč průběh infekce u dětí je méně vážný.

Jedním z mechanismů onemocnění u závažných případů je „cytokinová bouře“. Jedná se o kaskádový proces, při kterém dochází ke zvýšeným hladinám cytokinů, které způsobují přímé poškození tkání, průnik neutrofilů do tkání a další prozánětlivé účinky. Toto poškození může vést k ARDS (acute respiratory distress syndrome). Do tohoto procesu je zahrnuta celá řada cytokinů, patří mezi ně

hlavně IP-10 (human interferon-inducible protein 10), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), TNF-1, IL-1, and IL-6.

Extrapulmonální postižení a multiorgánové selhání byly identifikovány u lidí s těžkým nebo smrtelným průběhem. U některých pacientů se rozvíjí srdeční dysfunkce. Může to být způsobeno přímým poškozením vyvolaným virem (srdeční tkáň nese ACE receptory) nebo hypoxickým poškozením u pacientů s respiračním selháním. Jedna studie zjistila zvýšené riziko u dětí s anamnézou arytmie. Virové infekce mohou způsobit perikarditidu, poškození jater a selhání ledvin spojené s těžkou infekcí.

Zejména v Evropě a v částech Severní Ameriky se u dětí objevuje systémová zánětlivá reakce, která sdílí rysy s jinými zánětlivými stavy, jako je Kawasakiho choroba, syndrom toxického šoku (TSS), bakteriální sepsa a syndrom aktivace makrofágů (MAS). Mnoho dětí má kromě gastrointestinálních a systémových příznaků i myokardiální dysfunkci a postižení koronárních tepen. Tento syndrom se nazývá **multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)**. MIS může být příležitostně „úvodní“ prezentací COVID-19. Není přesně známo, zda je MIS postinfekční imunitní reakce s aberantním vývojem získané imunity nebo novým onemocněním.

2.7.2 Klinické příznaky

Na základě strukturovaných dat byly jednotlivé případy klasifikovány a rozdělují se do následujících klinických typů.

1. Asymptomatická infekce: pacienti bez jakýchkoli klinických příznaků a známek, rtg snímek hrudníku je normální, zatímco test nukleových kyselin SARS-CoV-2 je pozitivní nebo na základě diagnostiky specifické protilátky v séru byl stav retrospektivně diagnostikován jako infekce.

2. Mírný: příznaky akutní infekce horních cest dýchacích, včetně horečky, únavy, myalgie, kašle, bolesti v krku, rýmy a kýchání. Fyzikální vyšetření prokazuje kongesci hltanu a žádné auskultační abnormality. Některé případy nemusí mít horečku nebo mohou mít pouze zažívací příznaky, jako je nevolnost, zvracení, bolesti břicha a průjem.

3. Střední: projevuje se jako pneumonie. Častá je horečka a kašel, většinou suchý kašel, následovaný produktivním kašlem. Někteří pacienti mohou mít sípání, ale bez zjevné hypoxemie nebo dušnosti, auskultačně jsou vrzoty, pískoty nebo vlhké fenomény. Některé případy nemusí mít žádné klinické příznaky, ale počítačová tomografie hrudníku vykazuje plicní léze, které jsou subklinické.

4. Závažný: horečka, kašel, četné respirační příznaky, mohou být doprovázeny gastrointestinálními příznaky, jako je průjem. Onemocnění obvykle progreduje

kolem 1 týdne a dochází k dušnosti s centrální cyanózou. Saturace kyslíkem je méně než 92 %, s dalšími projevy hypoxie.

5. Kritický: klinický stav u dětí může rychle progredovat do syndromu akutní respirační tísně nebo respiračního selhání, u pacientů se může objevit šokový stav, encefalopatie, poškození myokardu nebo srdeční selhání, porucha koagulace, akutní poškození ledvin, včetně dysfunkce více orgánů.

2.7.3 Laboratorní a radiologické vyšetření

Laboratorní nálezy

Dospělí pacienti mohou mít mírnou leukopenii, nízký absolutní počet lymfocytů (se sníženým počtem podskupin CD4+ a CD8+) a trombocytopenii. U pediatrických pacientů je celkový počet bílých krvinek a počet lymfocytů a krevních destiček obecně normální. C-reaktivní protein (CRP) je normální nebo mírně zvýšený. Hodnota prokalcitoninu (PCT) je většinou nízká. Pokud je k dispozici, může profilování cytokinů v séru/plasmě a profilování chemokinů pomoci při sledování průběhu a komplikací onemocnění COVID-19. U závažných stavů jsou u dětí pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT a AST), CK a myoglobinu. Někteří mohou mít hypoalbuminemii nebo koagulopatii, což se projevuje zvýšeným D-dimerem. Významně zvýšené CRP, laktátdehydrogenáza (LDH) a ferritin v séru mohou signalizovat nebo předpovídat zhoršení onemocnění COVID-19 a související komplikace.

Radiologické nálezy

Rtg vyšetření hrudníku – absence prosté abnormality na rtg snímku hrudníku během sledování a při časném symptomatickém stadiu je předpokladem mírného průběhu onemocnění COVID-19. U dospělých pacientů nejsou rtg změny specifické, převažují bilaterální air-space opacities a infiltráty, výpotek nebo pneumothorax nejsou běžné. U nezávažných stavů jsou u dětí rtg změny kompatibilní s bronchitidou. V závažných případech je možné bilaterálně pozorovat více difuzních oblastí konsolidace plicní tkáně. Významná a rychlá progresse nálezu na rtg snímku signalizuje potenciální rozvoj ARDS.

CT vyšetření hrudníku – podle klinického průběhu onemocnění COVID-19 lze změny na CT rozdělit do čtyř fází:

- 1. Časné stadium** – subpleurálně lokalizovaná konsolidace nebo sklovitá skvrnitost podél bronchovaskulárních svazků plicního segmentu nebo subsegmentu, s nebo bez současného zesílení interlobulárního septa. Mohou být také pozorovány jednostranné drobné opacities v periferním nebo subpleurálním plicním poli.
- 2. Fáze vývoje** – zvyšování počtu infiltrátů a lokalizovaná konsolidace.

3. Závažné stadium – bilaterální difuzní konsolidace, které mohou progredovat do obrazu klasického bronchogramu s „bílými plicemi“. Pleurální výpotek nebo pneumothorax jsou vzácné.

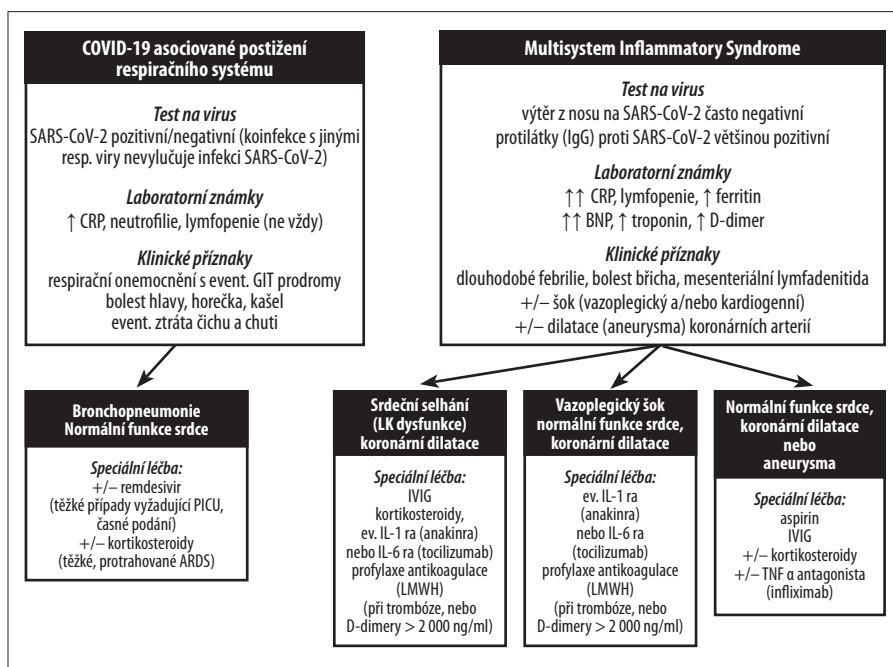
4. Fáze zotavení – regrese předchozích lézí.

Ultrazvukové vyšetření plic

Vyšetření plic ultrazvukem si získává popularitu v oblastech dětské intenzivní péče a urgentní medicíny. Mezi výhody patří hlavně zobrazení v reálném čase a průběžné monitorování vyvíjejících se plicních patologií COVID-19. Vyšetření ultrazvukem je možné použít místo CT vyšetření u řady pediatrických pacientů s COVID-19.

2.7.4 Doporučení pro léčbu kriticky nemocných dětí s podezřením na infekci nebo s prokázanou infekcí COVID-19

Možnost léčby nad rámec základních koncepcí léčby na PICU je uveden v grafu 2.1.



Graf 2.1 – Možnosti léčby pro onemocnění COVID-19 – související závažné onemocnění dýchacích cest a multisystémový zánětlivý syndrom (MIS) – nad rámec základních koncepcí léčby na PICU

2.7.5 Respirační onemocnění a jeho podpora

Doporučení týkající se režimů ventilační podpory, ventilačních strategií a doplňující léčby respiračního aparátu vycházejí z Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference and Pediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference. Důležité je upozornění na zvýšené riziko šíření nemoci přenášené vzduchem prostřednictvím neinvazivní respirační podpory (NIV). V ideálním případě by mělo být zajištěno odpovídající vybavení pro NIV s těsnícím rozhraním (například přilba, nosní nebo celobličejeová maska). Pro invazivní a neinvazivní mechanickou ventilaci musí být vysoce účinné bakteriální/virové filtry umístěny na exspirační části ventilačního okruhu pacienta.

Opožděné intubaci bychom se měli vyhnout u dětí s výrazným hypoxicko-respiračním selháním ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 221$) nebo bez zlepšení stavu za použití NIV během 60 až 90 minut. Vyšší prahy pro intubaci však mohou být akceptovány u prokázaného hypoxického respiračního selhání s nízkou dechovou prací a/nebo bez patologické hyperventilace.

Intubaci by měl provádět lékař s výbornou erudicí na zajištění DC, v uzavřeném prostředí s minimálním počtem osob. Doporučována je videolaryngoskopie, intubace s bleskovým úvodem a vyhnout se prodáváním pacienta maskou. Endotracheální kanyla s manžetou by měla být používána bez ohledu na věk pacienta.

2.7.6 Mikrovaskulární trombangiopatie, plicní embolie a tromboprofylaxe

Hyperkoagulační stav, který je běžný u dospělých s infekcí COVID-19, byl pozorován také u těžce nemocných dětí. U těchto pacientů je doporučován denní koagulační screening (D-dimery, protrombinový čas, počet krevních destiček) a farmakologická tromboprofylaxe buď LMWH nebo nefrakcionovaným heparinem (dávka v závislosti na funkci ledvin, mezní hodnota clearance kreatininu 30 ml/min).

U dětí s refrakterní hypoxií, známkami přetížení pravého srdce na EKG nebo echokardiograficky nebo zvýšenými D-dimery je doporučován screening na plicní embolii (ultrazvuk a/nebo CT angiografie). Při zjištění plicní embolie je první volbou systémová antikoagulace. Při hemodynamické kompromitaci je po multidisciplinární konzultaci zvážení výkonu intervenčním radiologem.

2.7.7 Kardiovaskulární management

Snížený příjem tekutin v důsledku zvracení a průjmů a z toho vyplývající hypovolemie jsou u dětí s COVID-19 běžné. Terapeutická opatření vycházejí z doporu-

ručení pro léčbu sepse, septického šoku a orgánové dysfunkce z roku 2020 a u dětí s COVID-19 se nijak nemění.

Specifická léčba MIS by měla být na základě multidisciplinárního přístupu. U příznaků podobných Kawasakiho onemocnění nebo TSS (hyperinflamatorní šok), zvláště při dysfunkci myokardu, bylo hlášeno úspěšné použití imunoglobulinů (IVIG) a lze jej doporučit.

Kromě IVIG jsou nejčastěji užívanými protizánětlivými léky kortikosteroidy. V případě rezistence na IVIG a při přetrvávajících vysokých hodnotách zánětlivých markerů byla jako monoterapie použita anti-IL-6 monoklonální protilátka (tocilizumab, sarilumab), antagonist receptoru IL-1 (anakinra) nebo antagonist TNF-alfa (infliximab). Podle NIH COVID-19 však zatím není k dispozici dostatek údajů, aby bylo možné inhibitory IL-6 nebo IL-1 doporučit, s výjimkou klinického hodnocení.

Během hemodynamické nestability může optimalizovat terapii opakované multimodální monitorování hemodynamiky, včetně echokardiografie, která slouží také pro hodnocení poškození myokardu a koronárních tepen.

COVID-19 není kontraindikací pro ECMO u dětí. Pro jeho použití platí současné indikace a hodnoty podle aktuálně publikovaných pokynů ELSO (Extracorporeal Life Support Organization). Rozvoj refrakterního šoku by měl podnítit včasnou konzultaci s jeho poskytovateli, ačkoli konkrétní údaje pro ECMO u COVID-19 v kontextu MIS jsou řídké.

2.7.8 Akutní poškození ledvin a eliminační metody

I když se epidemiologie a etiologie akutního poškození ledvin (AKI) u COVID-19 mohou mírně lišit od jiných typů kritických onemocnění, léčba je v zásadě stejná. Metody kontinuální eliminace a substituce (CRRT) a peritoneální dialýzy (PD) mají stejnou účinnost, ale v případě těžké sepse je CRRT ve srovnání s PD jednoznačně lepší, umožňuje hemodynamickou stabilitu a přesnější odstranění tekutin.

Vzhledem k cytokinové bouři u COVID-19 byly u pacientů s AKI k odstranění prozánětlivých cytokinů navrženy další mimotělní terapie (hemoperfuze a cytoabsorpce), čímž se snižuje poškození orgánů vyvolané cytokinovou bouří. Vzhledem k minimální dostupnosti údajů a riziku terapeutického odstranění léků se u dětí s COVID-19 v současné době nedoporučují.

Vzhledem k hyperkoagulačnímu stavu u COVID-19 může být častým problémem srážení krve ve filtru nebo vaskulární trombóza. Proto se doporučuje podávání heparinu před filtrem. Vzhledem k poruše jaterních funkcí u dospělých je

relativní kontraindikace k využití citrátu. U dětí je jeho opatrné používání povoleno. Alternativně lze použít kombinaci prostacyklinu a nefrakcionovaného heparinu (oba před filtrem).

2.7.9 Léčba neurologických komplikací

COVID-19, stejně jako jiné virové infekce, může způsobovat u dětí závažné neurologické projevy (meningitida, encefalitida, akutní diseminovaná encefalomyelitida, postinfekční encefalitida mozkového kmene, Guillainův-Barreův syndrom, myozitida, akutní nekrotizující hemoragická encefalopatie a anosmie).

COVID-19 se může projevovat jak u dospělých, tak u dětí nespecifickými neurologickými příznaky (jako jsou například bolest hlavy, závratě, zhoršení chuti a čichu, křeče, ztuhlost krku, fotofobie, změněný duševní stav, změny chování a poruchy pohybu). U kojenců byly hlášeny křeče spojené s COVID-19. U vysoce rizikových pacientů by měly být dodržovány současné pokyny pro léčbu epilepsie a mělo by být zváženo neurofyzilogické monitorování. Hyperkoagulační stav u COVID-19 predisponuje pacienty k riziku akutního cerebrovaskulárního onemocnění. U pacientů s neurologickými příznaky je v diagnostice přínosem včasné provedení CT nebo MRI.

2.7.10 Protizánětlivá, antivirová a antibiotická terapie

Důkazy o osvědčených postupech a doporučeních týkajících se antivirové a protizánětlivé léčby u COVID-19 se rychle vyvíjejí. Vzhledem k relativní vzácnosti závažných projevů onemocnění COVID-19 u dětí je třeba multidisciplinárního přístupu a léčbu stanovit i konsenzem s rodinami. Je vyžadována podpora bioetiky a rodině musí být plně vysvětleno riziko inovativní terapie. Pokud jsou však k dispozici formální klinické studie, měly by být děti do nich zařazeny.

U kriticky nemocných dětí s respiračním nebo systémovým onemocněním je mnohem pravděpodobnější, že budou trpět bakteriálními nebo jinými virovými infekcemi, které by měly být neprodleně léčeny ATB podle současných doporučení. Je třeba dodržovat zásady správného používání ATB – antimicrobial stewardship.

U nestabilních pacientů s MIS by měla být zvážena systémová protizánětlivá léčba vysokými dávkami steroidů. Imunomodulace použitím cíleného antagonisty IL-6 (tocilizumab) nebo antagonisty receptoru IL-1 (anakinra) u pacientů s hyperexpresí cytokinů, hyperferritinemií a trombocytopenií by měla zůstat omezena na klinické studie.

U závažných respiračních onemocnění souvisejících s COVID-19 lze uvažovat o empirickém nasazení antivirotik. Na základě údajů od dospělých je remdesivir preferovaným antivirotikem pro použití u dětí. Pokud není remdesivir k dispozici, je možné zvážit podávání lopinaviru/ritonaviru (inhibitory proteáz).

2.7.11 Nutriční podpora

Je doporučována obvyklá praxe podávání enterální a parenterální výživy u dětí na PICU.

2.7.12 Etické aspekty

Spíše než přímá infekce COVID-19 jsou etickými problémy, které ovlivňují děti, ztráta dalších příležitostí ke zdravotní péči s významným omezením chirurgických výkonů, sociální izolace a otázky vzdělávání, možnost přítomnosti rodičů během hospitalizace dětí. Obtížná rozhodnutí o léčbě během pandemie musejí být v souladu s příslušnými etickými zásadami a pro lékaře i rodiny musí být k dispozici podpora nezávislé etiky.

Literatura

1. De SOUZA, T. H. et al. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatric Pulmonology*. 2020, Aug.; 55(8): 1892-1899. ISSN 1099-0496. DOI: 10.1002/ppul.24885.
2. YUANQIANG, Y., PINGYANG, C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Neonates and Children From China: A Review. *Frontiers in Pediatrics*. 2020, May.; 8: 287. ISSN 2296-2360. DOI: 10.3389/fped.2020.00287.
3. FELDSTEIN, L. R. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *The New England Journal of Medicine*. 2020, Jun.; 383: 334-346. ISSN 1533-4406. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.
4. RIMENSBERGER, P. C. et al. Caring for Critically Ill Children With Suspected or Proven Coronavirus Disease 2019 Infection: Recommendations by the Scientific Sections' Collaborative of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2021, Jan. 1; 22(1): 56-67. ISSN 1947-3893. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002599.

3 | CENTRÁLNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

MUDR. Jiří Žurek, Ph.D.

3.1 Intrakraniální tlak a intrakraniální hypertenze

3.1.1 Intrakraniální tlak (ICP)

Intrakraniální prostor zaujímá mozková tkáň (90 % objemu), mozkomíšní mok (5 % objemu) a krev (5 % objemu). Intrakraniálním tlakem rozumíme tlak v intrakraniálním prostoru. Podle Monroe-Kellyovy doktríny by suma těchto komponent podílejících se na výsledném ICP měla být konstantní. Jestliže se kterýkoliv intrakraniální objem zvyšuje bez kompenzačního snížení některého z dalších objemů, nitrolební tlak se zvyšuje. Dojde-li k expanzi mozkového objemu, dojde nejdříve k redukci objemu mozkomíšního moku přesunem do subarachnoidálních cisteren. Dále již dochází k elevaci ICP. V této fázi i malé změny v intrakraniálním objemu mohou způsobit dramatický nárůst ICP. Nakonec může dojít až k omezení průtoku krve mozkem (CBF) a ischemickému poškození mozku.

Normální hodnoty ICP se u dospělých a dětí pohybují < 15 mmHg. U kojenců < 10 mmHg. Zvýšený ICP snižuje mozkový perfuzní tlak (CPP) a pokud se neléčí, může vést až k mozkové herniaci.

Mozkové herniace jsou specifickou a zákonitou komplikací zvýšeného nitrolebního tlaku a mají svoje typické symptomy. Intrakraniální prostor je částečně rozdělen duplikaturami dura mater – tentorium cerebelli a falx cerebri. Při dekompenzované expanzi lokalizované v jedné z takto vzniklých částí intrakraniálního prostoru dochází k přetlačování mozku do části jiné nebo do foramen occipitale magnum.

Subfalcinní herniace vzniká při expanzi v mozkové hemisféře a přetlaku středových struktur kontralaterálně. Tato herniace nemá specifické příznaky a přesun středových struktur do 5 mm nemusí být klinicky závažný.

Unkální herniací rozumíme vtlačení stejnostranného spánkového laloku do otvoru v tentoriu. Projevuje se zhoršením vědomí, dilatací zornice na straně expanze a parézou na kontralaterální straně (n. oculomotorius, který je parasym-

patický a způsobuje miózu zornice, je vtažen mezi herniující se hmoty spánkového laloku, mozkového kmene a tvrdou plenu. Při jeho dysfunkci převládá sympatická inervace a vzniká mydriáza). Pokud herniace progreduje, objevují se příznaky oboustranně se horšící funkce dolní části kmene: nepravidelné dýchání, hypertenze a bradykardie (Cushingovo znamení), decerebrační rigidita, apnoe, mozková smrt.

Tonzilární herniace vzniká přemístěním mozkového kmene a mozečkových laloků do týlního otvoru.

3.1.2 Intrakraniální hypertenze

Primární intrakraniální hypertenze (idiopatická intrakraniální hypertenze, pseudotumor cerebri) je obecně považována za vzácnou entitu. Odhaduje se, že roční incidence u dětí je 0,47 až 1,2 na 100 000. V současné době se můžeme setkat také s použitím termínů primární intrakraniální hypertenze (PIH) a sekundární intrakraniální hypertenze (SIH). Koncept SIH je vyhrazen pro jednotlivce, jejichž intrakraniální hypertenze je přímým důsledkem jiného stavu, jako je například mozková žilní trombóza nebo použití minocyklinu.

3.1.3 Klinické příznaky intrakraniální hypertenze

Klinické projevy intrakraniální hypertenze u dětských pacientů se mohou lišit podle věku, přičemž příznaky bývají méně patrné u mladších jedinců. Projevuje se náhodně objeveným edémem optického disku, až v 33 % případů. Zdaleka nejkonzistentnějším příznakem je bolest hlavy, která je obvykle konstantní, ale může mít různou závažnost po celý den. Bolesti hlavy bývají nejtěžší ráno po dlouhodobém horizontálním polohování a mohou být zhoršeny určitými manévry, jako je Valsalvův, ohýbání nebo kašel. Mezi další příznaky patří nauzea, zvracení a diplopie. Skoro u poloviny dětí se vyskytuje tinitus, pacienti popisují zvuk, který se shoduje s jejich srdečním rytmem, označuje se jako pulzující tinitus. Počátečním příznakem PIH může být spontánní únik mozkomíšního moku, nazální nebo ušní likvorea. Akutní případy PIH vykazují vysoký stupeň dysfunkce čichu. V případech špatné výživy způsobené hladověním nebo malabsorpčním syndromem dochází po zahájení výživy také k přechodnému zvýšení intrakraniálního tlaku.

3.1.4 Sekundární intrakraniální hypertenze

V současné době se uvádí celá řada příčin vedoucí k sekundárnímu zvýšení intrakraniálního tlaku (tabulka 1). Stav jako traumatické poškození mozku, hydrocefalus, subarachnoidální krvácení a meningitida mají vysokou tendenci k rozvoji intrakraniální hypertenze, jsou popsány v jiných kapitolách.

Tab. 3.1 – Časté příčiny sekundární intrakraniální hypertenze

Léky	
• Minocyklin/tetracyklin/doxycyklin • Růstový hormon • Kortikosteroidy • Cyklosporin A • Cytarabin	• Lithium • Orální kontraceptiva • Hypervitaminóza nebo deficit vitamínu A • Deficit vitamínu D
Onemocnění	
• Trombóza mozkových žil a splavů • Refeeding syndrom • Adrenální insuficience • Hypoparatyreóza • Těhotenství, eklampsie • Crohnova nemoc	• Hydrocefalus • Kraniofaciální syndromy • Chiariho malformace • Traumatické poranění mozku • Tumor mozku
Stavy spojené s abnormalitami MM	
• Meningitida/encefalitida • Intrakraniální krvácení • Lymfská borrelióza	• Demyelinizační onemocnění • Leukemie • Lymfom

3.1.5 Trombóza mozkových žil a splavů

Trombóza mozkových žil a splavů (CVST) je relativně vzácné, potenciálně závažné onemocnění. Incidence u dětí se odhaduje na 0,3 až 0,67 na 100 000 za rok, z toho novorozenci tvoří 43 %. Nejčastěji jsou postiženy sagitální sinus a sinus transversus, ačkoli trombóza kteréhokoliv z větších venózních splavů, včetně těch mimo lebku, může mít za následek zvýšený ICP. Před rozšířeným používáním ATB k léčbě chronické otitidy nebo mastoiditidy byla trombóza splavů nebo jugulární žíly běžným následkem infekce. Zvýšením ATB terapie se počet dětí s CVST v důsledku těchto infekcí snížil. Hyperkoagulační stav může také vést k CVST. Příčiny mohou zahrnovat akutní poporodní období, orální kontraceptiva, lymfom, leukemie a různé dědičné koagulopatie.

3.1.6 Abnormality toku mozkomíšního moku

K akutnímu zvýšení intrakraniálního tlaku dochází při vrozeném nebo získaném hydrocefalu a při selhání již zavedeného ventrikuloperitoneálního shuntu. Příznaky rychle vymizí po výměně nebo revizi zkratu. Mezi typické příznaky spojené s Chiariho malformací typu I patří bolest hlavy, slabost končetin a parestzie. Pokud je herniace tonzil mozečku závažná, může se vyvinout hydrocefalus a edém papil se zvýšeným ICP. Zvýšený intrakraniální tlak reaguje dobře na dekompresní neurochirurgický výkon.

3.1.7 Diagnostika

Oční vyšetření je rozhodující složkou v diagnostice a následné léčbě intrakraniální hypertenze. Zobrazovací vyšetření by mělo zahrnovat magnetickou rezonanci a magnetickou rezonanční angiografii. Přítomnost jednoho nebo více nálezů výrazně zvyšuje pravděpodobnost intrakraniální hypertenze, ale absence těchto nálezů nevylučuje možnost intrakraniální hypertenze. Vyšetření slouží také k vyloučení sekundární příčiny. Poslední diagnostickou komponentou je provedení lumbální punkce, s možností monitorace intrakraniálního tlaku.

3.1.8 Léčba

Pro řešení potřeb pacienta s intrakraniální hypertenzí je optimální multidisciplinární tým.

Lékem první volby je acetazolamid. Jeho primárním účinkem je inhibice karboanhydrázy snižující produkci MM. U dětí se používá dávka 25 až 100 mg/kg/den (maximálně 2 g/den) rozdělená dvakrát denně. Slabým inhibitorem karboanhydrázy je také furosemid, ale není to jeho hlavní mechanismus účinku. Obvyklá dávka je 1 až 2 mg/kg/den rozdělená dvakrát nebo třikrát denně. Kvůli jeho diuretickému účinku musí být sledovány elektrolyty v séru a podle potřeby doplňován draslík. To je hlavní důvod, proč je furosemid lékem druhé volby. Studie naznačují synergický účinek při použití ve spojení s acetazolamidem. U pacientů s alergií na sulfonamidy existuje teoretické riziko zkřížené reaktivity na acetazolamid a furosemid. Slabé inhibiční vlastnosti karboanhydrázy má také topiramát.

