

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**



**DYSFUNKCE GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU  
U KRITICKY NEMOCNÝCH  
GASTROINTESTINAL TRACT DYSFUNCTION IN CRITICAL  
ILL PATIENTS**

**MUDr. Karel Balihar  
Dizertační práce**

Plzeň 2015

## **ABSTRAKT**

Syndrom multiorgánové dysfunkce je dominantním mechanismem morbidity a mortality na jednotkách intenzivní péče. Gastrointestinální dysfunkce vzniká obvykle na podkladě vlastního kritického stavu a hraje klíčovou roli v rozvoji a progresi multiorgánové dysfunkce. Nicméně i primární narušení gastrointestinálních funkcí onemocněním gastrointestinálního traktu může vést ke kritickému stavu. I přes intenzivní experimentální a klinický výzkum již po řadu desítek let stále chybí kvalitní nástroje pro hodnocení tíže a monitoraci gastrointestinální dysfunkce. Terapie tohoto komplexního patologického děje zůstává nadále široce podpůrná. Cílem této práce bylo ozřejmit rizika těžkého průběhu nejčastější a nejzávažnější nozokomiální infekce trávicího traktu, zhodnotit bezpečnost zavedení a efektivitu duální enterální sondy ve výživě kriticky nemocných a získat nástroje k hodnocení gastrointestinální dysfunkce. Závěrem je prezentován probíhající projekt zaměřený na ezofageální dysfunkci u ventilovaných kriticky nemocných.

**Klíčová slova:** kriticky nemocný - syndrom multiorgánové dysfunkce - gastrointestinální dysfunkce - infekce *Clostridium difficile* - duální enterální sonda - high resolution manometrie

## **ABSTRACT**

Multiorgan dysfunction syndrome is the major driving pathophysiological mechanism of morbidity and mortality in critically ill patients. Gastrointestinal dysfunction usually develops as a result of critical illness and it is believed to play a key role in the development and progression of multiple organ dysfunction. Moreover, any primary disorder of the gastrointestinal tract, if severe enough, can lead to a critical state and secondary multiorgan dysfunction. Despite intensive experimental and clinical research, reliable tools for monitoring and evaluation of the severity of gastrointestinal dysfunction remain unknown. In the same line, therapy of this complex pathology remains largely supportive. The aim of this thesis was first to explain the severity of the most common and most serious nosocomial infection of the digestive tract, second to elucidate the safety and effectiveness of the endoscopic dual enteral probe insertion in ventilated critically ill patients, and, third to evaluate new diagnostic tools of the gastrointestinal dysfunction. Finally, we present an ongoing project aimed at investigating esophageal dysfunction in mechanically ventilated critically ill patients.

**Key words:** critically ill - multiorgan dysfunction syndrome - gastrointestinal dysfunction - *Clostridium difficile* infection - dual enteral probe - high resolution manometry

Prohlašuji, že tuto dizertační práci jsem vypracoval samostatně. Veškerou literaturu a ostatní prameny, z nichž jsem při přípravě čerpal, řádně cituji a dále uvádím v seznamu literatury.

Současne souhlasím se zapůjčováním této práce.

Karel Balihar

Datum:

Podpis: Karel Balihar .....

## Přehled použitých zkratk

ACS	abdominal compartment syndrome; syndrom břišního kompartmentu
AGI	acute gastrointestinal injury; akutní gastrointestinální poškození
APACHE II	Acute physiologic and chronic health evaluation score
CD	<i>Clostridium difficile</i>
CDI	infekce <i>Clostridium difficile</i>
DČTT	dolní část trávicího traktu
DES	dvojcestná enterální sonda
FN	Fakultní nemocnice
GER	gastroezofageální reflux
GI	gastrointestinální
GIF	gastrointestinal failure, gastrointestinální dysfunkce - selhání
GIT	gastrointestinální trakt
HČTT	horní část trávicího traktu
HRM	high resolution manometrie, manometrie s vysokým rozlišením
IAH	intraabdominální hypertenze
IAP	intraabdominal pressure; intraabdominální tlak
JIP	jednotka intenzivní péče
MODS	multiple organ dysfunction syndrome; syndrom multiorgánové dysfunkce
NCDI	nozokomiální infekce <i>Clostridium difficile</i>
ROC	receiver operating characteristic
SIRS	systemic inflammatory response syndrom, syndrom systémové zánětlivé odpovědi
SOFA skóre	Sepsis-related Organ Failure Assessment skóre
TCDI	Těžká infekce <i>Clostridium difficile</i>
PEEP	Positive end expiratory pressure; pozitivní tlak na konci výdechu

## OBSAH

1	ÚVOD.....	7
2	PŮVODNÍ PRÁCE .....	10
2.1	Originální práce .....	10
2.2	Přehledové články .....	10
2.3	Práce navazující na danou problematiku.....	11
2.3.1	Originální práce .....	11
2.3.2	Kapitoly v knize .....	12
3	SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY .....	12
3.1	Funkce GIT .....	12
3.2	Význam AGI u kriticky nemocných .....	12
3.3	Patofyziologie gastrointestinální dysfunkce u kriticky nemocných .....	12
3.4	Klinické projevy .....	13
3.5	Možnosti diagnostiky a monitorace .....	14
3.6	Terapie gastrointestinální dysfunkce .....	16
4	CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE .....	18
5	ETICKÉ A LEGÁLNÍ ASPEKTY STUDÍÍ .....	18
6	STUDIE I .....	19
6.1	Design studie a soubor nemocných .....	19
6.2	Statistická analýza .....	20
6.3	Výsledky a diskuze .....	20
7	STUDIE II .....	22
7.1	Design studie a soubor nemocných .....	22
7.2	Výsledky .....	22
7.3	Diskuze .....	23
8	STUDIE III .....	24
8.1	Design studie a soubor nemocných .....	24
8.2	Podíl autora na studii .....	24
8.3	Výsledky .....	24
8.4	Diskuze .....	25
9	PROBÍHAJÍCÍ STUDIE .....	26
9.1	Východiska studie .....	26
9.2	Hypotézy .....	26
9.3	High resolution manometrie - technické aspekty .....	27
9.4	Popis a protokol studie .....	27
9.5	Předběžné výsledky .....	31
9.6	Diskuze .....	33
10	ZÁVĚRY .....	34
11	PODPORA .....	35

12	PODĚKOVÁNÍ .....	35
13	LITERATURA .....	36
14	PŘÍLOHY .....	41

„Řekni mi a já zapomenu. Ukaž mi a já si zapamatuji. Nech mne to dělat, a já pochopím.“  
Čínské přísloví

## 1 ÚVOD

Kritický stav lze definovat jako velmi heterogenní skupinu nemocí a stavů, pro které je charakteristické riziko nebo rozvoj orgánové dysfunkce, dlouhodobá morbidita a vysoká mortalita. Prevalence kritických stavů ve vyspělých zemích činí zhruba 2% populace ročně a náklady spojené s léčbou zahrnují přibližně 1% hrubého domácího produktu [Cowan et al. 2001; Kersten et al. 2003]. Všechny kritické stavy v rozvinuté formě přechází do syndromu multiorgánové dysfunkce (MODS), který je definován jako přítomnost víceorgánové dysfunkce u akutně nemocného pacienta, kdy homeostázy nelze dosáhnout bez intervence [Bone et al. 2009]. Mortalita MODS exponenciálně narůstá s množstvím orgánových dysfunkcí. Již od konce minulého tisíciletí je gastrointestinální trakt (GIT) považován za klíčový v rozvoji a progresi kritického stavu do MODS a bývá nazýván jeho „motorem“ [Moore et al. 1999]. Kritický stav narušuje integritu GIT zvýšením slizniční apoptózy a permeability, snižuje slizniční proliferaci, soudržnost hlenu a ischemicko-reperfúzní poškození vede k uvolnění velkého množství cytokinů, toxinů a radikálů, které pak krevní a lymfatickou cestou indukují vzdálené orgánové poškození. V neposlední řadě dochází ke kvantitativní a kvalitativní alteraci střevního mikrobiomu, který z harmonického, symbiotického vztahu k střevní sliznici a imunitě přechází do vztahu toxicky - virulentního. Celá patofyziologie těchto dějů je velmi komplexní a pouze částečně prozkoumána a stále se objevují nové interakce mezi gastrointestinální (GI) dysfunkcí a průběhem MODS [Mittal et al. 2014].

Disertační práce je členěna na tři základní celky. První prezentuje originální práce autora [I, II, III], v druhém jsou obsaženy přehledové práce autora v daném tématu [IV, V, VI], ve třetím je přiblížen probíhající projekt, který vznikl v návaznosti na předchozí činnosti.

Tématem první prezentované práce je onemocnění infekcí *Clostridium difficile* (CDI). CDI je infekce nozokomiálního charakteru, komplikující nezřídka průběh hospitalizace pacientů na standardních odděleních a v rámci intenzivní péče. Dominantním mechanismem vzniku CDI je snížená diverzita střevní mikroflóry nejčastěji způsobená léčbou širokospektrými antibiotiky. Následně dochází k bakteriálnímu přerůstání toxigenních kmenů *Clostridia difficile* (CD), jejichž toxiny poškozují sliznici tlustého střeva se vznikem pseudomembranózní kolitidy, narušením střevní bariéry s významným rizikem sepse, peritonitidy a MODS. Fulminantní forma CDI (FCDI) se rozvine ve 4-16% ze všech CDI a je definována jako přechod CDI do sepse s alespoň jednou orgánovou dysfunkcí [Sailhamer et al. 2009; Debast et al. 2013]. FCDI má mortalitu 6-30% v závislosti na studované populaci a prakticky vždy

vyžaduje intenzivní a popřípadě i chirurgickou péči [Dubberke et al. 2010]. V prezentované práci nás zajímala epidemiologická situace v rámci velkého centra terciární péče, rizikové faktory fulminantního průběhu a vztah CDI ke konzumaci antibiotik v rámci pracovišť, kde se CDI vyskytovala nejvíce [I].

Léčba akutního gastrointestinálního poškození (acute gastrointestinal injury, AGI) i MODS zůstává i přes intenzivní výzkum nadále široce podpůrná. V horní části trávicího traktu (HČTT) je častou komplikací porucha hybnosti žaludku, která komplikuje průběh hospitalizace až u 45% ventilovaných kriticky nemocných [Ritz et al. 2001]. Ve svém důsledku může významně alterovat efektivní dodávku nutrientů při enterální výživě cestou nasogastrické sondy. Podání prokinetik často nenavodí zlepšení tolerance výživy a je limitováno četnými nežádoucími účinky [Chapman et al. 2007]. Aplikace dvojcestné enterální sondy (DES) je alternativním řešením, které umožňuje současné podávání výživy do jejunu jedním lumen a dekompresi žaludku přes druhé lumen. K zavedení DES však potřebujeme asistenci endoskopickou či rentgenologickou, neboť zavedení „na slepo“ u lůžka má úspěšnost v dosažení správné pozice a funkce sondy menší než 50% [Foote et al. 2004]. Prezentovaná studie v retrospektivní analýze charakterizuje technické aspekty endoskopického zavedení DES a dokumentuje schopnost zajistit dodávku enterální výživy i v podmínkách obleněné motility žaludku v kritickém stavu [II].

AGI klinicky zahrnuje velké množství symptomů od zvracení, regurgitace a velkých reziduálních objemů žaludku, přes poruchy motility a integrity střeva na všech úrovních, změny mikrobiomu, krvácení do GIT až po syndrom abdominální hypertenze [Reintam et al. 2012]. GIT na rozdíl od jiných orgánových systémů nemá univerzální biomarker, což významně komplikuje monitoraci GIT funkcí v průběhu kritického stavu. Mezi původními pracemi prezentovanými v této disertační práci je velká multicentrická studie, na níž se autor podílel a která si kladla za cíl vytvořit a validovat skóre gastrointestinální dysfunkce - selhání (gastrointestinal failure score, GIF skóre), které by bylo použitelné v praxi k predikci mortality kriticky nemocných [III].

V druhé části disertace jsou prezentovány dva rozsáhlé původní souhrnné články, které shrnují detailně současný stav dané problematiky zvláště pro horní a dolní část trávicího traktu [V, VI]. Třetí uváděná přehledová práce dokumentuje zvládnutí techniky a evaluace vyšetření jícnovou high resolution manometrií (HRM) [VII]. Tomuto tématu je také věnována kapitola v knize [XII]. Jícnová HRM je relativně nová vyšetřovací metoda hybnosti jícnu, technologicky vyspělejší a přesnější než konvenční jícnová manometrie. Jde o systém, který je schopen v reálném čase měřit tlaky v jícnu pomocí speciálního katetru se stovkami tlakových čidel, který disponuje softwarovým zpracováním získaných dat do indexů a dalších ukazatelů funkcí jednotlivých jícnových oddílů. HRM posunula úroveň poznání na poli funkčních



poruch jícnu a vedla ke změně náhledu a praxe u některých primárních poruch motility jícnu a postupně se stává novým standardem [Bredenoord et al. 2012]. Její použití u kriticky nemocných dosud nebylo publikováno (4-2015).

Závěrem je přiblížena probíhající studie cílená na ezofageální dysfunkci u kriticky nemocných [IV]. Jde o prospektivní monocentrickou srovnávací studii s farmakologickou intervencí využívající technologii jícnové HRM za současného měření jícnové impedance speciálním katetrem. Tato technologie dle znalostí autora dosud v České Republice není využívána na žádném jiném pracovišti a v literatuře také není zmínka o využití této nové technologie u kriticky nemocných (4-2015). Katetr je schopen detekovat jak veškeré poruchy hybnosti jícnu ve všech oddílech, tak i gastroezofageální refluxy. Cílem studie je za charakterizovat jícnovou dysfunkci u kriticky nemocného a srovnat ji s fyziologickým stavem (kontrolní skupina), a za druhé zhodnotit, zda nejužívanější klinický marker dysfunkce horní části trávicího traktu u kriticky nemocných tj. reziduální odpady z nazogastrické sondy v průběhu enterální výživy korelují s tíží jícnové dysfunkce. Konečně je cílem ověřit, zda podání jediného, v našich podmínkách dostupného, intravenózního prokinetika je účinné v pozitivním ovlivnění ezofageální dysfunkce u kriticky nemocného.

## 2 PŮVODNÍ PRÁCE

Tato disertační práce vychází z komentovaného souboru původních klinických prací a přehledových článků, jejichž seznam je uveden níže.

### 2.1 Originální práce

I BALIHAR, Karel; KOZÁK, Filip; KOŽELUHOVÁ, Jana; HEJDA, Václav; FREMUNDOVÁ, Lucie; KRČMA, Michal; GEIGEROVÁ, Lenka; BERGEROVÁ, Tamara; MATĚJOVIČ, Martin. Clostridium difficile infection in hospitalized patients at a Czech tertiary center: analysis of epidemiology, clinical features, and risk factors of fulminant course. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014. 26(8). s. 880-7. **IF 1,915**

II BALIHAR, Karel; NOVÁK, Ivan; KROUŽECKÝ, Aleš; RADĚJ, Jaroslav; SÝKORA, Roman; CHVOJKA, Jiří; KOŽELUHOVÁ, Jana; BALIHAROVÁ, Jana; CHYTRA, Ivan; MATĚJOVIČ, Martin. Feedings of critical care patients by endoscopic three-luminal tube - a retrospective analysis. *Cas Lek Cesk*. 2008. 147(10). s. 516-20.

III REINTAM, Blaser; POEZE, Martinj; MALBRAIN, Manu; BJÖRCK, Martin; OUDEMANS-VAN STRAATEN Heleen; STARKOPF, Joel. Gastro-Intestinal Failure Trial Group. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med*. 2013. 39(5). s. 899-909. **IF 5,258**

### IV PROBÍHAJÍCÍ PROJEKT

BALIHAR, Karel; KOŽELUHOVÁ, Jana; FREMUNDOVÁ, Lucie; HEJDA, Václav; LEDVINOVÁ, Lenka; MATĚJOVIČ, Martin. Ezofageální dysfunkce u ventilovaných kriticky nemocných - manometricko-impedanční intervenční studie.

### 2.2 Přehledové články

V BALIHAR, Karel; KOŽELUHOVÁ, Jana; FREMUNDOVÁ, Lucie; MATĚJOVIČ, Martin. Dysfunkce horní části trávicího traktu u kriticky nemocných: současný pohled a perspektiva. *Gastroent Hepatol*. 2013. 67(1). s. 39–44.

VI BALIHAR, Karel; KOŽELUHOVÁ, Jana; FREMUNDOVÁ, Lucie; MATĚJOVIČ, Martin. Gastrointestinální dysfunkce dolní části trávicího traktu u kriticky nemocných: současný pohled. *Gastroent Hepatol*. 2015. - recenzní řízení

VII FREMUNDOVÁ, Lucie; BALIHAR, Karel; KOŽELUHOVÁ, Jana. Manometrie jícnu. *Gastroent Hepatol*. 2013. 67(4). s. 250-260.

## 2.3 Práce navazující na danou problematiku

### 2.3.1 Originální práce

VIII BALIHAR, Karel; KOŽELUHOVÁ, Jana; HEJDA, Václav; KRČMA, Michal; LYSÁK, Daniel; GORČÍKOVÁ, Jitka; HES, Ondřej; MATĚJOVIČ, Martin. Diagnosing celiac disease in patients with a history of lymphoma: factors that matter. *Wien Klin Wochenschr.* 2013. 125. s. 696-703. **IF 0,813**

IX KOŽELUHOVÁ, Jana; BALIHAR, Karel; JANSKÁ, Eva; FREMUNDOVÁ, Lucie; MATĚJOVIČ, Martin. High-resolution anorectal manometry - update in the diagnosis of anorectal disorders. *Gastroent Hepatol.* 2014. 68(4). s. 330-339.

### 2.3.2 Kapitoly v knize

X ČERNÝ, Vladimír; MATĚJOVIČ, Martin; DOSTÁL, Pavel; et al. Vybrané doporučené postupy v intenzivní medicíně. ISBN 978-80-7345-183-7. *Edice Intenzivní medicína, Maxdorf Jessenius.* 2009.

BALIHAR, Karel; MATĚJOVIČ, Martin. Kapitola 4.1 Profylaxe stresových vředů s. 78-79.

BALIHAR, Karel; MATĚJOVIČ, Martin. Kapitola 4.2 Akutní krvácení do GIT s. 80-85.

XI ŠEVČÍK, Pavel; MATĚJOVIČ, Martin; ČERNÝ, Vladimír; CVACHOVEC, Karel; CHYTRA, Ivan et al. Intenzivní medicína. ISBN 978-80-7492-066-0. *Galén.* 2014.

BALIHAR, Karel; MATĚJOVIČ, Martin. Kapitola 9.1. Profylaxe stresových vředů. s. 521-524.

BALIHAR, Karel; MATĚJOVIČ, Martin. Kapitola 9.1. Akutní krvácení do GIT. s. 525-536.

XII ZELENÍK, Karol; ČÁP, Petr; CHLUMSKÝ, Jan; VÍTEK, Petr et al. Mimojícnové projevy refluxní choroby, ISBN 978-80-7311-138-0. *Edice Medicína hlavy a krku, nakladatelství TOBIÁŠ.* 2013.

FREMUNDOVÁ, Lucie; BALIHAR, Karel. Kapitola 7.2 Manometrie jícnu s. 87-89.

### **3 SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY**

Aktuální stav problematiky byl autorem publikován ve dvou obsáhlých review, která jsou součástí disertační práce a zde je předložen souhrn nejpodstatnějších aspektů daného tématu [V, VI].

#### **3.1 Funkce GIT**

GIT je velmi komplexní orgán, který má velké množství funkcí těsně provázaných s ostatními orgánovými systémy. Základní funkcí je funkce digestivní a absorpční, která spočívá ve schopnosti mechanicky a chemicky rozložit stravu, tráveninu posunovat celým traktem (motilita) a vzniklé živiny absorbovat do krevního oběhu. Navazující funkcí je schopnost vylučovací. Za fyziologických okolností projde GIT až 10 litrů vody, z toho 8-9 litrů se vstřebá v tenkém střevě a asi 1,5 litru ve střevě tlustém. Další velmi důležitou funkcí je funkce bariérová a imunitní. GIT má schopnost udržovat slizniční bariéru vůči nesterilnímu prostředí v lumen, rozlišovat živiny určené k absorpci a bránit absorpci toxinů a bakterií. Tlusté střevo obsahuje 10x více bakterií než je buněk lidského těla a nitrožilní aplikace jen několika málo gramů stolice by vedla k úmrtí na septický šok. Proto má GIT velmi rozsáhlý a aktivní slizniční a podslizniční imunitní systém (mucosa associated lymphoid tissue). Zajímavou a nově objevenou funkcí GIT je interakce mezi slizniční imunitou a střevním mikrobiomem, který má 100x více genů než lidský genom a disponuje nesmírným a dosud málo poznaným metabolickým a imunomodulačním potenciálem [Gill et al. 2006]. Neopomenutelnou funkcí GIT je funkce hormonální a nervově regulační. Díky této ose, zprostředkované především sympatikem, parasympatikem a množstvím různých hormonálních působků, je zajištěna komunikace a koordinace dějů na úrovni buněčné, mezi jednotlivými oddíly GIT a se vzdálenými orgány.

#### **3.2 Význam AGI u kriticky nemocných**

V průběhu kritického stavu vyvine alespoň jeden ze symptomů AGI více než 60% pacientů [Reintam et al. 2009]. S kumulací jednotlivých symptomů roste exponenciálně mortalita kriticky nemocných a přítomnost AGI je v těsné asociaci se zvyklými skórovacími systémy v intenzivní medicíně jako je APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) nebo SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), přestože v nich gastrointestinální symptomy nejsou zahrnuty [Reintam et al. 2009, III].

#### **3.3 Patofyziologie gastrointestinální dysfunkce u kriticky nemocných**

V kritickém stavu dochází k narušení a změnám všech funkcí GIT. Mezi klíčové patogenetické mechanismy patří splachnická hypoperfúze, která je způsobena hypovolémií a případně potencovaná systémovou zánětlivou odpovědí

organismu (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) s šokovou redistribucí regionálního průtoku splanchnikem [Fennerty 2002]. Hypoperfúzi mohou podporovat umělá plicní ventilace snížením abdominálního perfúzního tlaku a rutinně užívané opiáty a katecholaminy [Jakob 2010]. Ischemie střevní sliznice nemusí být doprovázena hemodynamickou nestabilitou, a může tak unikat běžné hemodynamické a laboratorní monitoraci na JIP. Dochází k podlomení bariérové funkce sliznice GIT, která vede k slizničním stresem indukovaným erozím až vředům s rizikem krvácení hlavně v oblasti žaludku, a dále ke zvýšení permeability střevní sliznice a bakteriální translokaci do krevního řečiště. Důsledkem může být prohloubení SIRS a MODS. Ischemicko-reperfúzní poškození sliznice snižuje absorpci základních živin a stopových prvků. Stran motility GIT se oslabuje až mizí tonus dolního jícnového svěrače se zvýšeným rizikem gastroezofageálního refluxu (GER). Zpomaluje se, nebo se stává zcela neefektivní, prográdní evakuace žaludku komplikující pak gastrickou enterální výživu. Až 83% kriticky nemocných trpí neefektivní či zpomalenou peristaltikou, paralýzou a obstipací [Mostafa et al. 2003]. Dysfunkce GIT manifestovaná průjmy postihuje až 68% kriticky nemocných a většina průjmů je neinfekčního původu [Jack et al. 2010]. Medikace je nejčastějším faktorem přispívajícím ke vzniku průjmů u kriticky nemocných svými nežádoucími účinky, toxicitou a narušením střevního mikrobiomu. Z infekčních příčin hlavní a obávanou příčinou průjmů je CDI, která vzniká hlavně u pacientů se sníženou diverzitou střevního mikrobiomu. Kolonizováno je až 20% hospitalizovaných pacientů. V neposlední řadě velmi významným akcelerátorem AGI je přítomnost intraabdominální hypertenze (IAH). V experimentálních studiích vede IAH rychle k dramatickému snížení slizniční perfúze GIT, exponenciálnímu nárůstu permeability střevní stěny, endotoxémii a k erozím a nekrotickým jejunálních klků [Kirkpatrick et al. 2014].