U dětí s PIH je chirurgický výkon zřídka nezbytný. Chirurgický výkon je obecně vyhrazen pro jednotlivce, jejichž ICP zůstává zvýšený, mají přidružený edém papil a netolerují léčbu, nebo pro jedince, kteří mají výrazný otok zrakových nervů s ohledem na trvalou ztrátu zraku.

V akutním stavu je někdy vyžadována drenáž mozkomíšního moku. Mezi neurochirurgy přetrvává určitá debata o tom, zda je lepší lumbální nebo komorová drenáž.

Literatura

1. ŠONKOVÁ, Z. Příčiny a klinický obraz nitrolební hypertenze. *Neurologie pro praxi*. 2009; 10(1): 9.12. ISSN 1803-5280.
2. AYLWARD, S. C., REEM, R. E. Pediatric Intracranial Hypertension. *Pediatric Neurology*. 2017, Jan.; 66: 32-43. ISSN 0887-8994. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.08.010.

3. AYLWARD, S. C., WAY, A. L. Pediatric Intracranial Hypertension: a Current Literature Review. *Current Pain and Headache Reports*. 2018, Feb.; 22(2): 14. ISSN 1534-3081. DOI: 10.1007/s11916-018-0665-9.
4. HOFFMANN, G. F., LENTZE, J. M., SPRANGER, J. et al. *Pädiatrie Grundlagen und Praxis*. 4th ed. Springer-Verlag, 2014. pp. 986-989. ISBN 978-3642418655.

3.2 Infekce centrálního nervového systému u dětí

Infekce centrálního nervového systému (CNS) u dětí může být život ohrožujícím stavem, zejména u dětí s oslabeným imunitním systémem. Tyto infekce vyžadují rychlou diagnostiku a okamžitou léčbu. Nejčastějšími příčinami infekcí CNS jsou bakteriální, virové a mykotické infekce. Závažný klinický obraz obvykle provází myelitidu – zánětlivý proces v různých etážích míchy.

3.2.1 Bakteriální onemocnění CNS

Akutní bakteriální meningitida je život ohrožující stav a v dětské populaci zůstává běžnou příčinou morbidit a mortality. Je definována jako hnisavá infekce v subarachnoidálním prostoru a je často spojena se záněty meningeálních obalů, mozkového parenchymu a mozkových cév. Meningitidu má schopnost způsobit řada bakterií. Nezbytné je rychlé rozpoznání klinických projevů, včasné zavedení empirické terapie, správné diagnostické testování a povědomí o běžných komplikacích.

3.2.1.1 Etiologie purulentních neuroinfekcí

V prvních 2 měsících života dítěte jsou jako příčina meningitidy izolovány bakterie, které odrážejí střevní a urogenitální flóru matky (gramnegativní enterobakterie, *Listeria monocytogenes*, streptokoky skupiny B a *Haemophilus influenzae*). V této věkové skupině může být meningitida způsobena také mikroorganismy, které jsou pozorovány převážně u starších dětí, jako jsou *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* nebo *H. influenzae* typu B. Snížená obrana proti infekcím, která je způsobená anatomickými abnormalitami nebo imunodeficiencí, zvyšuje riziko meningitidy. Patogeny zde mohou být bakterie jako jsou *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* nebo *S. epidermidis*, *Salmonella* nebo *L. monocytogenes*.

3.2.1.2 Patogeneze

Bakteriální meningitida vzniká převážně hematogenní cestou, ze vzdálených částí organismu s bakteriální kolonizací nebo infekcí. Proto může být při diagnos-

tice meningitidy často diagnostikována bakteriemi nebo septikemi. Častým výchozím bodem pro další přímé rozšíření bakterií jsou nosní dutiny, paranazální dutiny, mastoidy nebo střední ucho. Jiné mikroorganismy jsou spojeny s traumatem nebo chirurgickým zákrokem s nebo bez umístění cizích materiálů. Bakterie, které obvykle vyvolávají meningitidu u normálních hostitelů, jsou zapouzdřeny, a proto jsou dobře chráněny před opsonizací a fagocytózou. Bakterie vstupují do mozkomíšního moku prostřednictvím plexus choroideus postranních komor a cirkulují v subarachnoidálních prostorech. Zde, kvůli nízké koncentraci komplementu a specifických protilátek, se rychle rozmnožují. Složky bakteriální buněčné stěny spouštějí lokální uvolňování zánětlivých mediátorů (interleukiny, tumor nekrotizující faktor, chemokiny), a tedy zánět v subarachnoidálním prostoru. Zvyšuje se propustnost hematoencefalické bariéry, dochází k mozkovému edému. Cévní permeabilita je navíc zvýšena NO, což má toxický účinek na endoteliální buňky, mění se krevní průtok, dochází k vazodilataci. Ischemie a toxické účinky mediátorů zánětu dále poškozuji sousední mozkovou tkáň. Pleocytóza a zvýšená koncentrace proteinu v mozkomíšním moku jsou důsledkem stále propustnější hematoencefalické bariéry a poškozeného epitelu plexus choroideus.

3.2.1.3 Klinické projevy

Bez ohledu na patogen, symptomy a průběh onemocnění se mohou lišit. V rychlé progresivní formě se častěji vyskytují epileptické záchvaty a závažné poruchy vědomí, než v pomalejší progresivní formě. Rychlý průběh je navíc spojen se závažnějšími příznaky a horší prognózou. Lze rozlišovat mezi nespecifickými a specifickými příznaky a příznaky zvýšení intrakraniálního tlaku (tabulka 3.2). Mezi nespecifické příznaky spojené se systémovou infekcí patří horečka, nechutenství a různé kožní změny (erytematózní, makulózní exantém, petechie, purpura). Specifické příznaky vyvolané meningeálním zánětem jsou bolest hlavy, ztuhlost krku a Kernigův a Brudzinského příznak. Tyto příznaky ale u dětí do 12 až 18 měsíců často chybí. Zvýšení intrakraniálního tlaku je vyjádřeno bolestí hlavy, zvracením, vyklenutím a napnutím fontanel. Rozvoj papilárního edému není obvyklý, musí být stanoveny další možné příčiny (mozkový absces, subdurální empyém, trombóza intrakraniálních splavů). Fokální neurologické příznaky se vyskytují u 10 až 20 % dětí, kvůli nadměrné zánětlivé reakci jsou čtenější u pneumokoků (> 30 %). Příčinou jsou často trombotické okluze, ischemie nebo poškození kraniálních nervů způsobené fokálním zánětem. Křeče jsou pozorovány u 20 až 30 % dětí a objevují se v důsledku zánětu nebo infarktu sousední mozkové tkáně nebo nerovnováhy elektrolytů, zejména pokud nemoc postupuje

rychle. Často dochází ke změnám vědomí, podrážděnosti, fotofobii nebo hemodynamické nestabilitě. U více než 50 % pacientů se vyskytuje nedostatečná sekrece ADH, s následnou hyponatremií a sníženou osmolaritou v séru, což může vést k otoku mozku a dalším neurologickým symptomům. Přetrvávající horečka je častější u infekcí způsobených *H. influenzae* typu B než u pacientů s pneumokokovým nebo meningokokovým onemocněním, u kterých je > 90 % pacientů po 6 dnech afebrilní. V důsledku bakteriálního šíření nebo ukládání imunokomplexů se může vyskytnout perikarditida a artritida. Trombocytóza, eozinofilie a anémie se vyskytují hlavně při infekci *H. influenzae* typu B. Anémie vzniká hemolýzou a/nebo útlumem kostní dřeně. V případech fulminantních infekcí meningokoky se vyskytují závažné koagulopatie (purpura fulminans).

Tab. 3.2 – Klinické příznaky bakteriální meningitidy

Nespecifické příznaky	Specifické příznaky	Příznaky intrakraniální hypertenze
horečka	bolest hlavy	zvracení
nevolnost	příznak opozice šje	vyklenutí fontanel
nechutenství	bolest zad	díastáza lebečních švů
myalgie	Kernigův příznak	paréza mozkových nervů
artralgie	Brudzinského příznak	křeče
tachykardie	Lasegueův příznak	hypertonie
hypotenze	příznak trojnožky	bradykardie
		apnoe
		hyperventilace
		porucha vědomí

3.2.1.4 Diagnostika

Diagnóza bakteriální meningitidy spočívá v analýze a kultivaci mozkomíšního moku (MM). Provedení lumbální punkce je bezpečné, pokud není kontraindikace z důvodu edému mozku, zvýšeného intrakraniálního tlaku, rizika krvácení, nebo lokální infekce. U dětí s podezřením na bakteriální meningitidu by mělo být provedeno co nejdříve. U bakteriální meningitidy je zvýšený tlak MM v rozmezí 20 až 50 cmH₂O běžný. Vzhled MM u bakteriální meningitidy může být normální až zakalený. U bakteriální meningitidy je počet leukocytů v MM obvykle výrazně zvýšen (> 1 000 buněk/μl, z nichž 75 až 90 % jsou polymorfonukleární buňky). Asi 10 % pacientů vykazuje mononukleární pleocytózu (zejména u gramnegativních bakterií nebo *L. monocytogenes*). Makroskopicky zakalená tekutina se prezen-

tuje od 200 do 400 buněk/ μ l. Koncentrace glukózy v MM je snížena asi u 60 % pacientů, poměr MM/glukóza v séru je pod 0,3 u 70 % pacientů. Obsah bílkovin v mozkomíšním moku je téměř vždy zvýšen. Původce meningitidy je z krve identifikován u 50 až 80 % pacientů. Odběr biologického materiálu by měl být proveden vždy před zahájením antibiotické terapie. Po podání ATB klesá výtěžnost hemokultury o 20 % a více. U pacientů s negativními kulturami a u pacientů, kteří byli dříve léčeni antibiotiky, je vhodná PCR.

Diagnostika bakteriální meningitidy se provádí na základě klinického stavu a její potvrzení analýzou MM. Zobrazovací metody jen málo přispívají k diagnostice nekomplikované meningitidy. Jejich význam spočívá ve vyloučení dalších patologických procesů a při vyšetřování komplikací.

3.2.1.5 Terapie

Základním principem léčby bakteriální meningitidy je rychlé zahájení antibiotické léčby, a to již při podezření na neuroinfekci. Počáteční antibiotická terapie je empirická a závisí na nejpravděpodobnějším patogenu pro daného pacienta. Intravenózní terapie širokospektrálním cefalosporinem, ceftriaxon (80–100 mg/kg/den) nebo cefotaxim (50–100 mg/kg/den, u těžkých infekcí 200 mg/kg/den), je většinou dostatečná. U dětí mladších 3 měsíců, u nichž se častěji vyskytují streptokoky skupiny B a *L. monocytogenes*, musí být podáván také ampicilin (200 mg/kg/den), dokud není identifikován patogen. Imunokompromitovaní pacienti by měli dostávat širokospektrální cefalosporin (ceftazidim 125–150 mg/kg/den) nebo karbapenem (meropenem 120 mg/kg/den), které budou účinné také proti *Pseudomonas*. Pacienti po neurochirurgickém výkonu nebo s kraniotraumatem by měli dostávat širokospektrální antibiotika proti grampozitivním a gramnegativním patogenům (například vankomycin 40–60 mg/kg/den a ceftazidim). U všech pacientů by měla být léčba odpovídajícím způsobem upravena po obdržení výsledků MM, hemokultur a antibiogramu. Délka ATB terapie se bude lišit v závislosti na příčinném patogenu. Novorozenci se streptokokovou meningitidou skupiny B vyžadují antimikrobiální terapii 14 až 21 dnů, děti se *S. pneumoniae* vyžadují léčbu 10 až 14 dnů; u novorozenců s *N. meningitidis* většinou 7 dnů, pro infekci s *H. influenzae* je zapotřebí 7 až 10 dnů léčby. Děti s gramnegativní meningitidou vyžadují ATB terapii minimálně 3 týdny.

Dexamethason

Experimentálními studie ukazují, že kortikosteroidy redukuje otok mozku, snižují ICP, stabilizují hematoencefalickou bariéru. Stabilizace hematoencefalické bariéry

ale snižuje koncentraci antibiotik v MM. Snížená koncentrace ATB v MM snižuje antibakteriální účinnost. Kortikosteroidy však významně snižují ztrátu sluchu a zlepšují neurologický outcome, ale nesnižují celkovou úmrtnost. Dexamethason v dávce 0,15 mg/kg každých 6 hodin se doporučuje dětem ve věku nad 6 týdnů s infekcí *H. influenzae*, doporučuje se začít před první dávkou ATB nebo společně s první dávkou ATB. U meningitidy způsobené jinými patogeny není role kortikosteroidů definována tak, aby umožnila univerzální pokyny. Role kortikosteroidů jako adjuvantní léčby u akutní bakteriální meningitidy tedy zůstává kontroverzní.

3.2.2 Virová onemocnění CNS

Virové infekce CNS se mohou rozlišovat podle typu nástupu (akutní, subakutní, chronické nebo recidivující), podle úrovně postižení CNS (mozek, mozkový kmen nebo mícha) a typem viru, který způsobuje onemocnění. Přístup k diagnostice a léčbě virové infekce CNS do značné míry závisí na věku, očkování, imunitním stavu pacienta a také na epidemiologické situaci prostředí ve kterém se pacient pohybuje.

3.2.2.1 Meningoencefalitida

Z důvodů stále častější imunizace vakcínami proti bakteriální meningitidě je na PICU stále větší podíl dětí s virovou meningoencefalitidou. Počáteční příznaky a symptomy jsou často nerozeznatelné od bakteriální meningitidy. Diagnóza virové infekce nijak nesnižuje riziko, že se pacient stane kriticky nemocným.

Zatímco termín meningitida znamená primární postižení mozkových obalů, encefalitida označuje postižení mozkového parenchymu. Přítomnost nebo nepřítomnost normální funkce mozku je důležitá pro rozlišení mezi aseptickou meningitidou a encefalitidou. Pacienti s meningitidou mají horečku, meningeální symptomy a v mozkomíšním moku pleocytózu. Abnormální neurologické funkce, jako jsou fokální neurologické příznaky, postižení kranálních nervů, motorické deficity, smyslové deficity nebo porucha řeči, znamenají mozkové parenchymální postižení, encefalitidu. Meningitida i encefalitida mohou vést ke zvýšení intrakraniálního tlaku (ICP). Rozlišování mezi meningitidou a encefalitidou je často obtížné a pacienti mohou trpět parenchymálním i meningeálním procesem. Proto někteří klinici upřednostňují termín meningoencefalitida, aby rozpoznali přirozené překrývání mezi dvěma klinickými entitami.

Patogeneze

Většina neurotropních virů se zpočátku množí v místě vstupu do organismu (povrch kůže, gastrointestinální trakt nebo respirační trakt). Po překonání lokál-

ních obranných mechanismů se dále šíří krví, množí se a infikují CNS. Viry mohou dosáhnout CNS několika mechanismy. Nejprímější je invaze přes mozkové kapilární endoteliální buňky hematoencefalické bariéry. Mohou také být nesený v infikovaných leukocytech po narušení hematoencefalické bariéry, přímo infikovat gliové buňky bez průkazu infekce v epiteliálních buňkách, infikovat epitel plexus choroideus, šířit se podél čichových nervů nebo periferních nervových drah. Jakmile virus napadne CNS, váže se v citlivých buňkách, vyvolává buněčné změny a zánětlivou reakci, které se projevují jako meningitida nebo encefalitida.

Klinické projevy

Projevy se mohou lišit od mírného horečnatého onemocnění s bolestí hlavy až po fulminantní onemocnění s fokálním neurologickým deficitem, mozkovými záchvaty a kómatem. Prvním a nejdůležitějším příznakem je náhlý nástup febrilií. Ztuhlost krku a fotofobie se projevují při postižení meningeálních obalů. Povaha a síla neurologických příznaků závisí na typu viru. Rozsah zánětu a související edém mozku spíše určují rozsah poruchy vědomí. Komplikací onemocnění může být rozvoj hydrocefalu, porucha kranálních nervů, dysfunkce hypothalamu, progredující porucha vědomí a konusové příznaky se syndromem kraniokaudální deteriorace. Pokud je postižena oblast hypofýzy, může dojít k hypotermii, centrálnímu diabetes insipidus a nedostatečnému vylučování ADH. S přidruženým postižením míchy se může vyskytnout paréza se ztrátou svalových reflexů, poruchy citlivosti a neurogenní paralýza močového měchýře a konečníku. Herpetická encefalitida (HSV) postihuje spánkovou oblast a často se vyskytují fokální mozkové záchvaty. HSV encefalitida by měla být zvažována zejména v případech, že u dítěte s febrilními křečemi přetrvává změna vědomí. Virus Varicella zoster (VZV) velmi zřídka způsobuje akutní encefalitidu, v tomto případě je predilekčním místem mozeček. Lidský herpes virus 6 (HHV-6), příčina exanthema subitum (trojdenní horečka), je kombinován s febrilními křečemi přibližně v 10 % případů, zřídka vede k meningoencefalitidě, ale může být s fatálním průběhem. Zvláště ohroženi jsou imunokompromitovaní pacienti. Kojenci jsou postiženi ve více než 90 % případů. Lidský herpes virus 7 (HHV-7) může vyvolat febrilní křeče, akutní hemiplegii a meningoencefalitidu, ale méně často než HHV-6. Infekce spalničkami, příušnicemi a virem Epstein-Barrové mohou být také komplikovány encefalitidou. Zvláštní formou encefalitidy související se spalničkami je subakutní sklerotizující panencefalitida (SSPE), která postihuje děti a adolescenty, kteří měli brzy infekci spalničkami, obvykle před věkem 2 let. Klinicky se projevuje nápadnou ztrátou intelektuálních funkcí, epileptickými záchvaty, myokloniemi,

ataxií, extrapyramidovými pohybovými poruchami. Enteroviry obvykle způsobují u pacientů s imunodeficitem aseptickou, někdy i subklinickou, meningitidu nebo encefalitidu a chronickou meningoencefalitidu. Vyskytují se často v letních měsících. Perinatální echovirus a coxsackie virus encefalitida vykazují závažný a někdy fatální průběh.

Diagnostika

Diagnóza virové meningoencefalitidy je obvykle založena na klinickém nález. Detekce patogenu je úspěšná pouze v přibližně polovině případů. Z terapeutických a prognostických důvodů však musí být provedena. Anamnéza často poskytuje důležité informace o možném patogenu. Zásadní jsou otázky týkající se předchozích očkování, cestování, kousnutí hmyzem nebo klíštětem, kontaktu se zvířaty, virových onemocněních a vyrážek u pacienta nebo jeho rodiny. V závislosti na ročním období může být spektrum patogenů omezeno. Zvláštní situací je encefalitida u imunokompromitovaného pacienta a musí se rozšířit spektrum možných patogenů. V případě humorální imunodeficiency je třeba zvážit chronickou enterovirovou meningoencefalitidu, v případě primární nebo sekundární buněčné imunodeficiency progresivní multifokální leukoencefalopatii, subakutní infekci HSV, subakutní infekci spalničkami, panencefalopatie a encefalopatie cytomegalovirem, virem varicella zoster a jinou etiologii, zejména Toxoplasma gondii a Cryptococcus neoformans.

Důležitý je dotaz na úraz hlavy, příznaky subarachnoidálního krvácení mohou připomínat infekci CNS.

Základní metodou k potvrzení či vyloučení neuroinfekce je diagnostická lumbální punkce (LP) s následným vyšetřením mozkomíšního moku. Nelze ji provádět u pacientů s nitrolební hypertenzí, verifikovanou vyšetřením očního pozadí (projevy městnání – prominence papily zkrakového nervu) nebo některou zobrazovací metodou (CT, MR). Zobrazovací vyšetření jsou před provedením LP doporučována i u pacientů s ložiskovým neurologickým nálezem.

K průkazu zánětu v CNS se využívá cytologické, biochemické a případně i imunologické vyšetření likvoru, k určení agens převážně nepřímý průkaz specifických protilátek. Pro serózní zánět svědčí lymfocytární pleiocytóza a mírně zvýšená proteinorachie, i když na samém začátku onemocnění mohou v cytologickém nález dočasně převážovat polymorfonukleáry. Z přímých metod je v současné době rutinně prováděna PCR diagnostika.

Vyšetření počítačovou tomografií není příliš užitečné. Zobrazení magnetickou rezonancí je zde mnohem citlivější a představuje metodu pro zobrazení paren-

chymatózních změn, otoku mozku, nebo poruchy hematoencefalické bariéry. Zobrazení magnetickou rezonancí je nejdůležitější diferenciálně-diagnostické vyšetření.

Elektroencefalografie obvykle vykazuje obecné difuzní nebo fokální zpomalení, hypersynchronní potenciály nebo periodické vzorce (periodické lateralizované epileptiformní výboje).

Pokud je klinický stav vážný a existuje důvodné podezření na virovou meningoencefalitidu, nemělo by jakékoliv diagnostické úsilí odkládat zahájení antivirové terapie.

Terapie

Základem léčby encefalitidy je symptomatická léčba. U pacientů s těžkou neurologickou dysfunkcí, status epilepticus, intrakraniální hypertenzí může být nutné zajištění dýchacích cest a podpora krevního oběhu. Z důvodu vzestupu ICP může být nutná monitorace ICP a jeho terapie. Několik malých kazistik diskutovalo použití dekompresivní kraniektomie při stanovení těžké intrakraniální hypertenze vyvolané encefalitidou. Kvůli riziku diabetes insipidus by měla být zvýšená pozornost věnována bilanci tekutin a elektrolytové rovnováze. U pacientů, u nichž je obtížné odlišit bakteriální meningitidu od virové meningoencefalitidy by měla být okamžitě zahájena intravenózní léčba antibiotiky (například cefalosporin třetí generace, vankomycin). U všech dětí s podezřením na encefalitidu by mělo být zahájeno podávání intravenózního acikloviru. Dávka acikloviru intravenózně u dětí od 3 měsíců do 12 let se vypočítá z plochy tělesného povrchu. U starších dětí 30 mg/kg/den; dávka každých 8 hodin při normální funkci ledvin. Terapie by měla trvat 14 až 21 dnů. Použití kortikosteroidů, intravenózních imunoglobulinů (IVIG) a výměna plasmy nebyly systematicky studovány v kontrolovaných studiích s encefalitidou. Vzhledem k rozdílné patofyziologii mezi různými etiologiemi (aktivní infekce CNS vs. postinfekční nebo neinfekční imunitně zprostředkovaná) je třeba při imunosupresivních terapiích vždy zvážit jejich přínos. Nejméně potenciální imunosupresivní riziko mají IVIG.

3.2.2 Encefalitida zprostředkovaná protilátkami

Přes významné pokroky v diagnostice (PCR, MR) nelze vždy objasnit příčinu encefalitidy. U dětí se uvádí několik encefalid zprostředkovaných protilátkami. Neuronální protilátky jsou buď namířeny proti membránovým proteinům (například iontovým kanálům, receptorům) nebo intracelulárním antigenům. Není

však vždy jasné, zda tyto protilátky, které jsou obvykle vyšší v séru než v mozkomíšním moku, jsou patogenní nebo jsou pouze expresí imunitního procesu. Navzdory vzácnosti encefalitidy zprostředkované protilátkami, je důležité o této diagnóze přemýšlet, zejména pokud se jedná o „encefalitidu bez detekce patogenu“.

3.2.2.3 Limbická encefalitida (LE)

Limbický systém koordinuje emoce a paměť. Výsledkem je, že LE je charakterizována subakutní krátkodobou poruchou paměti, afektivitou a záchvaty v oblasti temporálních laloků. Kromě klinických příznaků je nezbytné vyšetření MR. Diagnóza je potvrzena biopsií, detekcí protilátek a přítomností nádoru, nejčastěji neuroblastomu. Terapie je ovlivněna řadou faktorů, měla by vycházet z určitých schémat. Nejčastější terapií je pulzní léčba kortikosteroidy, IVIG či plasmaferéza. Kromě kauzální léčby je nutné léčit doprovodné symptomy, zejména epileptické záchvaty.

3.2.2.4 Encefalitida s protilátkami proti NMDA receptorům

Encefalitida s protilátkami proti receptoru N-methyl-D-aspartátu, která byla poprvé popsána u žen s ovariálním teratomem, obvykle není u dětí paraneoplastická a je charakterizována předchozí nespecifickou infekcí, poruchami chování a spánku, mutismem, epileptickými záchvaty, dystonií nebo orofaciální dyskinezí. V mozkomíšním moku bývá často mírná lymfocytární pleocytóza, na EEG je difúzní zpomalení doprovázené autonomní nestabilitou a centrální hypoventilací. Včasná imunoterapie a v případě potřeby odstranění nádoru je zásadní pro dobrou prognózu.

Literatura

1. FURMAN, B. P., ZIMMERMANN, J. J., et al. *Pediatric Critical Care*. 4th ed. Elsevier Saunders, 2011. pp. 918-932. ISBN 978-0-323-07307-3.
2. HOFFMANN, G. F., LENTZE, J. M., SPRANGER, J. et al. *Pädiatrie Grundlagen und Praxis*. 4th ed. Springer-Verlag, 2014. pp. 1734-1746. ISBN 978-3642418655.
3. MESSACAR, K. et al. Encephalitis in US Children. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2018, Mar.; 32(1): 145-162. ISSN 0891-5520. DOI: 10.1016/j.idc.2017.10.007.
4. SUTHAR, R., SANKHYAN, N. Bacterial Infections of the Central Nervous System. *Indian Journal of Pediatrics*. 2019, Jan.; 86(1): 60-69. ISSN 0973-7693. DOI: 10.1007/s12098-017-2477-z.

3.3 Cévní mozkové příhody u dětí

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou významnou příčinou morbidity a mortality u dětí. V západně rozvinutých zemích postihuje ischemická mozková příhoda odhadem 1 až 2 ze 100 000 dětí ročně. Incidence se liší podle věku a pohlaví, nejvyšší je u kojenců a dětí do 5 let, vyšší u chlapců než u dívek. Hemoragická mozková příhoda tvoří asi polovinu dětských mozkových příhod, incidence je 1 až 1,7/100 000/rok. Přestože jsou výsledky léčby CMP u dětí výrazně lepší než u dospělých, 20 % dětí s CMP zemře a 50 až 80 % zůstává se značným postižením.

3.3.1 Klasifikace cévních mozkových příhod u dětí

Existují různé klasifikace CMP u dětí. Jedna je podle věku:

- cévní mozková příhoda, která se vyskytuje od 28. týdne těhotenství do 28. dne po narození, je obecně klasifikována jako perinatální CMP;
- cévní mozková příhoda u dětí, se vyskytuje v období 28 dnů až 18 let.

Stejně jako u dospělých lze dětskou mozkovou příhodu také klasifikovat podle toho, zda je příčina ischemická nebo hemoragická. Ischemická mozková příhoda zahrnuje arteriální ischemickou příhodu ((AIS – arterial ischemic stroke) a žilní infarkt způsobený trombózou žilního splavu (CSVT – cerebral sinovenous thrombosis) nebo trombózou povrchové mozkové žíly. U CSVT uzavření žilních splavů může nebo nemusí být doprovázeno krvácením.

3.3.1.1 Patofyziologie

Příčiny cévních mozkových příhod u dětí lze rozdělit do několika kategorií: srdeční, extrakraniální arteriopatie, intrakraniální arteriopatie, trombofilie a systémové příčiny, jako je systémový lupus erythematoses. V mnoha případech je patogeneze multifaktoriální, a proto by určení příčiny mělo zahrnovat systematické hodnocení všech potenciálních příčin.

Kardiální příčina

Kardioembolická cévní mozková příhoda představuje asi 30 % všech dětských CMP a může nastat v důsledku vrozené srdeční choroby, řady procedurálních událostí a získané srdeční choroby. Děti se srdečním onemocněním vyžadující mechanickou srdeční podporu mají nejvyšší prevalenci CMP (28 až 34% kombinované riziko ischemické a hemoragické CMP), u dětí léčených extrakorporální membránovou oxygenací je prevalence CMP 7 až 11 %. Prevalence CMP u dětí s endokarditidou a kardiomyopatií je 5 až 10 %, zatímco u dětí s vrozeným srdečním onemocněním je v porovnání s běžnou populací 19krát vyšší riziko CMP.

Patofyziologie CMP u dětí se srdečním onemocněním je obvykle tromboembolická, ačkoli přidružené anomálie hlavy a krku mohou hrát také roli. Role arytmií a tvorba trombů u dětí není jasně definována.

Extrakraniální arteriopatie

Extrakraniální arteriopatie jsou obvykle způsobeny arteriální disekcí v cervikální oblasti. Disekce je trhlinka v intimální vrstvě tepny, která podporuje depozici trombocytů a sekundární aktivaci koagulační kaskády. V mnoha případech může disekce vést k tvorbě pseudoaneurysmatu, což je způsobeno sníženou integritou cévní stěny (často z disekce) a aneurysmální dilatací postižené tepny. Mezi příčinu extrakraniálních arteriopatií patří také systémové onemocnění pojivové tkáně.

Intrakraniální arteriopatie

Intrakraniální arteriopatie tvoří až 45 % všech dětských CMP. Častou arteriopatií, která postihuje zdravé děti ve školním věku, je unilaterální nepravidelná stenóza arteria cerebri media a sousedních tepen s přidruženým infarktem bazálních ganglií. Vzácná je difúzní bilaterální progresivní vaskulitida, která může být primární nebo se může vyskytnout v souvislosti se systémovými vaskulitidami. Produktem infekce CNS může být arteritida a tromboflebitida povrchových cév. Spontánně nebo posttraumaticky se může objevit arteriální disekce. Onemocnění Moyamoya způsobuje také okluzi mozkových tepen. Může být idiopatické nebo spojené s jinými stavy (moyamoya syndrom), jako je srpkovitá anemie, neurofibromatóza typu 1, trizomie 21, chromozomální mikroleze/mikroduplikace a po ozáření.

Trombofilie

Trombofilie vede k hyperkoagulačním stavům a je spojena s AIS u dětí. Hereditární příčiny jsou statisticky asociovány s prvním incidentem AIS, zahrnují zvýšené hladiny proteinů (lipoprotein), snížené hladiny inhibitorů koagulace (protein C a antitrombin) nebo genové mutace. Mezi získané příčiny patří přítomnost abnormálních proteinů (antifosfolipidové protilátky, včetně lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky aj.).

Systémové příčiny – zánětlivé, genetické a metabolické

Vaskulitidy CNS u dětí vedou k destrukci cévní stěny, následné proliferaci a k uzávěru cév. Mohou vzniknout jako primární postižení cévní stěny neznámé etiologie, nebo se objeví sekundárně při některých infekčních onemocněních, ná-

dorech a jiných procesech. Genetické a metabolické příčiny CMP jsou vzácné, ale mají důležité důsledky pro léčbu a následnou edukaci členů rodiny pacientů, je třeba zvážit specifické genetické testování.

3.3.1.2 Klinické příznaky

Příznaky akutní mozkové příhody u dětí jsou podobné jako u dospělých. Mezi nejčastější příznaky patří hemiparéza, projevy parézy ve faciální oblasti, poruchy řeči nebo hybnosti jazyka, poruchy vidění a ataxie. U dětí dochází také k bolesti hlavy a změně duševního stavu. Křeče při nástupu cévní mozkové příhody jsou častější u dětí než u dospělých, postihují 15 až 25 % dětí, zejména ve věku < 6 let. AIS v důsledku srdečních onemocnění se vyskytuje častěji v lůžkovém zařízení, zahrnuje děti ve věku 6 měsíců až 3 roky. Mozková příhoda v důsledku embolie se může projevit náhlým nástupem. Děti s onemocněním Moyamoya se vyznačují vysokou prevalencí tranzitorní ischemické ataky (TIA). CMP ve vertebrobazilárním povodí postihuje zejména chlapce ve věku 7 až 8 let, ve většině případů jsou to dříve zdravé děti. Mezi příznaky a symptomy patří lokalizace deficitů vztahujících se k zadní cirkulaci: hemiparéza, ataxie, dysartrie, deficit zorného pole, bolesti hlavy, zvracení a změněný duševní stav. Diskce a. vertebralis je nejčastější zejména u mladších chlapců a často jí předchází nedávné drobné trauma hlavy nebo krku.

3.3.1.3 Diagnostika

Přesnost a včasnost diagnostiky klinických příznaků představuje důležitou výzvu. Doba od nástupu příznaků do poskytnutí lékařské péče je velmi variabilní, pohybuje se v rozmezí od 1,7 až 21 hodin, většinou ale již do 6 hodin. Diagnózy, které běžně napodobují mozkovou příhodu a vedou k zpoždění diagnostiky, jsou četné a rozmanité. Nejběžnější jsou migréna s aurou, Bellova obrna a křeče, zejména s Toddovou parézou. Mezi další patří mozkový nádor, demyelinizační onemocnění, cerebelitida, encefalitida, epidurální absces, traumatické poškození mozku, synkopa, intoxikace, metabolické onemocnění a psychogenní poruchy. Základní vyhodnocení stavu u dětí s AIS je založeno na screeningu nejčastějších příčin cévní mozkové příhody u dětí. Zahrnuje hodnocení srdeční struktury a funkce, radiografické vyšetření intrakraniálních a extrakraniálních cév, laboratorní vyšetření trombofilií a analýzu zánětlivých markerů v séru. U dětí s cévní mozkovou příhodou je MR s difúzně váženým zobrazením preferovanou zobrazovací metodou. Další vyšetření by mělo být provedeno u dětí s nevysvětlitelnou nebo opakující se cévní mozkovou příhodou. V případě arteriopatie nebo u zánětlivého onemocnění je třeba vzít v úvahu provedení lumbální punkce, revmato-

logický screening a digitální subtrakční angiografie (DSA). U pacientů s deficitem v zadní cirkulaci je vhodné provedení genetického screeningu pro identifikaci poruchy pojivové tkáně. U dětí s nevysvětlitelnou recidivující AIS by měly být vždy zvažovány metabolické, genetické nebo revmatologické syndromy.

Důležité je zřízení sítě propojující periferní nemocnice a univerzitní nemocnice s možností specializované péče o dětské CMP, s dobrou dostupností speciálně vyškolených odborníků a technologií v oblasti vaskulární neurologie, zobrazovacích metod a intenzivní péče.

3.3.1.4 Terapie

U arteriální ischemické příhody dochází k ireverzibilní ischemii mozkové tkáně během krátké doby. Doba do ireverzibilního poškození tkáně je kratší v centrálním jádru infarktu a delší v okolní penumbře, kde kolaterální arteriální zásobování může pokračovat v perfuzi tkáně. Neuroprotektivní strategie pro vyvážení nabídky metabolického substrátu s poptávkou mají za cíl zvýšit přežití mozkové tkáně primárně v penumbře.

3.3.1.5 Hyperakutní management AIS

U dospělých bylo prokázáno, že rekanalizační terapie intravenózním podáním tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA – tissue plasminogen activator), včetně intraarteriálního podání tPA nebo endovaskulární trombektomie je významně prospěšná, pokud se provádí v diskrétních časových oknech. Zda a jak tyto terapie aplikovat u dětí s AIS zůstává kontroverzní. V klinických studiích u dospělých s AIS je optimální časové okno pro rekanalizační terapii pro intravenózní léčbu tPA do 4,5 hodiny, pro intraarteriální podání tPA 6 hodin, pro endovaskulární trombektomii také 6 hodin. Pokud je rekanalizace provedena během několika hodin od začátku AIS, reperfuze snižuje ischemické poškození. Za tímto časovým oknem převažují rizika nad benefity, včetně hemoragické transformace infarktu, reperfuze poškození a trombotických a netrombotických komplikací způsobených katetrem.

3.3.1.6 Akutní management AIS

Současné strategie se zaměřují na léčbu hypertenze, hypotenze, hyperglykemie a horečky. Současně je snahou předcházet komplikacím, jako je otok mozku a křeče. Hyperglykemie je relativně častá a je nezávisle spojena s nepříznivým výsledkem. Hyperglykemie by měla být léčena tak, aby bylo dosaženo hladiny glukózy v krvi v rozmezí 7 až 10 mmol/l a pečlivě sledováno, aby se zabránilo

hypoglykémii ($< 3,3$ mmol/l). Horečka se vyskytuje u 38 % pacientů, tělesná teplota by měla být pomocí antipyretik udržována < 38 °C. Hypertenze v prvních 3 až 5 dnech po mozkové příhodě může být spojena se zvýšenou morbiditou. Hypotenze u dětí s CMP by měla být léčena agresivně a vyžaduje důkladnou monitoraci hemodynamických parametrů. V důsledku maligního edému a jako prevence herniace je účinné a potenciálně život zachraňující provedení dekompresivní kraniektomie. U dětí se změnou duševního stavu nebo vědomí by se mělo zvážit provedení EEG nebo jeho kontinuální monitorace. Protidestičkovou léčbou nejčastěji používanou u dětí s AIS je aspirin. Antikoagulační terapie je vedena nízkomolekulárním heparinem a antagonisty vitamínu K.

3.3.1.7 Antitrombotické terapie používaná pro prevenci CMP

Dlouhodobá antitrombotická terapie může zabránit následným, opakujícím se CMP. Zahrnuje buď protidestičkovou léčbu (aspirin) nebo antikoagulancia (nízkomolekulární heparin nebo warfarin), v závislosti na patogenezi. Preventivní léčba se obvykle podává po dobu nejméně 2 let a ve většině případů i déle.

3.3.2 Trombóza žilního splavu

Trombóza žilního splavu (CSVT) je stav zahrnující trombózu povrchového nebo hlubokého žilního systému mozku, vedoucí k narušení žilní drenáže a intrakraniální hypertenzi. Může docházet k ischemii, infarktu nebo krvácení. Fokální mozkové léze jsou pozorovány až u 50 % případů.

3.3.2.1 Rizikové faktory a příčiny

CSVT je obvykle výsledkem více rizikových faktorů, často souvisejících s věkem. Patří mezi ně horečka, anémie (zejména nedostatek železa), dehydratace a infekce, nejčastěji hlavy a krku, jako jsou otitida, mastoiditida, sinusitida, orbitocelulitida a meningoencefalitida. Některé chronické systémové a zánětlivé stavy jsou spojeny s CSVT, včetně zánětlivého onemocnění střev, systémového lupus erythematodes, homocystinurie, nefropatie, selhání jater, které vede k hyperkoagulačnímu stavu, vrozené srdeční onemocnění a tyreotoxikóza. Malignity u dětí, zejména akutní lymfoblastická leukemie a nádory CNS, mohou být spojeny s CSVT, hlavně v důsledku chemoterapie.

3.3.2.2 Klinické příznaky CSVT

Příznaky CSVT mohou být mírné a nespecifické, na rozdíl od AIS se mohou vyvíjet postupně. U novorozenců se obvykle vyskytuje buď encefalopatie nebo

křeče, u starších dětí se mohou projevit známky zvýšeného ICP (bolesti hlavy, nevolnost a zvracení, letargie, diplopie) nebo fokální příznaky a příznaky související se žilním infarktem a krvácením. Trombóza sinus cavernosus má specifitější prezentaci s jednostranným poklesem víčka a postižením hlavových nervů III až VI. CSVT může být také klinicky tichá, zejména pokud je diagnostikována při rutinním zobrazování po traumatu nebo po operaci hlavy a krku.

3.3.2.3 Diagnostika CSVT

Cílem zobrazovacích metod je identifikace trombózy, sekundárního edému, ischemie a krvácení, které mohou ovlivnit následný terapeutický management. Použité modality zahrnují ultrazvuk (u novorozenců), CT a MRI. Každá má své výhody a nevýhody, CT bez kontrastu má u CSVT pouze 60 až 80% senzitivitu. Pro rozhodnutí o zahájení a trvání antikoagulační terapie a následně i prevence recidivy je nezbytné komplexní vyhodnocení získané a hereditární trombofilie. Důležité je laboratorní vyšetření krevního obrazu, hladiny železa, mikrobiologické vyšetření krve, moči, dýchacích cest, stolice a MM. Pro diagnostiku mastoiditidy nebo sinusitidy může být nutné vyšetření CT hlavy. Při vyšetření trombofilních rizik jsou zjištěny abnormality až u 60 % dětí, ve srovnání s 15 až 25 % u dospělých. Se zvýšeným rizikem žilní trombózy je spojený deficit proteinu C, proteinu S a antitrombinu III.

3.3.2.4 Terapie CSVT

U dětí s CSVT nejsou dostupné žádné velké klinické studie zaměřené na podpůrná opatření a na antikoagulační léčbu. Nicméně, mezi odborníky panuje shoda, že je důležité rychlé rozpoznání a léčba rizikových faktorů a zavedení neuroprotektivních opatření zaměřených na homeostázu. Mezi podpůrná opatření patří antipyretika, u dehydratace intravenózní podávání tekutin, u anemie suplementace železa nebo transfuze, ATB terapie a analgezie pro bolesti hlavy. U otitis media nebo mastoiditidy, nejčastějších infekcí u dětí s CSVT, může být nutná chirurgická intervence. K udržení žilní drenáže a mozkového perfuzního tlaku doporučují někteří odborníci elevaci hlavy do 30°. K léčbě akutních symptomatických záchvatů mohou být vyžadována antikonvulziva, k detekci subklinických záchvatů může být nezbytná kontinuální video EEG. Jako monitorace možného vzestupu ICP se v době diagnózy, a poté v pravidelných intervalech, doporučuje provádět vyšetření očního pozadí. Management terapie zvýšeného ICP u dětí s CSVT je náročný. Antikoagulace zvyšuje riziko drenáže MM, nebo umístění čidla pro přímé měření ICP.

Lékem první linie u zvýšeného ICP jsou inhibitory karboanhydrázy, jako je acetazolamid. Invazivní léčebné možnosti, jako je lumbální punkce pro velké objemové drenáže MM, ventrikuloperitoneální shunt a fenestrace pouzdra optického nervu, musí být v rovnováze s potřebou antikoagulace pro léčbu CSVT. Jako antikoagulační terapii lze použít intravenózní nefrakcionovaný (UHF) nebo nízkomolekulární heparin (LMWH) nebo orální warfarin. U dětí s CSVT neexistují žádné studie o využití novějších antikoagulancií, jako jsou přímé inhibitory trombinu nebo přímé inhibitory aktivovaného faktoru Xa. Pokud existují obavy z existence hemoragických lézí nebo rizik krvácení specifických pro pacienta, je možné zahájení terapie pomocí UHF, kde je možnost jeho antagonizace. K přechodu na LMWH nebo warfarin dochází později. Doporučuje se pečlivé sledování antikoagulace pomocí APTT u UHF, hladiny anti-Xa pro LMWH a INR u warfarinu. O délce antikoagulační léčby je doposud málo informací. V případě dědičné trombofilie nebo přetrvávajících rizikových faktorů pro CSVT je nejběžnějším přístupem léčba po dobu 3 až 6 měsíců a déle.

3.3.3 Hemoragická cévní mozková příhoda

Netraumatická, spontánní intracerebrální, intraventrikulární a subarachnoidální krvácení jsou v dětství až v 75 % případů způsobená strukturálními lézemi, nejčastěji se vyskytují arteriovenózní malformace (AVM), 10 % případů krvácení zůstává idiopatických. Většina AVM je považována za izolované vývojové léze, jsou ale také známy genetické poruchy, které jednotlivce predisponují k četnějšímu výskytu AVM (například hereditární hemoragické teleangiektazie).

3.3.3.1 Akutní management hemoragických mozkových příhod u dětí

Iniciální management je založen na stabilizaci pacienta, stanovení diagnózy a prevenci sekundárního neurologického poškození. Při podezření na hemoragickou mozkovou příhodu u dětí je indikováno CT vyšetření, které má vysokou senzitivitu na zobrazení krvácení a většinou je toto vyšetření dobře dostupné. Pokud je známá predispozice ke krvácení, měla by být provedena rychlá korekce deficitu, včetně náhrady koagulačního faktoru u hemofiliků, specifických hemostatických proteinů a transfuze krevních destiček u trombocytopenie nebo při poruše jejich funkce. Pokud není známa žádná predispozice ke krvácení, kromě urgentní zobrazovací metody je žádoucí provedení neurologického, hematologického a neurochirurgického konzilia se stanovením léčebného plánu. Mezi další terapeutická opatření patří udržení nebo zajištění dýchacích cest, optimalizace hemodynamických parametrů, elevace hlavy na $\approx 30^\circ$, izotonické tekutiny,

normoglykemie a normotermie. Je třeba dbát na to, aby se zabránilo hypotenzi, protože udržování normálního krevního tlaku je důležité pro udržení mozkové perfuze.

Pokud nedochází ke křečím, profylaktické použití antikonvulziv je kontroverzní. Nicméně i přes nedostatek důkazů a vzhledem k vysokému riziku křečí u dětí s intracerebrálním krvácením jsou antikonvulziva často podávána po krátkou dobu. Důvodem je zvýšení ICP a průtoku krve mozkem v průběhu křečí. Kонтinuální EEG by měla být zvážena u dětí s intracerebrálním krvácením k detekci a léčbě nonkonvulzivního epileptického statu, které nelze zachytit rutinní elektroencefalografií. MR mozku je užitečná pro detekci skryté kavernózní malformace nebo (neobvykle) mozkového nádoru, ačkoli takové léze mohou být zakryty akutním hematomem.

Po stabilizaci pacienta by mělo být provedeno další vyšetření, aby se zjistilo, zda existuje nediagnostikovaná základní porucha krvácení, mělo by zahrnovat i rodinnou anamnézu.

Zvýšená hodnota ICP je běžným jevem u hemoragické CMP, může nastat v důsledku přímého krvácení do mozkového parenchymu nebo hydrocefalu. Externí ventrikulární drenáž může být užitečná pro diagnostiku, monitorování a léčbu zvýšeného ICP, ačkoli s jejím provedením jsou spojená rizika dalšího krvácení. Mezi další opatření patří elevace hlavy, mírná hyperventilace (snížení $p\text{CO}_2$ na 25–30 mmHg), hyperosmolární terapie (hypertonický roztok NaCl nebo manitol) a sedace. Kortikosteroidy se obvykle nepoužívají. Nutností může být neurochirurgická dekomprese. V některých případech může být nutná dekompresivní hemikraniektomie. Omezená data naznačují, že hemikraniektomie může být neúčinnější, pokud se provádí včasné v průběhu krvácení (24–48 hodin).

Léčebný přístup k AVM je obvykle založen na jejím umístění a anatomii a je založen na obliteraci léze, čehož lze dosáhnout neurochirurgickým výkonem, ozářením, embolizací nebo kombinací terapie. V některých případech ale může riziko léčby převážit nad rizikem observace, zejména u velkých lézí nebo u lézí umístěných v určitých částech mozku.

Literatura

1. NICHOLS, D. G., SCHAFFNER, D. H. *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016. pp. 1975-2010. ISBN 978-1-4511-7662-9.
2. KLEGMAN, R. M., GEME, J., BLUM, N. J. et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st Edition Elsevier Inc., 2020. pp. 12479-12495. ISBN 978-0323529501.

3. FERRIERO, D. M. et al. Management of Stroke in Neonates and Children A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019, Mar.; 50(3): e51-e96. ISSN 1524-4628. DOI: 10.1161/STR.0000000000000183.

3.4 Kóma a synkopa

Kóma představuje stav poruchy vědomí, kdy pacient nereaguje na zevní podněty. Příčinou může být celá řada onemocnění od strukturálních poruch centrálního nervového systému (CNS) až po řadu různých systémových onemocnění. Tento stav může být život ohrožující a vyžaduje rychlý, komplexní a systematický přístup. Kóma je přechodný stav, který se může vyvinout směrem k návratu vědomí, do stavu s minimálním vědomím, do vegetativního stavu nebo může vést ke smrti mozku. Problémem je, že během počátečního vyhodnocení jsou informace často omezené.

Synkopa je definována jako náhlá, přechodná ztráta vědomí s neschopností udržet posturální tonus. Nejčastější příčinou synkopy v normální dětské populaci je neurokardiogenní synkopa, známá také jako vazovagální synkopa. Přestože je tento typ synkopy v dospívání velmi běžný a má dobrou prognózu, další příčiny ztráty vědomí jsou nebezpečnější, takže synkopa může být prvním příznakem závažnějších stavů.

3.4.1 Patofyziologie a klinické příznaky

Mozek toleruje pouze omezené fyzikální nebo metabolické poškození. Rozvoj kómatu znamená pokročilé poškození mozku. Čím déle bude toto poškození mozku trvat, tím větší je pravděpodobnost, že způsobí trvalé neurologické poškození. Kóma může být zjednodušeně popsáno jako porucha vědomí.

Synkopa je způsobena nedostatkem adekvátního toku krve mozkem se ztrátou vědomí. Mechanismy, které jsou základem neurokardiogenní synkopy, nejsou zcela přesně známy, ale zdá se, že zahrnují spouštěcí událost vedoucí k vazodilataci a kongesci krve v dolní části těla, které se zhoršuje dlouhodobým stáním, sníženým srdečním plněním s kompenzační sinusovou tachykardií a činností sympatického nervového systému a konečně aktivací srdečních C vláken vedoucí k reflexní bradykardii. Před synkopou dochází k poklesu tlaku krve.

3.4.2 Etiologie

V tabulce 3.3 je uvedena etiologie kómat u dětí. Důležité je, že u jednoho pacienta může být přítomno více vzájemně propojených faktorů, které se promítají do různých oblastí. Například status epilepticus se může objevit při encefalitidě,

infekce vyvolávající katabolický stav může u dítěte s vrozenou poruchou metabolismu vyvolat dekompenzaci onemocnění, hyponatremie nebo jiné poruchy elektrolytů mohou doprovázet poškození mozku a přispívat k mozkové dysfunkci.

Nekardiální příčiny ztráty vědomí zahrnují například epilepsii, mohou také zahrnovat migrénu bazilární tepny, hysterickou synkopu aj. Synkopa se může také objevit u pacientů s narkolepsií, hypoglykemií a hyperventilací.

Tab. 3.3 – Etiologie poruch vědomí a komatózních stavů u dětí

Metabolicko-toxická	
A. Hypoxicko-ischemická 1. šok 2. srdeční nebo respirační selhání 3. tonutí 4. otrava oxidem uhelnatým 5. uškrcení	D. Endokrinní poruchy: dysfunkce štítné žlázy, insuficience nadledvin, hypoparathyreoidismus
	E. Hypertenzní encefalopatie
	F. Deficit vitaminů
	G. Mitochondriální onemocnění
	H. Exogenní toxiny a jedy 1. neuroleptika, antidepresiva antiepileptika 2. předávkování léky, houby 3. průmyslové otravy 4. zneužívání návykových látek
B. Metabolické poruchy 1. hypoglykemie 2. acidóza 3. diabetická ketoacidóza 4. hyperamonemie 5. jaterní encefalopatie 6. Reyeův syndrom 7. poruchy metabolismu močoviný 8. poruchy metabolismu mastných kyselin 9. uremie 10. valproátová encefalopatie	J. Infekce 1. bakteriální 2. virové 3. Rickettsia
	K. Paroxysmální poruchy 1. epilepsie 2. migréna
C. Poruchy tekutinové a iontové rovnováhy, dehydratace, hyponatremie, poruchy metabolismu vápníku a hořčíku	
Strukturální, vnitřní	
A. Trauma 1. otřes mozku 2. mozková kontuze 3. epidurální hematom 4. subdurální hematom 5. intracerebrální hematom 6. difúzní axonální poranění	C. Cévní onemocnění 1. trombóza, embolie 2. arteriovenózní malformace 3. aneurysma 4. vaskulitida 5. intracerebrální krvácení
	D. Poranění velkých cév krku
	E. Hydrocefalus
B. Onkologické onemocnění	F. Fokální infekce

Mezi primární srdeční příčiny synkopy patří arytmie a srdeční obstrukční léze. Synkopa se může vyskytnout u pacientů s primární plicní hypertenzí nebo Eisenmengerovým syndromem, viz tabulku 3.4. U všech obstrukčních forem zvyšuje fyzická zátěž pravděpodobnost její epizody, protože překážka narušuje schopnost srdce zvyšovat srdeční výdej v reakci na zátěž.

Tab. 3.4 – Srdeční příčiny synkopy ohrožující život

Long QT syndromy (kongenitální nebo získaný)
Kardiomyopatie • Hypertrofická kardiomyopatie • Dilatační kardiomyopatie • Arytmogenní kardiomyopatie pravé komory
Brugada syndrom
Katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie
Myokarditida
Wolffův-Parkinsonův-Whiteův syndrom
Anomálie koronárních cév
Pozdní pooperační arytmie
Kongenitální nebo získané atrioventrikulární blokády
Aortální, mitrální nebo pulmonální stenóza chlopně
Primární plicní hypertenze
Eisenmengerův syndrom
Disekující aneurysma aorty (Marfanův syndrom)
Tumor srdce

3.4.3 Diagnostika

3.4.3.1 Diagnostika kómatu

Většina pacientů s kómatem neznámé etiologie vyžaduje laboratorní a zobrazovací vyšetření. Pacienti by měli podstoupit test na hodnotu glykemie a základní biochemické, hematologické a toxikologické vyšetření. Další laboratorní testy potenciálně užitečné ve specifických situacích zahrnují testy funkce štítné žlázy, hladiny kortizolu, hladiny karboxyhemoglobinu pro možnou otravu oxidem uhelnatým a koagulační vyšetření. Pokud existuje podezření na vrozenou poruchu metabolismu, může být vyžadováno další vyšetření.

U dítěte s nejasnou poruchou vědomí je ze zobrazovacích metod jako počáteční vyšetření indikována počítačová tomografie (CT). Toto vyšetření rychle detekuje

patologii, která potřebuje okamžitý chirurgický zákrok, včetně hydrocefalu, herniace, lézí způsobených infekcí, neoplazií, krvácením a otokem. Pokud laboratorní a CT vyšetření neposkytne definitivní diagnózu, může být užitečná MR. Magnetická rezonance ukazuje větší strukturální detaily a je citlivější na včasné známky encefalitidy, mozkového infarktu, difuzního axonálního poškození při poranění mozku, petechiálního krvácení, mozkové žilní trombózy a demyelinizace. MRI může také poskytovat informace týkající se prognózy u pacientů s anoxickým a traumatickým poškozením mozku.