### **3.4 Klinické projevy**

Klinické projevy dysfunkce GIT při kritickém stavu jsou velmi různorodé. V horní části trávicího traktu (HČTT) se AGI projevuje především stresem indukovanou vředovou chorobou (Stress-Induced Ulcer Syndrome, SUS) a komplexní poruchou motility vedoucí k intoleranci gastrické enterální výživy a refluxní ezofagitidě při GER s vyšším rizikem aspirace a nozokomiální pneumonie. V dolní části trávicího traktu (DČTT) se AGI projevuje sníženou absorpcí základních živin a stopových prvků, narušením střevní hybnosti, dochází k významným změnám fekálního mikrobiomu a bariérové funkce střeva se zvýšenou střevní permeabilitou a rizikem endotoxémie. V neposlední řadě je intraabdominální hypertenze dalším velmi významným faktorem rozvoje a progresu AGI. Komplexní přehled nejdůležitějších symptomů podává Tabulka 1.

**Tabulka 1 - Klinické projevy dysfunkce GIT u kriticky nemocných**

Typ dysfunkce	Klinický projev
Dysfunkce enterocytů	Porucha absorpce makro a mikronutrientů, podíl na katabolismu, ztráta svalové hmoty
Porucha motility	Gastroezofageální reflux, regurgitace Zvracení Velké žaludeční residuální objemy Intolerance gastrické enterální výživy Gastroparéza Obstipace Obleněná až neslyšná peristaltika, paralytický ileus Plnost břicha, zvýšený intraabdominální tlak, syndrom intraabdominální hypertenze Průjmy
Porucha bariérové funkce	Kolonizace žaludečního obsahu mikroby Bakteriální translokace - sepse / endotoxémie Krvácení při stresem indukované vředové chorobě Vzácně nekróza střevní stěny - perforace
Dysfunkce střevního mikrobiomu	Clostridiová enterokolitida, nozokomiální infekční komplikace
Mimostřevní projevy	Mikroaspirace (pneumonie)

Upraveno podle Reintam et al. 2012

### 3.5 Možnosti diagnostiky a monitorace

Diagnostika a monitorace GIT funkcí v prostředí intenzivní péče zůstává i přes dlouhý výzkum a pokrok technologií stále založena především na jednoduchých klinických ukazatelích jako je fyzikální vyšetření břicha, měření reziduálních gastrických objemů či sledování charakteru stolice. Diagnostika krvácení do HČTT při SUS je ryze klinická. Nicméně některé další diagnostické postupy si našly své uplatnění v praxi. Dosud chybí nástroje k přímému měření splachnické perfúze především na úrovni mikrocirkulace. Měření intraabdominálního tlaku (intraabdominal pressure, IAP) je jedním z mála rutinně dostupných vyšetření, které nepřímo vypovídá o splachnické perfúzi. Intraabdominální hypertenze (IAH) je přítomna, je-li IAP  $\geq$  12mmHg při alespoň dvou měřeních s odstupem 1-6 hodin po sobě a pokud tlak překročí opakovaně 20mmHg za rozvoje nové orgánové dysfunkce, hovoříme o syndromu břišního kompartmentu (abdominal compartment syndrome, ACS) [Kirkpatrick et al. 2013]. Rizikovými faktory pro IAH/ACS jsou snížená poddajnost břišní stěny, zvýšený intraluminální obsah (ileus, gastroparéza aj.), zvýšený intra- či retroperitoneální obsah (např. hemoperitoneum, tenzní ascites, těžká akutní

pankreatitida) dále masivní kapilární leak v těžkém šokovém stavu s pozitivní tekutinovou bilancí nad 5 litrů/den a nebo polytransfúze, obezita i sama umělá plicní ventilace. Časně rozpoznání a léčba IAH a především ACS zvyšuje šanci na přežití, proto monitorace IAP je doporučena u všech kriticky nemocných s rizikovými faktory [Kirkpatrick et al. 2013].

Dalším aspektem AGI je dysfunkce enterocytů a s tím související porucha absorpce živin z tenkého střeva a bariérové funkce. Mnohdy není jednoduché určit kolik nestřebaných živin odchází při průjmech, či zda byla dodaná výživa vstřebaná za podmínek stázy střevního obsahu. Na tomto poli je přínosem nepřímá kalorimetrie, která je schopna určit skutečné energetické potřeby pacienta, umožnit optimalizovat energetický příjem a vyhnout se překrmování či nedostatečné dodávce výživy se všemi negativními klinickými důsledky. Tato metoda není však rutinně dostupná a využívána na všech JIP. Střevní permeabilitu lze měřit perorální aplikací látek o vysoké molekulové hmotnosti, které se mohou vstřebat pouze paracelulárně a míra jejich přítomnosti v moči odráží narušení bariérové funkce GIT. Tyto metody jsou v praxi komplikovaně proveditelné a jejich výsledky mnohdy zkreslené přítomnou renální dysfunkcí. Slibnými novými markery enterocytárních funkcí se jeví stanovení plasmatického citrulinu a fatty acid binding proteinu (FABP). Pokles hladiny citrulinu, který je vytvářen především v enterocytech, odráží sníženou funkci enterocytů a je nezávislým prediktorem mortality po 24 hodinách od přijetí na JIP [Piton et al. 2010]. FABP je malý protein, který je naopak uvolňován z poškozených enterocytů a jeho množství v krvi koreluje s tíží MODS [Piton et al. 2011]. Oba markery zároveň vypovídají o bariérové funkci střevní sliznice.

Hodnocení změn střevního mikrobiomu v průběhu kritického stavu je toho času možné pouze v rámci klinických studií vzhledem k technické náročnosti metodiky vyšetřování. V praxi obvykle diagnostikujeme až následky patologických změn střevního mikrobiomu v podobě např. CDI.

Porucha motility GIT je velmi častým problémem u kriticky nemocných. V HČTT jde především o poruchu evakuace žaludku komplikující gastrickou enterální výživu. Přímé měření evakuace žaludku scintigraficky nebo paracetamolovým absorpčním testem je v praxi obtížně proveditelné. Většina pracovišť nadále spoléhá na měření reziduálních gastrických objemů, přestože je známo, že tento ukazatel není spolehlivý v selekci pacientů ohrožených skutečnou intolerancí výživy nebo aspirační pneumonií [Montejo et al. 2010]. V DČTT se setkáváme na jedné straně s neefektivní peristaltikou, paralýzou a obstipací, a na straně druhé se střevní hypermotilitou. Nástroje k objektivní diagnostice střevní motility jsou velmi omezené. Přítomnost defekace je sice hrubým, ale jasným ukazatelem propulsivní funkce rektosigmatu. Auskultace peristaltiky v rámci fyzikálního vyšetření břicha patří k rutinním vyšetřením, ale je obtížně interpretovatelná. Slyšitelná peristaltika

neznamená, že jde o peristaltiku propulsivní a naopak neslyšná peristaltika nemusí znamenat problém, který je nutno intervenovat. Jistá vodítka ohledně obstipace, známek střevní obstrukce, šíře a prokrvení střevní stěny může poskytnout nativní snímek břicha a bedside břišní sonografie, které jsou dobře dostupné v podmínkách intenzivní péče. Vlastní transit tenkým a tlustým střevem je zřídka vyšetřován mimo klinické studie a je obvykle diagnostikován a monitorován na podkladě výše uvedených základních fyzikálních vyšetření ve světle zkušeností ošetřujícího intenzivisty [V]. U průjmové dysfunkce je rutinním postupem vyšetření toxinu CD a běžné kultivace k vyloučení infekční příčiny.

### **3.6 Terapie gastrointestinální dysfunkce**

Základem prevence a terapie AGI stejně jako v případě MODS jsou intervence vedoucí k oběhové stabilizaci a zajištění adekvátní tkáňové oxygenace. Je-li to možné, patří sem i cílená terapie vyvolávajícího inzultu, který vedl ke kritickému stavu. Vlastní léčba projevů a důsledků AGI je však široce podpůrná a symptomatická.

Vzhledem k negativním důsledkům rozvinutého SUS na morbiditu a mortalitu je doporučena antiulcerózní profylaxe u všech kriticky nemocných s rizikovými faktory pro její vznik, zvláště dochází-li ke kumulaci rizikových faktorů. Recentně jsou (i s vědomím rizik nežádoucích účinků) spíše preferovány inhibitory protonové pumpy než blokátory histaminových receptorů 2. typu, které trpí tachyfyaxí při delším podávání [Madsen et al. 2014]. Terapie již manifestního SUS se neliší od algoritmu krvácení do GIT z jiných příčin a jejím základem je léčba farmakologická a endoskopická, popřípadě radiointervenční nebo chirurgická.

Intervence IAH/ACS je v úvodu vždy konzervativní a spočívá v elevaci hlavové části pacienta do 30° nad podložku, v redukci pozitivní tekutinové bilance a dekompresi GIT derivačními sondami, v případě syndromu intestinální pseudoobstrukce je účinná dekomprese endoskopická. Farmakologicky lze využít efektu neostigminu u paralytického ileu a krátkodobě aplikovat sedativa a myorelaxancia. Pokud je IAH způsobena kumulací ascitu, je na místě drenáž tenkým katetrem [Kirkpatrick et al. 2013].

Nedílnou součástí terapie AGI je také zajištění adekvátní výživy kriticky nemocného. Přestože recentní velké studie neprokázaly jednoznačnou superioritu enterální výživy nad parenterální, je stále pro svůj fyziologický ráz, trofický efekt na GIT a také nižší ekonomické náklady preferovaná aplikace enterální [Harvey et al. 2014].

Vlastní kritický stav, podávaná antibiotika a narušené imunitní funkce vedou ke změnám intestinálního mikrobiomu a ke kolonizaci GIT patologickými kmeny bakterií. Ve snaze ovlivnit tento nepříznivý stav a předejít infekčním komplikacím lze



aplikovat nevstřebatelná antibiotika k selektivní dekontaminaci GIT. Tento postup snižuje riziko ventilátorové pneumonie a dalších septických komplikací, z recentní meta-analýzy pravděpodobně příznivě ovlivňuje i mortalitu kriticky nemocných [Silvestri et al. 2007; Price et al. 2014]. Jiným přístupem k udržení integrity fekálního mikrobiomu je podání probiotik nebo jejich kombinace s vlákninou - synbiotik. Z malých studií aplikace synbiotik je dobře tolerována a má potenciál zlepšovat diverzitu střevní mikroflóry a ochrannou funkci fekálního mikrobiomu [O'Keefe et al. 2011]. Probiotika ani synbiotika však zatím neprokázaly příznivý efekt na mortalitu kriticky nemocných a jejich účinek na snížení septických komplikací je patrný jen z některých sdělení [Shimizu et al. 2009].

Gastrointestinální dysmotilita v HČTT s intolerancí gastrické výživy, která se projevuje velkými reziduálními objemy v žaludku, někdy až regurgitací a zvracením s rizikem aspirační pneumonie a malnutrice, je v praxi obvykle řešena podáním prokinetik anebo změnou cesty v dodávce výživy. Výběr prokinetik v podmínkách České Republiky je velmi omezený, prakticky lze využít pouze metoklopramid jako jediné intravenózní prokinetikum a je ještě pouze pro krátkodobé užití (do 5-ti dnů) pro riziko nežádoucích účinků, které roste s délkou užívání (zpráva Státního ústavu pro kontrolu léčiv z 1.8.2013). Hybnost tenkého střeva je obvykle u kriticky nemocných relativně zachována, a proto lze výživu vyřešit zavedením DES, která umožňuje současnou dekompresi žaludku a jejunální výživu. Zavedení je bezpečné a efektivní, vyžaduje však asistenci endoskopickou nebo radiologickou [III]. Z alternativních technik vykazuje slibné výsledky k navození tolerance gastrické výživy oproti standardním prokinetikům také akupunktura [Pfab et al. 2011]. Při poruše hybnosti v DČTT ve smyslu obleněné peristaltiky a obstipace je na prvním místě zvážit maximální redukci farmak alterujících hybnost GIT. Denní přerušování analgosedace je spojeno s kratší délkou umělé plicní ventilace, hospitalizace a nižší mortalitou [Celis-Rodriguez et al. 2013]. Jiným postupem, jak podpořit pasáž stolice, je aplikace laxativ. Časnější defekace je spojena s kratší dobou hospitalizace bez vlivu na mortalitu [van der Spoel et al. 2007]. U postoperačního ileu a u syndromu intestinální pseudoobstrukce je účinné podání neostigminu za respektování jeho parasymptomimetických nežádoucích účinků [Trevisani et al. 2000]. Většina průjmových dysfunkcí GIT u kriticky nemocných je navozena neinfekčním mechanismem, nejčastěji medikací. U dysmikrobiálních průjmů lze individuálně zvážit obohacení enterální výživy o vlákninu anebo probiotika. Z infekčních příčin je hlavní a obávanou příčinou CDI, kde se uplatňuje terapie metronidazolem, vankomycinem anebo nově fidaxomycinem.

## **4 CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE**

### **STUDIE I**

- Charakterizovat CDI po epidemiologické a klinické stránce v rámci terciárního centra péče během 3-letého období
- Zjistit rizikové faktory těžkého průběhu CDI
- Analyzovat vztah výskytu CDI ke spotřebě antibiotik v rámci pracovišť, kde se CDI vyskytovala nejvíce

### **STUDIE II**

- Zhodnotit efektivitu a bezpečnost endoskopické techniky k zavedení DES u kriticky nemocných s dysfunkcí HČTT
- Ověřit schopnost DES zajistit dodávku enterální výživy u kriticky nemocných

### **STUDIE III**

- Vytvořit a validovat skóre založené na GI dysfunkci, které by predikovalo 28-denní mortalitu ventilovaných kriticky nemocných
- Otestovat, zda GI symptomy by mohly být užity k predikci výsledku stonání samostatně anebo jako součást SOFA skóre

### **STUDIE IV - Projekt - Jícnová dysfunkce u ventilovaných kriticky nemocných, efekt prokinetik**

- Charakterizovat jícnovou dysfunkci u kriticky nemocného ve srovnání s fyziologickým stavem
- Ohodnotit, zda nejužívanější klinický marker dysfunkce HČTT u kriticky nemocných (tj. reziduální odpady do NGS) koreluje s tíží ezofageální dysfunkce
- Ověřit, zda podání prokinetika je účinné v pozitivním ovlivnění ezofageální dysfunkce u kriticky nemocného

## **5 ETICKÉ A LEGÁLNÍ ASPEKTY STUDIÍ**

Všechny naše klinické studie byly vždy řádně schváleny Etickou komisí při Lékařské fakultě a Fakultní nemocnici v Plzni, Univerzity Karlovy v Praze. Od všech participantů v klinických studiích byl získán informovaný souhlas s účastí ve studii. Bez ohledu na zařazení do studií byli všichni nemocní vždy léčeni dle nejnovějších a ověřených medicínských poznatků (lege artis).

## 6 STUDIE I : INFEKCE *CLOSTRIDIEM DIFFICILE* U HOSPITALIZOVANÝCH PACIENTŮ V TERCIÁRNÍM CENTRU PÉČE: ANALÝZA EPIDEMIOLOGIE, KLINICKÝCH PROJEVŮ A RIZIKOVÝCH FAKTORŮ FULMINANTNÍHO PRŮBĚHU

### 6.1 Design studie a soubor nemocných

Jde o obsáhlou retrospektivní analýzu v rámci celé Fakultní nemocnice (FN) v Plzni za období leden 2006 až prosinec 2008. Nejprve byli vyhledáni všichni pacienti s pozitivním toxinem CD z centrální databáze oddělení Mikrobiologie FN. Z těchto pacientů byli vyloučeni ti, kteří byli mladší 18 let, nebyli hospitalizováni, měli recidivu CDI (CDI v předchozích 3 měsících od positivity CD toxinu) nebo nenaplnili definici CDI (akutní průjemové onemocnění s pozitivitou toxinu CD). U pacientů s primomanifestací CDI byla dohledána základní demografická data, data charakterizující CDI a pacienta (viz Tabulka 2). Byl zjištěn počet příjmů a pacientodní v rámci celé FN z centrální databáze k získání incidence CDI. Dále byla extrahována data ohledně konzumpce antibiotik z databáze oddělení Mikrobiologie v definovaných denních dávkách na 1000 pacientodní. Těžká CDI (TCDI) byla definována jako úmrtí do 14 dní od diagnózy CDI nebo nutnost kolektomie pro CDI nebo nutnost přijetí na JIP či u pacientů již hospitalizovaných na JIP rozvoj alespoň jedné orgánové dysfunkce v souvislosti s CDI. Jako nozokomiální CDI byla považována CDI, která vznikla po 72 hodinách od přijetí či do 1 týdne od předchozí dimise.

**Tabulka 2 - Parametry extrahované z lékařských záznamů**

Parametr	Specifikace
Délka hospitalizace	---
Hospitalizační mortalita	---
Těžká CDI, nozokomiální CDI	Viz definice v textu
Interval symptom - diagnóza	Od začátku průjmů do diagnózy CDI
Vyšetření pro CDI	Computerová tomografie, koloskopie
Rekurence CDI	V následujících 3 měsících po CDI
Fyzikální nález v době diagnózy CDI	Normální / abnormální
Komorbidity pacienta	Charlson comorbidity index aj.
Laboratorní ukazatele	C-reaktivní protein, kreatinin, albumin, leukocyty
Užívání antiulcerózní medikace před vznikem CDI	Inhibitory protonové pumpy a blokátory histaminových receptorů 2. typu
Chronické užívání imunosupresiv	---
Předchozí užívání antibiotik	8 týdnů před vznikem CDI
Antibiotika užitá k terapii CDI	Nitroimidazoly, vankomycin nebo kombinace

## 6.2 Statistická analýza

Získaná data byla statisticky zhodnocena, základní parametry jsou vyjádřeny jako medián s interkvartilovým rozpětím, jinak je užitý test vždy uveden u konkrétního výsledku.

## 6.3 Výsledky

Ze 2479 vzorků odeslaných na stanovení toxinu CD ve FN během tříletého období bylo 11,9% pozitivních, po korekci jsme získali soubor 183 dospělých hospitalizovaných pacientů s primomanifestací CDI, kteří vstoupili do analýzy. Nozokomiálních případů CDI (NCDI) bylo 156 (85,2%). Za stejné období bylo identifikováno 1 545 804 pacientodní v celé FN s incidencí NCDI 1/10 000 pacientodní. Pouze na odděleních, kde se CDI vyskytla byla incidence 2,9/10 000 pacientodní. Většina případů se odehrála na odděleních interního typu s nejvyšší incidencí zjištěnou na Hemato-onkologickém pracovišti.

Hospitalizační mortalita pacientů s CDI byla 19,7% a s NCDI 22,4%. TCDI byla identifikována u 9 pacientů (15,8%) s mortalitou 62%. Pacienti s SCDI byli častěji léčeni kombinací nitroimidazol a orálního vankomycinu než pacienti s lehkou CDI ( $\chi^2$  test,  $p=0,02$ ).

V multivariantsní analýze pacienti s TCDI oproti lehké formě byli starší, častěji měli abnormální fyzikální nález na břicho, vyšší hodnotu leukocytů, C-reaktivního proteinu a kreatininu a nižší albumin. Pacienti s TCDI měli delší interval od začátku symptomů do diagnózy CDI (Mann-Whitney rank sum test,  $p=0,05$ ). V ostatních parametrech včetně počtu komorbidit či Charlson comorbidity indexu se nelišili.

V analýze spotřeby antibiotik na odděleních s nejvyšší incidencí NCDI nebyla prokázána asociace mezi incidencí NCDI a spotřebou antibiotik celkově ani v jednotlivých antibiotických skupinách. Byl zaznamenán pouze trend k vyšší incidenci NCDI na odděleních s vyšší spotřebou penicilinů (Spearman correlation test,  $p=0,08$ ).

## 6.4 Diskuze

Dle naší studie je incidence CDI poměrně nízká ve srovnání s literárními daty, ačkoli až 25% CDI může být v klinické praxi nediodagnostikováno [Bauer et al 2011; Alcala et al. 2012]. Mortalita TCDI byla velmi vysoká (62%) oproti literárním údajům (24-48%) [Poutanen et al. 2004]. Důvodem byl nesporně i ten fakt, že úmrtí do 14 dní od diagnózy bylo jedním z určujících kritérií TCDI a pro analýzu rizikových faktorů nepříznivého výsledku to svědčí pro dobrou selekci pacientů. Za velmi podstatný výsledek považujeme nález asociace delšího intervalu od začátku symptomů do průkazu diagnózy CDI u pacientů s TCDI, protože poukazuje na možný těžký průběh CDI při zpoždění diagnostiky a na význam včasné detekce a zaléčení CDI. Naše

analýza potvrdila, že klinické vyšetření břicha a jmenované laboratorní parametry spolu s vyšším věkem pacienta jsou klíčové k časnému rozpoznání vyššího rizika těžkého průběhu onemocnění. Oproti tomu běžné rizikové faktory pro vznik CDI jako imunosuprese, předchozí antibiotická terapie, terapie antiulcerózy aj. se neprokázaly být asociovány s TCDI. Vysoké hodnoty zánětlivých parametrů u pacientů s TCDI podporují opět úvahu, že časnější diagnostika a léčba by mohla mít potenciál snížit riziko fulminantního průběhu CDI.

Antibiotika jsou považovány za nejsilnější rizikový faktor rozvoje CDI a zdá se, že restrikce konzumace širokospektrých antibiotik vede ke snížení incidence NCDI [Valiquette et al. 2007]. V naší studii jsme nepotvrdili asociaci mezi konzumací antibiotik a výskytem CDI, pouze jsme našli trend k asociaci s vyšší spotřebou penicilinů. Důvodem může být poměrně velká heterogenita souboru pacientů a relativně malé počty pacientů s CDI. Určitým vysvětlením může být také větší preference penicilinů nad cefalosporiny na většině pracovišť, jak je patrné z definovaných denních dávek [1].

Hlavní limitací studie je absence dat ohledně kultivace CD, PCR toxinu CD a ribotypizace kmenů CD, které v té době nebyly na našem pracovišti k dispozici. Další limitací této studie je její retrospektivní charakter a provedení v rámci jednoho centra. Nicméně vzhledem k velké interinstitucionální variabilitě výskytu a charakteristik CDI jsou tato data minimálně lokálně významná a takto detailní zpracování poměrů v rámci jednoho centra je v literatuře ojedinělé [Bauer et al. 2011].

## **7 STUDIE II : RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA VÝŽIVY KRITICKY NEMOCNÝCH ENDOSKOPICKY ZAVÁDĚNOU TROJLUMINÁLNÍ SONDOU**

### **7.1 Design studie a soubor nemocných**

Retrospektivně jsem analyzovali 140 endoskopických zavedení trojluminální enterální sondy (Freka Trelumina CH/FR 16/9 150cm, Fresenius Kabi AG, Německo) u 111 pacientů ze dvou velkých JIP ve FN Plzeň za období 1.1.2003 až 31.10.2006. Sonda ač má porty tři, port na odsávání vzduchu z kardiie není v praxi využíván, proto dále hovoříme o dvojcestné enterální sondě (DES). Zavedení DES bylo indikováno ve všech případech pro dysfunkci HČTT znemožňující gastrickou enterální výživu. Cíle studie viz oddíl 4.

Technika zavedení DES, kterou jsme na našem pracovišti zavedli od roku 2002, spočívá ve volném zavedení sondy nosem do žaludku. Poté se provádí standardní gastrokopie podél zavedené DES. Konec DES se za kontroly zraku pomocí úchopových klíštěk zatáhne endoskopicky do distálního duodena a endoskop je poté vyjmut tak, aby nedošlo k dislokaci zavedené sondy. Správná poloha sondy je pak ověřena nativním snímkem břicha s aplikací malé dávky kontrastní látky do lumen sondy.

Z lékařských záznamů byla extrahována data charakterizující populaci pacientů s DES, interval od přijetí pacienta do zavedení sondy (interval P-Z), pak údaje charakterizující efektivitu a bezpečnost zavedení DES. V podskupině pacientů s jedné z JIP (77 pacientů) byla dohledána průměrná doba zavedení DES a čas do dosažení adekvátní enterální výživy (17,5kcal/kg/den, což je 70% doporučené dávky) [Kreyman et al. 2006]. Prezentovaná data jsou vyjádřena jako průměr se směrodatnou odchylkou pokud není uvedeno jinak.

### **7.2 Výsledky**

Soubor pacientů byl průměrného věku 54 let ( $\pm 15$ ), APACHE II skóre 26 ( $\pm 10$ ) a JIP mortalita souboru činila 24%. Z celkového počtu hospitalizovaných pacientů na obou JIP měly 4% pacientů zavedenou DES. Pacienti s DES byli převážně interně nemocní (71%) a většina měla základní diagnózu septického šoku (41%).

Technická úspěšnost endoskopického zavedení DES byla 94%. Průměrná doba zavedení měřená prospektivně na 20 konsekutivních zavedeních byla 6 minut ( $\pm 3$ ). 21% zavedení bylo opakované zavedení u stejného pacienta. Dislokace při manipulacích s pacientem a vytažení sondy pacientem byly nejčastějšími důvody k znovuzavedení DES. Vážné komplikace endoskopického zavedení nebyly zaznamenány.

Od přijetí do zavedení DES uplynulo v průměru 7 dní ( $\pm 6$ ). V podskupině 77 pacientů dosáhlo adekvátní dodávky výživy 82% pacientů během 4 dnů ( $\pm 3$ ) od

zavedení DES. Důvodem nedosažení dodávky výživy byla nejčastěji hemodynamická nestabilita a časná dislokace DES následovaná změnou klinického stavu pacienta se ztrátou indikace k zavedení sondy.

### 7.3 Diskuze

Postpylorická výživa je u kriticky nemocných doporučena k individuálnímu zvážení v případě intolerance gastrické výživy (doporučení úrovně C) [Kreyman et al. 2006]. Literární data prokazují při zavedení DES zlepšení dodávky výživy a redukcí zvýšených gastrických reziduálních objemů [Shang et al. 1999; Davies et al 2002]. Shang poukazuje také na redukcí nákladů na výživu při zavedení DES oproti parenterální výživě až o 90% [Shang et al. 1999]. Na druhé straně pak stojí riziko a technické obtíže vyplývající ze zavedení DES, které vyžaduje obvykle endoskopickou či radiologickou asistenci, ačkoli nové elektromagnetické systémy zavádění postpylorických sond recentně pronikají do praxe [Friedman et al. 2015]. Endoskopické zavedení nezatěžuje pacienta větší radiací jako skiografie a je technicky proveditelnější v podmínkách intenzivní péče. V této studii byla ověřována technika paralelního zavedení DES vedle endoskopu a endoskopista sondu pomáhá umístit pomocí instrumentářií do správné polohy. Naše data potvrzují, že jde o časově nenáročnou, bezpečnou a spolehlivou metodu, která má velmi malé procento neúspěchu v rukou trénovaného endoskopisty. Tato data jsou plně srovnatelná literárními, kde úspěšnost zavedení se pohybovala také nad 90% [Shang et al. 1999; Davies et al 2002]. Nejčastěji se DES dislokovala při manipulacích s pacientem či si DES dislokoval pacient sám. Správná edukace a pozornost zdravotního personálu může tyto komplikace částečně redukovat.

Dle stále platných evropských doporučení by enterální výživa měla být zahájena časně (do 24 hodin) po hemodynamické stabilizaci pacienta [Kreyman et al. 2006]. Pouze malá část kriticky nemocných netoleruje gastrickou výživu natolik, že je třeba indikovat jinou cestu podání výživy (v našem souboru 4%). U většiny těchto pacientů lze dosáhnout adekvátní dodávky výživy pomocí zavedené DES jako v našem souboru nebo v jiných studiích [Montejo et al. 2000]. Pokud však přičteme interval 7 dní od přijetí pacienta do zavedení DES, získáme poměrně dlouhý interval 11 dní, kdy pacient nebyl adekvátně živen. Z toho vyplývá, že pro zavedení DES je vhodné se rozhodnout časně, je-li pacient rizikový pro dysfunkci HČTT a nedaří se během 24-48 hodin dosáhnout uspokojivé tolerance gastrické výživy.

## **8 STUDIE III : SKÓROVACÍ SYSTÉM ZALOŽENÝ NA GASTROINTESTINÁLNÍ DYSFUNKCI K PREDIKCI MORTALITY U KRITICKY NEMOCNÝCH**

### **8.1 Design studie a soubor nemocných**

Jednalo se o prospektivní, observační, multicentrickou studii, do které bylo zapojeno 40 jednotek intenzivní péče (JIP). Centra zařazovala po dobu 4 týdnů konsekutivní dospělé kriticky nemocné s předpokladem umělé plicní ventilace nejméně 6 hodin, u kterých nebyla kontraindikace měřit IAP.

U každého pacienta byla získána základní demografická a anamnestická data, APACHE II skóre a hladina laktátu při přijetí. Dále byly zaznamenány definované GI symptomy (reziduální objemy ze žaludku, intolerance výživy, zvracení/regurgitace, průjem, distenze tračníku, peristaltika, krvácení do GIT), IAP, výživové parametry, SOFA skóre, data týkající se tekutinové bilance, ventilační parametry a vybrané laboratorní ukazatele (C-reaktivní protein a albumin). Parametry byly měřeny v den 1,2,4 a 7. V den 28 od přijetí byly zjištěny údaje týkající se přežití. Pacienti byli vedeni ve třech kategoriích: interní, elektivně chirurgičtí a akutně chirurgičtí.

### **8.2 Podíl autora na studii**

Autor disertace byl hlavním koordinátorem jednoho z center, zařazoval pacienty do studie a připomínkoval finální manuskript.

### **8.3 Výsledky**

Do analýzy po vyloučení spontánně ventilujících pacientů a pacientů s chybějícími údaji ze 410 pacientů vstoupilo 377 (16 zařazeno na našem pracovišti) s celkovou mortalitou 31% a vstupním APACHE II skóre 19. 38% byli interní pacienti, 21% elektivní a 41% akutní chirurgičtí pacienti. Počet současně přítomných GI symptomů byl vyšší u nepřeživších v každém ze sledovaných dnů.

Multivariantní regresní analýza ozřejmila, že neslyšná peristaltika ve dni 1, krvácení do GIT v prvních 2 dnech a distenze tračníku ve dni 7 byly nezávisle asociovány s 28-denní mortalitou, ostatní parametry včetně IAH nikoli.

Na podkladě denního srovnání přeživších a nepřeživších s různými počty gastrointestinálních symptomů a Kaplan-Meierových křivek, cut off pro GIF bylo definováno jako tři anebo více současně přítomných GI symptomů. GIF bylo zjištěno u 6,4% pacientů a bylo asociováno s vyšší mortalitou (62,5 versus 28,9%). Přítomnost GIF ve dni 1 bylo asociováno s trojnásobným zvýšením mortality, bylo nezávislým prediktorem mortality společně s renálním a neurologickým SOFA subskóre. Žádný z GI symptomů samostatně nebyl nezávislým prediktorem mortality.



Regresní analýza zahrnující SOFA subskóre a počet GI symptomů odhalila zvyšující se počet GI symptomů jako nezávislý prediktor mortality ve dni 2 a 7 s trendem ke statistické významnosti ve dni 1 a 4.

Nejlepší GIF skóre k predikci mortality zahrnovalo všech šest GI symptomů (chybějící peristaltika, průjem, distenze tračnicku, zvracení nebo regurgitace, velké reziduální objemy v žaludku a krvácení do GIT), ale ne IAH a kalorický příjem. Škála skóre je 0-4 dle množství současně přítomných GI symptomů.

ROC křivky GIF skóre nebyly signifikantně odlišné od křivek samotného SOFA skóre.

#### **8.4 Diskuze**

Přestože studie prokázala asociaci určitých GI symptomů s nepříznivým výsledkem stonání a také zvyšující se počet GI symptomů v prvním týdnu kritického stavu byl asociován s vyšší mortalitou, studie neuspěla ve vytvoření přídatného skóre GI dysfunkce, které by zvyšovalo výtěžnost SOFA skóre v predikci mortality. GIF skóre také není z této studie jednoznačně zatím definováno, nicméně přítomnost GIF je nezávisle asociováno s nepříznivým výsledkem stonání v této i předcházejících studiích [Reintam et al. 2009]. Problémem je, že definice některých GI symptomů podléhá subjektivitě, např. chybějící peristaltika. Přestože samotná neslyšná peristaltika není indikací k zastavení enterální výživy, konzistentní asociace tohoto nálezu s mortalitou pacientů je jedním z přínosů této studie.

IAP je číselná objektivně měřená proměnná, která byla zvažována jako součást GI sub-skóre pro SOFA. Z předchozích studií byla IAH asociována s mortalitou kriticky nemocných [Malbrain et al. 2005], proto bylo určitým zklamáním, že IAH nebyla asociována s mortalitou pacientů v této studii, i když recentní studie tento vztah také dokumentují [Kim et al. 2012].

Důvody selhání vytvoření GIF skóre byly pravděpodobně vícečetné. Zaprvé nebylo dosaženo původně stanoveného počtu pacientů (377 z plánovaných 500), což mohlo vést ke statistické chybě. Zadruhé u řady subjektů chyběla data týkající se intolerance výživy, což vedlo k nemožnosti ohodnotit dobře tento parametr. Zatřetí, ačkoli jde o největší zatím publikovanou multicentrickou studii k hodnocení AGI u kriticky nemocných, tento fakt může být limitací pro různé variace v léčebné péči v rámci velkého množství participujících pracovišť. A nakonec začtvrté vyloučení pacientů s krátkou periodou umělé plicní ventilace (do 6 hodin), vedlo k náběru pacientů s vyšší tíží onemocnění (i oproti předchozí studiím) a tím se snížil potenciál predikovat mortalitu.

V současnosti jsou studovány nové biomarkery intestinálních funkcí jako citrulin a FABP, které by mohly mít potenciál zefektivnit současné GIF skóre.

## **9 PROBÍHAJÍCÍ PROJEKT IV: JÍCNOVÁ DYSFUNKCE U VENTILOVANÝCH KRITICKY NEMOCNÝCH, EFEKT PROKINETIK**

### **9.1 Východiska studie**

Gastrointestinální dysfunkce HČTT projevující se obleněnou peristaltikou žaludku a GER postihuje v různé míře 50-60% ventilovaných kriticky nemocných. Etiologie této dysfunkce je nejasná, zřejmě multifaktoriální, související s preexistujícím komorbiditami, užitými léky, případnou elektrolytovou dysbalancí, recentním chirurgickým zásahem v břišní dutině, šokovým stavem a dalšími faktory [Chapman et al. 2007]. Následkem abnormální gastrointestinální motility je pak zhoršení nutričního stavu, snazší bakteriální kolonizace gastrointestinálního traktu, vyšší riziko refluxní ezofagitidy a aspirace do plic s rizikem vzniku ventilátorové pneumonie. Tyto důsledky vedou k prodloužení doby hospitalizace a vyšší mortalitě [Chapman et al. 2007]. U mechanicky ventilovaných pacientů je GER dán především díky nízkému či chybějícímu tonu dolního jícnového svěrače a změnami v intrathorakálním tlaku při kašli či zvýšeném nitrobřišním tlaku [Nind et al. 2005]. K regurgitaci dochází cca u 30% mechanicky ventilovaných pacientů živených enterální nutricí a asi 20% má prokazatelnou aspiraci při podávání nutrice značené barevným indikátorem [McClave et al. 2005]. V praxi jako marker opožděné evakuace žaludku se stále rutinně používá sledování reziduálních objemů výživy v žaludku, nicméně jejich vztah k aspiračním příhodám a ezofageální dysfunkci není prokázán [McClave et al. 2005]. Metoklopramid je široce užívané prokinetikum v intenzivní medicíně, podávané za účelem navození účinné pasáže žaludkem. V našich podmínkách při nedostupnosti erytromycinu jde o jediné intravenózní prokinetikum. U zdravých jedinců zvyšuje tonus dolního jícnového svěrače a zlepšuje sílu peristaltické vlny především distální části jícnu [DiPalma et al. 1987]. U pacientů s refluxní ezofagitidou zvyšuje tonus dolního jícnové svěrače, ale má malý vliv na hybnost jícnového těla [Grande et al. 1992; Durazo et al. 1993]. U kriticky nemocných informace prakticky chybí, v akutních studiích metoklopramid zlepšoval vyprazdňování žaludku detekované paracetamolovým absorpčním testem [Jooste et al. 1999]. Efekt metoklopramidu na ezofageální dysfunkci kriticky nemocných nebyl dosud studován.

### **9.2 Hypotézy**

- Mechanicky ventilovaní kriticky nemocní mají porušenou funkci jícnu oproti zdravým subjektům
- Stupeň ezofageální dysfunkce (hybnost, tonus svěračů, refluxní epizody) koreluje s klinicky stanoveným stupněm dysfunkce HČTT (reziduální odpady do NGS)

- Metoklopramid zlepšuje tonus dolního jícnového svěrače a omezuje počet refluxních epizod

Cíle studie jsou prezentovány v oddílu 4.

### 9.3 High resolution manometrie - technické aspekty

Tato studie ke zhodnocení jícnových funkcí a GER užívá technologii HRM, která začala do praxe zvolna pronikat až od přelomu tisíciletí. Původní konvenční manometrický katétr měl 4-6 vodou pomalu promývaných kanálků 3-5cm od sebe a tlakové změny v perfúzi kanálků byly zaznamenávány přes sloupec vody v externím zařízení do křivek. Katétrem, zavedeným nazogastricky, bylo nutno během vyšetření v jícnu pohybovat, aby byla ozřejmena poloha horního a dolního jícnového svěrače. S touto původní technologií není možné současné zobrazení funkcí horního a dolního jícnového svěrače a rychlejší změny tlaků v jícnu. HRM technologie díky násobně většímu množství tlakových čidel rozprostřených v délce 20-36cm v rozmezí 1cm umožňuje současné zobrazení všech tlakových změn v celém jícnu a katérem není třeba během vyšetření pohybovat. V současnosti jsou využívány dvě HRM technologie. Technologie založená na mnoha vodou perfundovaných kanálcích uložených v katetru a technologie modernější založená na polovodičových senzorech umístěných přímo v katétru (solid-state). Pro účely naší studie, která potřebuje dlouhodobé měření jícnových funkcí (6 hodin) a současně měření jícnové impedance, je systém založený na vodní perfúzi zcela nevhodný, neboť objem vody vpravený do pacienta při 36 kanálcích a rychlosti perfúze 0,15 ml/min by za 6 hodin činil 2 litry, což v podmínkách kritického stavu není možné. Navíc tato technologie neumožňuje současnou monitoraci jícnové impedance. Tato studie je prováděna na v současnosti nejmodernějším HRM katétru, který disponuje polovodičovou technologií detekce tlaku a současně je schopen měřit jícnovou impedanci, která umožňuje ohodnocení jícnových refluxů. Detailnější problematika technik a hodnocení jícnové manometrie je diskutována v publikovaných pracích [VII, XII].

### 9.4 Popis a protokol studie

**Metodické aspekty:** Jde o prospektivní, monocentrickou, srovnávací studii s farmakologickou intervencí.

**Počet nemocných plánovaných do studie:** 30

**Vymezení studované populace:**

*Skupina A:* Kriticky nemocný na umělé plicní ventilaci s reziduálními odpady do NGS nad 500ml/den (10 subjektů)

*Skupina B:* Kriticky nemocní na umělé plicní ventilaci s reziduálními odpady do NGS do 100ml/den (10 subjektů)

*Skupina C:* Zdraví dobrovolníci (10 subjektů)

**Tabulka 3 - Zařazovací a vyřazovací kritéria**

Zařazovací kritéria	Vyřazovací kritéria
<b>SKUPINA A a B</b>	
Podepsaný informovaný souhlas (příbuzný, později i pacient)	Anamnéza předchozí jícnové či žaludeční operace
Věk nad 18 let	Aktivní krvácení do horní části trávicího traktu
Kriticky nemocný s respiračním selháním na umělé plicní ventilaci	Dokumentovaná anamnéza refluxní nemoci jícnu, jícnových varixů či jiného organického onemocnění jícnu nebo žaludku
Zařazení 24-48 hodin po zahájení EN	Těhotenství
Katecholaminová podpora žádná nebo stabilní v dávce do 0,2 ug/kg/min	Nutnost akutní vyšetřovací či léčebné procedury mimo JIP (např. operace, CT atd)
Enterální nutrice cestou nazogastrické sondy	----
<b>SKUPINA C</b>	
Podepsaný informovaný souhlas	Anamnéza předchozí jícnové či žaludeční operace
Věk nad 18 let	Chronické užívání interferující medikace
---	Dokumentovaná anamnéza refluxní nemoci jícnu, jícnových varixů či jiného organického onemocnění jícnu nebo žaludku
---	Těhotenství

### **Protokol skupina A a B (kriticky nemocní)**

Před zahájením studie

Informovaný souhlas od příbuzného pacienta (telefonicky pak písemně)  
24 hodin bez podaného prokinetika před zahájením studie

Všichni pacienti standardně

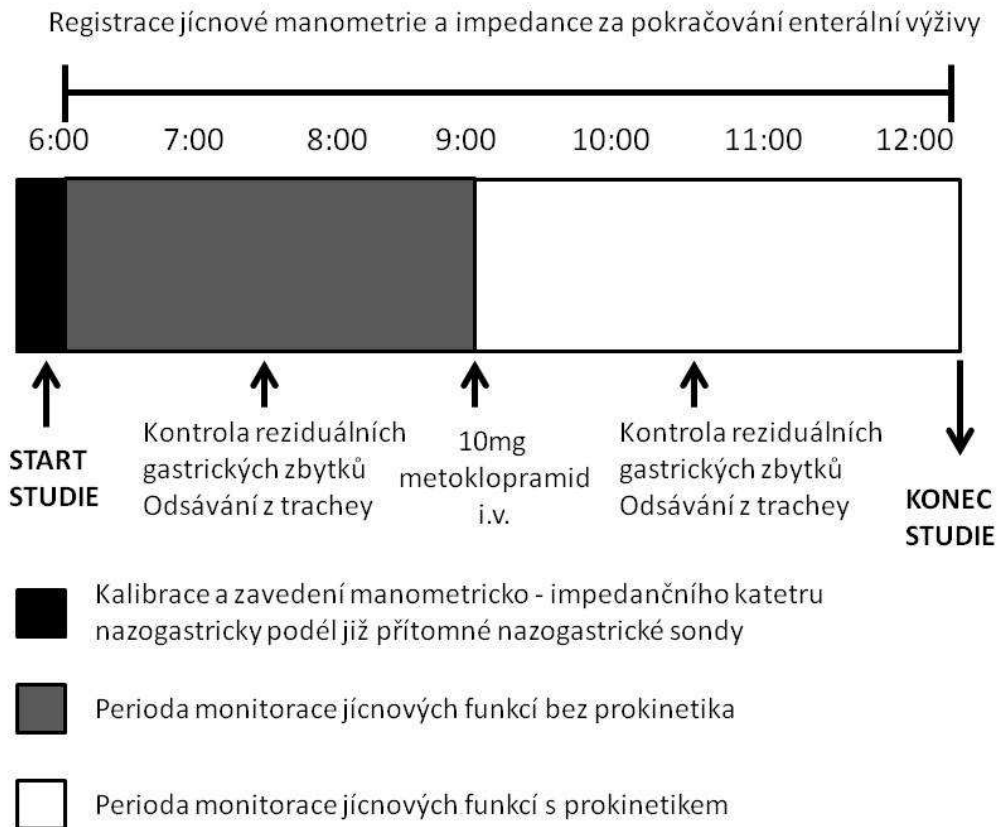
Minimalizace sedace během vyšetření – protokolárně diprivan anebo sufentanyl

Zvýšená poloha hlavy a horní části trupu na 25 stupňů od horizontální roviny

Všichni pacienti nazogastrická sonda kalibr 14 Fr

Studie vždy probíhá ve dvou na sebe navazujících fázích a to bez prokinetika a s prokinetikem (Obrázek 1).

**Obrázek 1 - Průběh studie skupina A a B (kriticky nemocní)**



**Sledované parametry během studie:**

**A/** Popisné parametry charakterizující pacienta a tíži onemocnění, vybrané laboratorní parametry, hCG u žen ve fertilním věku, množství a typ podané analgosedace, dávka katecholaminů, typ antiulcerózní profylaxe, potenciálně interferující medikace s hybností HČTT (betamimetika, betablokátoary aj.), parametry umělé plicné ventilace, klinické parametry (střední arteriální tlak, tepová frekvence, saturace O<sub>2</sub> aj.) včetně IAP a údaje ohledně manipulací s pacientem, kašláním, aplikace léků aj.

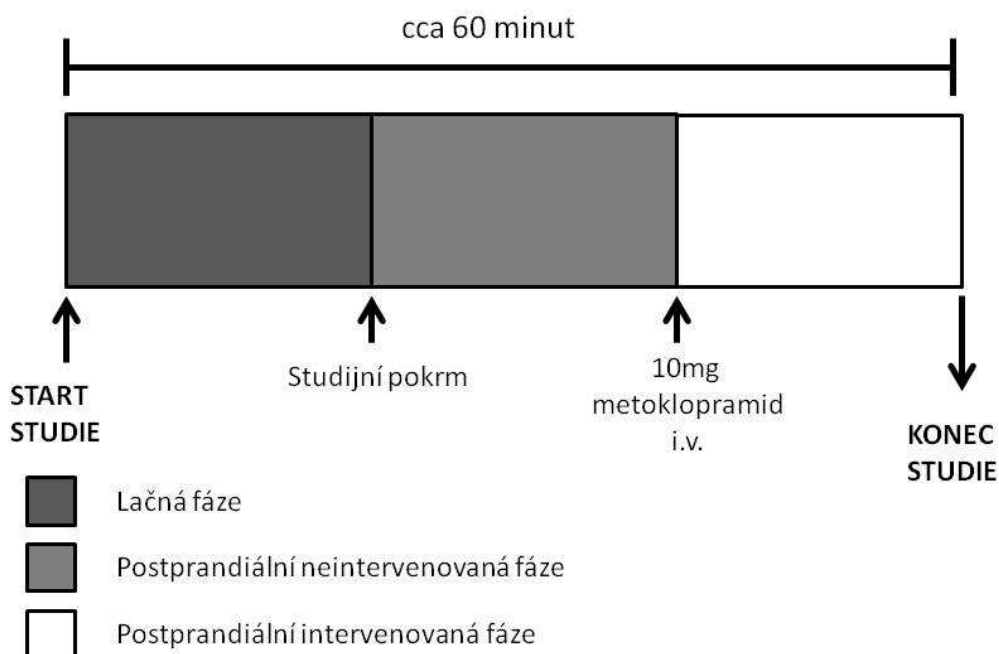
**B/** manometrické údaje ohledně horního a dolní jícnového svěrače, hybnosti těla jícnu a impedanční údaje ohledně počtu tekutých refluxů a jejich dosahu proximálně a u každé refluxní příhody snaha o stanovení příčiny refluxu.

**Protokolu skupina C (zdraví dobrovolníci)**

Zdravý dobrovolník po podepsání informovaného souhlasu vstupuje do studie po 4 hodinovém lačnění. Má zavedenou periferní žilní kanylu. Po kalibraci a zavedení manometricko - impedančního katetru nazogastricky proběhne měření ve stejné poloze jako u skupiny A a B v sérii tří měření za různých podmínek dle protokolu (Obrázek 2). Jako definovaný studijní pokrm byl užit Nutridrink 400ml (2 lahvičky), který se svou charakteristikou blíží enterální výživě u kriticky nemocných. Každá

série měření obsahuje klasickou manometrickou studii, kdy jícnové funkce jsou hodnoceny polknutím 5ml fyziologického roztoku (7 polknutí), na konci každé série bylo provedeno třikrát volní zakašlání v intervalech 1 minuty a třikrát Valsalvův manévr ve stejných intervalech k napodobení situace kriticky nemocného, kdy dochází také ke kašlání a zatínání břišního svalstva při dráždění tracheální rourkou či jinými manipulacemi.