Je-li podezření na infekci centrálního nervového systému, je indikováno vyšetření mozkomíšního moku. U pacienta se změněnou úrovní vědomí je před LP nutné provedení zobrazovacího vyšetření k vyloučení masivní intrakraniální léze, aby se zabránilo transtentoriální herniaci. Pokud existuje podezření na koagulopatii, je před provedením LP nutné koagulační vyšetření. Důležité je také změření a zaznamenání vstupního tlaku MM.

U dětí s kómatem neznámé etiologie by také měla být provedena elektroencefalografie (EEG). Je to často jediný způsob, jak rozpoznat nekonvulzivní status epilepticus.

3.4.3.2 Diagnostika synkopy

Nejdůležitější cílem při hodnocení stavu pacienta se synkopou je diagnostikovat život ohrožující příčiny synkopy. Významným nástrojem je pečlivě odebraná anamnéza, pacient s neurokardiogenní synkopou bude schopen popsat okolnosti události a specifikovat prodromální příznaky. Mezi typické prodromální příznaky před synkopou patří světloplachost, závratě, nevolnost, pocení a pocit tepla nebo chladu. Ztráta vědomí je obvykle přechodná, trvá sekundy až minuty, po uložení pacienta do horizontální polohy rychle ustupuje. Charakteristika srdeční příčiny synkopy je obecně zcela odlišná. Lze identifikovat řadu varovných příznaků, které by měly lékaře vést k podezření, že tento mechanismus je život ohrožující srdeční příčinou, nikoli pouze jednoduché omdlení. Výskyt synkopy během fyzické aktivity naznačuje arytmií nebo koronární obstrukci. Poranění v důsledku epizody synkopy ukazuje na náhlý výskyt s nedostatkem odpovídajících prodromálních symptomů a naznačuje arytmií. Pacient se synkopou způsobenou tachyarytmií občas uvádí pocit bušení srdce před událostí.

Při hodnocení kardiální příčiny synkopy je nezbytné pečlivě odebrání rodinné anamnézy (výskyt kardiomyopatie, syndrom dlouhého QT, úmrtí v mladém věku). Pacienti s anamnézou srdečních chorob mohou mít po jejich korekci specifické příčiny. Dysfunkce sinusového uzlu je běžná po provedení Senningovy nebo Mustardovy operace pro transpozici velkých cév. Komorová tachykardie může

být pozorována po operaci Fallotovy tetralogie. U pacientů s anamnézou operace defektu septa by mělo být vyhodnoceno, zda nedošlo k výskytu AV bloku, u pacientů s implantovaným kardiostimulátorem by mělo být prověřeno jeho případné selhání.

3.4.4 Terapie

Počáteční léčba kómatu a synkopy je obecně podpůrná, dokud není stanovena definitivní diagnóza. Postupujeme podle základního algoritmu ABC (dýchací cesty, dýchání, krevní oběh), důležitým cílem počáteční léčby je zamezit poškození mozku.

Dýchací cesty

Pacienti s Glasgow coma scale (GCS) < 8 obvykle nejsou schopni adekvátně udržet dýchací cesty, měly by být zajištěny intubací. Zajištění dýchacích cest poskytuje dostatečnou ventilaci a oxygenaci, může také omezit neurologické poškození. Je třeba zvážit způsoby, jak minimalizovat dopad intubace na potenciálně zvýšený intrakraniální tlak (ICP).

Dýchání

Kontinuálně by měla být sledována saturace krve kyslíkem, podle potřeby zajištěno podávání kyslíku. Přiměřenost ventilace a oxygenace by měla být posouzena vyšetřením krevních plynů. Pro většinu pacientů je cílem ventilace udržovat normální hladinu oxidu uhličitého, je třeba se vyhnout hypo- a hyperventilaci, protože mohou přispět k sekundárnímu poškození mozku.

Krevní oběh

Hypotenze může přispět k sekundárnímu poškození mozku a měla by být agresivně léčena. Pro udržení dostatečné mozkové perfuze je při hypotenzii nezbytné intravenózní podání izotonických tekutin a vazoaktivních léků. U pacientů s hypertenzní encefalopatií by měl být krevní tlak snižován pomalu. Pro kontrolu krevního tlaku jsou preferovány krátkodobě působící intravenózní léky před dlouhodobě působícími látkami.

Při úvodním vyšetření komatózního dítěte by měla být okamžitě zkontrolována hladina cukru v krvi. Hypoglykemie může být příčinou nebo komplikací kómatu. V obou případech by hypoglykemie měla být léčena okamžitě intravenózním podáním koncentrovaného roztoku glukózy. Pokud je na základě nálezů z CT pode-

zření na zvýšený ICP, doporučuje se okamžité zahájení terapie. Zvýšená hodnota ICP se předpokládá u dítěte s kómatem po poranění hlavy.

Včasná intervence ke snížení ICP zahrnují léčbu horečky, zvednutí hlavy o 30 stupňů nad horizontální rovinu a podávání hyperosmolární terapie. Opakující se křeče nebo status epilepticus mohou vést ke zvýšení ICP a mohou být spojeny se sekundárním poškozením mozku a horším neurologickým výsledkem. Při bakteriální meningitidě nebo virové encefalitidě je nutné podání empirické antibiotické a antivirové terapie. Horečka by měla být léčena agresivně antipyretiky a fyzikálním chlazením. Hypertermie $> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ zvyšuje metabolismus mozku a průtok krve mozkiem a může přispět k poškození mozku. Acidóza a nerovnováha elektrolytů mohou způsobit, nebo být komplikací kómatu a mohou zvýšit riziko neurologického poškození. Acidóza a iontové dysbalance musí být korigovány a opakovaně monitorovány. Antidota se doporučují pouze v případě známého nebo silného podezření na předávkování léky.

Důležitým terapeutickým krokem u synkop je také edukace pacienta. Jakmile si mladý pacient uvědomí důležitost prodromálních symptomů, může podniknout vhodné kroky ke změně polohy a snaže zůstat v klidu. V mnoha případech to stačí pro adekvátní zvládnutí příznaků.

Literatura

1. KIEGEMAN, R. M. et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2-Volume Set, 20st Edition. Elsevier, 2016. ISBN 9780323428446. pp. 702-706.
2. NICHOLS, D. G., SCHAFFNER, D. H. *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016. pp. 1762-1775. ISBN 978-1-4511-7662-9.
3. MÜLLER, M. J., Paul, T. Synkopen bei Kindern und Jugendlichen. *Herzschrittmacherther Elektrophysiologie*. 2018, Jun.; 29(2): 204-207. ISSN 1435-1544. DOI: 10.1007/s00399-018-0562-2.
4. SINGHI, P., SAINI, A. G. Syncope in Pediatric Practice. *Indian Journal of Pediatrics*. 2018, Aug.; 85(8): 636-640. ISSN 0973-7693. DOI: 10.1007/s12098-017-2488-9.

3.5 Status epilepticus

Status epilepticus (SE) je urgentní stav vyžadující okamžité řešení u každého pacienta, který má protrahované křeče nebo sérii záchvatů. Definice SE byla zpřesněna tak, aby odrážela čas, kdy by měla být zahájena léčba (t_1) – t_1 je čas, při jehož překročení je spontánní terminace epileptické aktivity nepravděpodobná.

Dále je uváděn čas t_2 , ve kterém nepřetržitá záchvatová aktivita vede k dlouhodobým následkům, jako je neuronální poškození, v závislosti na typu SE. V minulosti byla mezní doba 30 minut na základě studií na zvířatech, které vykazovaly známky poškození neuronů po tomto časovém bodě. Tato doba byla ale snížena, aby se zdůraznila rizika spojená s delší dobou trvání a potřebou časné a agresivní farmakologické intervence.

3.5.1 Epidemiologie

Incidence SE se pohybuje mezi 10 až 60 na 100 000 obyvatel. SE je nejčastější u dětí mladších než 5 let, s incidencí v této věkové skupině > 100 na 100 000 dětí. Přibližně u 30 % pacientů se SE se jedná o jejich první záchvat a přibližně u 40 % z nich se později vyvine epilepsie. Mortalita se v současné době pohybuje mezi 4 až 5 %, většinou je ale SE spíše sekundární v závislosti na základní etiologii onemocnění. SE představuje přibližně 14% riziko rozvoje nových neurologických deficitů.

3.5.2 Klasifikace status epilepticus

SE se běžně klasifikuje podle typu záchvatu. Pro potřeby pediatrického intenzivisty lze SE rozlišovat na konvulzivní a nekonvulzivní.

3.5.2.1 Generalizovaný konvulzivní status epilepticus

Generalizovaný konvulzivní status epilepticus (GCSE) představuje 73 až 98 % dětských SE a je charakterizován tonickou, klonickou nebo tonicko-klonickou záchvatovou aktivitou, která zahrnuje všechny končetiny, tento stav je spojen s bezvědomím. U primárního GCSE není záchvat lokalizován do jedné oblasti mozku, vyskytuje se u geneticky podmíněných idiopatických generalizovaných epilepsií. U sekundárního GCSE, který je běžnější, záchvaty začínají fokálně, ale šíří se do celého mozku. Na začátku statu mohou na EEG přetrvávat fokální nálezy; během déletrvajícího GCSE je však odlišení sekundárního od primárního GCSE často obtížné.

3.5.2.2 Nonkonvulzivní status epilepticus

Nonkonvulzivní status epilepticus (NCSE) se vyznačuje kontinuálními nemotorickými záchvaty a potvrzení diagnózy vyžaduje vyšetření pomocí EEG. NCSE se může objevit u ambulantních nebo komatózních pacientů. Nejobvyklejším typem NCSE u ambulantních dětí je absence, která se vyznačuje pozměněným vědomím a generalizovaným symetrickým vzorcem hrotů a vln na EEG. U pa-

cientů v kómatu může být obtížné NCSE diagnostikovat. Měl by se zvážit u každého pacienta s kómatem nejasné etiologie. Rozpoznání NCSE se zvyšuje čím dál častějším využitím kontinuálního monitorování EEG (cEEG) u kriticky nemocných dětí. Nonkonvulzivní záchvaty a NCSE jsou častější u mladších dětí, zejména u dětí ve věku 1 měsíc až 1 rok, a jsou často spojeny se strukturálními lézemi (například infarktem, subdurálním hematomem nebo intracerebrálním krvácením), anoxickým poškozením mozku a akutními infekcemi (meningitida nebo encefalitida).

3.5.2.3 Refrakterní status epilepticus

Status epilepticus jakékoliv klasifikace, který neodpovídá na léčbu adekvátními dávkami dvou antikonvulziv, se nazývá refrakterní status epilepticus (RSE). U dětí se 10 až 40 % SE stává refrakterním, mortalita RSE u dětí se pohybuje v rozmezí 13 až 30 % a 33 až 50 % přeživších má neurologické následky.

3.5.3 Etiologie

SE se může objevit na podkladě již diagnostikované epilepsie nebo může být první manifestací epilepsie. SE může být také akutním symptomem neurologického nebo i jiného onemocnění. Etiologie SE jsou běžně klasifikovány jako kryptogenní, symptomatická, febrilní nebo progresivní encefalopatie – viz tabulku 3.5.

Tab. 3.5 – Etiologická klasifikace status epilepticus

Etiologie	Definice
Kryptogenní	SE v nepřítomnosti infarktu CNS nebo metabolické dysfunkce u pacienta bez předchozí neurologické abnormality
Symptomatická	SE u pacienta se známou anamnézou neurologického infarktu, spojená se zvýšeným rizikem záchvatů (např. traumatické poškození mozku, CMP, encefalopatie)
Akutní symptomatická	SE při akutním onemocnění zahrnujícím známý neurologický infarkt (např. meningitida, traumatické poškození mozku, hypoxie) nebo metabolická dysfunkce (např. hypoglykemie, hypokalcemie, hyponatremie)
Febrilní	SE vyvolaný pouze horečkou, u pacienta bez anamnézy afebrilních záchvatů
Progresivní encefalopatie	SE u pacienta s progresivním neurologickým onemocněním (např. neurodegenerace, malignity, neurokutánní syndromy)

3.5.4 Patofyziologie

Patofyziologie SE a vztah mezi záchvatovou aktivitou, neuronálním poškozením a funkčním výsledkem jsou multifaktoriální a komplexní. Většina současného chápání patogeneze byla získána z experimentálních modelů. Tyto modely poskytují náhled do mechanismů iniciace, šíření a ukončení záchvatů, ale i vzorce vývoje mozku, které ovlivňují vývoj záchvatů a jejich rozvoj do SE. V rozvoji SE hrají rozhodující roli inhibiční gabaergní (GABA A) receptory a excitační glutamatergní N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory. Glutamát je hlavním excitačním neurotransmiterem v mozku. Dalšími excitačními neurotransmitery jsou aspartát a acetylcholin. Kyselina gama-aminomáselná (GABA) je naopak hlavním inhibičním neurotransmiterem v mozku. Potenciace inhibice neuronální aktivity zprostředkovaná GABA je podstatou mechanismu účinku benzodiazepinů, barbiturátů a propofolu, které se vážou na GABA A receptory.

3.5.5 Klinické příznaky

3.5.5.1 Generalizovaný konvulzivní status epilepticus

GCSE může mít tonicko-klonickou, klonickou nebo tonickou povahu. U dětí se 40 až 80 % GCSE projevuje nepřetržitými záchvaty, nejčastěji s generalizovanou tonicko-klonickou aktivitou. U dětí s epilepsií začíná GCSE často zvyšující se frekvencí sériových záchvatů s obnovou vědomí mezi epizodami. Podání terapie během této fáze může zabránit progresi. Sériové záchvaty obvykle trvají 1 až 3 minuty, mají ale tendenci se s postupem času zkracovat. Mezi záchvaty vykazují pacienti autonomní příznaky, jako jsou slinění, bradypnoe, cyanóza a arteriální hypotenze. V některých případech se může vyskytnout kardiovaskulární kolaps. Pleocytóza v mozkomíšním moku jako důsledek GCSE je zaznamenána ve všech věkových skupinách.

3.5.5.2 Klonický status epilepticus

Klonický SE může přetrvávat hodiny nebo dokonce dny, klesat na intenzitě a obvykle je pozorována přetrvávající postiktální hemiplegie. Behaviorální projevy klonických SE jsou variabilní. Záchvaty mohou být generalizované, jednostranné nebo omezené na jednu končetinu nebo segment. Během klonického SE může být zachováno vědomí a autonomní příznaky jsou obecně méně výrazné než u tonicko-klonických záchvatů.

3.5.5.3 Tonický status epilepticus

Tonický SE je méně běžný než tonicko-klonický nebo klonický SE a vyskytuje se téměř výhradně u dětí a dospívajících se známou epilepsií. Tonický SE může

přetrvávat několik dnů, typické jsou sériové tonické záchvaty a mohou se projevit autonomní projevy, zejména zvýšená bronchiální sekrece. Vědomí je mírně nebo těžce narušeno a postiktální stav zmatenosti může přetrvávat celé dny. Počáteční projevy tonického SE mohou být zeslabeny nebo jsou dokonce subklinické. V těchto případech je nutné monitorací prokázat tachykardii, změněný respirační rytmus, příležitostný hypertonus svalů trupu nebo krku a EEG aktivitu svědčící o tonickém SE.

3.5.5.4 Myoklonický status epilepticus

Myoklonický SE je charakterizován neustálým opakováním myoklonických záškubů. Nejčastější příčinou myoklonického SE u kriticky nemocných dětí je akutní hypoxicko-ischemická encefalopatie. Pokud je myoklonický SE spojený s anoxickým poškozením mozku, může být obtížné jej kontrolovat. K myoklonickému SE dochází také u metabolických poruch, jako je hypoglykemie, selhání jater nebo ledvin nebo intoxikace těžkými kovy. Důležité je, že myoklonický SE může být indukován vysokými dávkami beta-laktamových antibiotik, zejména u pacientů se selháním ledvin.

3.5.5.5 Nonkonvulzivní status epilepticus

Klasická definice NCSE zahrnuje prodlouženou (> 30 minut) poruchu vědomí nebo záchvaty bez úplného zotavení vědomí, epileptiformní změny na EEG a rychlé zlepšení jak EEG, tak klinického stavu po podání intravenózních antiepileptik. NCSE může vykazovat celou řadu klinických příznaků, včetně agitace a agrese, letargie, zmatenosti, deliria, mutismu, echolálie, žvýkání, jemného myoklonu obličejů a končetin nebo vegetativní příznaky. Kromě toho, NCSE se může vyskytovat u kriticky nemocných pacientů s nevysvětlitelnou poruchou vědomí.

3.5.6 Autonomní a metabolické změny u status epilepticus

Autonomní a metabolické změny pozorované během SE se liší v časně a pozdní fázi SE. V časně fázi SE vede zvýšená hladina katecholaminů k tachykardii, hypertenzi, zvýšenému centrálnímu žilnímu tlaku a hyperglykémii. Průtok krve mozkem (CBF) se zvyšuje v reakci na zvýšené nároky na metabolismus v mozku. Laktátová acidóza obvykle vyplývá ze zvýšené svalové aktivity. Může dojít k mírné hypoxemii a hyperkapnii, ale pacienti si obvykle udržují dostatečnou oxygenaci a ventilaci, pokud zůstávají dýchací cesty průchodné. Časté jsou i další autonomní příznaky jako je hypersekrece a mydriáza. Během pozdní fáze SE jsou kompenzační mechanismy vyčerpané a může nastat výrazná hypertermie, hypo-

tenze a hypoglykemie. Cerebrovaskulární autoregulace je narušena a CBF se stává závislým na tlaku, takže zásadní je okamžitá korekce hypotenze. Mozkový edém může doprovázet pozdní fázi SE a je častější u pediatrických než u dospělých pacientů. Trvalé motorické křeče mohou vést k rhabdomyolýze a hyperkalemii. Během pozdní fáze SE je častá hypoxie, hyperkapnie, mohou být spojené s apnoí. V iktální nebo postiktální fázi může chybět pupilární a rohovkový reflex.

3.5.7 Diagnostika

U všech pacientů se SE by měla být změřena hladina glukózy a elektrolytů v séru. Další diagnostické testy se řídí pravděpodobnou nebo předpokládanou etiologií. U dětí s chronickou terapií by měly být změřeny hladiny antiepileptik v séru. Vzorky krve a moči by měly být odeslány na kultivaci, zejména u febrilních dětí. U pacientů s možnou intoxikací by měly být odeslány vzorky séra a moči na screeningové testy. U pacientů s epileptickými záchvaty nebo u pacientů s rizikem anatomických abnormalit, intrakraniálních lézí (například mozkový nádor, mozkový absces, intrakraniální krvácení) nebo mozkovým edémem je vhodné provedení CT vyšetření. Jakmile je vyloučena intrakraniální léze nebo mozkový edém, je u pacientů s rizikem meningitidy nebo u pacientů s nově se vyskytujícími záchvaty indikována lumbální punkce. U kojenců a dětí, u nichž existuje riziko vrozených poruch metabolismu, by se mělo provést vyšetření na metabolická onemocnění. Specifičtější metabolické vyšetření může být vhodné pro určité pacienty a mělo by se zvážit po konzultaci s dětským neurologem nebo genetikem.

3.5.8 Terapeutický management

3.5.8.1 Iniciální stabilizace

Status epilepticus vyžaduje okamžité terapeutické řešení, protože trvání záchvatu je nepřímo spojeno s reakcí na léčbu a s příznivým výsledkem. Management kriticky nemocného dítěte se SE je zaměřen na rychlé zastavení záchvatů, podpůrnou péči o související systémové poruchy nebo komplikace, léčbu příčinných nebo základních stavů a prevenci recidivy záchvatů.

Jako u každého kriticky nemocného dítěte je první prioritou počáteční zajištění průchodnosti dýchacích cest. Pacient by měl být umístěn tak, aby pokračující záchvat nezpůsobil fyzickou újmu. Měla by být přijata preventivní opatření, aby se zabránilo aspiraci. U pacientů s hypoxemií, hypoventilací, oslabenými ochrannými reflexy dýchacích cest nebo Glasgow coma scale < 8 je nutné provedení tracheální intubace. Při použití sukcinylnholinu by mělo být zváženo riziko hyperkalemie spojené s probíhající záchvatovou aktivitou. Je třeba se také vyhnout opakované

nebo pokračující neuromuskulární blokády, protože může maskovat pokračující záchvatovou aktivitu. Hypotenze nebo dehydratace by měla být léčena izotonicnými krystaloidy. Vzhledem k obavám, že hypoperfuze mozku může zhoršit jeho poškození, je doporučeno podávání vazopresorických látek k zajištění a udržení normálního krevního tlaku. Hypoglykemie je považována za jednu z příčin SE, hladina glukózy v séru by proto měla být neprodleně zkontrolována. Pyridoxin (50–100 mg i. v.) by měl být podáván novorozencům s přetrvávajícími záchvaty, s podezřením na pyridoxin dependentní epilepsii. Je třeba zvážit také abnormality elektrolytů, jako je hyponatremie nebo hypokalcemie.

3.5.8.2 Podpůrná terapie

Prodloužená záchvatová aktivita je spojena s rozvojem metabolické acidózy, hypertermie a rhabdomyolýzy. Metabolická acidóza se obvykle upraví spontánně po ukončení záchvatu a vhodné hydrataci. Vzhledem k možnému zhoršení poškození mozku by měla být hypertermie ($> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) léčena antipyretiky, v případě potřeby povrchovým a/nebo systémovým chlazením, aby se rychle dosáhlo normotermie. Další podpůrná péče je dána příčinou SE a vedlejšími účinky antikonvulzivní terapie.

3.5.8.3 Antikonvulzivní terapie

Rychlé zastavení SE je spojeno se zlepšením klinického outcome. V důsledku toho by aplikace antikonvulziv u SE měla probíhat v definované časové ose, s cílem kontrolovat SE do 30 minut od začátku příznaků. Postup léčby zahrnuje podávání léků první linie, podávání léků druhé linie a navození farmakologického kómatu pro léčbu RSE. Přestože existují doporučení pro terapii GCSE, nelze je rigidně aplikovat na všechny pacienty.

Léky první volby jsou benzodiazepiny aplikované formou i. v. injekce. Podává se diazepam 0,15 až 0,2 mg/kg i. v. (max. dávka je 10 mg). Pokud po pěti minutách přetrvávají křeče, lze dávku zopakovat. Případné podání třetí dávky může být zváženo, není-li kompromitována ventilace a oxygenace. Pokud není k dispozici žilní vstup, lze podat midazolam intramuskulárně, intranazálně nebo bukálně 0,2 až 0,3 mg/kg (max. dávka je 10 mg). Léky druhé volby jsou fenytoin, kyselina valproová, levetiracetam, aplikované formou i. v. infuze. Léčbu jedním z těchto farmak zahajujeme po dvou dávkách benzodiazepinů. Fenytoin se podává v saturační dávce 20 až 30 mg/kg i. v. Jeho účinek nastupuje po 10 až 30 minutách od zahájení aplikace. Z toho vyplývá, že terapii fenytoinem musí předcházet aplikace antiepileptika s rychlým nástupem účinku, tzn. benzodiazepinu. Kyselina valproová se podává

v dávce 20 až 40 mg/kg i. v. v krátkodobé infuzi, (max. dávka 3 g). Dávkování levetiracetamu je 40 až 60 mg/kg i. v., opět v krátkodobé infuzi (max. dávka 4,5 g).

Pokud není GCSE do 30 až 40 min zastaven bolusy benzodiazepinu se současnou infuzí nebenzodiazepinového antiepileptika, dochází k rozvoji refrakterního SE. V této situaci obvykle bývá nezbytné zahájení celkové anestezie s intubací a UPV. K udržování celkové anestezie je k dispozici midazolam, thiopental nebo propofol. Použití propofolu je spojeno s rizikem rozvoje tzv. propofolového infuzního syndromu. Cílem terapie je celková anestezie, při které bývá v EEG vzorec burst suppression, který je udržován po dobu 24 až 48 hodin. Kontinuální EEG monitorace je zde obzvláště důležitá, protože rekurence elektrografických záchvatů může předcházet rekurenci křečí.

Literatura

1. NICHOLS, D. G., SCHAFFNER, D. H. *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016. pp. 1937-1974. ISBN 978-1-4511-7662-9.
1. KLIEGMAN, R. M., GEME, J., BLUM, N. J. et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st Edition Elsevier Inc, 2020. pp. 12161-12171. ISBN 978-0323529501.
2. AULICKÁ, Š. et al. Generalizovaný konvulzivní status epilepticus v dětském věku. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2018; 29(3): 139-147. ISSN 1805-4412.
3. GLAUSER, T., SHINNAR, S., GLOSS, D. et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*. 2016, Jan.-Feb.; 16(1): 48-61. ISSN 1535-7511. DOI: 10.5698/1535-7597-16.1.48.

3.6 Traumatické poranění mozku

V této kapitole jsou diskutovány praktické aspekty kritické péče o děti s traumatickým poraněním mozku (TBI). Hlavním cílem této kapitoly je zhodnotit nedávnou literaturu směřující k neurointenzivní péči. V našem chápání a léčbě TBI je zásadní skutečnost, že za primární poranění mozku jsou odpovědné mechanické síly v době nehody. V důsledku těchto sil dochází k různým primárním a sekundárním poraněním mozku.

3.6.1 Epidemiologie

Poranění hlavy je hlavní příčinou úmrtí u dětí starších nad jeden rok, na třetím místě u dětí do jednoho roku věku. Výskyt poranění lebky a mozku vzrůstá úměrně k dětskému věku. Úrazovost je asi 2krát vyšší u chlapců než u děvčat a mor-

talita více než trojnásobná. Traumata lebky a mozku vznikají při dopravních nehodách, pádech z výšek, úderech do hlavy, střelných poraněních, týráním malých dětí, ale též při porodech. Závažné TBI ovlivňuje nejen život a rodinu pacienta, ale má také velké společenské a ekonomické dopady.

3.6.2 Rozdělení kraniocerebrálních poranění

Podle prostorové charakteristiky se rozlišují kraniocerebrální poranění:

1. fokální (například kontuze mozku, traumatický hematom),
2. difuzní (například difuzní axonální poranění).

Z hlediska komunikace se zevním prostředím dělíme TBI na:

1. otevřená
 - nepenetrující (bez porušení tvrdé pleny mozkové),
 - penetrující (porušená tvrdá plena mozková),
 - skrytě penetrující (patologická komunikace s vnějším prostředím na bazi lební),
2. zavřená (tupá, krytá).

3.6.3 Typy intrakraniálních poranění a poškození

Tupé poranění hlavy je nejčastějším důvodem pro přijetí na PICU. Hlavní mechanismy, které způsobují intrakraniální poškození, jsou fokální hemoragické a nehemoragické léze (zahrnují hlavně kortikální šedou hmotu), difuzní traumatické poškození axonů a sekundární poškození způsobené edémem a krvácením.

3.6.3.1 Hemoragie a další fokální poškození mozku

K fokálnímu poškození dochází zejména při tupých poraněních, s výslednými oblastmi přímého kortikálního pohmoždění. Fokální poranění mozku mohou vyvolat také účinky z krvácení nebo hematomu, které mohou vést k herniaci a kompresi mozkového kmene. Epidurální hematom komplikuje 2 až 3 % všech poranění hlavy u dětí a jsou častější s postupujícím věkem, vrchol je ve druhé dekádě. U kojenců se epidurální hematom žilního nebo kostního původu vyskytuje nejčastěji ve fossa posterior, sousedící s žilními splavy. Tyto žilní epidurální hematomy mají často opožděné příznaky, protože malé děti mají významnou intrakraniální rezervu z důvodu dosud neosifikovaných lebečních švů a otevřených fontanel. U starších dětí vznikají epidurální hematomy z arteriálního krvácení.

Subdurální krvácení se vyskytuje také u dětí s TBI, běžným nálezem je u zneužívaných dětí. Klinické příznaky závisí na velikosti, lokalizaci krvácení a přítom-

nosti souvisejících poranění mozku. Jedná se o poškození mozku, které způsobuje okamžité bezvědomí v době úrazu a vyznačuje se fokálním neurologickým deficitem (například hemiparéza, rozšíření zornic a křeče).

Traumatické intraparenchymální hematomy nebo kontuze nejsou u malých dětí běžné, ale jejich výskyt se zvyšuje s věkem. Tyto léze nejčastěji zahrnují bílou hmotu frontálních a temporálních laloků, corpus callosum a corona radiata. V mozkové kůře se často objevují kontuze dolních, postranních a předních částí frontálních a temporálních laloků. Je pravděpodobné, že se mohou vyskytnout i okultní, difuzní změny bílé hmoty mozku, dokonce i v regionech mozku, které se při konvenčním zobrazování jeví jako normální. Taková zjištění jsou v souladu s časným generalizovaným buněčným poškozením a pozdější ztrátou bílé hmoty.

3.6.3.2 Difuzní axonální poranění

Difuzní axonální poranění (DAP) je výsledkem střížných sil, které působí na rozhraní s odlišnou strukturální integritou, jako jsou hranice šedé a bílé hmoty mozku. DAP se může rozlišovat od malých ložisek axonálního poškození až po závažnější formu difuzního DAP s těžkým poškozením mozku, včetně mozkového kmene. Zobrazení DAP pomocí CT je u dětí variabilní, závisí na závažnosti, distribuci a rozsahu zranění. Citlivější na změny bílé hmoty, obvykle pozorované u DAP, je MR. DAP ovlivňuje úroveň vědomí, u pacientů s DAP byla prokázána korelace mezi vstupním GCS a výsledným outcome.

3.6.3.3 Difuzní otok mozku

Difuzní otok se vyskytuje ve formě otoku jedné, nebo obou mozkových hemisfér. Během časně posttraumatické fáze u dětí se rozvíjí otok mozku a maxima dosahuje obvykle mezi 24 až 72 hodinami po poranění. Incidence difuzního otoku mozku na počátečním CT může být až 53%, literatura však není přesvědčivá, pokud jde o prognostický význam tohoto zjištění. Fokální i globální otok mozku může v mozkové tkáni vést k herniacím i při normálním intrakraniálním tlaku.

3.6.3.4 Posttraumatická ischemie, tkáňová oxygenace a metabolismus mozku

Po poranění mozku je průtok krve mozkem (CBF) snížen a sekundární inzulty, jako je hypotenze a hypoxemie, přispívají k jeho dalšímu poškození. K této časně sekundární ischemii může přispět také otok mozku a jakákoli doprovodná intrakraniální hypertenze. U kojenců s těžkým TBI dochází také k mozkové hypoperfuzi a $\text{CBF} < 20 \text{ ml}/100 \text{ g/min}$ je spojen s nepříznivým outcome. Po fázi časně posttraumatické hypoperfuze může dojít ke zvýšení CBF na vyšší hodnoty,

než jsou metabolické požadavky, což vytváří stav relativní hyperemie. Alternativně může posttraumatickou hypoperfuzi doprovázet fáze zvýšeného cerebrálního metabolismu glukózy.

3.6.4 Klinický management a terapie TBI

Terapie TBI představuje systematický proces, který začíná na místě poranění a vede až k rehabilitaci. Po celou dobu péče o pacienta s TBI se jedná o multidisciplinární přístup. Management a terapie vycházejí z doporučení pro péči o TBI u kojenců, dětí a dospívajících, vydaných v roce 2019.

3.6.4.1 Přednemocniční péče

Přednemocniční péče má zásadní význam pro výsledný outcome pacienta. Základem je rychlé zhodnocení stavu zaměřené na rychlou identifikaci a léčbu jakýchkoli život ohrožujících zranění. Ochrana krční páteře, řešení obstrukce dýchacích cest a nedostatečné ventilace a oběhové selhání mají přednost před podrobným neurologickým hodnocením. V těchto souvislostech má přednost základní a rozšířená kardiopulmonální resuscitace.

3.6.4.2 Péče na urgentním příjmu a navazující terapeutický management

Při přijetí pacienta zůstávají hierarchie a priority resuscitace stejné jako v přednemocniční péči. Mělo by být provedeno rychlé zhodnocení průchodnosti dýchacích cest, dýchání a oběhu, pacient by měl být v případě potřeby intubován. Rapid sequence intubation (RSI) – blesková intubace – je upřednostňovanou metodou zajištění dýchacích cest u dětí s podezřením na zvýšený ICP, protože poskytuje ochranu před reflexními reakcemi na laryngoskopii a nárůstem ICP. Při manipulaci s dýchacími cestami mohou nastat dvě reakce, které způsobí další zvýšení ICP. Jednak reflexní sympatická odpověď, která vede k tachykardii a hypertenzi a v důsledku toho k dalšímu zvýšení ICP a přímý laryngeální reflex, který stimuluje reakci pacienta způsobující zvýšení nitrohrudního tlaku, který se přenáší do intrakraniálního prostoru a vede opět ke zvýšení ICP nezávisle na reflexní sympatické reakci. Důležitá je také preoxygenace 100% kyslíkem tak, aby SpO_2 bylo nad 94 %.

Když je dítě v kómatu, neznamená to, že není nutné používat farmakologické látky k navození anestezie a neuromuskulární blokáde. Indukce anestezie se provádí pomocí léků, které neovlivní udržení dostatečné mozkové perfuze. Mezi běžně používané léky patří etomidát, propofol nebo thiopental. Etomidát (0,3 mg/kg i. v.) je krátkodobě působící imidazolový derivát, který mini-

málně ovlivňuje hemodynamiku. Jeho nástup účinku je 30 až 60 sekund a trvání účinku je 3 až 5 minut. Představuje dobrou volbu pro pacienty s hypotenzí a podezřením na zvýšený ICP. Propofol (2 mg/kg i. v.) je alternativním lékem pro indukci anestezie, má však silné vazodilatační a na myokard depresivní účinky, takže lze očekávat hypotenzi. K udržení mozkové perfuze může být proto zapotřebí současné podávání vazopresorů a tekutin. Propofol snižuje ICP a má antikonvulzivní účinky. Jeho nástup účinku je 10 až 50 sekund a trvání účinku je 3 až 10 minut. Thiopental v dávce 1 až 5 mg/kg i. v. snižuje metabolismus mozku, CBF a ICP. Je to však silný vazodilatátor a má negativně inotropní účinky se silnou tendencí způsobit hypotenzi a snížit mozkovou perfuzi. Jeho nástup účinku je 30 až 60 sekund a trvání účinku je 3 až 50 minut. Ketamin byl dříve u TBI kontraindikován, současná data ale naznačují, že ketamin (2 mg/kg i. v.) je alternativním indukčním lékem pro pacienty, kteří jsou hypotenzní a mají podezření na zvýšený ICP. Sukcynylcholin (1,5 až 2 mg/kg i. v.), depolarizující myorelaxancium, je lékem volby pro RSI u dítěte s TBI, protože má rychlý nástup a krátké trvání účinku, 30 až 60 sekund, respektive 5 až 15 minut. Neměl by být používán u pacientů s hyperkalemií, známým neuromuskulárním onemocněním nebo maligní hypertermií v anamnéze. Lze použít i nedepolarizující myorelaxancium, jako je rokuronium (1,2 až 1,4 mg/kg, i. v.). Jeho nástup účinku je 45 až 60 sekund a trvání účinku je 47 až 70 minut.

Okamžitě po endotracheální intubaci by měla být frakce inspirovaného kyslíku snížena na 0,5, nebo na nejnižší frakci, která dosahuje adekvátní oxygenaci. Hlava postele by měla být v poloze 30°.

Mezi počáteční cíle nastavení UPV patří normalizace oxygenace s nejnižším FiO_2 za účelem udržení $\text{SpO}_2 > 94\%$. V některých případech je pro udržení oxygenace vyžadován dostatečný PEEP. Během aplikace PEEP je však nutná monitorace ICP, protože související zvýšení intrathorakálního tlaku může snížit mozkový žilní návrat a tím zvýšit ICP. Cílem je normalizace ventilace s dosažením pH 7,35 až 7,45 a pCO_2 35 až 45 mmHg. Aby se snížilo riziko poškození plic, je třeba vyhnout se nadměrné ventilaci s velkými dechovými objemy (> 8 ml/kg).

Normalizace dechové práce vyžaduje optimalizaci synchronizace pacienta a ventilátoru (nebo použití neuromuskulární blokády) a použití analgesedace. Na PICU se nejčastěji používá kombinace benzodiazepin-opiát. Kvůli riziku mozkové hypoperfuze je doporučováno vyhýbání se bolusovému podání těchto léků.

3.6.4.3 Laboratorní a zobrazovací vyšetření

U dětí s TBI je vyžadována řada vstupních hematologických a biochemických vyšetření. Patří mezi ně krevní obraz, vzorek krve pro transfuzní stanici, sérové elektrolyty, vyšetření funkce jater a ledvin a hladina glukózy v krvi. Koagulační vyšetření se obvykle provádějí v případech potřeby monitorování ICP.

CT vyšetření hlavy by mělo být provedeno ihned po stabilizaci zraněného pacienta. Představuje diagnostický nástroj volby v akutní fázi léčby středně těžkého a těžkého TBI. CT vyšetření slouží primárně k detekci život ohrožujících abnormalit vyžadujících urgentní neurochirurgický výkon, ale ve vážnějších případech může být také použit k rozhodnutí, zda monitorovat ICP. Indikace pro CT hlavy zahrnují GCS ≤ 14 , progresivní bolest hlavy, změnu úrovně vědomí, křeče, nespolehlivou anamnézu, zvracení, amnézii, známky zlomeniny lebky nebo poranění obličeje, pronikavé poranění lebky, fokální nebo abnormální neurologický nález.

Pacienti s negativním CT nálezem nebo pacienti s minimálním nálezem na CT jsou dále observováni. U dítěte s nižším GCS nepřítomnost abnormalit na počátečním CT nevylučuje zvýšení ICP.

3.6.4.4 Monitorace intrakraniálního tlaku

Monitorace ICP vede ke zlepšení výsledného outcome. Měla by být zavedena u dětí s těžkým TBI (GCS < 9), intrakraniální lézí a nálezem nitrolební hypertenze na CT (například otok, posun struktur nebo cisternální komprese). Děti se středně těžkým zraněním hlavy (GCS 9–12) vyžadují pečlivé pozorování, při zhoršení stavu opakování CT vyšetření a následné zvážení umístění ICP čidla.

Cílové hodnoty intrakraniálního tlaku a cerebrálního perfuzního tlaku

Pro léčbu zvýšeného ICP je doporučen práh 20 mmHg. V tomto ohledu může být zvýšení ICP, které se vrátí k normálu za méně než 5 minut, nevýznamné. Trvalé zvýšení ≥ 20 mmHg po dobu ≥ 5 minut již vyžaduje léčbu.

CPP se vypočítá jako rozdíl mezi průměrným arteriálním krevním tlakem a průměrným ICP. Normální hodnoty průměrného arteriálního krevního tlaku a tím i CPP jsou u dětí nižší, zejména u kojenců a malých dětí. Při použití vypočítaného CPP k vedení léčby jsou stanoveny dva předpoklady. Prvním předpokladem je, že střední systémový arteriální tlak je dobrým odrazem arteriolového tlaku na povrchu mozku. Druhým předpokladem je, že oba tlaky přispívající k výpočtu jsou kalibrovány na stejnou úroveň. Podle doporučení, u dětí s TBI by měl být CPP minimálně 40 mmHg. Lze zvážít práh CPP 40 až 50 mmHg, kdy mohou

existovat prahy specifické pro věk, u kojenců na spodním konci a u adolescentů na horním konci tohoto rozmezí.

3.6.4.5 Terapie zaměřená na zvýšení ICP

Prvním krokem používaným ke snížení ICP je zajištění adekvátní sedace, analgezie a neuromuskulární blokády pomocí standardního dávkování léků. Mezi další základní opatření patří elevace hlavy na 30° a umístění hlavy ve střední linii, které umožňuje návrat krve z mozku. Pokud ICP zůstává zvýšený, je doporučeno zavedení ventrikulostomie k drenáži MM. Pokud je ICP i přes počáteční opatření stále zvýšený, lze zahájit hyperosmolární terapii s použitím hypertonického roztoku NaCl. Doporučuje se 3% NaCl, účinná dávka pro akutní použití se pohybuje mezi 2 až 5 ml/kg po dobu 10 až 20 minut. Pro udržení ICP < 20 mmHg je možné i kontinuální podání 3% NaCl v dávce 0,7 až 1 ml/kg/hod. Aby se předešlo komplikacím, jako jsou trombocytopenie a anemie, je doporučeno vyhnout se setrvalé hodnotě sérového sodíku > 170 mmol/l po dobu > 72 hodin.

3.6.4.6 Terapie refrakterní intrakraniální hypertenze

Pro případy závažného TBI s refrakterní intrakraniální hypertenzí jsou k dispozici další terapeutická opatření, která jsou ale spojena s nežádoucími událostmi. Pro nedostatek významných RCT se tato opatření často řídí místními zkušenostmi nebo konsensem. Tato opatření zahrnují použití barbiturátů, hypotermie, hyperventilace a dekompresivní kraniektomie.

Pokud pacient nemá žádné kontraindikace k použití barbiturátů, mohou být barbituráty použity k vyvolání elektrofyziologického „burst suppression“ a ke kontrole zvýšeného ICP snížením metabolické aktivity mozku. Jedním z možných protokolů je použití nasycovací dávky 2 až 5 mg/kg po dobu 30 minut, následované kontinuální infuzí 3 až 5 mg/kg/hod. Dávka je titrována na požadovaný účinek (tj. kontrola ICP), s přihlédnutím k nežádoucím účinkům.

Během terapie barbituráty se vyžaduje kontinuální sledování arteriálního krevního tlaku a kardiovaskulární podpora k udržení adekvátního CPP.

K dispozici jsou pádné důvody k výzkumu terapeutické hypotermie u TBI vedoucí k omezení sekundárního poškození mozku na základě její role při snižování metabolických požadavků mozku, snížení zánětu, peroxidaci lipidů, excitotoxicity a buněčné smrti. Nicméně, v současné době se profylaktická mírná hypotermie (32 až 33 °C) nedoporučuje ke zlepšení výsledného outcome. Naopak, pro kontrolu ICP je mírná terapeutická hypotermie doporučována (32–33 °C). Pokud se hypotermie využije a zahajuje se zahřívání, mělo by být prováděno o 0,5 až 1,0 °C

každých 12 až 24 hodin nebo pomaleji, aby se předešlo komplikacím. Pokud se používá během hypotermie antikonvulzivum fenytoin, doporučuje se monitorování jeho hladin a úprava dávkování tak, aby se minimalizovala jeho toxicita, zejména během období opětovného zahřívání.

Hypokapnie vyvolaná hyperventilací snižuje ICP mechanismem mozkové vazokonstrikce, se snížením CBF a CBV. Použití hyperventilace je založeno na předpokladu, že hyperemie je běžná pro dětské TBI, vede k poklesu ICP snížením luxusní perfuze. V současné době není profylaktická hyperventilace ($\text{PaCO}_2 < 30 \text{ mmHg}$) ke zlepšení výsledného outcome v počátečních 48 hodinách doporučena. Pokud se při léčbě refrakterní intrakraniální hypertenze hyperventilace používá, doporučuje se pokročilé neuromonitorování pro hodnocení mozkové ischemie.

Pokud jsou i přes využití veškeré terapie v rámci „first-tier“ hodnoty ICP vysoké, lze uvažovat o provedení dekompresivní kraniektomie, aby se zabránilo dalšímu sekundárnímu poškození mozku. Dekompresivní kraniektomie se využívá, pokud dochází k neurologickému zhoršení, herniaci nebo intrakraniální hypertenze je refrakterní k léčbě. V této fázi je nutné provedení CT vyšetření, aby se určily neurochirurgické možnosti.

Antikonvulziva a profylaxe záchvatů

Posttraumatické křeče jsou definovány jako časné s výskytem do 7 dnů od poranění, nebo pozdní po 8 dnech od úrazu. Mezi rizikové faktory patří lokalizace léze, kontuze mozku, fraktura lebky, infrakce lebky, fokální neurologické deficity, ztráta vědomí, délka posttraumatické amnézie, subdurální nebo epidurální hematom, pronikající poranění a věk.

Výskyt záchvatů detekovaných kontinuálním EEG záznamem po těžkém TBI je vyšší u dětí než u dospělých a vyskytuje se až v 70 % případů. Profylaktická léčba je doporučována ke snížení výskytu časných (do 7 dnů) křečí. Na základě účinnosti nebo toxicity není v současné době dostatek důkazů k doporučování levetiracetamu nad fenytoinem.

3.6.4.7 Výsledek léčby TBI u dětí

Děti s těžkým TBI po pobytu na lůžku intenzivní péče často čelí doma, ve škole a v komunitě problémům. Prognóza výsledného outcome po těžkém TBI může být způsobena řadou faktorů. Důležité je, aby si intenzivisté byli vědomi svých výsledků léčby, v neposlední řadě proto, že je to jediný způsob, jak zjistit, jaká terapeutická opatření fungují a jaké by měly být naše terapeutické cíle.

Literatura

1. NICHOLS, D. G., SCHAFFNER, D. H. *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016. pp. 1861-1919. ISBN 978-1-4511-7662-9.
2. KLIEGMAN, R. M., GEME, J., BLUM, N. J. et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st Edition Elsevier Inc, 2020. pp. 2651-2672. ISBN 978-0323529501.
3. Kochanek, P. M. et al. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2019, Mar.; 20(3S Supl 1): S1-S82. ISSN 1947-3893. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001735.
4. SCHIZODIMOS, D. et al. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. *Journal of Anesthesia*. 2020, May; 21: 1-17. ISSN 1438-8359. DOI: 10.1007/s00540-020-02795-7.

4 | SEPSE U DĚTÍ

MUDr. Jiří Žurek, Ph.D.

doc. MUDr. Michal Fedora, Ph.D.

Léčba pacienta se septickým šokem je jednou z klíčových oblastí oboru dětské intenzivní medicíny. Typický pacient se septickým šokem má současně poruchy kardiiovaskulární funkce, stavu intravaskulárního objemu, respirační funkce, imunitní regulace, funkce ledvin, koagulace, jaterní funkce a poruchu metabolismu. Míra, s níž se kterákoliv z těchto poruch u daného pacienta projevuje, je velmi variabilní a je ovlivněna mnoha faktory, včetně přítomnosti nebo nepřítomnosti komorbidit, původce septického šoku, imunitního stavu, genetického pozadí a variability v terapii. Kombinace těchto faktorů má zásadní vliv na průběh a výsledný outcome septického šoku.

Komplexnost sepse vyžaduje systematický a mnohostranný přístup od pediatrického intenzivisty. Optimální management je založen na důkladné znalosti nejen fyziologie jednotlivých systémů, ale také na znalosti interakce více orgánů, biologických procesů souvisejících se záněty, imunologie, farmakologie a molekulární biologie. Pro budoucí léčbu pacientů se septickým šokem budou potřeba také znalosti genomiky. Nicméně, veškeré znalosti nemohou být pouze teoretické, ale musí být plně integrovány s klinickými zkušenostmi.

4.1 Epidemiologie

Skutečný obraz epidemiologie septického šoku je zahalen nedostatkem spolehlivé definice. To platí jak pro dospělou, tak i pro dětskou populaci. I přes tento nedostatek zůstává sepsa celosvětově hlavní příčinou morbidity, mortality a využívání zdravotní péče u dětí. Celosvětově se odhaduje 22 případů dětské sepse na 100 000 osob za rok a 2 200 případů sepse u novorozenců na 100 000 živě narozených, což dává 1,2 milionu případů dětské sepse ročně. Více než 4 % všech hospitalizovaných pacientů mladších 18 let a 8 % pacientů přijatých na PICU ve vyspělých zemích má sepsi. Mortalita sepse u dětí se pohybuje od 4 % do 50 % v závislosti na závažnosti nemoci, rizikových faktorech a geografické poloze. Většina dětí, které zemřou na sepsi má syndrom refrakterního šoku a/nebo syndrom dysfunkce více orgánů. Tyto

děti zemřou během prvních 48 až 72 hodin léčby. Včasná identifikace, vhodná resuscitace a léčba jsou proto zásadní pro optimalizaci výsledků léčby u dětí se sepsí.

4.2 Definice a kritéria sepsě

V roce 2005 zveřejnila International Pediatric Sepsis Consensus Conference definice a kritéria sepsě, těžké sepsě a septického šoku u dětí. V roce 2016 byly publikovány nové definice a kritéria pro dospělé (Sepsis-3). Zde je sepsě definována jako život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená dysregulovanou odpovědí hostitele na infekci. Septický šok je uváděn jako podskupina sepsě s oběhovou a buněčnou/metabolickou dysfunkcí, která je spojená s vyšším rizikem úmrtí. Pojem „těžká sepsě“ byl nahrazen touto novou definicí sepsě. Přestože byly provedeny snahy o adaptaci definic ze Sepsis-3 na děti, formální revize definic dětské sepsě z roku 2005 zůstávají dosud nevyřešeny. Proto většina studií používaných ke stanovení důkazů pro terapii sepsě odkazuje na nomenklaturu z roku 2005, která definuje SIRS, sepsi, těžkou sepsi a septický šok.

Pro účely současných doporučení Surviving Sepsis Campaign (SSC) z roku 2020 je septický šok u dětí definován jako závažná infekce vedoucí ke kardiovaskulární dysfunkci (včetně hypotenze, nutnosti léčby vazoaktivními léky nebo zhoršené perfuze). Orgánová dysfunkce související se sepsí u dětí je definována jako závažná infekce vedoucí ke kardiovaskulární a/nebo nekardiovaskulární orgánové dysfunkci. Protože v současné době existuje několik metod k identifikaci akutní orgánové dysfunkce u dětí, není pro současná doporučení SSC vyžadována konkrétní definice nebo schéma.

4.3 Definice a kritéria SIRS, sepsě, těžké sepsě a septického šoku v dětském věku

Systémová zánětlivá odpověď organismu

Systémová zánětlivá odpověď organismu (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) není diagnóza. Jedná se o nespecifický prozánětlivý proces spojený s traumatem, infekcí, popáleninami, pankreatitidou aj. SIRS je definován nejméně 2 kritérii ze 4, jedno z nich musí být tělesná teplota nebo počet leukocytů. Důvodem je, že tachykardie a tachypnoe jsou častými symptomy mnoha onemocnění u dětí, mohou být často falešně pozitivní, a proto diagnóza SIRS v pediatrii vyžaduje zvýšenou teplotu nebo abnormalitu v počtu leukocytů. Tělesnou teplotou rozumíme centrální teplotu, tedy měřenou rektálně, v močovém měchýři, orálně nebo v centrálním žilním řečišti. Snížení počtu leukocytů neplatí u neutropenie způsobené chemoterapií. Kritéria SIRS jsou uvedena v tabulce 4.1.

Infekce může být předpokládána nebo prokázána, způsobená jakýmkoliv patogenem, nebo se může jednat o klinický syndrom spojený s vysokou pravděpodobností infekce. Infekce je prokázána pozitivní kulturou, stěrem nebo PCR. Za předpokládanou infekci považujeme pozitivní nález při klinickém, zobrazovacím nebo laboratorním vyšetření (například leukocyty v normálně sterilní tělesné tekutině, pneumonie podle rtg), petechie a purpuru s hemodynamickou nestabilitou, teplotu, kašel, hypoxemii, plicní infiltráty, distendované břicho s teplotou a leukocytózou.

Tab. 4.1 – Kritéria systémové zánětlivé odpovědi organismu SIRS

Věk	Tělesná teplota (°C)	Akce srdeční	Počet dechů	Leukocyty (10^3)
0–7 dnů	< 36 nebo > 38,5	> 180 nebo < 100	> 50	> 34
1 týden až 1 měsíc		> 180 nebo < 100	> 40	> 19,5 nebo < 5
1 měsíc až 1 rok		> 180 nebo < 90	> 34	> 17,5 nebo < 5
2–5 let		> 140	> 22	> 15,5 nebo < 6
6–12 let		> 130	> 18	> 13,5 nebo < 4,5

Tab. 4.2 – Kritéria orgánové dysfunkce

Kardiovaskulární dysfunkce		
Po i. v. podání izotonické tekutiny ≥ 40 ml/kg během 1 hodiny		
Hypotenze (systolický TK < 2 SD, mmHg)	0–7 dní	< 65
	1 týden až 1 měsíc	< 75
	1 měsíc až 1 rok	< 100
	2–5 let	< 94
	6–12 let	< 105
	13–18 let	< 117
NEBO		
Potřeba vazoaktivních látek pro normální TK	Dopamin > 5 µg/kg/min nebo dobutamin, adrenalin nebo noradrenalin v jakékoli dávce	
NEBO		
Dvě kritéria z následujících	• Nevysvětlitelná metabolická acidóza > 5 mEq/l • Arteriální laktát > dvojnásobek horní hranice normy • Diuréza < 0,5 ml/kg/hod • Kapilární návrat > 5 s • Rozdíl mezi centrální a periferní teplotou > 3 °C	

Respirační dysfunkce												
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ bez cyanotického onemocnění srdce nebo preexistujícího onemocnění plic NEBO $\text{PaCO}_2 > 8,65 \text{ kPa}$ nebo zhoršení o $2,66 \text{ kPa}$ NEBO Potřeba $\text{FiO}_2 > 50 \%$ pro saturaci $\geq 92 \%$ NEBO Potřeba neelektivní umělé plicní ventilace nebo neinvazivní ventilace (u pooperačního pacienta jen při rozvoji zánětlivého procesu, který znemožní extubaci)												
Neurologická dysfunkce												
$\text{GCS} \geq 11$ NEBO Akutní zhoršení vědomí v $\text{GCS} \geq 3$ body												
Hematologická dysfunkce												
Trombocyty $< 80\,000$ nebo pokles o 50% vzhledem k nejvyšší hodnotě v uplynulých 3 dnech (chroničtí hematologičtí pacienti) NEBO $\text{INR} > 2$												
Renální dysfunkce												
Sérový kreatinin $\geq$ dvojnásobek normy pro věk nebo dvojnásobné zvýšení $< \text{měsíc}$ $88 \mu\text{mol/l}$ <table><tr><td>1 měsíc až 1 rok</td><td>53</td></tr><tr><td>1–3 roky</td><td>61</td></tr><tr><td>3–15 let</td><td>80</td></tr><tr><td>15–18 let muži</td><td>115</td></tr><tr><td>15–18 let ženy</td><td>97</td></tr></table>	1 měsíc až 1 rok	53	1–3 roky	61	3–15 let	80	15–18 let muži	115	15–18 let ženy	97		
1 měsíc až 1 rok	53											
1–3 roky	61											
3–15 let	80											
15–18 let muži	115											
15–18 let ženy	97											
Jaterní dysfunkce												
Celkový bilirubin $\geq 68,4 \mu\text{mol/l}$ (4 mg/dl) (neplatí pro novorozence) NEBO $\text{ALT} > 2$ násobek normy pro věk <table><tr><td>0–3 měsíce</td><td>$1,0 \mu\text{kat/l}$</td></tr><tr><td>4 měsíce až 1 rok</td><td>0,9</td></tr><tr><td>1–2 roky</td><td>0,8</td></tr><tr><td>2–15 let</td><td>0,7</td></tr><tr><td>15–18 let ženy</td><td>0,6</td></tr><tr><td>15–18 let muži</td><td>0,8</td></tr></table>	0–3 měsíce	$1,0 \mu\text{kat/l}$	4 měsíce až 1 rok	0,9	1–2 roky	0,8	2–15 let	0,7	15–18 let ženy	0,6	15–18 let muži	0,8
0–3 měsíce	$1,0 \mu\text{kat/l}$											
4 měsíce až 1 rok	0,9											
1–2 roky	0,8											
2–15 let	0,7											
15–18 let ženy	0,6											
15–18 let muži	0,8											

Seps

Seps je SIRS v přítomnosti nebo jako důsledek předpokládané nebo prokázané infekce.