**Obrázek 2 - Průběh studie skupina C (zdraví dobrovolníci)**



### Sledované parametry:

Popisné parametry pacienta (věk, pohlaví, body mass index), hCG u žen ve fertilním věku, manometrické parametry pro lačnou fázi, postprandiální neintervenovanou a postprandiální intervenovanou, z impedančního měření sledování počtu a charakteristik refluxních epizod a jejich vazbu na zátěžové situace (kašel, Valsalvův manévr).

### Statistické zhodnocení

Výsledky sledování budou vyhodnoceny pomocí statistického softwaru Sigmatat. Pro všechna statistická hodnocení se počítá s hladinou významnosti  $p < 0,05\%$ .

## 9.5 Předběžné výsledky

Do studie bylo dosud zařazeno 14 pacientů (7 ve skupině A a 7 ve skupině B). Měření u 10 zdravých dobrovolníků (skupina C) je kompletní a manometrická data jsou zpracována u 7 z nich).

### Předběžné výsledky - srovnání skupina A versus B - vstupní data

Srovnání vstupních dat je znázorněno v Tabulce 4. Skupiny se dle definice významně liší ve zbytcích 24 hodin před zahájením studie. Pacienti s intolerancí gastrické výživy mají dále významnější renální dysfunkci a nižší vstupní laktát. V ostatních parametrech se neliší.

Tabulka 4 - Srovnání skupina A a B - vstupní data

	Skupina A (n=7)	Skupina B (n=7)	Statistická významnost
<b>Věk</b>	53	68	0,08
<b>Body mass index</b>	26,8	30,8	0,56
<b>APACHE II</b>	27	25	0,84
<b>SOFA v den studie</b>	14	8	0,09
<b>Počet ventilovaných dní</b>	10	8	0,3
<b>Počet dní na JIP</b>	14	15	0,6
<b>Délka hospitalizace (dny)</b>	26	26	0,8
<b>Hospitalizační mortalita (%)</b>	28,6	57,1	0,54**
<b>Reziduální zbytky v žaludku 24 hodin před zahájením studie (ml)</b>	630	60	0,002*
<b>Arteriální laktát (mmol/l)</b>	0,8	1,7	0,04*
<b>Hemoglobin (g/l)</b>	98	103	0,26
<b>Kreatinin (umol/l)</b>	254	79	0,03*
<b>Albumin (g/l)</b>	28,5	26,4	0,34
<b>C-reaktivní protein (mg/l)</b>	72	49	0,28
<b>PEEP (cm H<sub>2</sub>O)</b>	8	8	0,19

Data jsou vyjádřena jako medián; \* statisticky významné Mann-Whitney U-test;

\*\* Fischer exact test

Manometrická data u kriticky nemocných zatím neumožňují definitivní statistické vyhodnocení, uvádíme ilustrativní příklad jedné pacientky. Jednalo se o obézní pacientku s body mass indexem 30, která byla léčena pro septický šok. Studie proběhla 4. den hospitalizace na JIP v rameni dobré tolerance výživy (reziduální zbytky ze žaludku za 24 hodin před zahájením studie 90ml). Pacientka měla zaznamenaný velký počet polknutí, ve 2 hodinové fázi před podáním metoklopramidu 115 a ve 3 hodinové fázi po prokinetiku 138, během studie nebyla sedována s detekovanými 8 epizodami klinicky patrného neklidu či interference během celé studie. Vybrané parametry jsou prezentovány v Tabulce 5.

**Tabulka 5 - Jícnové funkce u kriticky nemocného**

	Fáze před prokinetikem	Fáze po prokinetiku
Distální kontraktilní integrál (mmHg/cm/s)	10248	5415
Integrovaný relaxační čas DJS (mmHg)	18,9	16,7
Procento selhané peristaltiky	37	71
Procento předčasných kontrakcí	77,5	95,6
Procento rychlých kontrakcí	59	83,6
Počet tekutých refluxů za hodinu	2,5	2,7

Data jsou presentována jako průměr; DJS - dolní jícnový svěrač

Z uvedených dat je vyplývá, že v tomto jednom případě se síla kontrakce po metoklopramidů snížila, nebyl ovlivněn patologicky zvýšený relaxační tlak dolního jícnového svěrače (norma < 15mmHg), jícnové kontrakce měly častěji selhanou peristaltiku, byly předčasné a rychlejší než bez metoklopramidů. Počet refluxů nebyl ovlivněn.

### Předběžné výsledky - skupina C

Manometrická data změřená u skupiny C jsou prezentována v Tabulce 6. Z výsledků je patrné, že podání metoklopramidů v postprandiálních podmínkách neovlivnilo tonus ani relaxaci dolního jícnového svěrače, nicméně je patrný trend ke statistické významnosti stran síly kontrakce. Oba parametry odrážející rychlost kontrakce (rychlost průběhu kontrakce a distální latence) se po podání metoklopramidů neliší. Počet tekutých refluxů byl nižší ve fázi po podání metoklopramidů, ale nedosáhl statistické významnosti.

**Tabulka 6 - Skupina C - předběžné výsledky**

n=7	Fáze 1	Fáze 2	Fáze 3	Statistická významnost
Tonus dolního jícnového svěrače (mmHg)	29,2	33,9	27,7	0,3
Distální kontraktilní integrál (mmHg/cm/s)	1433	1524	2692	0,06
Integrovaný relaxační čas DJS (mmHg)	14,1	11	12,4	0,38
Rychlost průběhu kontrakce (cm/s)	3,1	3,1	3,7	0,9
Distální latence (s)	6,9	7,1	6,4	0,2
Počet tekutých refluxů	–	2	0	0,097

Data jsou vyjádřena jako medián; Kruskal Wallis ANOVA on Ranks test; Fáze 1 = lačná; Fáze 2 = postprandiální; Fáze 3 = postprandiální s metoklopramidem



## 9.6 Diskuze

Dosud jediná studie zabývající se jícnovými funkcemi u kriticky nemocných užívala starou konvenční techniku manometrie. pHmetricko-impedanční katétr byl zaveden zvlášť, pacient tedy měl po dobu záznamu zavedené včetně nazogastrické sondy tři různé sondy s rizikem interferencí ve snímání dat [Nind et al. 2005]. Tato studie byla ryze patofyziologická bez hodnocení vlivu prokinetik na jícnové funkce. Naše studie díky novější technologii má přesnější data stran hybnosti jícnu a také menší riziko technické interference, kdy podél nazogastrické sondy je zaveden pouze jeden další katétr. Z předběžných výsledků je dobré pro další srovnání, že obě skupiny kriticky nemocných se neliší vstupní tíží onemocnění prezentovanou APACHE II skóre, byť renální dysfunkce je těžší u pacientů s horší tolerancí výživy. Dosud nekvantifikovaným pozorováním z manometrických záznamů kriticky nemocných je poměrně častá přítomnost jícnových spasmů (norma distálního kontraktálního integrálu je  $< 5000$  mmHg/cm/s) zřejmě v reakci na dráždění z orofaryngeální oblasti tracheální rourkou či incipientními refluxy podél nazogastrické sondy. Tento fenomén nebyl dosud detailněji popsán v literatuře. Na jednom případě se ukazuje, že prokinetikum by mohlo mít i paradoxně negativní vliv na kvalitu jícnových funkcí, nicméně z tohoto jednoho měření nelze dělat zatím žádné závěry.

Ve skupině zdravých dobrovolníků je zajímavým předběžným výsledkem, že metoklopramid pravděpodobně významně neovlivňuje rychlost kontrakce ani funkce dolního jícnového svěrače, nicméně je zřetelný trend k asociaci se zvýšenou silou kontrakce. Zjištěný nižší počet refluxů po metoklopramidu (ačkoli nedosáhl statistické významnosti), lze spíše vysvětlit efektem metoklopramidu na zlepšení evakuační schopnosti žaludku než zvýšením tonu dolního jícnového svěrače.

## 10 ZÁVĚRY

### STUDIE I

CDI je v rámci české fakultní nemocnice méně častá oproti literárním údajům, nicméně TCDI má velmi vysokou mortalitu. Vyšší věk, patologický fyzikální nález na břiše, vyšší C-reaktivní protein, hladina leukocytů a kreatinin a snížená hladina albuminu jsou asociovány s těžkým průběhem onemocnění. Opožděné rozpoznání CDI je spojeno častěji s fulminantním průběhem. Na podkladě těchto dat lze doporučit vytvoření efektivního diagnostického a léčebného protokolu na pracovištích s výskytem CDI. Mezi incidencí CDI a zvýšenou spotřebou antibiotik jsme neprokázali jasnou asociaci.

### STUDIE II

Prezentovaná endoskopická technika zavedení DES u kriticky nemocných je efektivní a bezpečná. Pomocí DES lze dosáhnout adekvátní dodávky enterální výživy u většiny kriticky nemocných s intolerancí gastrické enterální výživy.

### STUDIE III

Neslyšná peristaltika, krvácení do GIT a zvyšující se počet současně přítomných GI symptomů jsou asociované s 28-denní mortalitou kriticky nemocných. Na podkladě získaných dat nebylo možné vytvořit validní GIF skóre, které by predikovalo mortalitu samostatně a nebo zvyšovalo přesnost SOFA skóre v predikci mortality. Důvodem tohoto selhání může být menší velikost získaného souboru, potíže v definici některých symptomů či skutečnost, že AGI je spíše sekundární projev jiné orgánové dysfunkce než primární příčinou kritického stavu. Rozsáhlejší studie bude nutná k rozkrytí těchto možných interakcí.

### STUDIE IV

Studie dále probíhá, s přihlédnutím k limitovanému počtu zařazených kriticky nemocných se zdržujeme detailního rozboru výsledků a jejich interpretace.

## **11    PODPORA**

Disertační práce a studie v ní obsažené byly podporovány:

- projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00669806 - FN Plzeň
- Program rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy – PRVOUK (projekt P36)
- Projekt OP VaVpl Biomedicínského centra LF v Plzni CZ (1.05/2.1.00/03.0076)

## **12    PODĚKOVÁNÍ**

V souvislosti s předcházejícími léty studia, klinické a vědecké práce a s tvorbou této disertační práce bych chtěl vyjádřit úctu a poděkovat:

Prof. MUDr. Martinovi Matějovičovi, Ph.D., mému školiteli, učiteli a příteli, za laskavý a přímý přístup, vždy čistou mysl při jakémkoli jednání a za inspirující životní rozhled a činnost. Jsem rád a děkuji, že jsem při jeho enormním pracovním nasazení mohl a mohu s ním sdílet čas věnovaný klinické praxi a tvořivé činnosti, která vyústila v tuto disertační práci.

Všem mým kolegům a spolupracovníkům, ať se na práci podíleli či nikoli, za jejich přátelství, sdílení zkušeností a přímou či nepřímou podporu.

Mým rodičům za jejich věnovanou lásku a obětavost.

Mým dvěma dcerám, které mne učí, jak být lepším člověkem, a hlavně manželce Janě za její ženskou energii, vhlad a moudrost, kterou se mnou sdílí napříč léty.

### 13 LITERATURA

ALCALA L, et al. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:E204–E213.

BAUER MP, et al. ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377:63–73.

BONE RC, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest* 2009; 136 (5 Suppl): e28.

BREDENOORD AJ, et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. International High Resolution Manometry Working Group. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Mar;24 Suppl 1:57-65.

CELIS-RODRIGUEZ E, et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Intensiva* 2013;37(8):519-574.

CHAPMAN MJ, et al. Gastrointestinal motility and prokinetics in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13(2): 187–194.

COWAN CA, et al. National health expenditures, 1999. *Health Care Finance Rev* 2001;22:77–110.

DAVIES AR, et al. Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, s. 714-716.

DEBAST SB, et al. Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2013; 20 (Suppl 2):1–26.

DI PALMA JA, et al. Metoclopramide effect on esophageal peristalsis in normal human volunteers. *Am J Gastroenterol.* 1987 Apr;82(4):307-10.

DUBBERKE ER, et al. Multicenter study of *Clostridium difficile* infection rates from 2000 to 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:1030–1037.

DURAZO FA, et al. Effect of single and repeated doses of metoclopramide on the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1993 Oct;88(10):1657-62.

FENNERTY MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002; 30 (6 Suppl): S351–S355.

FOOTE JA, et al. A randomized trial of endoscopic and fluoroscopic placement of postpyloric feeding tubes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28(3): 154–157.

FRIEDMAN G, et al. Randomized study to compare nasojejunal with nasogastric nutrition in critically ill patients without prior evidence of altered gastric emptying. *Indian J Crit Care Med*. 2015 Feb;19(2):71-5.

GILL SR, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006 Jun 2;312(5778):1355-9.

GRANDE L, et al. Lack of effect of metoclopramide and domperidone on esophageal peristalsis and esophageal acid clearance in reflux esophagitis. A randomized, double-blind study. *Dig Dis Sci*. 1992 Apr;37(4):583-8.

HARVEY SE, et al. Trial of the Route of Early Nutritional Support in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2014; 371:1673-1684.

JACK L, et al. Diarrhoea risk factors in enterally tube fed critically ill patients: a retrospective audit. *Intensive Crit Care Nurs* 2010;26(6):327-334.

JAKOB SM. The effects of mechanical ventilation on hepato-splanchnic perfusion. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(2): 165–168.

JOOSTE CA, et al. Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1999 May;25(5):464-8.

KERSTEN A, et al. How big is critical care in the US? *Crit Care Med* 2003;31(Suppl):A8.

KIM IB, et al. Incidence, risk factors and outcome associations of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2012 Jan;40(1):79-89.

KIRKPATRICK AW, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013;39(7):1190-1206.

KIRKPATRICK AW, et al. Is intra-abdominal hypertension a missing factor that drives multiple organ dysfunction syndrome? *Crit Care* 2014;18(2):124.

KREYMANN KG, et al. ESPEN Guidelines on Enteral nutrition. *Intensive Care. Clinical Nutrition*, 2006, 25, s. 210-223.

MADSEN KR, et al. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Dan Med J*. 2014 Mar;61(3):C4811.

MALBRAIN ML, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med*. 2005 Feb;33(2):315-22.

McCLAVE SA, et al. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2005 Feb;33(2):324-30.

MITTAL R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med*. 2014 Apr;20(4):214-23. Epub 2013 Sep 18.

MONTEJO JC, et al. Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit. Care Med*. 2000, 30, s. 796-800.

MONTEJO JC, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 2010; 36(8): 1386–1393.

MOORE FA. The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999; 178(6): 449–453.

MOSTAFA SM, et al. Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br J Anaesth* 2003;91(6):815-819.

NIND G, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in critically ill mechanically ventilated patients. *Gastroenterology*. 2005 Mar;128(3):600-6.

O'KEEFE SJ, et al. Effect of fiber supplementation on the microbiota in critically ill patients. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011;2(6):138-145.

PFAB F, et al. Acupuncture in critically ill patients improves delayed gastric emptying: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011; 112(1): 150–155.

PITON G, et al. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010;36(4):702-706.

PITON G, et al. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med* 2011;37(6):911-917.

POUTANEN SM, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ*. 2004 Jul 6;171(1):51-8.

PRICE R, et al. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014 Mar 31;348:g2197.

REINTAM BA, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med* 2012;38(3):384-394.

REINTAM BA, et al. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53(3): 318–324.

RITZ MA, et al. Delayed gastric emptying in ventilated critically ill patients: measurement by 13 C-octanoic acid breath test. *Crit Care Med* 2001; 29(9): 1744–1749.

SAILHAMER EA, et al. Fulminant Clostridium difficile colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg* 2009; 144:433–439, discussion 439–440.

SHANG E, et al. Advantages of endoscopic therapy of gastrojejunal feeding dissociation in critical care patients. *Int. Care Med.* 1999, 25, s. 162-165.

SHIMIZU K, et al. Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2009;54(5):1071-1078.

SILVESTRI L, et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect* 2007;65(3):187-203.

TREVISANI GT, et al. Neostigmine: safe and effective treatment for acute colonic pseudo-obstruction. *Dis Colon Rectum* 2000;43(5):599-603.

VALIQUETTE L, et al. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis.* 2007 Sep 1;45 Suppl 2:S112-21.

VAN DER SPOEL JI, et al. Laxation of critically ill patients with lactulose or polyethylene glycol: a two-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2007;35(12):2726-2731.



## 14 PŘÍLOHY

BALIHAR, Karel; KOZÁK, Filip; KOŽELUHOVÁ, Jana; HEJDA, Václav; FREMUNDOVÁ, Lucie; KRČMA, Michal; GEIGEROVÁ, Lenka; BERGEROVÁ, Tamara; MATĚJOVIČ, Martin. Clostridium difficile infection in hospitalized patients at a Czech tertiary center: analysis of epidemiology, clinical features, and risk factors of fulminant course. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014. 26(8). s. 880-7.

BALIHAR, Karel; NOVÁK, Ivan; KROUŽECKÝ, Aleš; RADĚJ, Jaroslav; SÝKORA, Roman; CHVOJKA, Jiří; KOŽELUHOVÁ, Jana; BALIHAROVÁ, Jana; CHYTRA, Ivan; MATĚJOVIČ, Martin. Feedings of critical care patients by endoscopic three-luminal tube - a retrospective analysis. *Cas Lek Cesk*. 2008. 147(10). s. 516-20.

REINTAM, Blaser; POEZE, Martinj; MALBRAIN, Manu; BJÖRCK, Martin; OUDEMANS-VAN STRAATEN Heleen; STARKOPF, Joel. Gastro-Intestinal Failure Trial Group. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med*. 2013. 39(5). s. 899-909.

BALIHAR, Karel; KOŽELUHOVÁ, Jana; FREMUNDOVÁ, Lucie; MATĚJOVIČ, Martin. Dysfunkce horní části trávicího traktu u kriticky nemocných: současný pohled a perspektiva. *Gastroent Hepatol*. 2013. 67(1). s. 39–44.

BALIHAR, Karel; KOŽELUHOVÁ, Jana; FREMUNDOVÁ, Lucie; MATĚJOVIČ, Martin. Gastrointestinální dysfunkce dolní části trávicího traktu u kriticky nemocných: současný pohled. *Gastroent Hepatol*. 2015. - doklad o zaslání článku do recenzního řízení

FREMUNDOVÁ, Lucie; BALIHAR, Karel; KOŽELUHOVÁ, Jana. Manometrie jícnu. *Gastroent Hepatol*. 2013. 67(4). s. 250-260.

# ***Clostridium difficile* infection in hospitalized patients at a Czech tertiary center: analysis of epidemiology, clinical features, and risk factors of fulminant course**

Karel Balihar<sup>a</sup>, Filip Kozak<sup>a</sup>, Jana Kozeluhova<sup>a</sup>, Vaclav Hejda<sup>a</sup>, Lucie Fremundova<sup>a</sup>, Michal Krcma<sup>a</sup>, Lenka Geigerova<sup>b</sup>, Tamara Bergerova<sup>b</sup> and Martin Matejovic<sup>a</sup>

**Objective** *Clostridium difficile* infection (CDI) has been increasing in incidence, with significant morbidity and mortality, and is subject to geographical and institutional variability. We aimed to characterize epidemiology and clinical manifestations of CDI in a Czech tertiary care center and to identify risk factors of fulminant course.

**Methods** All adult patients hospitalized with primary CDI in a 3-year period were retrospectively identified. Epidemiological and clinically descriptive data were extracted from medical records. Multivariate analysis was used to identify the risk factors of fulminant course. The relationship between incidence of CDI and antibiotic consumption was evaluated.

**Results** Overall, 183 CDI patients, median age 67 years, were enrolled. Hospital-acquired CDI was present in 85% of cases. The incidence of CDI was 1/10 000 patient-days. Hospital-acquired CDI hospital mortality was 22.4%. Severe CDI (SCDI) was identified in 15.8% of patients, with 62% mortality. SCDI patients had longer onset of symptoms to diagnosis interval compared with mild CDI ( $P=0.05$ ). Multivariate analysis showed that SCDI patients were older ( $P=0.018$ ), and more frequently had abnormal abdominal physical findings ( $P=0.001$ ), higher inflammatory markers ( $P<0.001$ ), higher creatinine ( $P=0.002$ ), and lower albumin ( $P<0.001$ ) than

patients with mild CDI. Analysis of antibiotic consumption at departments with the highest incidence of CDI showed a trend toward higher incidence of CDI associated with penicillin use ( $P=0.08$ ) and a negative correlation of CDI incidence with nitroimidazoles consumption ( $P=0.03$ ).

**Conclusion** CDI is less frequent in the conditions studied compared with literary data; however, the fulminant form has a very high mortality. Delayed recognition and treatment is a crucial determinant of the severity of CDI. The association between CDI and antibiotic consumption is less clear. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 00:000–000 © 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2014, 00:000–000

**Keywords:** antibiotic consumption, *Clostridium difficile* infection, incidence, mortality, risk factors

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology and <sup>b</sup>Department of Microbiology, Charles University Medical School and Teaching Hospital, Plzen, Czech Republic

Correspondence to Karel Balihar, MD, 1st Medical Department, Division of Gastroenterology and Hepatology, Charles University Medical Faculty and Teaching Hospital, Alej Svobody 80, Pilsen 304 60, Czech Republic  
Tel: + 420 720 375 344; fax: + 420 377 103 381; e-mail: balihar@fnplzen.cz

Received 12 March 2014 Accepted 12 May 2014

## **Introduction**

*Clostridium difficile* (CD) is a gram-positive, anaerobic, sporulating rod-shaped bacteria responsible for the majority of hospital-acquired diarrheal diseases in developed countries and for almost all cases of pseudo-membranous colitis. Over the last 20 years, a two- to four-fold increase in the incidence of *Clostridium difficile* infection (CDI) with a severe course in hospitalized patients in North America and Europe has been observed [1–3]. Clinically, the CDI is associated with a variety of possible manifestations from an asymptomatic colonization to a severe life-threatening colitis. The fulminant course is described in 4–16% of all CDI [4–7]. The increase in the incidence and the severity of CDI has been associated with increased use of wide-spectrum antibiotics (ATB). The ATB selection pressure is possibly responsible for the occurrence of new hypervirulent strains of CD rare before the year 2000 [8–10]. Numerous clinical, laboratory, and radiologic variables were

identified as risk factors of a clinically severe course in various studies and some studies suggested simple recommendations for earlier detection of the fulminant cases [4–7,11]. Despite the fact that the studies do not differ in basic features and CDI incidence trend, a high variability in the incidence and severity of the course can be observed geographically and even among individual institutions [3,12]. The aim of the study described below was to characterize CDI in an epidemiological and clinical manner in a Czech tertiary center for medical care across all specialties in a 3-year period. In addition, we carried out an association analysis of the risk factors for an unfavorable course and ATB consumption measures at departments with the highest incidence of CDI.

## **Methods**

### **Study design and settings**

A retrospective analysis of records from the University Hospital center from the period of 1 January 2006 until 31

December 2008 was carried out. The center covers a spectrum of specialties with a total of 1830 beds and provides specialized care for a region of about 600 000 inhabitants. For the purposes of the study, CDI was defined as an acute diarrheal disease (more than three liquid stools per day) with a positive CD toxin in the stool or a positive stool CD toxin associated with a diagnosis of pseudomembranous colitis by imaging or endoscopic methods, surgery, or autopsy [13]. Severe CDI (SCDI) was defined as CDI fulfilling at least one of three criteria (Table 1) [6,13]. To minimize subjectivity, the cases were assessed independently by two knowledgeable investigators directly engaged in data extraction and CDI was considered fulminant only on mutual agreement. In case of disagreement, a third investigator was consulted to make the final judgment. All CD toxin-positive

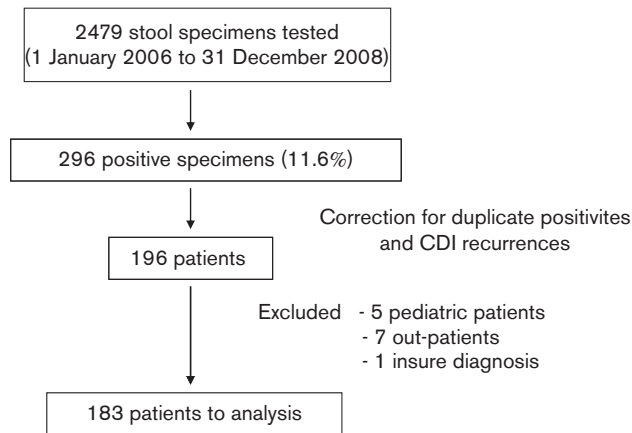
patients were identified using a database of the Department of Microbiology, where all CD toxin assessments for the entire center are performed. Subsequently, duplicate positives and CDI recurrences (positive result in previous 3 months) were excluded to obtain primary CDI. Patients younger than 18 years of age and outpatients were excluded (Fig. 1). Demographic and administrative data and data specifying the disease and the patient, including the Charlson comorbidity index [14, 15], were collected in the obtained population of patients with primary CDI. Furthermore, the number of admissions and patient days in the period studied and other descriptive data were obtained from the University Hospital central database (Table 1). The data on ATB consumption were extracted from the Department of Microbiology database in defined daily doses to 1000

**Table 1** Definition of selected observed parameters

Parameters	Specification
Median length of stay at the department	Calculated from the date of hospital discharge, i.e. total length of stay (even more years)
Laboratory markers	CRP (mg/l) ( $\pm$ 1 day from CD toxin positivity) Creatinine ( $\mu$ mol/l) ( $\pm$ 2 days from CD toxin positivity) Albumin (g/l) ( $\pm$ 2 days from CD toxin positivity) Leukocytes (count $\times 10^9/l$ ) ( $\pm$ 1 day from CD toxin positivity)
CT examination	$\pm$ 2 days from CD toxin positivity
Endoscopic examination	$\pm$ 2 days from CD toxin positivity
Hospital-acquired CDI	Development of clinical manifestations and CD toxin positivity 72 h and more after admission and/or rehospitalization of a patient for CDI within 7 days after a hospitalization for a different diagnosis.
Severe CDI	Must fulfill at least one of three criteria: (a) Death within 14 days from the onset of the manifestations with positivity of the CD toxin in the stool. (b) Necessity of a colectomy or another abdominal surgery associated directly with CDI. (c) ICU admission, where the main reason was threat to the vital functions as a consequence of CDI or development of at least one organ dysfunction associated with CDI in already ICU-admitted patients.
Recurrence of CDI	In following 3 months from the diagnosis of a diarrheal disease with CD toxin positivity
Comorbidities	Diabetes mellitus with at least one organ complication Hepatic cirrhosis Child–Pugh B and C Uncontrolled malignancy (generalized or locally advanced with systemic symptoms) Cardiovascular – left ventricular ejection fraction under 40% and/or presence of cardiac decompensation in history Chronic pulmonary disease with exertional dyspnea NYHA III–IV, home oxygen therapy Disease requiring continuous immunosuppressive therapy greater than or equal to the equivalent of prednisone 20 mg daily, chronic use of other immunosuppressant (i.e. azathioprine, cyclosporin, tacrolimus, mycophenolate-mofetil, methotrexate) Renal dysfunction with creatinine $\geq 300 \mu$ mol/l, or a chronic dialysis program Short bowel syndrome with the need for a long-term parenteral nutrition A sum of important comorbidities Charlson comorbidity index
Physical findings on abdominal examination at the time of CD toxin positivity	Normal
PPI or H2RA use	Abnormal (tenderness, soreness, muscular defense, absence of peristalsis) Within 4 weeks before CD toxin positivity
Hospitalization mortality rate	Cause of death Interval from CD toxin diagnosis to death Direct association with CDI (death within 14 days from diagnosis)
Antibiotic in history	ATB use 8 weeks before CD toxin positivity According to groups: penicillins, cephalosporins, macrolides, chinolones, lincosamides, aminoglycosides, carbapenems, vancomycin, tetracyclines, nitroimidazoles, antivirotics, antimycotics
CDI treatment	Number of types of ATB used in the period Only ATB used for more than 2 days recorded Nitroimidazoles Oral vancomycin Nitroimidazoles + oral vancomycin Duration of therapy (days) Reason for possible nontreatment of CDI
ATB consumption at a department	In defined doses per 1000 patient days Data from individual years, departments, and type of ATB treatment

ATB, antibiotics; CD, *Clostridium difficile*; CDI, *Clostridium difficile* infection; CRP, C-reactive protein; CT, computer tomography; H2RA, histamine 2 receptor antagonists; NYHA, New York Heart Association; PPI, proton pump inhibitors.

Fig. 1



The patient selection algorithm. CDI, *Clostridium difficile* infection.

patient days (DDD) (Table 1). DDD were obtained from the Anatomic Therapeutic Chemical/Defined Daily Doses Index (2012) of the WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology [16].

## Methods

In the studied period, two commercially available kits for CD toxin assessment were used: ELISA test (Ridascreen *Clostridium difficile* Toxin A/B test; R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany) in normal working hours and a rapid immunochromatographic test (Xpect *Clostridium difficile* Toxin A/B test; Remel – Thermo Fisher Scientific, Lenexa, Kansas, USA) during emergency, at weekends, and holidays.

## Statistical analysis

Data are shown as median and interquartile range (IQR) if not stated otherwise. Data distribution was tested using the D'Agostino–Pearson normality test, whereas the Mann–Whitney Rank Sum test,  $\chi^2$ -test, Fisher exact test, and Spearman correlation test were used for the statistical evaluation. *P*-value less than 0.05 was set throughout for evaluation of the statistical significance. The specific test used is always provided in the text and in individual tables.

## Ethics

The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki ethical guidelines and was approved by the local research and ethical committee.

## Results

### Epidemiology

In the period studied, a total of 2479 stool samples were examined for the presence of CD toxin in the University Hospital. A total of 296 samples (11.9%) were positive. After excluding duplicates and CDI recurrences, 196 patients with primary detection of the CD toxin in the

stool were identified. After correction for adult age and inpatients, 183 patients, median age 67 years (IQR 59–77), were available for the retrospective analysis, 84 of whom were women (46%) (Fig. 1). The representation of both CDI detection methods was uniform (92 ELISA test/91 Xpect test), even in the case of SCDI: 11 (11.9%) and 18 (19.8%), respectively. Except for two cases, the patients were from nine of 28 inpatient care units. A total of 27 patients (14.8%) acquired the CDI in the community.

A total of 187 817 admissions and 1 545 804 patient days were identified in the entire center. The incidence of hospital-acquired CDI (HA-CDI, 156 cases) was 1/10 000 patient days. Only at departments where HA-CDI occurred, 87 510 admissions, 532 691 patient days were identified. The incidence of HA-CDI in these departments was 2.9/10 000 patient days. The majority of HA-CDI were registered in medical departments and the highest incidence was observed at the Department of Hemato-Oncology (Table 2).

CDI recurrence was found in 30 patients (16.4%). No age difference was observed between the patients with recurrent and primary CDI (Mann–Whitney rank sum test). No difference in the frequency of proton pump inhibitors (PPI) or H<sub>2</sub> receptor antagonists (H<sub>2</sub>RA) use was noted ( $\chi^2$ -test with Yates correction). Furthermore, no association was found between a specific type of ATB treatment of primary CDI without recurrence (nitroimidazole, vancomycin, or a combination) and recurrent CDI ( $\chi^2$ -test).

### Clinical features

The total hospital mortality rate in the studied group was 19.7% (36 patients) and the median survival time from CDI diagnosis to death was 11 days (3.5–27.5). The mortality rate of the patients with HA-CDI was 22.4%; a direct relationship with CDI (death within 14 days from diagnosis) was observed in 10.9% (17 patients). Most patients developed CDI during the course of treatment for another infectious disease (77.6%). The median length of stay at the departments with HA-CDI incidence was 3.1 days (IQR 1.7–6.2). The median length of stay of the patients with HA-CDI was 35 days (IQR 20–52) (Table 2). SCDI was identified in 29 patients (15.8%), of whom seven patients (3.8%) underwent colectomy. The median interval from diagnosis to colectomy was 2 days (IQR 2–2.5). The mortality rate in patients with SCDI was 62%, and 52% of the patients died within 14 days of diagnosis.

Endoscopy as a diagnostic procedure was performed in a minority of the patients (15.8%). The diagnosis of *Clostridium colitis* was confirmed endoscopically in 79% of the patients. The endoscopy was performed more frequently in patients with fulminant course of the

**Table 2** CDI characteristics at individual departments in the period studied

Work place	Number CDI/HA-CDI	Incidence HA-CDI per 10 000 patient days	Patient days per department	Median length of stay at the department	Median length of stay in HA-CDI (days)	HA-CDI hospital mortality rate (%)
Department of Internal Medicine	56/45	3	149 708	3.2	33	26.7
Hemato-Oncology Department	45/40	12.4	32 250	4.5	36	7.5
Geriatrics	21/21	1.40	47 532	27.6	44	14.3
Surgery	18/17	1.4	124 191	3.2	22	23.5
Department of Infectious Diseases	14/4	1.4	28 781	2.7	6	25
Cardiosurgery	12/12	4.3	27 990	3.1	56.5	50
Others (Orthopedics, Neurosurgery, Anesthesiology and others)	17/17	–	–	–	–	–
Medical Departments	137/111	4.3	258 271	3.2	35	18
Surgical Departments	46/45	1.7	274 420	3.1	36	33.3
Total	183/156	2.9	532 691	3.1	35	22.4

CDI, *Clostridium difficile* infection; HA-CDI, hospital-acquired *Clostridium difficile* infection.

disease (41 vs. 11%). Computer tomography was used for the diagnostics of CDI in 37 patients (20.1%).

Treatment with oral vancomycin was noted in 29% (53 patients), intravenous or oral metronidazole in 42.1% (77 patients), and a combination of both in 25.7% (47 patients). Six patients (3.3%) were not treated, mainly because of death shortly after diagnosis; in one case, a spontaneous regression of CDI with discontinued ATB treatment in a young patient without severe comorbidities was observed. Patients with SCDI were more frequently treated with a combination of nitroimidazoles and oral vancomycin than patients with mild disease ( $\chi^2$ -test,  $P=0.02$ ).

#### Risk factors analysis of unfavorable outcome

The median interval from the onset of diarrheal or abdominal symptomatology to diagnosis in all CDI cases was 3 days (IQR 2.0–4.0). Patients with SCDI had a longer interval to diagnosis, that is 4 days (IQR 2.0–8.3) versus 3 days (IQR 2.0–4.0) in mild CDI (Mann–Whitney rank sum test,  $P=0.05$ ). In multivariate analysis, the patients with SCDI in comparison with mild CDI were older, and more frequently had abnormal physical findings on abdominal examination, higher leukocyte count, higher C-reactive protein and creatinine level, and lower level of albumin. The patients with SCDI were more frequently treated with H2RA 4 weeks before they became ill with CDI. PPI treatment or overall antiulcerative therapy (PPI and H2RA together) were not a significant risk factor for SCDI. The number of defined significant comorbidities or Charlson comorbidity index did not differ in both groups, as well as the type of nutrition, length of stay, and other observed factors (Table 3).

An analysis of ATB consumption at the departments with the highest incidence of HA-CDI showed no association between the incidence of HA-CDI and ATB consumption in DDD (Spearman correlation test). In the analysis of individual types of ATB, a negative correlation of nitroimidazole consumption with the incidence of HA-CDI was observed ( $P=0.03$ , Spearman correlation test), whereas a trend toward a more frequent HA-CDI with

increased penicillin consumption was found ( $P=0.08$ , Spearman correlation test) (Table 4).

#### Discussion Epidemiology

Our data confirm that CDI is a hospital-acquired disease affecting the elderly population of predominantly medically ill and long-term hospitalized patients. The proportion of community-acquired CDI was small, mostly with a benign clinical course and a hospital mortality rate of 3.7%. However, contact with a hospital environment in the previous 3 months was found in 48% of the community-acquired CDI. Robust evidence from multicenter studies carried out within the last 15 years documents a significant increase in the incidence of HA-CDI in North America and Europe, that is the average reported incidence ranging from 4.1 to 9.8 cases per 10 000 patient days [1–3,12]. In the largest European study, however, interinstitutional and geographic variability in the incidence was reported in a large range, that is 0.0–36.3 cases per 10 000 patient days [3]. Nonetheless, recent data have shown that CDI may be underdiagnosed in up to 25% of cases [17]. In our center, the incidence of HA-CDI was low (one case per 10 000 patient days). Even if we narrowed the incidence to the departments, where CDI was diagnosed, the incidence was still at the lower limit of the published data. Owing to the retrospective nature of the study and lower sensitivity of the diagnostics using CD toxin assessment, some cases of CDI may have been undetected. However, when comparing the incidence of HA-CDI among institutions, a number of factors must be taken into consideration. These include the size of the institution, local effectivity of the CDI diagnostics, type of disinfectants and preventive barrier measures used, epidemiologic characteristics of the CD strains, sensitivity of the test used for diagnostics, antimicrobial policy, and last but not least the patient characteristics and severity of their underlying disease. The highest incidence of CDI among patients hospitalized at the Hemato-Oncology Department contrasting with their lowest hospital mortality rate is of epidemiological interest. The reason for the high incidence in these patients is probably multifactorial. Nevertheless, a severe state of

**Table 3 Severe versus mild CDI, analysis of the risk factors**

Factors	Severe CDI (n = 29)	Mild CDI (n = 154)	Statistical significance
Age [median (IQR)]	76 (64–78)	66 (58–76)	P = 0.018*
Sex	16 M/13 F	83 M/71 F	P = 0.939
Charlson index [median (IQR)]	6 (5–7)	5 (4–7)	P = 0.45
Number of significant comorbidities [median (IQR)]	1 (0–2)	1 (1–2)	P = 0.35
Advanced or generalized malignancy	3/29	39/154	P = 0.129
Abnormal physical finding on abdominal exam	27/29	131/154	P = 0.001*
Length of stay [median (IQR)]	34 (18–46)	29.5 (14–51)	P = 0.49
Interval from the first manifestations to CDI diagnosis [median (IQR)]	4.0 (2.0–8.3)	3.0 (2.0–4.0)	P = 0.05*
Type of nutrition	Oral 8 Enteral 10 Parenteral 10 Combined 1	Oral 115 Enteral 24 Parenteral 9 Combined 6	Not significant
Leukocytes [median (IQR)]	20.3 (13.8–27.3)	10.4 (5.9–14.3) (n = 153)	P < 0.001*
C-reactive protein [median (IQR)]	150 (111–241)	74 (33–133) (n = 153)	P < 0.001*
Albumin [median (IQR)]	24 (21.4–25.1) (n = 27)	30 (25.4–34.6) (n = 127)	P < 0.001*
Creatinine [median (IQR)]	122 (100.8–224) (n = 28)	93 (69.5–129.5) (n = 151)	P = 0.002*
PPI	16/29	88/154	P = 0.909
H2RA	10/29	23/154	P = 0.025*
PPI + H2RA	26/29	101/154	P = 0.177
Number of types of used ATB within last 8 weeks	–	–	P = 0.18

ATB, antibiotics; CDI, *Clostridium difficile* infection; F, female; H2RA, histamine 2 receptor antagonists; IQR, interquartile range; M, male; PPI, proton pump inhibitors.  
\*Statistically significant, Mann–Whitney test.

**Table 4 ATB consumption in DDD/1000 patient days and incidence of CDI**

Department	Year	CDI/number of hospitalized (%)	Total	PNC	CEF	CHIN	CARB	NTR
Department of Internal Medicine	2006	0.18	8982	5608	1094	1107	374	132
	2007	0.20	9023	5844	1152	871	387	98
	2008	0.33	9225	5830	1224	911	437	188
Hemato-Oncological Department	2006	1.40	2162	543	909	333	130	11
	2007	1.51	1984	467	779	362	146	8
	2008	1.30	2408	505	1002	413	154	13
Geriatrics	2006	0.22	256	149	15	31	0	3
	2007	2.51	338	250	7	17	0	6
	2008	1.70	369	293	5	26	1	3
Surgery	2006	0.05	2537	1205	44	97	26	179
	2007	0.07	1714	1256	52	96	24	164
	2008	0.15	1868	1384	48	92	50	156
Cardiosurgery	2006	0.87	2034	1627	126	104	43	8
	2007	0.42	2073	1719	56	78	87	3
	2008	0.33	2080	1686	114	90	42	2
Correlations	P		0.30	0.08	0.78	0.40	0.81	0.03*
	Correlation coefficient		–0.29	–0.46	–0.08	–0.24	–0.07	–0.56

ATB, antibiotics; CARB, carbapenems; CDI, *Clostridium difficile* infection; CEF, cephalosporins; CHIN, chinolones; DDD, defined daily dose; NTR, nitroimidazoles; PNC, penicillins.

\*Statistically significant, Spearman correlation.

immunosuppression and often long-term wide-spectrum ATB treatment are the most significant risk factors in this population. In contrast, the low mortality is indicative of a rapid, routine, and effective management of this probably locally frequent complication. The departments with a low incidence of CDI (less than three cases within 3 years) also had a high mortality rate in these individual cases. Nevertheless, similar studies from other institutions suggest a significantly different CDI distribution across departments compared with our data. This supports the already mentioned ‘epidemiological uniqueness’ of every institution [18].

The preventive barrier measures in the case of a detected infection belong to very important modifiable factors with a potential of local outbreak risk reduction. In the

period studied, no local outbreaks of CDI (more than two simultaneous infections at a department) were observed. This fact indirectly shows that institutional preventive barrier measures in place for all specialties are sufficient to control horizontal spread of the disease and only primary infections or recurrences in the same patients were observed in all cases. From the assessment of the CD strain ribotype in the following year (2012), we know that there has never been a case of CDI caused by ribotype 027 in our center (T. Bergerova and L. Geigerova, unpublished data), which undoubtedly contributes significantly toward the absence of local outbreaks.

According to a meta-analysis from 2008, CDI recurrence affects 15–20% of patients with CDI [19], which is in agreement with our data. The following risk factors of

recurrence were identified in the above-mentioned meta-analysis; higher age, continuing use of non-CD ATB after CDI, and use of gastric acid suppressants. In our study, we evaluated age and gastric acid suppressant use and could not find any correlation for the development of a recurrence. The reason for this discrepancy may be the relatively small group of patients; alternatively, the risk factors at question may not be strong enough. An ATB for CD treatment, with a growing body of evidence suggesting the positive effect on the incidence of CDI recurrence, is fidaxomicin [13]. None of our patients were treated with this medication owing to its cost and the fact that fidaxomicin was not yet available in the period studied. None of the ATB treatment variants used was associated with a decrease in the number of recurrences, a finding consistent with other studies [20].

### Clinical features and risk factors

CDI is a potentially fatal hospital-acquired disease. The mortality rate of patients with HA-CDI is reported to be in the range of 6–30% depending on the characteristics of the population studied [2,12]. In severe cases with toxic megacolon development, it is very high (24–48%) [21,22]. The mortality rate of HA-CDI observed in our group was in accordance with these rates, although the mortality rate among our patients with SCDI was very high, exceeding literary data (62%). The high mortality rate of SCDI patients was predictable as the 14-day mortality is one of the three criteria for the diagnosis of SCDI itself (Table 1).

In general practice, the diagnostics of CDI is founded dominantly on clinical manifestations with a positivity of CD toxin. Only a minority of patients with a clinically more severe course require advanced diagnostics using colonoscopy or computed tomography of the abdomen. Mainly, metronidazole or oral vancomycin is used for the ATB treatment of CDI, although fidaxomicin is being evaluated currently for its proper indication. In ATB therapy of SCDI, oral (in ileus patients rectal) vancomycin therapy is more effective than treatment with metronidazole [13,23]. In our group of patients, however, a combination of oral vancomycin with nitroimidazoles is used frequently for the SCDI treatment, despite the fact that combination therapy is not mentioned in international recommendations [13,23]. The reason may be the concern among clinicians regarding the efficacy of vancomycin administered orally to patients with diminished peristalsis.

The interval from the onset of symptoms to the diagnosis is a very important parameter showing the capability of the department of early detection of CDI. It was difficult to determine the beginning of the clinical manifestations of CDI in three patients during the analysis for the presence of chronic diarrhea because of their underlying disease (ulcerous colitis, graft vs. host disease affecting gastrointestinal tract, and short bowel syndrome). The

onset of symptoms was always determined as deterioration of the diarrhea preceding the diagnosis of CDI. In three individuals, the CD toxin was negative at the beginning of the symptoms, only to be detected in a repeated sample, which led to a delay in the diagnosis. The number of these cases, however, was negligible and did not affect the statistical data presented. The interval from the onset of symptoms to the diagnosis of CDI was longer in SCDI. This association underlines the need for early CDI detection in hospital-acquired infections as the delay may enable a consequent severe course of the disease. Therefore, an effective internal guideline for the diagnostics of the hospital-acquired diarrheas should be instituted, in particular at the departments where CDI is frequently encountered. Analysis of our group in terms of the risk factors of unfavorable outcome confirms well-described significant risk factors such as older age, abnormal physical findings on abdominal examination, and abnormalities in other laboratory indicators (Table 3) [4–6]. By contrast, other factors often reported to be associated with a higher risk of CDI development (use of immunosuppressants, PPI, previous ATB therapy, and others) were not identified as predictors of a complicated course in our analysis. Higher levels of leukocytes and C-reactive protein in SCDI patients again support the opinion that earlier detection and treatment of the infection in risk patients may improve the outcome of their treatment and again point to the importance of the early detection of CD toxin in hospital-acquired diarrhea. PPI treatment in history was not identified as a significant risk factor for fulminant course of CDI, in contrast to H2RA treatment. A more detailed analysis showed that 70% of the patients (7/10) with a severe form of CDI acquired the infection in the ICU settings, where H2RA are routinely used for stress ulcer prophylaxis. However, no patient with mild CDI and H2RA use in history was hospitalized at ICU at the time of CDI onset. H2RA overuse outside of intensive care is not as widespread as the overuse of PPI, which may explain the resulting association [24]. Nevertheless, in the overall statistics, antiulcer drugs were not identified as a significant predictor of SCDI.

ATB are considered the strongest risk factor for the development of CDI. The existing evidence suggests that restriction of wide-spectrum ATB use leads to a reduction in HA-CDI [25,26]. In our analysis, we did not find any association between total ATB consumption and incidence of HA-CDI. The reason may be the relatively large heterogeneity of the studied population from many departments, with different patient characteristics and a relatively low number of cases. Our analysis only showed a trend toward the association of CDI incidence and penicillin use. The probable cause may be the local preference of penicillins over cephalosporins, which is evident especially in the higher DDD of penicillins in the majority of the departments (Table 4). The ATB

policy of the department played an important role in the variability of this risk factor of HA-CDI development. Furthermore, higher nitroimidazole consumption was associated with a lower incidence of CDI in our analysis. This association leads to the possibility of benefit from an empirical administration of nitroimidazoles in at-risk patients developing a diarrheal disease. However, the general risk resulting in overuse of this ATB group such as risk of adverse effects and selection of resistant strains must also be taken into consideration. In our opinion, in high-risk patients fulfilling the criteria of SCDI, the empirical administration of nitroimidazoles can be considered individually until the final diagnostics are completed.

This study has several limitations. This is a retrospective monocentric study. The results thus cannot be extrapolated to other centers in Central Europe. However, given the variability of CDI in time and environment, a comprehensive overview of the circumstances of the occurrence of CDI in this region is beneficial as such data are not yet available. The most important limitation is the absence of data on stool cultures, CD antigen assessment, PCR diagnostics of the toxin, and assessment of CD ribotypes.

## Conclusion

It can be summarized that CDI in the environment studied is not as common a disease as is suggested in the literature. However, in the case of progression to SCDI, it has a very high mortality. Physical finding on abdominal examination, older age, elevated inflammatory markers, elevated creatinine, and decreased albumin may be informative in predicting a fulminant course of the disease. A delay in CDI diagnosis and treatment from the onset of symptoms is associated with a higher SCDI rate, which advocates the development of a quality diagnostic and treatment protocol at every institution that encounters CDI. No clear association was found between incidence of CDI and increased ATB consumption.

## Acknowledgements

This study was supported by the Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (Faculty Hospital in Pilsen – FNPI, 00669806) and by the Charles University Research Fund (P36).