Těžká sepse

Těžká sepse je definována jako sepse a jedno z následujících: kardiovaskulární dysfunkce nebo ARDS nebo dysfunkce dvou a více orgánů. Organové dysfunkce uvádí tabulka 4.2.

Septický šok

Septický šok je definován jako sepse s kardiovaskulární dysfunkcí, resp. těžká sepse s kardiovaskulární dysfunkcí.

4.4 Patogeneze a patofyziologie sepse a septického šoku

Mnoho klinických a vědeckých studií se zaměřilo na mechanismy, které jsou základem rozvoje sepse. Byly navrženy nejméně tři hlavní hypotézy. První hypotéza připisuje rozvoj sepse nadměrné nebo nekontrolované zánětlivé reakci hostitele. Tato „prozánětlivá“ hypotéza je obecně v souladu s konceptem SIRS a je obecně dobře podporována experimentálními a klinickými daty. Velké množství klinických studií zaměřených přímo na inhibici různých složek této nadměrné zánětlivé odpovědi však selhalo, což vedlo k vývoji alternativních hypotéz. Jedna taková alternativní hypotéza uvádí, že sepse není přímo výsledkem nadměrného zánětu, ale spíše projevem neúspěšných protizánětlivých odpovědí. V této alternativní hypotéze tedy existuje přímé selhání kompenzační protizánětlivé odpovědi (CARS – compensatory antiinflammatory response syndrome), která následně umožňuje nekontrolovanou prozánětlivou odpověď. S konceptem CARS souvisí koncept imunoparalýzy, který ztělesňuje třetí hypotézu zohledňující klinické projevy sepse. Hypotéza imunoparalýzy předpokládá, že sepse je spíše formou získané imunodeficiency (vrozené i adaptivní imunity), která vede k neschopnosti účinné eliminace patogenů a jejich produktů.

Alternativní a optimistickou perspektivou v terapii dětské sepse je koncept genomové medicíny a systémové biologie, které by mohly být ideální pro účinnější řešení komplexních syndromů.

Po napadení organismu patogenem dochází k aktivaci imunitního systému hostitele. Tato imunitní aktivace je zprostředkována pathogen-associated molecular patterns (PAMPS), jako jsou lipopolysacharidy buněčných stěn bakterií, které interagují s pattern recognition receptors (PRRS), jako jsou toll-like receptors, které jsou přítomny na imunitních buňkách. Tato počáteční interakce mezi PAMPS a PRRS vede k signální kaskádě, jejímž výsledkem je syntéza a uvolňování zánětlivých cytokinů a chemokinů. Zánětem poškozené a umírající buňky dále uvolňují damage-associated molecular patterns (DAMPS). Uvolněné DAMPS

zesilují cytokinovou reakci na PAMPS, která může progredovat do „začarovaného“ cyklu.

Tímto cyklem způsobuje seps e významné narušení funkce všech orgánů, což může mít za následek selhání kardiovaskulárního systému, respirační selhání, dysregulaci imunitního systému, akutní poškození ledvin, koagulopatii, trombotickou mikroangiopatii, ischemickou hepatitidu, endoteliopatii a mitochondriální dysfunkci. Závažnost těchto poruch závisí na mnoha faktorech, včetně genetických a environmentálních faktorů hostitele i patogenu.

Seps e, těžká seps e a septický šok je u dětí spojen se závažnou hypovolemií a hlavním faktorem určujícím přežití je nízký srdeční výdej (CO), na rozdíl od dospělých, kde je tímto faktorem nízká systémová vaskulární rezistence (SVR) – proto dosažení srdečního indexu (CI) 3,3 až 6 l/min/m² zvyšuje přežití. Dalším rozdílem je fakt, že hlavní determinantou spotřeby kyslíku (VO₂) u dětí je snížení dodávky kyslíku (DO₂), nikoliv extrakce kyslíku jako u dospělých. Snížit mortalitu tedy může dosažení VO₂ > 200 ml/min/m².

Hemodynamický profil u dětí se septickým šokem může být velmi proměnlivý a mění se v průběhu prvních 48 hodin onemocnění. Studie zahrnující 50 dětí ukázala, že 58 % pacientů mělo nízký CO a normální nebo vysokou SVR, u 22 % pacientů byl zjištěn nízký CO a nízká SVR a 20 % pacientů mělo normální nebo vyšší CO a nízkou SVR. Mortalita první skupiny byla 28 %, druhé 9 % a třetí 10 %.

Šokový stav může být hodnocen a zároveň léčba vedena podle hemodynamických parametrů, mezi základní patří perfuzní tlak a CO. Průtok krve orgány je přímo úměrný perfuznímu tlaku a nepřímo SVR, což lze vyjádřit: $CO = (MAP - CVP) / SVR$. Perfuzní tlak je používán jako parametr odpovídající průtoku krve orgány, z předchozí rovnice vyplývá, že orgánový krevní průtok koreluje přímo s perfuzním tlakem a nepřímo s vaskulární rezistencí. V případě, že srdce je zdravé, vede zvýšení SVR k hypertenzi se zachovalým CO. Pokud však není funkce komor dostatečná, způsobuje vysoká SVR s normotenzí snížení CO, které může vést k nedostatečnému prokrvení orgánů a šoku. U pacientů v septickém šoku je CI 3,3 až 6 l/min/m² spojen s nižší mortalitou, pro pacienty bez septického šoku je dostatečný CI nad 2 l/min/m². Dosažení požadovaných hodnot CI je však závislé na udržení adekvátních hodnot srdeční frekvence (HR). V případě vysoké HR je čas pro naplnění koronárních arterií v diastole nedostatečný, a proto klesá kontraktilita a CO. Koronární perfuze se může dále snížit nízkým diastolickým tlakem a/nebo vysokým end-diastolickým komorovým tlakem. Koronární perfuzní tlak můžeme zlepšit podáním tekutin – pokud je nízký tepový objem (SV) nebo zvýšením kontraktility v případě, kdy je nízká. Podání tekutin a zvýšení

SV vede pochopitelně ke snížení HR a zlepšení CO. Děti mají obecně omezenou schopnost zvýšit CO pomocí HR, protože mají ve srovnání s dospělými fyziologicky vyšší HR. Dospělý může kompenzovat pokles SV zvýšením HR na dvojnásobek, například ze 70 na 140/min, což však dítě nedokáže, například ze 140 na 280/min. Takže přestože zrychlení HR je i u dětí významné pro udržení CO, platí zásada – čím mladší dítě, tím je tento kompenzační mechanismus méně účinný. Reakcí na sníženou kontraktilitu a SV je vazokonstrikce s cílem udržet dostatečný krevní tlak. Klinickým obrazem jsou chladné končetiny, špatně hmatný periferní pulz, prodloužený kapilární návrat a snížená tlaková amplituda. V těchto případech je správnou volbou podání vazodilatancia pro snížení afterloadu a tekutin ke zvýšení end-diastolického objemu – výsledkem je snížení HR a zlepšení periferní perfuze. Je jisté, že také bradykardie je příčinou nízkého CO. Základním postupem je podání inotropika s pozitivně chronotropním účinkem, v situaci, kdy je rozdíl mezi diastolickým krevním tlakem a centrálním žilním tlakem příliš malý, je na místě doplnění o vazopresor.

Šok může být léčen také podle kyslíkových parametrů. Jak bylo uvedeno, udržení CI mezi 3,3 a 6 l/min/m² a $\text{VO}_2 > 200$ ml/min/m² zlepšuje přežití septického šoku u dětí. Nízký CO je spojen s vyšší extrakcí kyslíku, a proto můžeme saturaci žilní krve kyslíkem použít jako nepřímý indikátor CO. Pokud je DO_2 dostatečná, potom by v žilní krvi měla být saturace kyslíkem nad 70 %.

4.5 Klinické příznaky

Klinický obraz sepse je vysoce heterogenní. Mezi nejčastější klinické projevy sepse patří horečka nebo hypotermie, tachypnoe, tachykardie, leukocytóza nebo leukopenie, trombocytopenie a změna duševního stavu. Je však třeba poznamenat, že při absenci meningitidy jsou změny duševního stavu relativně pozdními projevy septického šoku a nemělo by se na ně spoléhat při včasném rozpoznání šokového stavu. Jedním z prvních příznaků upozorňujících na možnost infekce je horečka. Řada uvolněných cytokinů v reakci na infekci jsou totiž pyrogeny, zejména interleukin 1beta a tumor nekrotizující faktor alfa. Pacienti mohou také vykazovat podchlazení, které je častější u kojenců než u starších dětí. Nakonec mohou být přítomny petechie a pupura, které jsou zlověstnými známkami purpura fulminans.

Šokové stavy lze rozdělit do čtyř širokých kategorií: hypovolemický, kardiogenní, obstrukční a distribuční šok. Septický šok je jedinečný, protože může zahrnovat všechny čtyři formy šoku současně. Pacient může mít hypovolemický šok způsobený kapilárním únikem, zvýšenými ztrátami vody, špatným příjmem a/nebo sní-

ženým objemem krve v důsledku vazodilatace. Kardiogenní šok se projevuje sníženou kontraktilitou myokardu a nízkým srdečním výdejem v důsledku depresivních účinků bakteriálních toxinů a zánětlivých cytokinů na myokard. Obstrukční šok může být nepřímo výsledkem difúzních mikrovaskulárních trombóz nebo přímo z abdominálního kompartment syndromu. Distribuční šok může být výsledkem nízké systémové vaskulární rezistence, což vede maldistribuci průtoku krve, nebo nepřímo z neschopnosti tkání adekvátně využívat kyslík na mitochondriální úrovni.

Míra, do jaké se u jednotlivých pacientů projevují tyto fyziologické poruchy, je velmi proměnlivá. V některých případech vykazují pacienti zvýšený srdeční výdej se sníženou systémovou vaskulární rezistencí. Hlavními příznaky u tohoto typu pacientů jsou tachykardie, hyperdynamické prekordium, překrvená periferie s výrazným systolicko-diastolickým tlakovým rozdílem. Tento stav se označuje jako „teplý“ šok. Perfúze hlavních orgánů během teplého šoku je ohrožena vzhledem k nesprávné distribuci průtoku krve. Pacienti se sníženým srdečním výdejem a zvýšeným systémovým vaskulárním odporem, s chladnou, mramorovanou kůží, se slabou pulzací na periférii a špatnou kapilární náplní jsou charakterističtí pro „studený“ šokový stav. Je důležité si uvědomit, že daný pacient může přecházet z jednoho šokového stavu do druhého a rozpoznání a přehodnocení těchto tříd šoku je naprosto zásadní pro výběr kardiiovaskulárních léků.

Pacienti se sepsí mají často respirační příznaky, včetně tachypnoe a hypoxie. Samotná tachypnoe může odrážet kompenzační respirační alkalózu zaměřenou na korekci metabolické acidózy během šoku. Při kapilárním úniku a snížené funkci myokardu se u pacientů se septickým šokem v průběhu tekutinové resuscitace může objevit plicní edém a akutní respirační selhání. Respirační abnormality mohou být také v důsledku pneumonie jako primárního zdroje infekce a/nebo souviset s rozvojem syndromu akutní respirační tísně (ARDS).

Všechny orgánové systémy mohou být nepříznivě ovlivněny špatnou perfúzí a sníženou dodávkou kyslíku. Kromě toho mohou být přímo nebo nepřímo poškozeny bakteriálními toxiny, cirkulujícími cytokiny a produkty aktivovaných bílých krvinek. Konečným výsledkem těchto komplexních a vzájemně souvisejících patologických mechanismů je syndrom multiorgánové dysfunkce (MODS – multiple organ dysfunction syndrome), který je spojen se zvýšenou morbiditou a mortalitou.

4.5.1 Sepsí indukovaný MODS

I přes nejlepší úsilí během terapie septického šoku a včasné kontrole infekce dochází u části pacientů k významnému poškození tkání a MODS. Jednotliví

pacienti reagují na terapii velmi odlišně a jejich reakce závisí také na genetické výbavě a faktorech prostředí hostitele i patogenu. Současné klinické a experimentální důkazy naznačují, že existuje spektrum fenotypů patobiologie MODS, jako je selhání více orgánů spojené s trombocytopenií (TAMOF), imunoparalýza, sekvenční MODS, hemofagocytická lymfohistiocytóza (HLH), syndrom aktivace makrofágů (MAS) a další. Společným jmenovatelem v těchto fenotypech MODS je imunoregulace. Pochopení a rozpoznání patobiologických fenotypů MODS tak může vést k lepším terapeutickým strategiím.

TAMOF je klinický syndrom charakterizovaný nově vznikající trombocytopenií v prostředí vyvíjejícího se MODS. TAMOF představuje spektrum smíšených trombotických mikroangiopatií a koagulopatií, včetně trombotické trombocytopenické purpury, hemolyticko-uremického syndromu a diseminované intravaskulární koagulace. Pokles počtu trombocytů u tohoto syndromu naznačuje jejich patologii, vytvářejí diseminované mikrovaskulární trombózy tkání, což vede k jejich ischemii. Během TAMOF jsou dysregulovány tkáňový faktor, von Willebrandův faktor, trombocyty a/nebo dráhy komplementu.

Sekvenční fenotypy MODS jsou charakteristické respirační dysfunkcí následovanou selháním jater a ledvin, které se vyvinuly během prvních 3 dnů seps. Tito pacienti mají zvýšenou hladinu solubilního Fas (sFas), jehož aktivace Fas ligandem vede v buňce ke spouštění apoptózy. Klinické projevy tohoto onemocnění, HLH a MAS, zahrnují těžkou hepatitidu a diseminovanou intravaskulární koagulaci nebo TAMOF po infekci. U pacientů s HLH a MAS se obvykle zjistí, že mají buď vrozenou, nebo získanou poruchu schopnosti cytotoxických lymfocytů indukovat cytolýzu buněk, jako jsou buňky prezentující antigen.

Současný aktivní výzkum je zaměřen na identifikaci běžných patobiologických fenotypů MODS a identifikaci terapeutických strategií pro každý patologický mechanismus.

4.6 Screening a systematický management seps

Systematický screening seps u dětí je dán předpokladem, že dřívější rozpoznání příznaků seps povede k včasnějšímu zahájení léčby, což se projeví ve snížení morbidit a mortality. Včasné rozpoznání seps prostřednictvím standardizovaného screeningu a následné postupy pro vedení léčby seps by měly být základní součástí programů vedoucích ke zvyšování kvality terapie seps.

Instituce by měly sledovat a hodnotit svou praxi po zavedení screeningu seps. Mezi robustní opatření pro zlepšení kvality terapie, která by měla být posouzena, patří včasná reakce lékaře, nadměrné nebo nevhodné preskripce ATB, přetížení

tekutinami, zvýšené přijímání pacientů na PICU, včasné přeložení pacientů na jednotku s vyšší úrovní péče a náklady na využití zdravotní péče.

Je doporučována implementace protokolu pro léčbu dětí se septickým šokem nebo se sepsí spojenou s orgánovou dysfunkcí. Ukázalo se, že institucionální protokoly zlepšují rychlost a spolehlivost péče, studie uvádějí snížení mortality, délky pobytu, trvání orgánové dysfunkce a vývoje nové nebo progresse dysfunkce více orgánů.

4.7 Doporučený léčebný postup

Včasná a agresivní léčba sepse, těžké sepse a septického šoku u dětí je prokazatelně nejlepším způsobem léčby těchto stavů. Četné studie potvrdily účinnost doporučené léčby bez jakýchkoliv nežádoucích účinků. Například velmi výrazného snížení mortality dosáhli autoři použitím úvodní agresivní tekutinové resuscitace u dětí s dengue shock syndrome – z 16,3 % na 6 %, v další studii byla mortalita pouhých 0,2 %. Angličtí autoři ukázali souvislost mezi prodloužením v podání inotropik a 23násobným zvýšením pravděpodobnosti úmrtí u dětí s meningokokovým septickým šokem. Studie ze St. Mary Hospital v Londýně a Sophia Hospital v Rotterdamu u dětí s meningokokovou sepsí ukazují, že se podařilo snížit mortalitu z 22 % na 2 %, resp. z 20 % na 1 %. Těchto výjimečných výsledků nebylo dosaženo nijak složitými metodami, autoři použili 3 základní postupy: rozpoznání časných známek sepse, agresivní tekutinovou resuscitaci s následným inotropikem a adekvátním zajištěním dýchacích cest a včasný transport pacienta na pediatrickou jednotku intenzivní péče.

4.7.1 Protokolizovaná léčba – léčba v první hodině

Doporučovaným postupem léčby sepse, těžké sepse a septického šoku u dětí je podrobný protokol, ve kterém má každý krok své jasné místo.

V první hodině terapie musíme věnovat pozornost udržení nebo obnovení průchodnosti dýchacích cest, zajištění oxygenace a ventilace a udržení nebo obnovení cirkulace, tj. zajištění dostatečné perfuze, dostatečného krevního tlaku a obnovení normální hodnoty tepové frekvence pro daný věk (tabulka 4.3).

Terapeutickými cíli první hodiny jsou kapilární návrat ≤ 2 sekundy, normální pulzace na cévách bez rozdílu kvality mezi periferní a centrální oblastí, teplé končetiny, diuréza nad 1 ml/kg/hod, normální tlak krve vzhledem k věku dítěte (neinvasivní měření tlaku je spolehlivé pouze při dobře hmatném pulzu) a normální hladina glukózy a ionizovaného vápníku.

Nezbytnou monitorací jsou pulzní oxymetrie, kontinuální EKG, krevní tlak, tlaková amplituda (důsledek epizodického charakteru srdečních kontrakcí a elas-

tických vlastností arteriálního řečiště). Hodnota tlakové amplitudy a diastolického tlaku slouží k rozlišení mezi nízkou systémovou vaskulární rezistencí (vysoká tlaková amplituda způsobená nízkým diastolickým tlakem) a vysokou systémovou vaskulární rezistencí (nízká tlaková amplituda). Dále monitorujeme tělesnou teplotu, diurézu, glykemii a hladinu ionizovaného kalcia.

Tab. 4.3 – Cílové hodnoty srdeční frekvence a perfuzního tlaku

Věková kategorie	Srdeční frekvence (/min)	Perfuzní tlak (MAP – CVP nebo MAP – IAP)
Donošený novorozenec	120–180	55
28 dnů až 1 rok	120–180	60
1 rok až 2 roky	120–160	65
2 až 7 let	100–140	65

4.7.1.1 Udržení nebo obnovení průchodnosti dýchacích cest, oxygenace a ventilace

Poddajnost plic, odpor dýchacích cest a dechová práce se při septických stavech mohou velmi rychle měnit. V časně fázi sepse mohou mít pacienti v důsledku centrálně řízené hyperventilace respirační alkalózu, s progresí sepse může dojít k hypoxemii a existuje velké riziko respirační acidózy při rozvoji sekundárního poškození plicního parenchymu nebo v důsledku změny stavu vědomí. Stejně tak může dojít rozvoji metabolické acidózy.

Rozhodnutí o použití neinvazivní ventilace nebo intubaci a zahájení umělé plicní ventilace vždy závisí na klinickém stavu – zvýšená dechová práce, hypoventilace nebo porucha vědomí. Váhání s intubací a čekání na laboratorní výsledky může mít velmi nepříznivé důsledky. Až 40 % srdečního výdeje organismus vynaloží na zajištění dechové práce, proto může intubace a umělá plicní ventilace zvrátit rozvoj šokového stavu. Pokud je to možné, je před intubací při absolutní hypovolemii a srdeční dysfunkci doporučována tekutinová resuscitace a použití vazoaktivních látek jako potlačení rizika vzniku endogenního stresu vyvolaného látkami, které intubaci usnadňují.

4.7.1.2 Udržení nebo obnovení cirkulace

Žilní přístup musí být zajištěn velmi rychle. Pokud nejsme schopni zajistit během několika minut spolehlivý žilní přístup, je na místě zajistit přístup intraoseální. Následuje rychlé podání izotonického roztoku v dávce 10 až 20 ml/kg během 15 minut, které opakujeme až k dosažení normálního krevního tlaku a kapilárního návratu. Velmi pozorně sledujeme příznaky oběhového přetížení – zvý-

šení dechové práce, šelest, cvalový rytmus (gallop) nebo hepatomegalii. Bolusy tekutin je možné podle klinického stavu opakovat až do objemu 40 až 60 ml/kg během první hodiny léčby. U dětí s normálním krevním tlakem, tedy bez hypotenze, nejsou bolusy tekutin doporučeny, na místě je nitrožilní podání tekutin v objemu, který odpovídá potřebě dítěte podle věku a hmotnosti na 24 hodin. K úvodní tekutinové resuscitaci není doporučen albumin, želatina nebo škrob, doporučeným je balancovaný roztok krystaloidu. Korigovat musíme hypoglykemií a hypokalcemií.

U šoku nereagujícího na nitrožilní přívod tekutin začínáme periferní inotropní podporu, je vhodné použít adrenalin nebo noradrenalin, dopamin není doporučen. Při podávání do periferních cév by mělo být inotropikum podáno jako zředěný roztok.

4.7.1.3 Terapie kortikoidy

Hydrokortison je indikován u dětí s akutní nedostatečností kůry nadledvin nebo při potlačení osy hypothalamus–hypofýza–nadledviny (purpura fulminans, vrozená adrenální hyperplazie, abnormality osy hypothalamus–hypofýza), které zůstávají v šokovém stavu i přes terapii adrenalinem nebo noradrenalinem. Hydrokortison můžeme podávat bolusově nebo kontinuální infuzí v dávce, která se pohybuje v rozmezí 1 až 2 mg/kg/den. Při stresových stavech se může použít dávka až 50 mg/kg, titrována vždy k reverzi šoku. Hydrokortison není indikován u dětí, které jsou po úvodní tekutinové resuscitaci a nasazení vazopresoru oběhově stabilní.

Tyto 3 intervence – tekutiny, podpora oběhu, ev. hydrokortison – spolu s první dávkou antibiotika musí být zvládnuty během první hodiny léčby.

4.7.2 Protokolizovaná léčba – léčba do 6 hodin

Po splnění terapeutických cílů úvodního léčebného postupu je třeba udržovat dostatečnou perfuzi tkání a orgánů. Terapeutickými cíli terapie do 6 hodin od příjmu zůstává kapilární návrat ≤ 2 sekundy, normální pulzace bez rozdílu kvality mezi pulzací periferní a centrální, teplá periferie končetin, diuréza > 1 ml/kg/hod, optimalizace preloadu, CI 3,3 až 6,0 l/min/m² s normálním perfuzním tlakem vztaženým k věku dítěte (MAP – CVP nebo MAP – IAP), normální systémová vaskulární resistance (SVR), saturace centrální žilní krve (ScvO₂) $> 70\%$, normální hladina laktátu a normální hodnoty INR a anion gap.

Monitorace zahrnuje pulzní oxymetrii, kontinuální EKG, kontinuální monitoraci krevního tlaku, tělesné teploty, diurézy, centrálního žilního tlaku/saturace v žilní krvi, CO, monitoraci hladin glukózy, laktátu, kalcia, hodnot INR a anion gap.

4.7.2.1 Tekutinová léčba

Ztráta tekutin a přetrvávající hypovolemie z důvodu zvýšené permeability cév (capillary leak) může přetrvávat několik dnů. Dodávka tekutin by měla být zaměřena na dosažení optimálních hodnot perfuzního tlaku, CVP, end-diastolického tlaku (měřeno echokardiograficky), CO a SVR.

Krystaloidy představují tekutiny volby u hemodynamicky stabilních pacientů s hodnotou hemoglobinu > 70 g/l. Pacientům s koagulopatií, ale bez krvácení, není doporučeno podání čerstvé zmražené plasmy. Po úvodní tekutinové resuscitaci septického šoku, kdy dochází k přetížení tekutinami přibližně o 10 % a ledviny nejsou schopny tuto tekutinu eliminovat, je indikováno použití diuretik eventuálně peritoneální dialýzy nebo kontinuálních eliminačních metod (CRRT).

Při zvýšené hladině laktátu a vzestupu anion gap je nutné zajistit dostatečnou dodávku kyslíku ($ScvO_2 > 70$ %) a hodnotu $CI > 3,3$ l/min/m², čehož dosáhneme udržováním dostatečné hladiny hemoglobinu, dostatečnou dodávkou tekutin, případně použitím vazoaktivních látek.

Hodnota glykemie musí být udržována v rozmezí 4,4 až 8,3 mmol/l použitím izotonického roztoku 10% glukózy. Použití inzulinu je indikováno u hyperglykemie, důležité je zabránit hypoglykémii. Roztoky s koncentrací glukózy < 10 % nejsou schopny zajistit dostatečnou dodávku glukózy do organismu.

4.7.2.2 Hemodynamická podpora

Hemodynamická podpora je nutná u dětí u šoku, který je refrakterní k podání tekutin.

Septický šok se u dětí může projevovat:

1. sníženým CO a normální nebo zvýšenou SVR,
2. sníženým CO a sníženou SVR,
3. zvýšeným CO a sníženou SVR.

Přestože u dětí s refrakterním šokem často dochází k srdečnímu selhání, hemodynamické parametry se mohou v čase zcela měnit.

Pokud přetrvává nízký perfuzní tlak, snížená diuréza, acidóza a hypotenze i přes zavedenou hemodynamickou podporu, doporučuje se rozšířená monitorace (CO, SVR, $ScvO_2$).

Septický šok se sníženým CO, normálním tlakem krve a zvýšenou SVR

Tento klinický stav je podobný kardiogennímu šoku. Používají se farmaka snižující afterload, což vede ke snížení pracovního zatížení myokardu, zlepšení mi-

nutového objemu a perfuze periferie. U dětí s šokem rezistentním na adrenalin a normálním tlakem krve je indikováno podání vazodilancií – není však jasné, který lék je nejvhodnější. Používají se milrinon, nitroprusid sodný nebo nitroglycerin. Před nasazením úvodní dávky milrinonu nebo inamrinonu je důležité dostatečné naplnění cévního řečiště. Při nízkém CO je možné zvážit podání levosimendanu a/nebo enoximonu. Suplementace trijodthyroninu je doporučena při snížené funkci štítné žlázy. Během insuficience nadledvin a při nedostatečné činnosti osy hypothalamus–hypofýza–nadledviny je doporučováno podání hydrokortisonu.