Balihar K. designed the study, participated in data collecting and analysis, and wrote the manuscript; Kozak F. collected the epidemiological and clinical data; Kozeluhova J., Fremundova L., and Hejda V. were involved in data analysis and edited the manuscript; Krema M. carried out statistical analysis and was also involved in editing the manuscript; Geigerova L. and Bergerova T. were responsible for extracting the antibiotic consumption data and edited a part of the

manuscript; Matejovic M. obtained research funding, supervised and coordinated the study, and finalized the manuscript.

## Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

## References

- Ricciardi R, Rothenberger DA, Madoff RD, Baxter NN. Increasing prevalence and severity of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients in the United States. *Arch Surg* 2007; **142**:624–631, discussion 631.
- Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; **12** (Suppl 6):2–18.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; **377**:63–73.
- Bhangu S, Bhangu A, Nightingale P, Michael A. Mortality and risk stratification in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Colorectal Dis* 2010; **12**:241–246.
- Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis* 2009; **15**:415–422.
- Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, Zacharias N, Spaniolas K, Tabbara M, et al. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg* 2009; **144**:433–439, discussion 439–440.
- Gujja D, Friedenberk FK. Predictors of serious complications due to *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **29**:635–642.
- Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; **366**:1079–1084.
- Razavi B, Apisarnthanarak A, Mundy LM. *Clostridium difficile*: emergence of hypervirulence and fluoroquinolone resistance. *Infection* 2007; **35**:300–307.
- Yeatsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **24**:613–619.
- Vesta KS, Wells PG, Gentry CA, Stipek WJ. Specific risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a prospective, multicenter, case control evaluation. *Am J Infect Control* 2005; **33**:469–472.
- Dubberke ER, Butler AM, Yokoe DS, Mayer J, Hota B, Mangino JE, et al. Multicenter study of *Clostridium difficile* infection rates from 2000 to 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; **31**:1030–1037.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2013; **20** (Suppl 2):1–26.
- Charlson ME, Sax FL, MacKenzie CR, Fields SD, Braham RL, Douglas RG Jr. Assessing illness severity: does clinical judgment work? *J Chronic Dis* 1986; **39**:439–452.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**:373–383.
- World Health Organization (WHO); Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2012.
- Alcala L, Martin A, Marin M, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez T, Bouza E; Spanish *Clostridium difficile* Study Group. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? *Clin Microbiol Infect* 2012; **18**:E204–E213.
- Ahmetagic S, Salkic N, Ahmetagic A, Custovic A, Thihic N, Smajlovic J, Porobic-Jahic H. *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients at University Clinical Center Tuzla, Bosnia and Herzegovina: a 4 year experience. *Mater Sociomed* 2013; **25**:153–157.
- Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2008; **70**:298–304.
- Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-



- associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; **45**:302–307.
- 21 Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004; **171**:51–58.
- 22 Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS, Lee P, Bahadursingh AN, Johnson FE. Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 2004; **47**:1620–1626.
- 23 Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; **31**:431–455.
- 24 Ponce J, Esplugues JV. Rationalizing the use of PPIs: an unresolved matter. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; **105**:121–124.
- 25 Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pépin J. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis* 2007; **45** (Suppl 2):S112–S121.
- 26 Ludlam H, Brown N, Sule O, Redpath C, Coni N, Owen G. An antibiotic policy associated with reduced risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Age Ageing* 1999; **28**:578–580.

## Výživa kriticky nemocných endoskopicky zavedenou trojluminální sondou – retrospektivní analýza

<sup>1</sup>Balihar K., <sup>1</sup>Novák I., <sup>1</sup>Kroužecký A., <sup>1</sup>Raděj J., <sup>1</sup>Sýkora R., <sup>1</sup>Chvojka J.,  
<sup>1</sup>Koželuhová J., <sup>1</sup>Baliharová J., <sup>2</sup>Chytra I., <sup>1</sup>Matějovič M.

<sup>1</sup>JIP, I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

<sup>2</sup>Anesteziologicko-resuscitační klinika FN, Plzeň

### ABSTRAKT

**Východisko.** Enterální výživa je u kriticky nemocných preferovaný způsob nutriční podpory, ale častým problémem je vysoká incidence intolerance gastrické enterální výživy. Jedním ze způsobů, jak urychlit dodání adekvátního množství výživy, je změna strategie výživy z gastrické na postpylorickou. Trojluminální enterální sonda (TES) umožňuje postpylorickou enterální výživu za současné dekomprese žaludku. Cílem studie bylo zhodnocení efektivity a bezpečnosti techniky endoskopicky zavedené TES a zároveň její vztah k dosažení adekvátní dávky enterální výživy.

**Metody a výsledky.** Retrospektivní analýza 140 zavedených TES u 111 kriticky nemocných v období 2003 až 2006 ze dvou jednotek intenzivní péče (JIP) ve Fakultní nemocnici v Plzni zahrnovala soubor nemocných průměrného věku 54 let ( $\pm 15$ ), APACHE II skóre 26 ( $\pm 10$ ) a JIP mortality 24 %. Technicky neúspěšných zavedení bylo 8 (6 %). Znovuzavedení sondy si vyžádalo 21 pacientů (19 %). Průměrná doba vlastního zavedení TES byla 6 minut ( $\pm 3$ ). V přímé souvislosti s endoskopickým výkonem nebyla zaznamenána žádná vážná komplikace. Zaznamenali jsme 34 ventilátorových pneumonií (31 %). Průměrný časový interval od přijetí pacienta k zavedení TES byl 7 dní ( $\pm 6$ ). Zhodnocením podskupiny 77 pacientů z jedné JIP bylo zjištěno, že adekvátního množství EN bylo dosaženo u 82 % průměrně za 4 dny ( $\pm 3$ ) od zavedení TES. TES byla zavedena v průměru 11 dní ( $\pm 7$ ).

**Závěry.** Endoskopické zavedení TES je bezpečná a spolehlivá metoda k zajištění adekvátního množství enterální výživy u většiny kriticky nemocných s dysfunkcí trávicího traktu. V našich podmínkách není pravděpodobně výhod TES dostatečně využíváno.

**Klíčová slova:** enterální výživa, intenzivní péče, postpylorická enterální výživa, trojcestná sonda.

### ABSTRACT

*Balihar K., Novák I., Kroužecký A. et al.: Feedings of Critical Care Patients by Endoscopic Three-luminal Tube – A Retrospective Analysis*

**Background.** Enteral nutrition (EN) represents a preferred type of nutritional support in critical care patients, in spite of the high incidence of intolerance. One of the methods which can speed up the delivery of adequate amounts of food is to switch from the gastric to post-pyloric feeding. A three-luminal tube (TLT) enables post-pyloric enteral feeding with accompanying gastric decompression. The aim of our study was to evaluate effectiveness and safety of the endoscopically introduced TLT along with the estimation of the adequate dose of enteral nutrition.

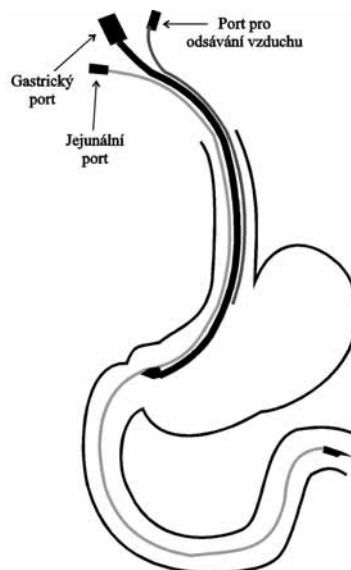
**Methods and Results.** Retrospective analysis of 111 critical care patients with 140 introduced TLT during 2003 to 2006 in two intensive care units (UIC) in the Teaching hospital in Plzen included patients of average age 54 years ( $\pm 15$ ), APACHE II score 26 ( $\pm 10$ ) and UIC mortality was 24%. Eight introductions were technically not successful (6%). Reintroduction of the tube was necessary in 21 patients (19%). The average time of tube introduction was 6 minutes ( $\pm 3$ ). In direct relation to endoscopy no serious complication was observed. In our cohort, 34 ventilator-associated pneumonias developed (31%). Average time interval since the admission to the hospital till TES introduction was 7 days ( $\pm 6$ ). Evaluation of a subgroup of 77 patients from one UIC has shown that the adequate amount of EN was achieved in 82% of patients in 4 days ( $\pm 3$ ) after the TLT introduction. In average, TLT was introduced for 11 days ( $\pm 7$ ).

**Conclusions.** Endoscopic TLT introduction represents a safe and reliable method which can ensure adequate amount of enteral nutrition in majority of critical care patients with gastrointestinal dysfunction. In our condition, TLT is probably not sufficiently used.

**Key words:** enteral nutrition, Intensive care, post-pyloric enteral feeding, three-luminal tube. Po.

*Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. xxx–xxx.*

Adekvátní nutriční režim a vhodně zvolená strategie podání jsou nedílnou součástí komplexní péče o kriticky nemocné. Enterální výživa (EN) je preferovaným způsobem výživy oproti parenterální výživě (PN), neboť je to cesta fyziologická, která pomáhá udržovat integritu střevní sliznice (1–4). Přítomnost nutrientů ve střevním lumen indukuje hyperémii střevní mukózy a brání rozvoji atrofie střevních klků. Tímto způsobem se snižuje riziko translokace střevních bakterií a jejich toxinů do krevního oběhu. Pacienti s EN mají nižší výskyt infekčních komplikací, kratší délku hospitalizace a v neposlední řadě nižší náklady na léčbu (5–7). V současné době by měla být EN standardně používána u všech nemocných, kde není zásadní kontraindikace pro EN (3). Otázkou diskuze a výzkumu zůstává, zda je výhodnější u nemocných na jednotce intenzivní péče (JIP) výživu podávat cestou gastrickou nebo postpylorickou (jejunální) (5–14). Gastrická EN je jednodušší a levnější, ale výsledky studií upozorňují na možnost, že u kriticky nemocných může být na podkladě často obleněné žaludeční motility vyšší riziko aspirace a následné pneumonie (5, 6). Tenké střevo u kriticky nemocných netrpí tak často poruchou motility jako žaludek a zavedení postpylorické výživy dovoluje efektivnější dodávku nutrientů. Zavedení této výživy je však technicky obtížnější a při užití monoluminální sondy neumožňuje současnou dekompresi žaludečního obsahu. Přidání gastrické sondy do druhého nosního otvoru k dekompresi žaludku zvyšuje riziko lokálních komplikací, především sinusitidy (15). Z tohoto pohledu se u kriticky nemocných s dysfunkcí horní části gastrointestinálního traktu (GIT) jeví jako ideální užití trojcestné sondy, jejíž součástí jsou celkem tři porty. Dva z nich slouží na dekompresi žaludečního obsahu a napolykaného vzduchu. Třetí port slouží pro vlastní postpylorickou EN (obr. 1).



Obr. 1. ??? Postpylorická enterální výživa

### SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Jedná se o retrospektivní analýzu dat získaných z lékařských záznamů. Hodnoceno bylo 140 zavedení trojluminální enterální sondy (TES) u 111 pacientů ze dvou JIP Fakultní nemocnice v Plzni v období od 1. 1. 2003 do 31. 10. 2006. Trojluminální sonda (Freka Trelumina CH/FR 16/9 150 cm, Fresenius Kabi AG, Německo) byla ve všech případech standardně zaváděna za endoskopické kontroly, popř. asistence a následně její poloha ověřována rentgenovým snímkem břicha s nástřikem malého množství kontrastní látky do jejunálního portu. Vlastní technika spočívá ve volném zavedení son-

dy do oblasti žaludku, následně se zavede endoskop a za kontroly zraku, s pomocí úchopových klíčtek je konec sondy zatažen do první kličky jejunu a endoskop poté vyjmut (obr. 1). Tato metoda zavedení sondy se začala uplatňovat na oddělení gastroenterologie I. interní kliniky Fakultní nemocnice v Plzni od roku 2002.

Indikací k zavedení byla vždy dysfunkce horní části GIT znemožňující gastrickou EN, kontraindikací byly obecné kontraindikace EN a/nebo endoskopie horní části trávicího traktu.

Analýza zahrnuje obecné parametry populace pacientů s TES, interval od přijetí k zavedení sondy (interval P–Z) odrážející včasnost indikace, dále parametry charakterizující bezpečnost a efektivitu techniky zavedení TES. V podskupině pacientů z JIP1 (77 pacientů) byla zjištěna průměrná doba zavedení TES a čas potřebný k dosažení adekvátního množství EN. Za adekvátní množství EN bylo považováno alespoň 70 % doporučeného množství dle doporučení ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), tj. 17,5 kcal/den/kg ideální tělesné hmotnosti (3).

Sledován byl také výskyt ventilátorových pneumonií (VAP). Ke statistickému zpracování byl použit statistický software (STATISTICA 7.0 BASE, StatSoft s.r.o., Česká republika) použity byly chí kvadrát test a t-test, při hodnotě  $p < 0,05$  byly výsledky hodnoceny jako významně rozdílné. Data jsou vyjádřena jako četnost v procentech nebo průměr se směrodatnou odchylkou.

Tab. 1. ??? Procentuální podíl pacientů se zavedenou TES

Počet	JIP mortalita	APACHE II	věk
JIP1 = 34/1725 (2 %)	18 %/16 %	21/17	47/48
JIP2 = 77/849 (9 %)	27 %/17 %	28/22	57/57
celkem = 111/2574 (4 %)	24 %/17 %	26/19	54/52

1. číselný údaj v okénku vztažen k pacientům s TES, 2. číselný údaj v okénku vztažen k celkovému počtu hospitalizovaných na obou JIP. V závorce ve sloupci 1 je uveden podíl pacientů s TES vůči celkovému počtu hospitalizovaných na obou JIP vyjádřený v procentech. Mortalita je prezentována v procentech, věk a APACHE II skóre jako průměr.

## VÝSLEDKY

### Obecná charakteristika populace pacientů se zavedenou TES

Soubor nemocných byl průměrného věku 54 let ( $\pm 15$ ), průměrný APACHE II činil 26 ( $\pm 10$ ), převládali muži (62 %), úhrnná mortalita na JIP činila 24 % (27 pacientů). Z celkového počtu pacientů hospitalizovaných na JIP pracovištích ve stejném období byl procentuální podíl pacientů se zavedenou TES 4 % (JIP1 2 %, JIP2 9 %) (tab. 1).

### Technické aspekty zavedení TES

Primární selhání endoskopisty při zavádění bylo dle následných rentgenových snímků břicha na polohu sondy zaznamenáno v 8 případech z celkového počtu 140 zavedení (6%), tzn., že úspěšnost endoskopického zavedení TES byla 94 %. Všechna neúspěšná zavedení byla zaznamenána v roce 2003 a 2004, kdy se metoda na pracovišti zaváděla. Průměrná doba zavedení (měřeno od zavedení do vytažení endoskopu) byla 6 minut ( $\pm 3$ ). Tento údaj byl měřen prospektivně na souboru 20 za sebou následujících zavedení sondy. Znovuzavedení TES bylo vyžádáno z tohoto souboru u 21 pacientů (19 %). Celkem bylo provedeno 29 znovuzavedení (21 %), protože někteří pacienti měli TES zaváděnou opakovaně (tab. 2). Nejčastějším důvodem znovuzavedení sondy bylo vytažení sondy pacientem či dislokace při manipulacích s pacientem, na druhém místě pak nové zavedení sondy bylo indikováno pro technicky neúspěšné zavedení. Na sledovaném souboru pacientů nebyla zaznamenána žádná vážná komplikace charakteru krvácení či perforace.

### Vztah mezi TES a dosažením adekvátního množství EN

Průměrný interval P–Z byl 7 dní ( $\pm 6$ ). Zhodnocením podskupiny 77 pacientů z jedné JIP bylo adekvátně enterálně živých 82 % v průměru za 4 dny ( $\pm 3$ ) od zavedení TES. Čtrnáct pacientů nedosáhlo po dobu zavedení TES adekvátní EN. Důvodem byla nejčastěji hemodynamická nestabilita (8 pacientů) vzniklá v dalším průběhu hospitalizace, dále časná dislokace TES (4 pacienti), kdy stav pacienta si následně

vyžádal jiný způsob výživy, krvácení do GIT (1 pacient) a náhlá příhoda břišní s nutností laparotomie (1 pacient). TES byla zavedena v průměru 11 dní ( $\pm 7$ ).

### Další srovnání a údaje v rámci populace pacientů s TES

Mezi pacienty se zavedenou TES dominovala příjmová diagnóza septického šoku (41 %), následovaná diagnózou akutní pankreatitidy s nutností laparotomie (17 %) (tab. 3).

Soubor pacientů se zavedenou TES byl tvořen 79 (71 %)

Tab. 2. ??? Znovuzavedení TES

Příčina reinstalace	počet
vytažení pacientem či při manipulacích s pacientem	14
technicky nesprávné zavedení	8
zrušení TES při ERCP	3
ucpání nebo jiné selhání sondy	3
předchozí tolerance gastrické EN	1
počet celkem	29

ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie

Tab. 3. ??? Populace pacientů s TES

Diagnózy	počet (%)
akutní pankreatitida s laparotomií	19 (17)
polytrauma	7 (6)
pooperační stavy	6 (5)
septický šok	46 (41)
kardiogenní šok, KPR	9 (8)
akutní pankreatitida bez laparotomie	6 (5)
dekompensace CHOPN	5 (5)
hepatální selhání	5 (5)
status epilepticus	2 (2)
hemoragický šok	2 (2)
ostatní interní dg.	4 (4)
celkem	111 (100)

KPR – kardiopulmonální resuscitace, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

Tab. 4. ???

Počet	JIP mortalita	APACHE II skóre	VAP (%)
chirurgičtí = 32 (29 %)	19 %	21 ( $\pm 9$ ) <sup>a</sup>	11 (34 %)
interní = 79 (71 %)	27 %	28 ( $\pm 10$ ) <sup>a</sup>	23 (29 %)
celkem = 111 (100 %)	24 %	26 ( $\pm 10$ )	34 (31 %)

JIP mortalita a výskyt VAP prezentovány v procentech, APACHE II skóre jako průměr a směrodatná odchylka. <sup>a</sup>významný rozdíl mezi skupinami ( $p < 0,05$ ), (chí kvadrát test, t-test)

Tab. 5. ???

Počet	interval P–Z	znovuzavedení	PDH
chirurgičtí = 32 (29 %)	7,1 ( $\pm 7$ )	11 (34 %)	34 ( $\pm 20$ ) <sup>a</sup>
interní = 79 (71 %)	7,3 ( $\pm 5$ )	18 (23 %)	21 ( $\pm 12$ ) <sup>a</sup>
celkem = 111 (100 %)	7,2 ( $\pm 6$ )	29 (26 %)	25 ( $\pm 16$ )

PDH – průměrná doba hospitalizace, <sup>a</sup>významný rozdíl mezi skupinami ( $p < 0,05$ ), (t-test) Prezentovaná data jsou průměr a směrodatná odchylka.

interně a 32 (29 %) chirurgicky nemocnými. Interně nemocní měli oproti chirurgickým statisticky významně vyšší příjmové APACHE II skóre (28 ( $\pm$  10) vs. 21 ( $\pm$  9),  $p < 0,05$ ), avšak kratší průměrnou dobu hospitalizace (21 ( $\pm$  12) vs. 34 ( $\pm$  20),  $p < 0,05$ ), zatímco výskyt VAP, mortalita a interval P–Z u obou podskupin byly srovnatelné (tab. 4 a 5).

## DISKUZE

Dysfunkce GIT je velmi frekventní komponentou multiorganového selhání. Projevuje se poruchou evakuace žaludku s následnou stagnací žaludečního obsahu, která komplikuje běžnou nazogastrickou výživu. K adekvátnímu zajištění dostatečného přísunu nutričních je pak často aplikována PN, která je pro pacienty nefyziologická, je spojena s vyšším procentem infekčních komplikací a je ekonomicky náročnější. Tento problém může být příznivě ovlivněn zavedením TES, která umožňuje jejunální EN. Shang udává snížení nákladů užitím TES o 90 % oproti PN (16).

Výsledky studií srovnávající gastrickou a jejunální výživu u kriticky nemocných s dysfunkcí GIT spíše prokazují, že jejunální EN urychlí dosažení náležitého objemu výživy, sníží procento infekčních komplikací i délku hospitalizace (5, 6, 12, 16, 17). Žádná z těchto prospektivních studií neprokázala vliv na mortalitu. Doporučení ESPEN konstatují, že není významného rozdílu v účinnosti mezi gastrickou a jejunální EN (doporučení stupně C) a nedoporučují postpylorickou výživu k paušální aplikaci u všech kriticky nemocných (doporučení stupně A). Nicméně tam, kde je prokázána intolerance gastrického krmení, je postpylorická výživa doporučena (doporučení stupně C) (3).

Endoskopické zavedení TES je dle studií Shanga a Daviese velmi bezpečnou a časově nenáročnou metodou, která je v rukou zkušeného endoskopisty spojena s minimálním technickým neúspěchem (16, 17). Vážné komplikace charakteru krvácení či perforace GIT nebyly zaznamenány. Prakticky shodné závěry vykazuje i námi provedená analýza (94% úspěšnost). Z komplikací, které si vyžádaly reendoskopii se znovuzavedením TES (29 ze 140 zavedení, tj. 21 %), byly na prvním místě komplikace spojené s dislokací sondy (48 % všech reendoskopií). K té docházelo při manipulacích s pacientem nebo si pacient sondu dislokoval sám. Na druhém místě bylo příčinou reendoskopie technicky nesprávné zavedení (28 % všech znovuzavedení), ke kterým však docházelo jen v prvních letech sledovaného období. Následná reendoskopie se znovuzavedením sondy přináší pro pacienta dyskomfort, často nutnost sedace a v neposlední řadě je také ekonomicky náročná. Tyto komplikace lze alespoň částečně ovlivnit správnou edukací a pozorností zdravotnického personálu.

Zajímavé výsledky k zamyšlení vyplývají ze vztahu mezi postpyloricky vedenou EN pomocí TES a dosažením adekvátního množství EN, kterou jsme hodnotili u podskupiny pacientů z jedné JIP (77 pacientů). V analýze jsme stanovili jako adekvátní množství EN dosažení 70% cíle dle doporučení ESPEN, tj. 17,5 kcal/den/kg ideální tělesné hmotnosti. Některé studie naznačují, že pacienti i s ještě nižším kalorickým příjmem mají lepší výsledky (18). Výše uvedeného množství EN dosáhlo celkem 82 % pacientů, a to v průměru za 4 dny, což by pravděpodobně gastrickou výživou nebylo

možné. Přičteme-li však ještě průměrný interval od přijetí pacienta k zavedení TES (7 dní), obdržíme poměrně velmi dlouhý časový úsek 11 dní, kdy nebyl pacient adekvátně enterálně živěn. Z toho vyplývá, že preemptivní zavedení TES u vytipované populace, u které předpokládáme déletrvající dysfunkci GIT, může být pro pacienta přínosem, jak již některé studie naznačují (19).

Zbýlých 18% pacientů po dobu zavedení TES nedosáhlo adekvátní dávky EN. Důvodem byla ve většině případů velmi vysoká tíže stonání s následnými většinou septickými komplikacemi ústíci v hemodynamickou nestabilitu a úmrtí (10 pacientů), u 4 pacientů se jednalo o časnou dislokaci TES a výživa pak byla řešena jiným způsobem, než zavedením TES. TES byla zavedena v průměru 11 dní (nejdéle až 31 dní).

Otázkou zůstává, proč při poměrně nízkém riziku během zavádění TES a relativně časně dosažitelné adekvátní EN u většiny pacientů, bylo její zavedení málo indikováno. Při průměrném vstupním APACHE II skóre 26 ( $\pm$  10) lze očekávat vyšší podíl pacientů s multiorganovým selháním s dysfunkcí trávicího traktu, kteří by mohli profitovat z tohoto léčebného přístupu. Velký rozdíl v počtu indikací k zavedení TES mezi jednotlivými JIP pracovišti v naší analýze (2 vs. 9 %) lze jen částečně vysvětlit převahou chirurgických pacientů na JIP1 oproti převaze interních pacientů na JIP2. Interně nemocní ve srovnání s chirurgicky nemocnými měli signifikantně vyšší vstupní APACHE II skóre, i když jejich mortalita však byla statisticky srovnatelná. Dalším důvodem celkově nízké frekvence zavádění TES může být i nedostatečná pozornost k samotné indikaci.

Kontroverzní otázkou zůstává možnost snížení rizika VAP u jejunální oproti gastrické EN. V některých studiích nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi gastrickou a postpylorickou výživou (5, 12–14). Incidence VAP u jejunálně živěných pacientů z naší analýzy (31 %) a u souboru pacientů ze studií Kortbeeka a Monteja byla podobná, i když tito pacienti měli významně jiné vstupní diagnózy (pacienti s polytraumatem a bez selekce) a odlišné průměrné APACHE II skóre (18  $\pm$  6 a 18  $\pm$  7) (5, 12).

## ZÁVĚR

Lze konstatovat, že technika endoskopického zavedení TES je spolehlivá metoda v rukou trénovaného endoskopisty a jejím prostřednictvím lze zajistit adekvátní množství EN u většiny kriticky nemocných s dysfunkcí trávicího traktu. Jistou výhodou je i možnost zhodnocení horní části trávicího traktu u kriticky nemocných. Zavedení TES je pravděpodobně v našich podmínkách ještě ne zcela doceněným postupem.

### Zkratky

EN	– enterální výživa
ESPEN	– European Society for Parenteral and Enteral Nutrition
GIT	– gastrointestinální trakt
JIP	– jednotka intenzivní péče
PN	– parenterální výživa
TES	– trojluminální enterální sonda
VAP	– ventilátorová pneumonie

## LITERATURA

1. **Braunschweig, C. L., Levy, P., Sheean, P. M., Wang, X.:** Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 74, s. 534–542.
2. **Lipman, T. O.:** Grains or veins: is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *JPEN J. Parent. Ent. Nutrition*, 1998, 22, s. 167–182.
3. **Kreymann, K. G., Berger, M. M., Deutz, N. E. P. et al.:** ESPEN Guidelines on Enteral nutrition: Intensive Care. *Clinical Nutrition*, 2006, 25, s. 210–223.
4. **D. K., Dhalival, R., Drover, J. W. et al.:** Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support in Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult Patient. 2003, 27, s. 355–373.
5. **Kortbeek, J. B., Haigh, P. I., Doig, C.:** Duodenal versus gastric feeding in ventilated blunt trauma patients: a randomized controlled trial. *J. Trauma*, 1999, 46, s. 992–996.
6. **Montecalvo, M. A., Steger, K. A., Farber, H. W. et al.:** Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. The Critical Care Research Team [see comments]. *Crit. Care Med.*, 1992, 20, s. 1377–1387.
7. **Taylor, S. J., Fettes, S. B., Jewkes, C., Nelson, R. J.:** Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, s. 2525–2531.
8. **Boivin, M. A., Levy, H.:** Gastric feeding with erythromycin is equivalent to transpyloric feeding in the critically ill. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, s. 1916–1919.
9. **Esparza, J., Boivin, M. A., Hartshorne, M. F., Levy, H.:** Equal aspiration rates in gastrically and transpylorically fed critically ill patients. *Int. Care Med.*, 2001, 27, s. 660–664.
10. **Kearns, P. J., Chin, D., Mueller, L. et al.:** The incidence of ventilator-associated pneumonia and success in nutrient delivery with gastric versus small intestinal feeding: a randomized clinical trial. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, s. 1742–1746.
11. **Minard, G., Kudsk, K. A., Melton, S. et al.:** Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, 2000, 24, s. 145–149.
12. **Montejo, J. C., Grau, T., Acosta, J. et al.:** Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2000, 30, s. 796–800.
13. **Neumann, D. A., Delege, M. H.:** Gastric versus small-bowel tube feeding in the intensive care unit: a prospective comparison of efficacy. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, s. 1436–1438.
14. **Day, L., Stotts, N. A., Frankfurt, A. et al.:** Gastric versus duodenal feeding in patients with neurological disease: a pilot study. *J Neurosci. Nurs.*, 2001, 33, s. 148–149.
15. **Desmond, P., Raman, R., Idikula, J.:** Effect of nasogastric tubes on the nose and maxillary sinus. *Crit. Care Med.*, 1991, 19, s. 509–511.
16. **Shang, E., Kahler, G., Meier-Hellmann, A., Scheele, J.:** Advantages of endoscopic therapy of gastrojejunal feeding dissociation in critical care patients. *Int. Care Med.*, 1999, 25, s. 162–165.
17. **Davies, A. R., Froomes, P. R., French, C. J. et al.:** Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, s. 714–716.
18. **Krishnan, J. A., Parce, P. B., Martinez, A. et al.:** Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest*, 2003, 124, s. 297–305.
19. **Marik, P. E., Zaloga, G. P.:** Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, s. 2264–2270.

---

*Podporováno MSM 0021620819 – Náhrada a podpora funkce životně důležitých orgánů.*

Annika Reintam Blaser  
Martijn Poeze  
Manu L. N. G. Malbrain  
Martin Björck  
Heleen M. Oudemans-van Straaten  
Joel Starkopf  
Gastro-Intestinal Failure Trial Group

## Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study

Received: 26 September 2012  
Accepted: 4 January 2013

© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

The members of the Gastro-Intestinal Failure Trial Group are given in the Appendix.

M. Björck  
Department of Surgical Sciences,  
Vascular Surgery, Uppsala University,  
75185 Uppsala, Sweden

H. M. Oudemans-van Straaten  
Department of Intensive Care,  
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis,  
Amsterdam, The Netherlands

**Abstract** *Purpose:* The study aimed to develop a gastrointestinal (GI) dysfunction score predicting 28-day mortality for adult patients needing mechanical ventilation (MV). *Methods:* 377 adult patients from 40 ICUs with expected duration of MV for at least 6 h were prospectively studied. Predefined GI symptoms, intra-abdominal pressures (IAP), feeding details, organ dysfunction and treatment were documented on days 1, 2, 4 and 7. *Results:* The number of simultaneous GI symptoms was higher in nonsurvivors on each day. Absent bowel sounds and GI bleeding were the symptoms most significantly associated with mortality. None of the GI symptoms alone was an independent predictor of mortality, but gastrointestinal failure (GIF)—defined as three or more GI

symptoms—on day 1 in ICU was independently associated with a threefold increased risk of mortality. During the first week in ICU, GIF occurred in 24 patients (6.4 %) and was associated with higher 28-day mortality (62.5 vs. 28.9 %,  $P = 0.001$ ). Adding the created subscore for GI dysfunction (based on the number of GI symptoms) to SOFA score did not improve mortality prediction (day 1 AUROC 0.706 [95 % CI 0.647–0.766] versus 0.703 [95 % CI 0.643–0.762] in SOFA score alone). *Conclusions:* An increasing number of GI symptoms independently predicts 28 day mortality with moderate accuracy. However, it was not possible to develop a GI dysfunction score, improving the performance of the SOFA score either due to data set limitations, definition problems, or possibly indicating that GI dysfunction is often secondary and not the primary cause of other organ failure.

**Keywords** Gastrointestinal symptoms · Gastrointestinal dysfunction · Intensive care · Outcome

A. Reintam Blaser (✉) · J. Starkopf  
Clinic of Anaesthesiology and Intensive  
Care, Tartu University Hospital,  
University of Tartu, Puusepa 8,  
51014 Tartu, Estonia  
e-mail: annika.reintam@ut.ee;  
annika.reintam.blaser@ut.ee  
Tel.: +372-5142281

M. Poeze  
Department of Surgery, Division  
of Traumatology/Department of Intensive  
Care Medicine, Maastricht University  
Medical Center, P. Debyelaan 25,  
6202 AZ Maastricht, The Netherlands

M. L. N. G. Malbrain  
Intensive Care Unit, Ziekenhuis Netwerk  
Antwerpen, ZNA Stuivenberg,  
Lange Beeldekensstraat 267,  
2060 Antwerpen, Belgium

---

## Introduction

Gastrointestinal (GI) problems in critically ill patients are common and associated with impaired outcome [1–4]. The hypothesis of the gut as a motor of multiple organ failure (MOF) has repeatedly been proposed in the past [5, 6]. Despite this, the pathophysiological role of GI dysfunction in the clinical course of MOF has not been sufficiently investigated. In a recent consensus statement, the working group on abdominal problems (WGAP) of the European Society of Intensive Care Medicine proposed a terminology aiming to provide clinical definitions, although evidence-based criteria for these definitions were limited [7].

The sequential organ failure assessment (SOFA) score, widely used to assess organ dysfunction in critically ill patients, does not take GI dysfunction into account [8]. A previous single-centre study demonstrated that the addition of a GIF score based on the combination of feeding intolerance (FI) and intra-abdominal hypertension (IAH) to the original SOFA score improved the predictive power of the latter [9].

The primary aim of this multicentre study was to develop a GI dysfunction score predicting 28-day mortality, among adult mechanically ventilated patients. A secondary aim was to study the possible additive value of GI dysfunction score to SOFA score on outcome prediction. Thus, the hypothesis tested was that symptoms of GI dysfunction could be used as predictors of outcome separately and/or as part of the SOFA score.

---

## Methods

### General

In this prospective, observational, multicentre study, 40 ICUs around the world participated. Study units were asked to include consecutive adult patients (18 years and older) with expected duration of MV of at least 6 h. Patients who were spontaneously breathing on admission day were not included, even if they required MV later during their ICU stay. Patients in whom transvesical intra-abdominal pressure (IAP) measurements were not possible for any reason, such as previous cystectomy, were excluded. The inclusion period ranged from two to four weeks in the different sites between October and December 2009. Local Ethics Committees for each country approved the study. Informed consent was obtained from next of kin or waived (due to the observational design) according to local ethical rules. The study protocol was endorsed by the clinical trials working group of the World Society of Abdominal Compartment Syndrome (WSACS trial number 013, [www.wsacs.org](http://www.wsacs.org)) as well as by the WGAP and ECCRN of the ESICM.

Power analysis based on earlier single-centre study [9] indicated that 343 patients should be analyzed to detect a 5 % increase in the predictive capability between SOFA and GIF score (based on the AUC of the ROC curve of the SOFA score of 0.840 (SD 0.25)). However, as the GIF score for current study was not predefined, but had to be developed during the study, we aimed to enroll 500 patients.

Demographic and base-line clinical data (clinical profile, previous surgery, presence/absence of sepsis [10], APACHE II—acute physiology and chronic health evaluation II—score [11] and blood lactate concentration) were collected on the day of ICU admission.

Predefined GI symptoms, IAP (minimum, maximum and mean daily values), feeding details, SOFA score with all its sub-scores, urine output, fluid balance, positive end-expiratory pressure, as well as serum albumin and C-reactive protein levels were documented on days 1, 2, 4 and 7 in the ICU. Caloric needs were calculated as 20 kcal/kg/day for day one and as 25 kcal/kg/day the following study days. Survival data were collected on day 28 after ICU admission. An electronic case report file was used for data collection.

### Definitions

The following definitions were used for uniform data collection:

Patient category: medical = no surgery within 4 weeks preceding ICU admission; elective surgical = surgery within 4 weeks preceding admission, scheduled >24 h in advance; emergency surgical = surgery within 4 weeks preceding admission, scheduled within 24 h of operation.

GI symptoms were defined as follows:

High gastric residual volumes (GRV) = maximum GRV above 500 ml at least once. Absent bowel sounds (BS) = BS were not heard on careful auscultation. Vomiting/regurgitation = visible vomiting or regurgitation in any amount. Diarrhoea = loose or liquid stool three or more times per day. Bowel distension = suspected or radiologically confirmed bowel dilatation in any bowel segment. GI bleeding = visible appearance of blood in vomits, nasogastric aspirate, or stool.

Feeding intolerance (FI) was considered present when less than 20 % of the calculated caloric needs were administered with enteral nutrition (EN) and at the same time GI symptom(s) were documented being a reason for withholding or reducing the EN.

Intra-abdominal hypertension (IAH) = mean IAP of the day  $\geq 12$  mmHg [12] and abdominal compartment syndrome (ACS) = mean IAP  $>20$  mmHg with new organ dysfunction or failure [12], with IAP measured in the supine position with zero-point at mid-axillary line with a maximal instillation volume of 25 ml.



## Statistical analysis

Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics 20.0, Somers, NY, USA) software was used for statistical analysis. Data are presented median (interquartile range) if not stated otherwise. Kolmogorov–Smirnov test with Lilliefors correction was used to test normality of distribution. To compare groups, Student's *t*-test (normal distribution) and Mann–Whitney *U* test (non-Gaussian distribution) were used for continuous variables, and Chi-square test for categorical variables.

Univariate analyses of admission parameters were applied to identify the risk factors for 28-day mortality. Parameters with  $P < 0.2$  in univariate analysis were entered stepwise into a multiple logistic regression model to identify the best combination for prediction of 28-day mortality. Single variables or subscores were preferred against the total SOFA score. Kaplan–Meier curves and log-rank tests were used to compare survival of patients with and without GI symptoms.

GI symptoms were entered separately into a regression model predicting mortality to evaluate the importance of individual GI symptoms.

Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine the likelihood ratios of different versions of possible gastrointestinal failure (GIF) scores, the SOFA score and the SOFA with GIF scores combined to predict the ICU mortality. The optimal cut-off value was calculated from the ROC curve analysis as the point with the greatest combined sensitivity and specificity. A  $P$  value  $< 0.01$  was considered significant, adjusting for multiple comparisons.

## Results

377 patients from 40 ICUs were included. The study flow-chart is presented in Fig. 1. Admission and day 1 characteristics with  $P < 0.2$  for associations with mortality in univariate analyses are presented in Table 1.

Admission diagnosis was gastrointestinal in 27.3 %, (including hepatopancreatic pathology in 6.6 %), pulmonary 19.1 %, cardiac 17.2 %, neurological 15.9 % and polytrauma in 8.7 %. Other admission diagnoses included renal and vascular pathologies, burns and others. Most common reasons for admission were respiratory failure (22.5 %), shock (18.3 %), postoperative MV after major surgery (17.8 %) and neurological deterioration (16.2 %).

Median duration of MV was 4.0 (2–13), ICU stay 7.0 (3–17) and hospital stay 19.0 (10–28) days. Mean APACHE II score on admission was 19.0 (SD 8.0) points, 278 patients (73.7 %) were treated with vasoactive/inotropic agents. The overall 28 day mortality was 31.0 %. 142/377 patients (37.7 %) had a medical profile, 78 (20.7 %) were elective and 157 (41.6 %) emergency

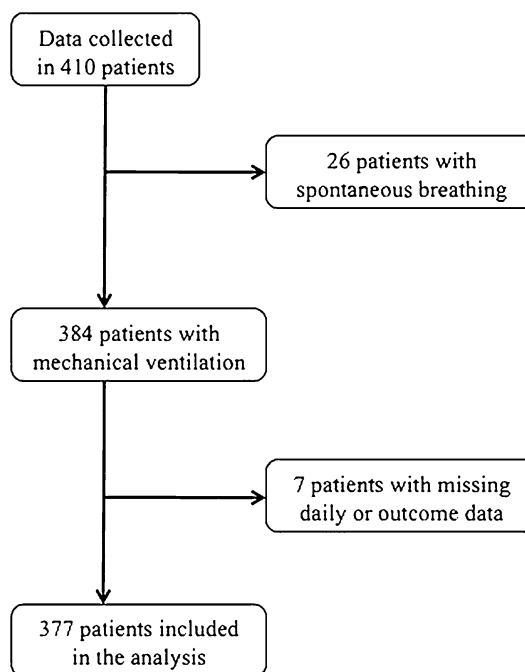


Fig. 1 Enrolment flow-chart

surgery patients; respective mortality rates were 40.8, 17.9 and 28.7 %. One-third of the elective surgery patients underwent cardiovascular, one-third GI, and one-third other surgical procedures.

Daily and global incidences of GI symptoms and IAH for all patients, and for survivors and non-survivors separately are presented in Table 2. The number of coincident GI symptoms was higher in non-survivors on each day. None of the patients had more than four GI symptoms simultaneously.

The incidence of absent BS was 37.7 % (mortality rate 38.0 %), of overt GI bleeding 6.4 % (mortality rate 54.2 %), of IAH 42.7 % (mortality rate 31.1 %) and of ACS 3.6 % (mortality rate 38.5 %). FI occurred in 140 patients (37.1 %). Prepyloric route for EN was common, postpyloric route was used in 4.3 % on day 1, increasing to 12.9 % on day 7.

Multivariate regression analyses for 28 day mortality including the different GI symptoms, caloric intake  $< 80$  % and IAH are presented in Table 3. The occurrence of absent BS on day 1, GI bleeding during the first two days and bowel distension on day 7 were independently associated with 28 day mortality, while vomiting, high GRV, diarrhoea and the presence of IAH were not predictive.

The reasons for withholding/stopping EN were not documented in 58 % of the cases, and therefore in these cases the presence or absence of FI could not be assessed. EN  $< 80$  % of caloric needs on day 1 and 2 was associated with better survival.

**Table 1** Patient characteristics on admission and day 1 among survivors and nonsurvivors

Characteristics	All ( <i>n</i> = 377)	Survivors ( <i>n</i> = 260)	Nonsurvivors ( <i>n</i> = 117)	<i>P</i> value
<b>Admission</b>				
Age, years, median (range)	62 (18–98)	61 (18–98)	64 (22–91)	0.082
Body mass index	26 (23–29)	26 (23–29)	25 (22–29)	0.086
Medical profile, <i>n</i> (%)	142 (37.7)	84 (32.3)	58 (49.6)	0.001
Abdominal surgery, <i>n</i> (%)	118 (31.3)	90 (34.6)	28 (23.9)	0.042
<b>Day 1</b>				
APACHE II score, points	18 (13–24)	17 (12–22)	21 (17–30)	<0.001
Sepsis, <i>n</i> (%)	137 (36.3)	82 (31.5)	55 (47.0)	0.005
SOFA score (points)	8 (5–10)	7 (5–10)	10 (7–14)	<0.001
Vasopressors, <i>n</i> (%)	263 (69.8)	172 (66.2)	91 (77.8)	0.029
pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	188 (108–322)	193 (115–347)	177 (97–292)	0.151
Creatinine (μmol/L)	99 (72–164)	91 (69–139)	126 (80–188)	<0.001
Glasgow coma scale (points)	13 (6–15)	14 (7–15)	10 (4–15)	<0.001
Fluid balance (L/24 h)	+1.4 (0.4–2.9)	+1.1 (0.2–2.7)	+2.0 (1.0–3.5)	0.001
Urine output (L/24 h)	1.6 (0.9–2.6)	1.8 (1.0–2.7)	1.2 (0.4–2.3)	<0.001
Mean IAP (mmHg)	9.8 (7.0–12.7)	10.0 (7.3–12.8)	9.0 (5.9–12.6)	0.066
Minimal APP (mmHg)	62 (52–71)	62 (53–72)	60 (46–70)	0.033
Number of GI symptoms	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–1)	0.013
Three or more GI symptoms, <i>n</i> (%)	18 (4.8)	7 (2.7)	11 (9.4)	0.008

Data are median (interquartile ranges) if not stated otherwise  
*APACHE II score* acute physiology and chronic health evaluation II (11), *SOFA score* sequential organ failure assessment (8), *pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>* partial oxygen pressure in blood/content of oxygen in inspired air,

*IAP* intra-abdominal pressure, *APP* abdominal perfusion pressure, *GI* gastrointestinal

Based on daily comparisons of survivors and nonsurvivors with different number of GI symptoms (Table 2) as well as Kaplan–Meier curves with maximum number of GI symptoms, the cut-off point for GIF was defined as three or more coincident GI symptoms listed above.

Gastrointestinal failure (three or more coincident GI symptoms) occurred in 24 patients (6.4 %) and was associated with higher 28-day mortality (62.5 vs. 28.9 %) (Fig. 2).

Prediction of 28 day mortality in a statistical model including demographic data and admission day variables identified in univariate analyses, GI symptoms and SOFA sub-scores on admission day is presented in Table 4. The occurrence of GIF on day 1 was associated with a threefold increased mortality, being an independent predictor of mortality together with renal and neurological SOFA sub-score. None of the GI symptoms alone nor IAH or caloric intake <80 % independently predicted mortality.

Regression analyses including daily SOFA sub-scores and the number of GI symptoms revealed increasing number of GI symptoms as an independent predictor of mortality on day 2 and 7 with a tendency towards statistical significance on admission and day 4 (Table 5). Only the neurological SOFA score predicted mortality on all study days, renal SOFA score was predictive at three of the 4 days, haematologic SOFA on one day, while none of the other SOFA sub-scores predicted mortality.

The best GIF score with respect to mortality prediction included all six GI symptoms, but not IAH, FI and/or caloric intake, giving points as follows: 0 = no GI

symptoms; 1 = 1 GI symptom; 2 = 2 GI symptoms; 3 = 3 GI symptoms and 4 ≥ 4 GI symptoms.

Receiver operating characteristic curve analyses for SOFA score alone, for the GIF score based on the number of GI symptoms and their combination are presented in Table 6. ROC curves including GIF score were not significantly different from the ROC curves of the SOFA score alone.

## Discussion

The current prospective worldwide multicentre study including critically ill patients with an expected duration of mechanical ventilation of more than 6 h demonstrated that a large proportion of these patients had GI symptoms during the first week of admission. Some specific symptoms, including absent BS, GI bleeding and bowel distension, as well as the total number of GI symptoms, were associated with 28 day mortality. Furthermore, an increasing number of GI symptoms predicted outcome independently. However, the study failed to develop an additional dysfunction score that significantly improved mortality prediction of the SOFA score.