Septický šok se sníženým CO, sníženým krevním tlakem a sníženou SVR

Pro vzestup diastolického tlaku krve a SVR je vhodné k adrenalinu přidat noradrenalin. Po dosažení adekvátního tlaku krve je pro zvýšení CO a SvcO_2 doporučen dobutamin nebo blokátory fosfodiesterázy III (PDE III). Při snížené funkci štítné žlázy je doporučena suplementace trijodthyroninu a při insuficienci nadledvin a při nedostatečné činnosti osy hypothalamus – hypofýza – nadledviny je opět doporučováno podání hydrokortisonu.

Septický šok se zvýšeným CO, sníženým krevním tlakem a sníženou SVR

Pokud přetrvává hypotenze i přes tekutinovou resuscitaci a titraci noradrenalinu, lze pro obnovení krevního tlaku podat nízkou dávku vazopresinu, angiotenzinu nebo terlipresinu. Při použití těchto léků se vzhledem k jejich vazokonstrikčnímu účinku doporučuje monitorace CO a SvcO_2 . V případě silného vazokonstrikčního účinku je nutné snížit jejich dávku nebo zvýšit inotropní podporu pomocí adrenalinu nebo dobutaminu. Tak jako u výše uvedených typů septického šoku, je i zde doporučena při insuficienci suplementace trijodthyroninem a hydrokortisonem.

Refrakterní šok

U dětí s refrakterním šokem musíme zvážit celou řadu možných přidružených příznaků a onemocnění (v závorce je uvedena léčba):

1. perikardiální výpotek (perikardiocentéza),
2. pneumothorax (thorakocentéza),
3. hypokortikalismus (substituční terapie),
4. závažné krvácení (hrazení krevních ztrát, hemostáza),
5. vzestup intraabdominálního tlaku (peritoneální katetr, dekomprese),
6. nekrotická tkáň (odstranění ložiska),

7. skrytý zdroj infekce (eliminace, ATB terapie, při toxickém šoku intravenózní podání imunoglobulinů),
8. excesivní imunosuprese (odstranění imunosupresiv),
9. primární nebo získaný imunodeficit (použití růstových faktorů).

Pokud dochází k selhání terapie, stává se možnou alternativní metodou extra-korporální membránová oxygenace (ECMO), v současné době se přežití pacientů u této metody pohybuje kolem 50 %. U pacientů v septickém šoku a purpurou, kteří jsou přetíženi tekutinami (overload) je třeba zvážit kontinuální eliminační metody (CRRT).

Literatura:

1. GOLDSTEIN, B., GIROIR, B., RANDOLPH, A.; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005, Jan.; 6(1): 2-8. ISSN 1947-3893. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
2. De OLIVEIRA, C. F., de OLIVEIRA, D. S. F., GOTTSCHALD, A. F. C. et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Medicine* 2008, Jun.; 34(6): 1065-1075. ISSN 1432-1238. DOI: 10.1007/s00134-008-1085-9.
3. WEISS, S. L. et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020, Feb.; 21(2): e52-e106. ISSN 1947-3893. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002198.
4. KLINE, M. W. et al. *Rudolph's Pediatrics*. 23rd ed. McGraw-Hill Education, 2018. ISBN 978-1-259-58859-4, pp. 1419-1427.
5. FURMAN, B. P., ZIMMERMANN, J. J. et al. *Pediatric Critical Care*. 5th ed. Elsevier, 2017. ISBN 978-0323378390, pp. 1802-1837.
6. CARCILLO, J. A., FIELDS, A. I.; American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Critical Care Medicine*. 2002, Jun.; 30(6): 1365-1378. ISSN 1530-0293. DOI: 10.1097/00003246-200206000-00040.
7. BRIERLEY, J., CARCILLO J. A., CHOONG K. et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine*. 2009, Feb.; 37(2): 666-688. ISSN 1530-0293. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819323c6.

8. RANJIT, S., KISSOON, N., JAYAKUMAR, I. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: A suggested protocol. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005, Jul.; 6(4): 412-419. ISSN 1947-3893. DOI: 10.1097/01.PCC.0000163676.75693.BF.
9. WILLS, B. A., NGUYEN, M. D., HA, T. L. et al. Comparison of Three Fluid Solutions for Resuscitation in Dengue Shock Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2005, Sep.; 353(9): 877-889. ISSN 1533-4406. DOI: 10.1056/NEJMoa044057.
10. MAAT, M., BUYSSE, C. M., EMONTS, M. et al. Improved survival of children with sepsis and purpura: effects of age, gender, and era. *Critical Care*. 2007; 11(5): R112. ISSN 1364-8535. DOI: 10.1186/cc6161.
11. MORIN, L., RAY, S., WILSON, C. et al. Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. *Intensive Care Medicine*. 2016, Dec.; 42(12): 1948-1957. ISSN 1432-1238. DOI: 10.1007/s00134-016-4574-2.

5 | AKUTNÍ SELHÁNÍ A POŠKOZENÍ LEDVIN U DĚTÍ

MUDr. Tomáš Zaoral, Ph.D.

5.1 Úvod

Akutní selhání ledvin (ASL) je charakterizováno jako náhle vzniklý a trvající pokles renálních funkcí s retencí a vzestupem dusíkatých katabolitů, s poruchou regulace tekutin, elektrolytů a acidobazické rovnováhy. Název ASL je v posledních desetiletích nahrazován termínem akutní poškození ledvin (AKI – acute kidney injury), protože jasněji definuje dysfunkci ledvin spíše jako syndrom, resp. dynamicky probíhající proces na podkladě primárně renálních, ale i extrarenálních příčin. U dětí se AKI projevuje širokou škálou laboratorních a klinických projevů od minimálního vzestupu sérového kreatininu až po snížení/zastavení diurézy. Opakovaně bylo prokázáno, že i náhlé diskrétní snížení ledvinných funkcí může být důležitým signálem pro další průběh onemocnění.

5.2 Etiologie AKI

Vyvolávající příčiny AKI se didakticky dělí na prerenální, renální a postrenální (tabulka 5.1). Rozdělení je pouze schematické a příčiny se v praxi často kombinují. V celosvětovém pohledu je etiologie AKI rozdílná s ohledem na geografickou polohu a ekonomickou situaci dané země a oblastí. AKI u dětí ve vyspělých zemích bývá nejčastěji způsobeno hemolyticko-uremickým syndromem. Druhou nejčastější příčinou AKI je pak sekundární poškození ledvin na podkladě primární nemoci anebo komplikací při její léčbě (hemato-onkologie, chemoterapie, transplantace kostní dřeně, kardiochirurgické výkony kongenitálních srdečních vad). U dětí na jednotkách intenzivní péče vzniká nejčastěji AKI na podkladě ischemie, sepse a nefrotoxického účinku léků při multiorgánové dysfunkci. Etiologie AKI bývá multifaktoriální (kombinace ischemie, reperfuze, hypoxie, dysbalance cytokinů, poruchy renální vazomotorické homeostázy, nefrotoxická léků). Nejrozšířenější příčinou prerenálního AKI v rozvojových zemích i nadále zůstává dehydratace na podkladě gastroenteritidy (malárie, HIV).

Tab. 5.1 – Klasifikace a příčiny AKI
(Lameire, N. Epidemiology of AKI in children worldwide, 2017) (3)

Klasifikace	Etiologie
PRERENÁLNÍ	Deficit intravaskulárního objemu
RENÁLNÍ	Akutní tubulární nekróza (vazomotorická nefropatie) Hypoxicko-ischemický inzult Seps/toxiny, syndrom multiorgánové dysfunkce, glomerulonefritida Intersticiální nefritida: poléková a idiopatická Tumor lysis syndrom, žilní trombóza Hemolyticko-uremický syndrom
POSTRENÁLNÍ	Obstrukční uropatie: ureterální nebo uretrální obstrukce

5.3 Definice AKI

Pro AKI je charakteristické snížení glomerulární filtrace (GFR), které se projevuje vzestupem sérového kreatininu oproti výchozímu stavu. Klinicky nejrozšířenějším laboratorním nálezem pro stanovení diagnózy AKI zůstává zvýšená hladina sérového kreatininu (SCr). Před zavedením definice AKI existovalo více než 35 definic v klinických studiích, které hodnotily AKI podle rozdílných kritérií. Vzhledem k neexistenci konsensuální jednotné definice v minulosti byla srovnání mezi studiemi obtížná. První mezinárodní definice AKI, která byla modifikována pro děti, a která jako první hodnotila kromě poklesu GFR podle SCr i pokles diurézy v čase, byla uvedena v roce 2004 jako tzv. klasifikace RIFLE (R – risk, I – injury, F – failure pro AKI a pro chronickou nemoc ledvin pak stupně L – loss, E – end stage) a její modifikace pro děti byla publikována v roce 2007. V tomtéž roce pak následoval návrh modifikace RIFLE klasifikace, který byl iniciován skupinou AKIN (Acute Kidney Injury Network). Poslední a v současné době nejpožívanější definicí AKI je tzv. klasifikace KDIGO (pracovní skupina Kidney Disease: Improving Global Outcome), která byla uvedena v roce 2012 a následně modifikována pro dětskou (tabulka 5.2) a novorozeneckou populaci (tabulka 5.3). Podle posledních doporučení je zhoršení renální funkce, které trvá delší dobu než 7 dnů, ale je kratší než 90 dnů, označováno jako akutní nemoc ledvin (AKD – acute kidney disease). Je to přechodné období, ve kterém může dojít jak k plné úpravě renálních funkcí, tak i k postupnému zhoršování renálních funkcí ve smyslu progresu do chronického onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease). Pro definici tohoto přechodného období neexistuje jasná konsensuální shoda a je třeba dalších studií pro upřesnění prognózy a terapeutických opatření v období do 3 měsíců od prvních příznaků AKI.

Tab. 5.2 – KDIGO kritéria pro AKI u dětí (KDIGO Clinical Practice Guideline for AKI, 2012) (10)

Stupeň	KDIGO děti	
	Sérový kreatinin	Diuréza
1	1,5–1,9násobek zvýšení od nejnižší předchozí hodnoty během 7 dnů NEBO zvýšení o 26,53 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) během 48 hod	< 0,5 ml/kg/hod za 6–12 hod
2	2–2,9násobek zvýšení od nejnižší předchozí hodnoty	< 0,5 ml/kg/hod za ≥ 12 hod
3	≥ 3 násobek zvýšení od nejnižší předchozí hodnoty NEBO zvýšení o $\geq 353,68 \mu\text{mol/l}$ (4 mg/dl) NEBO zahájení eliminační metody RRT NEBO pod 18 let věku snížení eGFR < 35 ml/min na 1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/hod za ≥ 24 hod NEBO anurie ≥ 12 hod

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes; eGFR – $\geq$ odhadovaná GFR (glomerulární filtrace); RRT – eliminační metoda (renal replacement therapy)

Tab. 5.3 – KDIGO kritéria pro AKI u novorozenců (Jetton, J. G., Askenazi, D. J. Update on acute kidney injury in the neonate) (11)

Stupeň	KDIGO novorozenci	
	Sérový kreatinin	Diuréza
1	1,5–1,9násobek zvýšení od referenční hodnoty SCr během 7 dnů ^a NEBO zvýšení o 26,53 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) během 48 hod	< 0,5 ml/kg/hod za 6–12 hod
2	2–2,9násobek zvýšení od referenční hodnoty SCr ^a	< 0,5 ml/kg/hod za ≥ 12 hod
3	≥ 3 násobek zvýšení od referenční hodnoty SCr ^a NEBO $\geq 0 221 \mu\text{mol/l}$ (2,5 mg/dl) ^b NEBO zahájení eliminační metody RRT	< 0,3 ml/kg/hod za ≥ 24 hod NEBO anurie ≥ 12 hod

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes; SCr – hodnota sérového kreatininu; RRT – eliminační metoda (renal replacement therapy); ^aZa referenční je považována nejnižší předchozí hodnota SCr; ^bHodnota 221 $> \mu\text{mol/l}$ (2,5 mg/dl) u novorozenců se považuje za hodnotu glomerulární filtrace < 10 ml/min/1,73 m²

5.4 Epidemiologie AKI

V rozvinutých zemích se AKI u dětí vyskytuje poměrně často, přibližně u 27 % kriticky nemocných a nejméně u 5 % hospitalizovaných na standardních dětských odděleních. Celosvětově se odhaduje, že AKI má 21 % hospitalizovaných dětí, přičemž úmrtnost související s AKI nepřímo úměrně koreluje s ekonomikou a úrovní zdravotnictví jednotlivých zemí. V několika studiích se potvrdilo, že AKI nezávisle na ostatních faktorech zvyšuje morbiditu a úmrtnost, přičemž mortalita může dosahovat až 11 % u těžké formy AKI na dětských jednotkách intenzivní péče. I jednotlivá epizoda AKI u dětí může být rizikovým faktorem pro rozvoj hypertenze a pro rozvoj chronického onemocnění ledvin v dlouhodobém horizontu.

V roce 2016 byla publikována robustní multicentrická prospektivní observační studie ze 32 nemocnic z Evropy, Severní Ameriky, Austrálie a Asie, která zahrnovala AKI u kriticky nemocných dětí od 3 měsíců do 25 let. Do studie bylo zahrnuto 4 683 dětí na jednotkách intenzivní péče, které měly AKI. Celková incidence AKI u kriticky nemocných dětí byla 26,9 %, incidence těžké formy AKI (stupeň 2 a 3 podle KDIGO) byla 11,6 %. Mortalita byla 11,6 % u těžké formy AKI oproti 2,5 % u lehké formy (stupeň 1 podle KDIGO). V této studii bylo potvrzeno zvýšení senzitivity záchytu AKI při použití jak oligurie, tak i SCr. Pokud by bylo užito k diagnóze AKI jen zvýšení SCr bez oligurie, tak by diagnóza AKI unikla až v 67,2 %. V roce 2014 byla publikována retrospektivní epidemiologická data u 2 022 novorozenců hospitalizovaných na neonatální JIP, které se zúčastnily 4 země (USA, Austrálie, Kanada a Indie), a kde byla incidence AKI u kriticky nemocných novorozenců 27 %, tedy prakticky shodná jako u starších kriticky nemocných dětí.

5.5 Diagnostika AKI

K hodnocení renálních funkcí doposud byl a stále ještě je užíván především vzestup hladiny SCr a pokles glomerulární filtrace (GFR). Hladina SCr je závislá na věku, pohlaví, svalové hmotě a ovlivňuje ji také hydratace. Také užití SCr k hodnocení AKI u novorozenců je omezeno z několika důvodů: 48 až 72 hodin po porodu je hladina SCr u novorozence ještě ovlivněna matkou, clearance jejich ledvin a klesá teprve v průběhu dalších dnů v závislosti na týdnech gestace. U novorozenců existuje velmi široký rozptyl normálních hodnot SCr právě v závislosti na zralosti a gestačním věku. Z těchto důvodů je obtížná interpretace změny hladiny SCr v prvním týdnu po narození. Navzdory těmto omezením je zvýšení nebo vzestup sérového kreatininu i nadále nejrozšířenějším laboratorním nálezem pro stanovení diagnózy AKI u dětí.

Hodnocení funkce ledvin je podle hladiny SCr často pozdní a nepřesné zejména tehdy, kdy došlo jen k mírné redukci GFR. Vzestup kreatininu v séru je patrný až při snížení GFR pod 60 ml/min/1,73 m². Ledviny mohou díky zdravým, nepoškozeným nefronům, které se nazývají jako „ledvinná rezerva“, udržet normální hodnotu GFR během období zvýšené metabolické poptávky nebo při mírném (subklinickém) poškození.

Zatímco postrenální AKI lze většinou dobře vyloučit na podkladě anamnézy a zobrazovacích vyšetření, rozlišení mezi prerenální a renální formou AKI není snadné, avšak je pro další terapii a prognózu zcela zásadní. Stále při diferenciaci mezi funkční a strukturální formou AKI převažuje vyšetření moči, avšak některé nové strukturální biomarkery by mohly pomoci přinést přesnější a časnější rozlišení. Při zachycení proteinurie, hematurie nebo močových válců můžeme předpokládat strukturální formu AKI. Avšak negativní nález v moči, jako například u intersticiální nefritidy, strukturální (renální) AKI nevylučuje. V diferenciální diagnostice může pomoci exkreční frakce natria FENa, kdy hodnota < 1 % předpokládá prerenální AKI a hodnota > 2 % pak renální formu AKI v podobě akutní tubulární nekrózy (ATN). Avšak FENa je ovlivněno moha faktory: použitím diuretik, aplikací kontrastní látky a také předcházejícím renálním onemocněním. U novorozenců je hodnota FENa velmi nepřesná. U donošených novorozenců je hodnota cutoff > 2,5 % a u nedonošených novorozenců se cutoff FENa nepřímě zvyšuje s nižším gestačním týdnem, například pro 29 až 30 g. t. je navrhováno cutoff > 6 %. Naopak podání tekutin ve formě izotonických krystaloidů v dávce 10 až 20 ml/kg s poklesem SCr a urey může pomoci při odlišení funkční a strukturální AKI. Při diagnostice renální formy AKI může pomoci analýza hladin nefrotoxických léků (ATB, antivirotika), při vyloučení trombotických mikroangiopatií pomůže vyšetření KO s diferenciálním rozpočtem a vyšetření komplementu, které je důležité společně s vyšetřením některých autoprotilátek i s ohledem na vaskulitidy a glomerulonefritidy. Při podezření na syndrom nádorového rozpadu (Tumor lysis syndrom) je nutné vyšetření kyseliny močové, při AKI způsobené hematogenním pigmentem – hemem (rhabdomyolýza, hemolýza) – je nutné vyšetřit kreatinkinázu a markery hemolýzy (haptoglobin, hemopexin). Důležitým vyšetřením při obstrukční formě AKI je ultrazvukové vyšetření. Přítomnost eozinofilů v moči je suspektní pro akutní TIN. Při nejasnosti etiologie AKI je jedinou spolehlivou metodou renální biopsie.

5.5.1 Pokroky v diagnostice AKI

Počáteční stadium AKI, kdy dochází jen k minimálnímu poklesu GFR bez zvýšení hodnoty SCr, tzv. subklinická forma AKI, nemůže být diagnostikováno po-

mocí změn hladiny SCr. Vzhledem k tomu, že i iniciální stadium AKI je spojeno s trojnásobně zvýšeným rizikem mortality nebo nutností dialýzy a zdvojnásobením střední délky pobytu v nemocnici, je důležité identifikovat rizikové faktory pro vznik a progresi AKI a časně indikovat zahájení RRT. K tomu by nám mohly v klinické praxi v budoucnosti pomoci například koncept renální anginy, furosemidový zátěžový test a také vyšetření některých nových biomarkerů u dětí se zvýšeným rizikem vzniku akutního poškození ledvin.

5.5.2 Rizikové faktory a koncept renální anginy

Schopnost identifikovat pacienty s rizikem rozvoje AKI je důležitá pro jeho prevenci.

Několik rizikových faktorů, které často působí synergicky, lze rozdělit na komorbidity pacienta, akutní stavy a ovlivnitelné faktory. Mezi komorbidity jako rizikové faktory u dětí nejčastěji patří: srdeční selhání, vrozené srdeční choroby, transplantace orgánů i kostní dřeň, diabetes mellitus a také CKD probíhající ještě před vznikem AKI. Mezi akutní stavy související se vznikem AKI patří sepse, umělá plicní ventilace, použití vazopresorů při hemodynamické instabilitě a mimotělní oběh. Ovlivnitelné rizikové faktory zahrnují objemovou depleci, hyperhydrataci a nefrotoxickou expozici.

Pro časnou diagnózu subklinické AKI je vhodné najít časný a senzitivní biomarker. Prediktivní senzitivita biomarkeru se významně zvyšuje, pokud je použit u pacientů, kteří mají vyšší riziko pro vznik AKI. Užití biomarkerů u vysoce rizikových pacientů, zlepšuje celkovou prediktivní schopnost při diagnóze AKI. Zhodnocení rizikových faktorů AKI, míru zhoršení GFR a tzv. hyperhydrataci společně s biomarkery zohledňuje empirický koncept tzv. renal angina index (RAI) u kriticky nemocných dětí, což je rizikové skóre validované u kriticky nemocných dětí i dospělých, které kombinuje rizikové faktory se závažností AKI. Index RAI může nabývat hodnotu od 0 do 40 bodů, diskriminační hodnota pro vznik AKI je ≥ 8 (AUC: 0,74–0,81). U pacientů, kde je hodnota RAI ≥ 8 , je NGAL v moči výjimečně prediktivní pro progresi AKI a také pro indikaci k zahájení RR (AUC 0,97). RAI dokáže předpovědět po 12 hodinách hospitalizace na pediatrické jednotce intenzivní péče riziko progresu AKI z 1. stupně (podle KDIGO) do závažného AKI (2., 3. stupeň) s 92–99% negativní prediktivní hodnotou.

5.5.3 Furosemidový zátěžový test (FZT)

Pro odhad progresu z iniciálního stadia AKI do těžší formy (2. a 3. stupeň) lze použít FZT, který hodnotí diuretickou odpověď na jednotlivou protokolizovanou

dávku intravenózního furosemidu (1 mg/kg u furosemid naivních ev. 1,5 mg/kg u těch, kteří již dostali furosemid během posledních 7 dnů). Diuréza nižší než 200 ml během 2 hodin po podání furosemidu je spojena s významným rizikem progresu do 3. stadia AKI (AUC: 0,87) a potřebou RRT (AUC: 0,86). U dětí byl FZT použit s dávkou v průměru 1 mg/kg po kardiochirurgických výkonech, a nedostatečná odpověď diurézy měřená v ml/kg/hod po 2 hod a 6 hod byla senzitivní predikcí pro progresi AKI.

5.5.4 Biomarkery AKI

Biomarkery jsou látky, které se tvoří v organismu a mají biologické vlastnosti využitelné ke sledování dynamiky onemocnění – a to jak jeho rozvoje, tak i výsledků léčby. Nejznámějším představitelem biomarkerů je kreatinin a cystatin C. Cystatin C je funkční biomarker, který není ovlivněn věkem, svalovou hmotou ani tubulární sekrecí. Cystatin C je protein, který se tvoří ve všech somatických jaderných buňkách. Je zcela filtrovaný v glomerulech, následně se resorbuje a odbourává v proximálních tubulech. Jeho hodnota v séru tedy nepřímo koreluje s GFR.

Tab. 5.4 – Biomarkery u AKI (Nguyen, M. T. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury) (28)

Biomarker	Místo	Funkce	Klinické využití
NGAL	Distální tubulus, sběrný kanálek	Reguluje transport železa, podporuje přežití tubulárních buněk	Časný marker závažnosti AKI, mortality, indikace k RRT
KIM-1	Proximální tubulus	Podpora regenerace tubulárních buněk, regulace apoptózy	Pozdní marker AKI oproti NGAL Není běžně dostupný
IL-18	Proximální tubulus	Regulace apoptózy a nekrózy tubulárních buněk	Časný marker AKI po KCH
L-FABP	Proximální tubulus	Antioxidační účinek, prevence tubulointersticiálního poškození	Zatím jen ve studiích Není k dispozici test
TIMP-2, IGFBP7	Tubulární buňky	Redukce proliferace poškozených tubulárních buněk	AUC predikce pro AKI je stejná jako pro NGAL FDA schválil jako POCT klinické testování AKI

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin; AKI – acute kidney injury; FDA – food and drug administration; KIM-1 – kidney injury molecule-1; IL-18 – interleukin 18; KCH – kardiochirurgický výkon; L-FABP – liver-type fatty acid-binding protein; TIMP-2 – tissue inhibitor of metalloproteinases-2; IGFBP7 – insulin-like growth factor-binding protein 7; POCT – point of care test; AUC – area under curve.

Při klesající GFR jeho hodnota lineárně stoupá, avšak opakovaně při srovnání s kreatininem jeho užití nepřináší časnější diagnózu AKI.

Hledání nových biomarkerů pro včasnou diagnózu AKI a jejich výsledků je oblastí intenzivního současného výzkumu, který přinesl několik nadějných kandidátů. Několik vybraných, které se zvláště vztahují k pediatrické AKI, je shrnuto v následujícím textu a v tabulce 5.4.

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

V současnosti je NGAL nejvíce studovaným a nejnadějnějším biomarkerem pro diagnostiku AKI u dětí. Některé studie proběhly jak na zvířatech, tak i na lidech, včetně dětí.

Tvoří se v kostní dřeni, ve vysoké koncentraci se nachází v leukocytech, nalézá se ovšem i v jiných somatických buňkách. Prochází glomerulem a neresorbuje se v proximálním tubulu. NGAL je přítomen v nízkých hodnotách v krvi zdravých jedinců. Zvýšené hladiny NGAL v plasmě i moči byly pozorovány u hypoxicko-ischemického infarktu. NGAL je důležitý rovněž při regeneraci ledvin po AKI. NGAL vyvazuje chelátovým mechanismem toxické železo a tím chrání tubulární buňky před dalším poškozením. NGAL má vysokou prediktivní hodnotu pro AKI po kardiochirurgických výkonech, kdy dochází k jeho zvýšení v séru i v moči. NGAL může predikovat AKI u sepse, kdy se zdá, že vyšší senzitivitu má hodnota v moči. Obecně se produkce NGAL zvyšuje jak u pre-, tak i renální formy AKI ještě před vzestupem SCr, při tzv. subklinické formě AKI.

IL-18 (interleukin 18)

Tvoří se v řadě buněk (v monocytech, makrofázích, buňkách proximálního tubulu).

Studie na zvířatech prokázaly, že IL-18 je indukován v proximálním tubulu a zjištělný v moči po ischemickém infarktu. IL-18 představuje prozánětlivý cytokin, který může zhoršit stupeň AKI. V několika studiích bylo potvrzeno, že vzestup IL-18 v moči koreluje se vznikem AKI po KCH operacích (34). Avšak poslední review přineslo rozporuplné výsledky.

KIM-1 (kidney injury molecule 1)

KIM-1 je transmembránový protein, který se za normálního stavu v krvi ani v moči nenachází. Při působení infarktu v ledvině se exprimuje v membráně proximálního tubulu, předchází morfologickým změnám. Protein KIM-1 v proximálních tubulech reguluje fagocytózu poškozených buněk a tím omezuje jejich

další poškození. Hladina KIM-1 v moči souvisí se závažností AKI. KIM-1 má také potenciál predikce chronického postižení ledvin.

IGFBP7 (insulin-like growth factor-binding protein 7),

TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2)

TIMP-2 a IGFBP-7 jsou markery zástavy buněčného cyklu, které se indukují v buňkách tubulů po AKI. Předpokládá se, že zastavení buněčného cyklu omezuje proliferaci poškozených buněk a IGFBP-7/TIMP-2 mohou pomoci časně detekci AKI a mají i potenciál predikce progresu AKI u kriticky nemocných pacientů.