The total incidence, as well as the occurrence of the individual GI symptoms, was comparable to earlier observations [1–4], despite the fact that the definitions for these symptoms differ somewhat between studies. The proportion of patients with two or more simultaneous GI symptoms was lower in the present study (20 %) than in a

**Table 2** Daily and global incidence of gastrointestinal (GI) symptoms, intra-abdominal hypertension and gastrointestinal failure among survivors and non-survivors

	Day 1	Day 2	Day 4	Day 7	Cumulative
Total number of patients	377	352	264	200	377
Survivors	260	244	194	147	260
Nonsurvivors	117	106	70	53	117
Median (IQR) number of GI symptoms					Cumulative maximum <sup>#</sup>
Total	1 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–2)
Survivors	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–1)
Nonsurvivors	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–2)
<i>P</i> value*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Absent bowel sounds					
Total (%)	125 (33.2)	82 (23.3)	42 (15.9)	29 (14.9)	142 (37.7)
Survivors (%)	76 (29.2)	45 (18.4)	25 (12.9)	15 (10.3)	88 (33.8)
Nonsurvivors (%)	49 (41.9)	37 (34.9)	17 (24.3)	14 (28.6)	54 (46.2)
<i>P</i> value*	0.018	<0.001	0.033	0.009	0.022
Diarrhoea					
Total (%)	26 (6.9)	40 (11.2)	46 (17.4)	39 (19.5)	81 (21.5)
Survivors (%)	16 (6.2)	20 (8.2)	31 (16.0)	26 (17.7)	53 (20.4)
Nonsurvivors (%)	10 (8.5)	20 (18.9)	15 (21.4)	13 (24.5)	28 (23.9)
<i>P</i> value*	0.388	0.006	0.270	0.314	0.498
Bowel distension					
Total (%)	54 (14.3)	53 (15.1)	32 (12.9)	19 (9.5)	78 (20.7)
Survivors (%)	33 (12.7)	34 (13.9)	21 (11.5)	10 (6.8)	48 (18.5)
Nonsurvivors (%)	21 (17.9)	19 (17.9)	11 (16.7)	9 (17.0)	30 (25.6)
<i>P</i> value*	0.202	0.325	0.275	0.049	0.129
Vomiting/regurgitation					
Total (%)	18 (4.8)	11 (3.1)	5 (1.9)	7 (3.5)	31 (15.5)
Survivors (%)	11 (4.2)	7 (2.9)	3 (1.5)	5 (3.4)	22 (8.5)
Nonsurvivors (%)	7 (6.0)	4 (3.8)	2 (2.9)	2 (3.8)	9 (7.7)
<i>P</i> value*	0.445	0.738	0.611	1.000	1.000
High gastric residual volume					
Total (%)	13 (3.4)	8 (2.3)	8 (3.0)	8 (4.0)	28 (7.4)
Survivors (%)	8 (3.1)	5 (2.4)	5 (2.6)	5 (3.4)	15 (5.8)
Nonsurvivors (%)	5 (4.3)	3 (2.8)	3 (4.3)	3 (5.7)	13 (11.1)
<i>P</i> value*	0.556	0.706	0.712	0.697	0.086
Gastrointestinal bleeding					
Total (%)	16 (4.2)	13 (3.7)	5 (1.9)	4 (2.0)	24 (6.4)
Survivors (%)	7 (2.7)	4 (1.6)	2 (1.0)	2 (1.4)	11 (4.2)
Nonsurvivors (%)	9 (7.7)	9 (8.5)	3 (4.3)	2 (3.8)	13 (11.1)
<i>P</i> value*	0.049	0.003	0.116	0.270	0.020
At least 1 GI symptom					
Total	168 (44.6)	146 (41.7)	109 (41.3)	81 (40.5)	227 (60.2)
Survivors	105 (40.4)	88 (33.8)	71 (27.3)	51 (19.6)	148 (56.9)
Nonsurvivors	63 (53.8)	58 (49.6)	38 (32.5)	30 (25.6)	79 (67.5)
<i>P</i> value*	0.019	0.001	0.011	0.009	0.054
2 or more GI symptoms					
Total	62 (16.4)	46 (13.1)	21 (8.0)	20 (10.0)	76 (20.2)
Survivors	39 (15.0)	24 (9.2)	13 (5.0)	10 (3.8)	44 (16.9)
Nonsurvivors	23 (19.7)	22 (18.8)	8 (6.8)	10 (8.5)	32 (27.4)
<i>P</i> value*	0.293	0.009	0.203	0.017	0.026
3 or more GI symptoms = GI failure					
Total (%)	18 (4.8)	11 (3.1)	6 (2.3)	3 (1.5)	24 (6.4)
Survivors (%)	7 (2.7)	2 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.7)	9 (3.5)
Nonsurvivors (%)	11 (9.4)	9 (8.5)	5 (7.1)	2 (3.8)	15 (12.8)
<i>P</i> value*	0.008	0.001	0.006	0.172	0.001
4 or more GI symptoms					
Total	4 (1.1)	11 (3.1)	0	1 (0.5)	16 (4.2)
Survivors	2 (0.8)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	5 (1.9)
Nonsurvivors	2 (1.7)	9 (7.7)	0	0	11 (9.4)
<i>P</i> value*	0.591	0.001			0.002
Intra-abdominal hypertension					
Total (%)	109 (28.9)	96 (27.4)	68 (25.8)	40 (20.0)	161 (42.7)
Survivors (%)	77 (29.6)	71 (29.1)	55 (28.4)	32 (21.8)	111(42.7)
Nonsurvivors (%)	32 (27.4)	25 (23.6)	13 (18.6)	8 (15.1)	50 (42.7)
<i>P</i> value*	0.713	0.421	0.105	0.305	1.000

\* *P* values refer to comparisons between survivors and nonsurvivors

# Maximal daily sum of GI symptoms

**Table 3** Multivariate regression analyses with GI symptoms, failure of enteral nutrition, and intra-abdominal hypertension predicting 28 day survival

Day 1	<i>P</i> value	OR	Lower CI 95 %	Upper CI 95 %
Absent bowel sounds	<b>0.007</b>	<b>2.457</b>	1.285	4.700
Vomiting/regurgitation	0.877	0.903	0.25	3.258
Maximum GRV > 500 ml	0.888	0.910	0.244	3.397
Diarrhoea	0.387	1.700	0.511	5.659
Bowel distension	0.916	0.954	0.398	2.289
GI bleeding	<b>0.042</b>	<b>4.404</b>	<b>1.058</b>	<b>18.333</b>
EN < 80 % of caloric needs	<b>0.032</b>	<b>0.325</b>	<b>0.116</b>	<b>0.906</b>
IAH	0.316	0.708	0.361	1.390
<b>DAY 2</b>				
Absent bowel sounds	0.425	1.368	0.633	2.957
Vomiting/regurgitation	0.887	1.120	0.234	5.352
Maximum GRV > 500 ml	0.673	1.392	0.300	6.469
Diarrhoea	0.408	1.640	0.508	5.289
Bowel distension	0.759	1.162	0.445	3.030
GI bleeding	<b>0.008</b>	<b>19.093</b>	<b>2.153</b>	<b>169.336</b>
EN < 80 % of caloric needs	<b>0.040</b>	<b>0.355</b>	<b>0.132</b>	<b>0.952</b>
IAH	0.062	0.461	0.204	1.041
<b>DAY 4</b>				
Absent bowel sounds	0.192	1.793	0.746	4.310
Vomiting/regurgitation	0.366	3.147	0.263	37.699
Maximum GRV > 500 ml	0.398	1.995	0.402	9.901
Diarrhoea	0.361	1.642	0.567	4.758
Bowel distension	0.829	1.122	0.396	3.173
GI bleeding	0.150	5.595	0.538	58.177
EN < 80 % of caloric needs	0.440	1.437	0.573	3.605
IAH	0.127	0.512	0.217	1.210
<b>DAY 7</b>				
Absent bowel sounds	0.162	2.157	0.735	6.332
Vomiting/regurgitation	0.230	0.162	0.008	3.158
Maximum GRV > 500 ml	0.636	1.490	0.285	7.790
Diarrhea	0.793	1.181	0.342	4.083
Bowel distension	<b>0.036</b>	<b>7.070</b>	<b>1.140</b>	<b>43.859</b>
GI bleeding	0.249	3.822	0.392	37.281
EN < 80 % of caloric needs	0.951	0.970	0.364	2.582
IAH	0.153	0.428	0.134	1.372

The variables entered into the multivariate analysis were exclusively those listed above

Significant findings are marked in bold

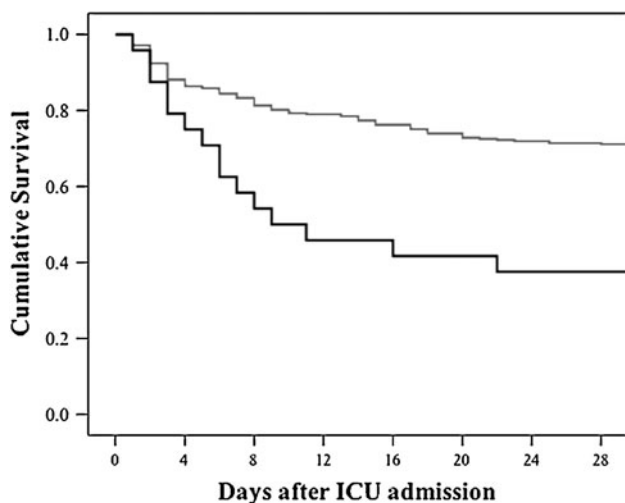
GRV gastric residual volume, GI gastrointestinal, EN enteral nutrition, IAH intra-abdominal hypertension

previous single-centre study (36 %) [4]. An increasing number of GI symptoms was related to increased mortality in both studies [4]. In the present study, absent BS, GI bleeding and bowel distension were the symptoms and signs associated with mortality, similar to earlier findings [4]. Another previously reported finding that a combination of IAH and FI predicted outcome [9] could not be confirmed in this study, as unfortunately there was a high rate of missing data for the reasons to withhold or reduce EN. Thus, although a final GIF score is still not formulated, occurrence of GIF is, independently of its exact formulation, associated with adverse outcome in all studies.

A major limitation of assessment of GI symptoms is that some of the symptoms are subjective and poorly defined, the most questioned being absent BS. There is a consensus not using absent BS as a reason to withhold

enteral nutrition [13]. Absence of BS still should be considered pathological, however. Consistent association of absent BS (despite the obvious limitations of this symptom) with mortality is an important finding of our study. An explanation might be that absence of BS reflects severity of inflammation and hypoperfusion, but also deeper sedation and immobilisation often required for artificial organ support (cardiac assist devices, ECMO, CVVH etc.). The exact doses of sedation and analgesia were not recorded in the present study. There is one previous observation that absent or abnormal BS are associated with higher mortality in univariate analysis [4].

A high incidence of IAH was observed in the study population (42.7 % compared to 27–30 % in some previous studies [9, 14]). The possibility to measure IAP was an inclusion criterion, the reason being that previous studies have shown a relation between IAH and mortality



**Fig. 2** Kaplan–Meier survival plot for patients with GIF versus without GIF. Grey line shows less than three GI symptoms concomitantly during the first week in ICU. Black line shows at least three GI symptoms concomitantly during the first week in ICU.  $P < 0.001$  between the groups (Log-rank test)

**Table 4** Multivariate regression analysis with admission day variables predicting 28-day mortality

	<i>P</i> value	Odds ratio	95 % CI
Age	0.542	1.005	0.990–1.019
Body mass index	0.207	0.971	0.929–1.016
Medical profile	0.083	1.598	0.940–2.716
Sepsis	0.223	1.400	0.815–2.406
Fluid balance day 1	0.859	1.000	1.000–1.000
Three or more GI symptoms day 1	<b>0.035</b>	<b>3.189</b>	<b>1.082–9.396</b>
Renal SOFA sub-score	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.423</b>	<b>1.169–1.733</b>
Neurological SOFA sub-score	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.444</b>	<b>1.231–1.694</b>
Haematologic SOFA sub-score	0.073	1.277	0.977–1.668
Respiratory SOFA sub-score	0.311	1.113	0.905–1.368
Hepatic SOFA sub-score	0.804	0.962	0.710–1.305
Cardiovascular SOFA sub-score	0.859	0.982	0.808–1.195

Nagelkerke *R*-square 0.253

The table presents the final model of multivariate analysis after removal of clearly correlated variables

Significant findings are marked in bold

GI gastrointestinal, SOFA sequential organ failure assessment

[9, 15]. Furthermore, the IAP value is numerical and reproducible, and as such could be considered as a parameter for a SOFA GI sub-score [12]. The proportion of patients in whom transvesical pressure measurement is not possible (mainly post-cystectomy patients) is extremely small in a general ICU population. In the present study, IAH was not associated with increased mortality, confirming the findings of a recently published study [16].

There are several possible reasons for failure to improve the predictive value of the SOFA score by including a GI dysfunction score. First, there might be a type-II statistical error, since we did not meet our

enrolment goal. The goal was based on expected enrolment rates for a fixed study period, but on retrospect the actual enrolment control could have improved our study design. With inclusion of patients on MV for at least 6 h we aimed to minimize the inclusion of “recovery room patients” and concentrate on “real” ICU patients. Exclusion of spontaneously breathing patients was planned because of different pathophysiological patterns of IAP during MV. Unfortunately, selection bias must have occurred, as in some centres patient enrolment was unexpectedly low and at the same time severity of illness and associated mortality were higher than expected. In a previous study on GI dysfunction enrolling all MV patients staying in ICU for 24 h and showing that GIF score increased the predictive power of the SOFA score [9] mean APACHE II score (14 vs. 19) and therefore also predicted mortality (19 vs. 32 %) [11] were lower than in the present study. Compared to earlier studies in unselected ICU patients, we also observed a rather limited performance of SOFA score predicting mortality [17, 18]. In particular, the cardiovascular subscore of SOFA, usually the best-performing subscore [9, 19], had a low power in our study. The relative high proportion of patients receiving vasoactive drugs, resulting in high cardiovascular subscores, additionally confirms that the sickest patients were included. The inclusion of more severely ill patients and associated lower diversity of patients might explain that both SOFA and GI score poorly predicted mortality. Moreover, the fact that addition of GI dysfunction did not improve the predictive power of the SOFA score may actually be an important finding of the study. It leads us to the hypothesis that in this general ICU population of severely ill patients not “primary GI failure” due to abdominal pathology is the main problem, but rather “secondary GI failure” due to systemic inflammation and/or hypoperfusion.

The majority of the patients did not reach their caloric needs via the enteral route, but in many cases the exact reasons were not documented. This may reflect daily practice in study units. These missing data made it impossible to identify the impact of FI on outcome in this study. Former studies have defined FI as <80 % of caloric needs achieved after 48–72 h in the ICU [20] or as withholding EN for any GI reason [9]. In both cases, this highly depends on the local feeding strategy and nutritional goals, which remain controversial for critically ill patients during the initial phase of critical illness [21–23]. Our observation of EN < 80 % being associated with better survival is likely biased by not initiating enteral nutrition in patients with an expected oral intake within a couple of days [24].

Several biomarkers reflecting intestinal function have been suggested recently (I-FABP, citrulline, D-lactate) [25, 26]. Future studies should establish their place in clinical practice and establish their correlations with clinical GI signs and symptoms, as well as with prognosis [27].

**Table 5** Regression analyses with daily SOFA sub-scores and the number of GI symptoms as an additional sub-score predicting 28-day mortality

SOFA sub-scores + number of GI symptoms, and survival				
Day 1	<i>P</i> value	OR	Lower CI 95 %	Upper CI 95 %
SOFA cardiovascular	0.757	1.030	0.854	1.242
SOFA respiratory	0.133	1.158	0.956	1.403
SOFA haematologic	0.075	1.261	0.977	1.628
SOFA hepatic	0.774	0.958	0.718	1.280
SOFA renal	<0.001	1.441	1.193	1.740
SOFA neurological	<0.001	1.469	1.262	1.710
Number of GI symptoms	0.089	1.264	0.965	1.656
Day 2				
SOFA cardiovascular	0.799	1.025	0.847	1.240
SOFA respiratory	0.261	1.119	0.919	1.363
SOFA haematologic	0.286	1.151	0.889	1.491
SOFA hepatic	0.738	0.940	0.653	1.353
SOFA renal	0.007	1.309	1.077	1.592
SOFA neurological	<0.001	1.331	1.146	1.546
Number of GI symptoms	0.002	1.606	1.184	2.179
Day 4				
SOFA cardiovascular	0.961	1.006	0.801	1.263
SOFA respiratory	0.447	1.105	0.854	1.432
SOFA haematologic	0.364	1.156	0.846	1.579
SOFA hepatic	0.771	1.061	0.713	1.577
SOFA renal	0.009	1.381	1.083	1.762
SOFA neurological	0.001	1.348	1.122	1.620
Number of GI symptoms	0.054	1.505	0.993	2.282
Day 7				
SOFA cardiovascular	0.133	1.227	0.940	1.603
SOFA respiratory	0.656	1.075	0.782	1.478
SOFA haematologic	0.045	1.502	1.008	2.237
SOFA hepatic	0.371	0.806	0.503	1.292
SOFA renal	0.588	1.082	0.814	1.438
SOFA neurological	0.045	1.238	1.005	1.525
Number of GI symptoms	0.010	1.882	1.164	3.042
Cumulative maximum				
SOFA cardiovascular	0.454	1.080	0.883	1.320
SOFA respiratory	0.390	1.101	0.884	1.371
SOFA haematologic	0.561	1.072	0.847	1.357
SOFA hepatic	0.888	1.020	0.777	1.338
SOFA renal	<0.001	1.475	1.246	1.747
SOFA neurological	<0.001	1.452	1.254	1.681
Number of GI symptoms	0.082	1.267	0.971	1.655

GI gastrointestinal, SOFA sequential organ failure assessment

Despite being the largest prospective multicentre international study to assess the GI dysfunction in MV patients, the current study has several limitations. First, most of the GI dysfunction definitions are subjective, an issue currently limiting the research in this area. Second, missing data was a considerable problem in our study, mainly because the FI could not be identified in many cases. Third, even though the inclusion of a wide variety of ICUs have made the results more generalizable, it might as well be considered as a limitation due to associated variations in treatment practice. Fourth, the aimed number of patients was not reached in our study. A greater number of patients is needed to create a reliable score in future studies. Fifth, the exclusion of patients with an expected short ventilation period makes our

results apply to a population of more severely ill ICU population.

## Conclusions

The current prospective worldwide multicentre study shows that a severely ill subgroup of mechanically ventilated ICU patients frequently has GI symptoms and IAH. Absent bowel sounds, GI bleeding, and an increasing number of coincident GI symptoms were associated with 28-day mortality. Based on the data of this study it was however not possible to develop a valid GI dysfunction score that improved the accuracy of the SOFA score.

**Table 6** ROC analyses for SOFA score alone and SOFA combined with the score based on the number of GI symptoms

SOFA	AUC	SE	95 %CI
Day 1	0.703	0.03	0.643–0.762
Day 2	0.682	0.03	0.616–0.748
Day 4	0.696	0.04	0.620–0.772
Day 7	0.691	0.05	0.602–0.780
Cumulative maximum	0.732	0.03	0.676–0.789
Number of GI symptoms			
Day 1	0.571	0.03	0.508–0.635
Day 2	0.607	0.03	0.541–0.673
Day 4	0.591	0.02	0.512–0.670
Day 7	0.624	0.05	0.533–0.714
Cumulative maximum	0.581	0.01	0.517–0.644
SOFA + number of GI symptoms			
Day 1	0.706	0.03	0.647–0.766
Day 2	0.687	0.03	0.622–0.752
Day 4	0.698	0.04	0.623–0.772
Day 7	0.700	0.04	0.614–0.785
Cumulative maximum	0.734	0.03	0.678–0.790

GI gastrointestinal, SOFA sequential organ failure assessment, Cumulative maximum maximal daily score during the study

This may either be due to data set limitations, definition problems, or may indicate that GI dysfunction is often secondary to and not the primary cause of other organ failure. A larger study is needed to unravel this possible interaction.

**Acknowledgments** We cordially thank all the study nurses, doctors, students and other personnel who participated in screening and enrolment of patients, data collection and correspondence in all participating hospitals. Current study was supported by World Society of Abdominal Compartment Syndrome, Estonian Science Foundation (Grant no. 6950 and 8717), target financing from Ministry of Education and Science of Estonia (SF0180004s12) and European Society of Intensive Care Medicine.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

## Appendix

### Gastro-Intestinal Failure Trial Group

Inneke De laet: Intensive Care Unit, Ziekenhuis Netwerk Antwerpen, ZNA Stuivenberg, Antwerpen, Belgium; Rob J. Bosman: Department of Intensive Care, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, The Netherlands; Ioana Grigoras, Mihaela Blaj: Department of Anesthesia and Intensive Care, University of Medicine and Pharmacy “Gr. T. Popa” Iasi, Emergency Hospital “Sf. Spiridon” Iasi, Romania; Willem Stockman, Piet Lormans: Department of Anesthesia and Critical Care, Heilig Hart

Hospital Roeselare-Menen, Roeselare, Belgium; Carlos A. Ordoñez: Intensive Care Unit and Surgical Department, Fundacion Valle del Lili, Universidad del Valle, Cali, Colombia; Mikhail Kirov: Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; Juan Duchesne: Surgical Intensive Care Unit, Section of Trauma and Critical Care Surgery, New York Medical College Westchester Medical Center, New Orleans, USA; Nicola Brienza: Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari, Policlinico, Bari, Italy; Luis Alejandro Sanchez Hurtado: Department of Intensive Care, Hospital Especialidades “Antonio Fraga Mouret” Centro Medico La Raza IMSS, Mexico City, Mexico; Theodossis Papavramidis: Third Department of Surgery, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece; Kadri Tamme: General Intensive Care Unit, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia; Guadalupe Aguirre-Avalos: Department of Intensive Care, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara Jalisco, Mexico; Dariusz Onichimowski: Department of Anaesthesiology and Intensive Care, The Voivodal Specialistic Hospital, University of Varmland and Masuria in Olsztyn, Poland; Shaikh Nissar: Department of anesthesia and intensive care, Hamad Medical Corporation; Doha-Qatar; Andrey Litvin: Department of Surgery, Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus; Karel Baliar: Department of Intensive Care, Ist Internal Department, Teaching Hospital and Medical Faculty of Charles University, Pilsen, Czech Republic; Matti Reinikainen: Department of Intensive Care, North Karelia Central Hospital, Joensuu, Finland; Ivana Zykova: ARO Krajska nemocnice Liberec, Liberec, Czech Republic; Manhaz Edalatnejad: Internal Medicine Department, Arak Medical Science University, Arak, Iran; Davide Chiumello: Dipartimento di Anestesia, Rianimazione (Intensiva e Subintensiva) e Terapia del Dolore, Fondazione IRCCS Ca’ Granda-Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; Crystal Wilson: Department of Critical Care, Foothills Medical Centre, Calgary, Alberta, Canada; Javier Izura: Department of Intensive Care, Hospital Virgen del Camino, Navarra, Spain; Caridad Soler: Department of Intensive Care, Hermanos Ameijeiras Hospital, Havana, Cuba; Aleksandr Koroljov: Department of Anaesthesiology and Intensive Care, East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia; Milan Kaska: Academic Department of Surgery, Charles University, Medical Faculty, Hradec Králové, Czech Republic; Martin Max: Service des Soins Intensifs Polyvalents, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg; Mayada Hussien: Department of Intensive Care, Theodor Bilharz Research Institute, Cairo, Egypt; Pavel Szturz: Anesthesiology and Resuscitation Clinic, Ostrava, Czech Republic; Ulrike Holzinger: Department of Medicine III-Division of Gastroenterology and Hepatology, ICU, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; Raido

Paasma: Department of Anaesthesia and ICU, Pärnu Hospital, Pärnu, Estonia; Ivan Palibrk: Department of Anaesthesiology, Clinical centre Serbia, Belgrade, Serbia; Natasa Kovac: Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital "Sestre milosrdnice", Zagreb, Croatia; Gaetan Plantefeve: Department of Intensive Care, Victor Dupouy Hospital, Argenteuil, France; Michael Cheatham: Department of Surgical Education, Orlando Regional Medical Center, Orlando, Florida, USA; Rao Ivatury: Department of Surgery, Division Trauma, Critical Care and Emergency General Surgery, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, Virginia, USA; Ivan Ramos Palomino: Intensive Care Unit, San Gabriel, Lima, Peru; Pille Parm: Pulmonary Intensive Care Unit, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia; Piyush Ranjan: Department of General Surgery, Institute of Post Graduate Medical Education and Research, Kolkata, India; Gumersindo González Díaz: Intensive Care Unit, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, Spain; Jan De Waele, Dieter Debergh: Department of Critical Care Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

## References

- Montejo JC (1999) Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study: the Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 27:1447–1453
- Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P (2001) GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 119:1222–1241
- Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G (2001) Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 29:1955–1961
- Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J (2009) Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 53:318–324
- Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV (1986) Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 121:196–208
- Clark JA, Coopersmith CM (2007) Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 28:384–393
- Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, Braun JP, Poeze M, Spies C (2012) Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on abdominal problems. *Intensive Care Med* 38:384–394
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22:707–710
- Reintam A, Parm P, Kitus R, Starkopf J, Kern H (2008) Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 12:R90
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644–1655
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818–829
- Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppaniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Johansson K, Kolkman K, Wilmer A (2006) Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 32:1722–1732
- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G, ASPEN Board of Directors, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine (2009) Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 33:277–316
- Dalfino L, Tullo L, Donadio I, Malcangi V, Brienza N (2008) Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34:707–713
- Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, Del Turco M, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, Cohen J, Japiassu A, De Keulenaer BL, Daelemans R, Jacquet L, Laterre PF, Frank G, de Souza P, Cesana B, Gattinoni L (2005) Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 33:315–322
- Kim IB, Prowle J, Baldwin I, Bellomo R (2012) Incidence, risk factors and outcome associations of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 40:79–89
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL (2001) Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 286:1754–1758
- Timsit JF, Fosse JP, Troché G, De Lassence A, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, Bornstein C, Adrie C, Cheval C, Chevret S, OUTCOMEREA Study Group, France (2002) Calibration and discrimination by daily logistic organ dysfunction scoring comparatively with daily sequential organ failure assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2003–2013
- Peres Bota D, Mélot C, Lopes Ferreira F, Nguyen BV, Vincent JL (2002) The multiple organ dysfunction score (MODS) versus the sequential organ failure assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 28:1619–1624
- Gatt M, MacFie J, McNaughton L et al (2007) Gut function is an independent indicator of patient outcome: proof of principle. *Clin Nutr* 2(Suppl 2):108



- 
21. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C, ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) (2006) ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 25:210–223
  22. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G (2011) Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 365(6