5.6 Klinické příznaky AKI

Klinický obraz je dán základní diagnózou, na jejímž podkladě se vyvinulo AKI. Klinické příznaky akutního poškození ledvin se mohou vyskytovat samostatně nebo se vzájemně kombinují. Patří mezi ně oligurie/anurie. Oligurie bývá u dětí přítomna jen ve 30 až 70 % (zejména u novorozenců převažuje nonoligurické AKI). Oligurie je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou. Rozvoj oligoanurie má za následek retenci tekutin a vznik otoků se vzestupem tělesné hmotnosti, hypertenzí a vznikem edému plic a mozku. Kombinace hypertenze a edému plic často vede k respiračnímu selhání. Jako oligurii hodnotíme pokles tvorby moči u kojenců a novorozenců pod 1 ml/kg/hod, jako anurii pak pokles tvorby moči u kojenců a novorozenců pod 0,5 ml/kg/hod. U starších dětí a dospělých je oligurie při diuréze nižší než 400 ml/24 hod, anurie pak pokud je diuréza nižší než 100 ml/24 hod. Je nutné sledovat pokles diurézy v čase a přijmout adekvátní terapeutické kroky.

5.7 Patofyziologie AKI

Prerenální AKI vzniká na podkladě snížené renální perfuze, nejčastěji v důsledku hypovolemie nebo sníženého srdečního výdeje. Renální AKI ukazuje na strukturální poškození renálního parenchymu a jeho nejčastější příčinou je déletrvající hypoperfuze, sepsa, nefrotoxiny nebo také závažné primární onemocnění ledvin. Postrenální AKI vzniká na podkladě kongenitální či získané obstrukce močového traktu.

Nejčastější příčinou AKI je ischemie, která vzniká v důsledku poruchy hemodynamiky ledvin z důvodu uvolnění a nepoměru mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními látkami. Dochází k poklesu GFR na podkladě konstriktce aferentní i eferentní arterioly. Mezi vazokonstrikční látky patří především renin, adenosin a endotelin. Mezi vazodilatační pak oxid dusnatý a prostaglandiny. Při hypoxii

jsou postiženy všechny oddíly nefronu. Nejcitlivější na poškození při hypoxii je oblast proximálního tubulu tzv. segment S3 a dřevňové vzestupné raménko Henleyho kličky (segment mTAL) s vysokou spotřebou kyslíku. Tato oblast pracuje za fyziologických podmínek na hranici hypoxie. V časně fázi ischemie dochází k edému mitochondrií, a tudíž k poruše dodávky energie. Dochází k časným změnám buněk kartáčového lemu proximálního tubulu, k jejich odloučení a k obturaci Henleyho kličky buněčným detritem. Tím dochází ke zvýšení intratubulárního tlaku a zpětnému toku tubulární tekutiny. Tento stav je provázen energetickou deplecí a významným poklesem adenosintrifosfátu (ATP) až o 90 % během 10 minut. Při reperfuzi dochází během několika minut k normalizaci ATP. Při ischemii nebo při toxickém inzultu dochází k uvolnění kyslíkových radikálů, energetické depleci a na konci těchto procesů u AKI může být nekróza anebo apoptóza (geneticky programovaná smrt buňky). Popsaným mechanismem, tedy ischemií, dochází k 90 % všech AKI. Zbýlých 10 % vzniká přímým působením toxinů na cílovou tkáň ledvin, aktivací neutrofilů a adhezivních molekul, aktivací zánětlivých mediátorů (cytokinů) při závažných systémových změnách (sepsy, trauma) a poškozením tkáně kyslíkovými radikály během reperfuze. Oba mechanismy se mohou kombinovat.

5.8 Terapie AKI

V současné době neexistuje medikamentózní kauzální terapie AKI. Základem pro terapii AKI je prevence a snížení působení rizikových faktorů, včasná diagnostika a adekvátní symptomatická terapie. Sekundární inzult může zapříčinit podávání jednoho či více nefrotoxických léků v kombinaci. Léčba u postrenální formy AKI spočívá ve spolupráci řešení obstrukce s urologem. U prerenální formy AKI doplňujeme objem bolusově pomocí infuze krystaloidů v dávce 10 až 20 ml/kg. Lze podat 0,9% roztok NaCl, který však přináší ve větším objemu riziko hypernatremie a hyperchloremie s potenciací metabolické acidózy. Při hypernatremii a/nebo hyperchloremii je vhodné podat tzv. balancované roztoky s nižším obsahem natria a chloridů. Další alternativou při objemové resuscitaci je 5% albumin zejména, pokud je nižší jeho sérová hladina. Při oligurii podáváme diuretika p. o. nebo i. v. (maximální dávka 10 mg/kg/den). Podávání diuretik by však nemělo oddalovat zahájení eliminačních metod, jak tomu často bývá v praxi (!). Samotné zvládnutí oligurie (například diuretiky) nezlepšuje celkový výsledek (!). Oligurie je klinickým projevem, nikoliv diagnózou. Zásadní je stanovit a léčit příčinu, ne oligurii. Diuretika jsou indikována pouze pro prevenci nebo terapii hyperhydratace, eventuálně k léčbě hyperkalemie, nikoliv k léčbě

samotné oligurie. Jako diagnostický test smysluplnosti další aplikace diuretik by mohla sloužit bolusová aplikace furosemidu (FZT), kdy pokud není dosaženo adekvátní diurézy v čase, pak další podávání tekutin a diuretik ihned zastavíme a je indikováno časné zahájení RRT s adekvátní ultrafiltrací. Při AKI je nutné sledování hodinové diurézy nejlépe pomocí močového katetru. Bilance tekutin je u AKI zásadní, nutno kalkulovat s insenzibilní perspirací (12 až 15 ml/kg/24 hod), která se při vzestupu teploty o 1 °C nad 37 °C zvyšuje asi o 10 %. Do portfolia nezbytných opatření patří objektivní vážení hmotnosti na stejné váze (ideální tzv. vážní lůžko) – nutno vždy vážit za stejných podmínek. Objektivnějšímu hodnocení tekutinového managementu může pomoci opakované ultrazvukové vyšetření dolní duté žíly, veny jugularis interna a echokardiografie pravostranných srdečních oddílů. Při hypertenzi u AKI vždy primárně myslíme na hypervolemii zejména u oligoanurických forem AKI a aplikace diuretik by neměla oddalovat časné zahájení RRT. Alkalizaci provádíme jen výjimečně při výrazné acidóze ($\text{pH} < 7,1$ a/nebo $\text{HCO}_3 < 10$ mmol/l). Hyperkalemie je život ohrožující komplikací. Hodnoty sérového kalia nad 7,0 mmol/l mohou vést k dysrytmiím až k asystolii. Tato hladina je indikací k eliminační léčbě (hemodialýza, peritoneální dialýza). Hyperkalemii můžeme ovlivnit konzervativně pomocí léků – tabulka 5.5. Toxický vliv kalia na myokard nej-

Tab. 5.5 – Konzervativní terapie hyperkalemie
(Zaoral, T. Akutní selhání a poškození ledvin u dětí, 2016) (41)

Léky	Dávkování	Nástup a délka účinku
Calcium gluconicum 10%	0,5–1,0 ml/kg i. v.	Ihned, možno opakovat, trvání 60 minut
Krátce působící inzulin	0,1 IU/kg naředit 2 IU do 50 ml 20% G	Efekt během 15 minut
Beta-2-mimetika	Salbutamol inhal. opak., terbutalin i. m., i. v.	Efekt během 15 minut, trvání 4–6 hod
Natrium hydrogencarbonicum (bikarbonát sodný 4,2%)	1–2 mmol/kg i. v. při $\text{pH} < 7,2$	Asi 90 minut možno opakovat
Furosemid	5–10 mg/kg/24 hod	Efekt patrný do 2–3 hod po aplikaci Cave! Zpožďuje indikaci eliminace
Iontoměniče (např. Ca-resonium)	Podávat jen jako prevenci 1 g/kg hmotnosti	Efekt po mnoha hodinách

rychleji snižuje i. v. aplikace kalcia. Je vhodná také úprava hyponatremie a acidózy (hyponatremie i acidóza zvyšují toxický efekt kalía na myokard). Podání glukózy s inzulinem vede také časně ke vstupu draslíku do buněk. Podáním bikarbonátu upravujeme acidózu, ale současně snižujeme hladinu plasmatického draslíku tím, že zvyšujeme a urychlujeme jeho vstup do buněk. Nutná je přísná monitorace glykemie. Hyperkalemie konzervativně nezvládnutelná je stav, kdy je akutní dialýza metodou volby z vitální indikace.

5.8.1 Eliminační metody

Na vrcholu pyramidy opatření o děti s AKI je i včasná indikace eliminačních metod, které umožní vytvoření prostoru pro adekvátní nutrici a ostatní terapii při oligurickém AKI.

Ledvinné funkce lze nahrazovat pomocí intermitentních nebo kontinuálních eliminačních metod. K náhradě funkce ledvin lze použít peritoneální dialýzu, hemodialýzu nebo hemofiltraci. Zejména u novorozenců či kojenců je vhodná peritoneální dialýza (PD), která patří ke kontinuálním eliminačním metodám. Jejich výhodou je, že není nutné zavádět centrální venózní katetr (CVK). PD však vyžaduje zavedení peritoneálního katetru (nejlépe chirurgem s tunelizací) do dutiny břišní a lze ji provádět buď manuálně, nebo pomocí přístroje (cycler). Nevýhodou PD je nefyziologická náplň dutiny břišní tekutinou, vysoké postavení bránice a zejména omezená a nepredikabilní možnost ultrafiltrace. V poslední době je stále větší odklon od peritoneální dialýzy u AKI s ohledem na její horší řiditelnost ultrafiltrace a komplikace (vznik intrabdominální hypertenze, zvýšená poloha bránice a tím zhoršení ventilace). Souvisí to také se stále se zlepšujícími technickými možnostmi a vývojem nových přístrojů, které umožňují provedení intermitentní dialýzy eventuálně kontinuálních eliminačních metod i u novorozenců.

Metodou volby při AKI u dětí je akutní intermitentní hemodialýza (IHD). Mezi kontinuální metody patří kontinuální dialýza (CVVHD), kontinuální hemofiltrace (CVVH) nebo jejich kombinace – tzv. kontinuální hemodiafiltrace (CVVHDF). Pro kontinuální metody a také pro IHD je důležité zavedení CVK. V minulosti bylo zavádění CVK zejména u kojenců a novorozenců doprovázeno větším rizikem komplikací (pneumothorax, hemothorax). V současnosti lze s pomocí ultrazvukové navigace zajistit CVK podstatně rychleji a minimalizovat riziko komplikací. Volba eliminační metody závisí na diagnóze, věku a také na zkušenostech pracoviště. V současnosti jsou intermitentní i kontinuální eliminační metody bezpečně proveditelné prakticky již od novorozeneckého věku a ve

velké míře nahrazují PD (eliminační systém CARPEDIEM – cardio-renal pediatric dialysis emergency machine; NIDUS – Newcastle infant dialysis and ultrafiltration system). V případech rychle progredujících glomerulonefritid (RPGN) je indikována i plasmaferéza.

Indikace k zahájení eliminačních metod se zásadně proti minulosti nezměnily a jsou prakticky shodné při srovnání s doporučením v minulosti.

Absolutní indikace k zahájení náhrady funkce ledvin u dětí s AKI:

- hyperkalemie konzervativně nezvládnutelná (riziko arytmií),
- hyperhydratace (přírůstek hmotnosti nad 10 %)*,
- těžká metabolická acidóza konzervativně neřešitelná,
- intoxikace dialyzovatelným toxinem,
- hyperamonemie u vrozených metabolických vad,
- hyperkalcemie > 4,5 mmol/l, hypernatremie nad 180 mmol/l,
- závažná hypotermie.

** Příklad výpočtu: příjem a výdej tekutin v ml, hmotnost v kg*

výpočet: příjem tekutin – výdej tekutin/hmotnost při přijetí × 100 (%)

příjem tekutin – výdej tekutin/hmotnost 1.,2....6. den po přijetí × 100 (%)

Dítě při přijetí hmotnost 10 kg, příjem tekutin 1 200 ml, výdej tekutin 900 ml

výpočet: 1 200 až 900/10 × 100 = 3 000

Dítě 2 dny po přijetí hmotnost 13 kg, příjem tekutin 1 200 ml, výdej tekutin 900 ml

výpočet: 1 200 až 900/13 × 100 = 2 307

Při srovnání v den přijetí a 2 dny po přijetí je rozdíl 693, tedy 23,3 %.

Relativní indikace k zahájení náhrady funkce ledvin:

- hyperazotemie (urea > 35 mmol/l, kreatinin > 700 μmol/l),
- hyperurikemie.

Hyperkalemie konzervativně nezvládnutelná je stav, kdy je dialýza metodou volby z vitální indikace. Stále častější indikací k zahájení eliminačních metod je hyperhydratace, jejíž výpočet je uveden výše (*). Při významné hyperhydrataci zejména u dětí po chemoterapii, v septickém stavu nebo když je AKI součástí multiorgánové dysfunkce, se nemusí hypertenze manifestovat a také nemusí být vždy patrné otoky, tekutina je lokalizována v intersticiu. Často pak vidíme na ultrazvuku obraz ascitu, fluidothoraxu eventuálně i větší perikardiální výpotek, tedy

obraz polyserozitidy eventuálně kondenzace plicní tkáně v podobě tzv. B-linií. Je nezbytné i několikrát denně stanovovat hmotnost nemocného, vést přísnou bilanci tekutin a opakovaně hodnotit dynamiku změn hyperhydratace v % (vzorec viz výše) od přijetí až do eventuální aplikace diuretik nebo do zahájení eliminace. Volba eliminační metody závisí na diagnóze, věku a také na zkušenostech pracoviště. V současnosti jsou intermitentní i kontinuální eliminační metody bezpečně proveditelné prakticky již od novorozeneckého věku.

5.9 Prognóza

Je závislá na věku, vyvolávající příčině AKI a také na tom, zda se jedná o izolované AKI anebo zda je součástí multiorgánové dysfunkce. Významným faktorem ovlivňujícím mortalitu je tzv. stupeň hyperhydratace v době zahájení eliminace. Nejvyšší mortalita je u nedonošených dětí a u novorozenců. Mortalita novorozenců je udávána ve velmi širokém rozptylu mezi 10 až 61 %. Mortalita u kojenců a starších dětí je 25 až 40 % na jednotkách intenzivní péče. U dětí, které vyžadují náhradu funkce ledvin eliminačními metodami, přesahuje mortalita 50 %. Vyšší mortalita je rovněž u dětí s oligurickým AKI. Po prodělaném AKI je nutná dlouhodobá dispenzarizace s pravidelným hodnocením TK, SCr a vyšetřením moči s ohledem na vyšší riziko vzniku chronické renální insuficience i v odstupu několika let po prodělaném AKI.

5.10 Závěr

AKI v současnosti vzniká v rozvinutých zemích častěji jako sekundární postižení při terapii jiné primární diagnózy (chemoterapie u malignit, ECMO u vrozených srdečních vad) nebo jako součást multiorgánové dysfunkce. Vzácně vzniká na podkladě primárního poškození ledvinového parenchymu. Nejednotnost při diagnostice AKI v minulosti, pozdní detekce AKI při diskrétní redukci GFR, vysoká morbidita a mortalita vedla ke vzniku nových diagnostických kritérií pro hodnocení AKI jak u dospělých, tak i u dětí. Jejich podstatou je kombinace dynamiky změn SCr a poklesu diurézy v časovém okně. Pro hodnocení AKI u dětí je aktuálně nejpoužívanějším kritériem KDIGO. Nicméně všechna nová kritéria jsou pozdní a naděje se upírají na hledání biomarkerů, které by mohly vést ke včasné diagnóze tzv. subklinické formy AKI a tím i k dřívější intervenci. Aktuální otázkou i s ohledem na současné technické možnosti eliminačních technik zůstává hodnocení a včasný přístup AKI u novorozenců s ohledem na nižší GFR, vyšší diurézu a obtížnější interpretaci a širší rozptyl fyziologických hladin sérového kreatininu s ohledem na délku gestace.

Literatura

1. HOSTE, E. A., CLERMONT, G., KERSTEN, A. et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care*. 2006; 10(3): R73. ISSN 1364-8535. DOI: 10.1186/cc4915.
2. CHERTOW, G. M., BURDICK, E., HONOUR, M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005, Nov.;16(11): 3365-3370. ISSN 1533-3450. DOI: 10.1681/ASN.2004090740.
3. LAMIERE, N., Van BIESEN, W., VANHOLDER, R. Epidemiology of acute kidney injury in children worldwide, including developing countries. *Pediatric Nephrology*. 2017, Aug.; 32(8): 1301-1314. ISSN 1432-198X. DOI: 10.1007/s00467-016-3433-2.
4. WILLIAMS, D. M., SREEDHAR, S. S., MICKELL, J. J., CHAN, J. C. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2002, Sep.;156(9): 893-900. ISSN 1072-4710. DOI: 10.1001/archpedi.156.9.893.
5. MCGREGOR, T. L., JONES, D. P., WANG, L. et al. Acute kidney injury incidence in noncritically ill hospitalized children, adolescents, and young adults: a retrospective observational study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016, Mar.; 67(3): 384-390. ISSN 0272-6386. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.07.019.
6. De BROE, M. E., PORTER, G. A., BENNET, W. M., VERPOOTEN, G. A. *Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*. 2end. Dordrecht: Kluwer Academic, 2003. ISBN 1-4020-1277-2, pp. 2159-2173.
7. BASU, R. K., DEVARAJAN, P., WONG, H., WHEELER, D. S. An update and review of acute kidney injury in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2011, May; 12(3): 339-347. ISSN 1947-3893. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181fe2e0b.
8. AKCAN-ARIKAN, A., ZAPPITELLI, M., LOFTIS, L. L. et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney International*. 2007, May; 71(10): 1028-1035. ISSN 0085-2538. DOI: 10.1038/sj.ki.5002231.
9. MEHTA, R. L., KELLUM, J. A., SHAH, S. V. et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*. 2007; 11(2): R31. ISSN 1364-8535. DOI: 10.1186/cc5713.
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. (2011). 2012, March.; 2(1): 6. ISSN: 2157-1716.
11. JETTON, J. G., ASKENAZI, D. J. Update on acute kidney injury in the neonate. *Current Opinion on Pediatrics*. 2012, Apr; 24(2): 191-196. ISSN 1531-698X. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834f62d5.
12. CHAWLA, L. S., BELLOMO, R., BIHORAC, A. et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI)

- 16 workgroup. *Nature Reviews Nephrology*. 2017, Apr.; 13(4): 241-257. ISSN 1759-5061. DOI: 10.1038/nrneph.2017.2.
13. KADDOURAH, A., BASU, R. K., GODSTEIN, S. L. et al. Oliguria and Acute Kidney Injury in Critically Ill Children: Implications for Diagnosis and Outcomes. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2019, Apr; 20(4): 332-339. ISSN 1947-3893. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001866.
14. KWIATKOWSKI, D. M., SUTHERLAND, S.M. Acute kidney injury in pediatric patients. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2017, Sep.; 31(3): 427-439. ISSN 1521-6896. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.08.007.
15. PALEVSKY, P. M., LIU, K. D., BBROPHY, P. D. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013, May; 61(5): 649-672. ISSN 0272-6386. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.349.
16. SELEWSKI, D. T., CORNELL, T. T., HEUNG. M. et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Medicine*. 2014, Oct; 40(10): 1481-1488. ISSN 1432-1238. DOI: 10.1007/s00134-014-3391-8.
17. BENISTY, K., MORGAN, C., HESSEY, E. et al. Kidney and blood pressure abnormalities 6 years after acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Pediatric Research*. 2020, Aug.; 88(2): 271-278. ISSN 1530-0447. DOI: 10.1038/s41390-019-0737-5.
18. BASU, R. K., KADDOURAH, A., TERRELL, T. et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in Critically Ill Children (AWARE): A Prospective Study to Improve Diagnostic Precision. *Journal of Clinical Trials*. 2015; 5(3): 222. ISSN 2167-0870. DOI: 10.4172/2167-0870.1000222.
19. JETTON, J. G., BOOHAKER, L. J., SETHI, S. K. et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2017, Nov.; 1(3): 184-194. ISSN 2352-4642. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X.
20. PERAZELLA, M. A., COCA, S. G. Traditional urinary biomarkers in the assessment of hospital-acquired AKI. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012, Jan.; 7(1): 167-174. ISSN 1555-905X. DOI: 10.2215/CJN.09490911.
21. ISHIZAKI, Y., ISOZAKI-FUKUDA, Y., KOJIMA, T. et al. Evaluation of diagnostic criteria of acute renal failure in premature infants. *Acta Paediatrica Japonica*. Overseas Ed Australia. 1993, Aug.; 35(4): 311-315. ISSN 0374-5600.
22. ALKANDARI, O., EDDINGTON, K. A., HYDER, A. et al. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center

- retrospective cohort study. *Critical Care*. 2011, Jun.; 10; 15(3): R146. ISSN 1364-8535. DOI: 10.1186/cc10269.
23. BASU, R. K., ZAPPITELLI, M., BRUNNER, L. et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney International*. 2014, Mar.; 85(3): 659-667. ISSN 0085-2538. DOI: 10.1038/ki.2013.349.
24. CHAWLA, L. S., DAVISON, D. L., BRASHA-MITCHELL, E. et al. Development and Standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Critical Care*. 2013, Sep. 20; 17(5): R207. ISSN 1364-8535. DOI: 10.1186/cc13015.
25. KOYNER, J. L., DAVISON, D. L., BRASHA-MITCHELL, E. et al. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015, Aug; 26(8): 2023-2031. ISSN 1533-3450. DOI: 10.1681/ASN.2014060535.
26. KAKAJIWALA, A., KIM, J. Y., HUGHES, J. Z. et al. Lack of furosemide responsiveness predicts acute kidney injury in infants after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017, Oct.; 104(4): 1388-1394. ISSN 0003-4975. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.03.015.
27. BORASINO, S., WALL, K. M., CRAWFORD, J. H. et al. Furosemide response predicts acute kidney injury after cardiac surgery in infants and neonates. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018, Apr.; 19(4): 310-317. ISSN 1947-3893. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001478.
28. NGUYEN, M. T., DEVARAJAN, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatric Nephrology*. 2008, Dec.; 23(12): 2151-2157. ISSN 1432-198X. DOI: 10.1007/s00467-007-0470-x.
29. KRAWCZESKI, C. D., VANDEVOORDE, R. G., KATHMAN, T. et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010, Sep.; 5(9): 1552-1557. ISSN 1555-905X. DOI: 10.2215/CJN.02040310.
30. LAGOS-AREVALO, P., PALIJAN, A., VERTULLO, L. et al. Cystatin C in acute kidney injury diagnosis: early biomarker or alternative to serum creatinine? *Pediatric Nephrology*. 2015, Apr.; 30(4): 665-676. ISSN 1432-198X. DOI: 10.1007/s00467-014-2987-0.
31. HAN, M., LI, Y., LIU, M. et al. Renal neutrophil gelatinase associated lipocalin expression in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in the rat. *BMC Nephrology*. 2012, Jun. 27.; 13: 25. ISSN 1471-2369. DOI: 10.1186/1471-2369-13-25.
32. HAASE, M., DEVARAJAN, P., HAASE-FIELITZ, A. et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury:

- A multicenter pooled analysis of prospective studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011, Apr.; 57(17): 1752-1761. ISSN 0735-1097. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.051.
33. AFIFY, M. F., MAHER, S. E., IBRAHIM, N. M., EL-HAMIED, W. M. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Infants and Children with Sepsis-Related Conditions with or without Acute Renal Dysfunction. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*. 2016, Aug. 8.; 10: 85-89. ISSN 1179-5565. DOI: 10.4137/CMPed.S39452.
 34. WASHBURN, K. K., ZAPPITELLI, M., ARIKAN, A. A. et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008, Feb.; 23(2): 566-572. ISSN 1460-2385. DOI: 10.1093/ndt/gfm638.
 35. LIN, X., YUAN, J., ZHAO, Y., ZHA Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Journal of Nephrology*. 2015; 28(1): 7-16. ISSN 1724-6059. DOI: 10.1007/s40620-014-0113-9.
 36. KHREBA, N. A., ABDELSALAM, M., WAHAB, A. M. et al. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) as an Early Predictor for Acute Kidney Injury in Post-Cardiopulmonary Bypass (CPB) in Open Heart Surgery Patients. *International Journal of Nephrology*. 2019, Mar. 12; 2019: 6265307. ISSN 2090-2158. DOI: 10.1155/2019/6265307.
 37. SONG, J., YU, J., PRAYOGO, G. W. et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *American Journal of Translational Research*. 2019; 11(3): 1219-1229. Published 2019 Mar 15. ISSN 1943-8141. PMID: 30972157.
 38. XIE, Y., ANKAWI, G., YANG, B. et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) • IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse outcomes in patients in the intensive care unit with acute kidney injury. *Kidney International*. 2019, Jun.; 95(6): 1486-1493. ISSN 0085-2538. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.020.
 39. FAUGHT, L. N., GREFF, M. J., RIEDER, M. J., KOREN, G. Drug-induced acute kidney injury in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015, Oct.; 80(4): 901-909. ISSN 1365-2125. DOI: 10.1111/bcp.12554.
 40. ZAORAL, T., KORDOS, P., NOWAKOVA, M. et al. Baseline Diameter of the Inferior Vena Cava Measured with Sonography in Euvolemic Children and its Relationship to Somatic Variables. *Ultraschall in der Medizin*. 2020, Aug. 21.; ISSN 1438-8782. DOI: 10.1055/a-1232-1217.
 41. ZAORAL, T. Akutní selhání a poškození ledvin u dětí. *Pediatric pro praxi*. 2016; 17(1): 32-36. ISSN 1803-5264. DOI: 10.36290/ped.2016.007
 42. RONCO, C., GARZOTTO, F., RICCI, Z. C.A.R.P.E.D.I.E.M (Cardio-Renal Pediatric Dialysis Emergency Machine): evolution of continuous renal replacement therapies in

- infants. A personal journey. *Pediatric Nephrology*. 2012, Aug.; 27(8): 1203-1211. ISSN 1432-198X. DOI: 10.1007/s00467-012-2179-8.
43. COULTHARD, M. G., CROSIER, J., GRIFFITHS, C. et al. Haemodialysing babies weighing <8 kg with the Newcastle infant dialysis and ultrafiltration system (Nidus): comparison with peritoneal and conventional haemodialysis. *Pediatric Nephrology*. 2014; 29(10): 1873-1881. ISSN 1432-198X. DOI: 10.1007/s00467-014-2923-3.
44. BELLOMO, R., RONCO, C., KELLUM, J. A. et al; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004, Aug.; 8(4): 204-212. ISSN 1364-8535. DOI: 10.1186/cc2872.
45. AKCAN-ARIKAN, A., ZAPPITELLI, M., GOLDSTEIN, S. L. et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012, May; 13(3): 253-258. ISSN 1947-3893. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822882a3.
46. ANDREOLI, S. P. Acute kidney injury in children. *Pediatric Nephrology*. 2009, Feb.; 24(2): 253-263. ISSN 1432-198X. DOI: 10.1007/s00467-008-1074-9.
47. GOLDSTEIN, S. L., DEVARAJAN, P. Acute kidney Injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatric Nephrology*. 2011, Apr.; 26(4): 509-522. ISSN 1432-198X. DOI: 10.1007/s00467-010-1653-4.

Vytvořeno a vytištěno v rámci projektu
Dětské nástavbové obory specializačního vzdělávání
Registrační číslo projektu: CZ.03.2.63/0.0/0.0/20_114/0011907



Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost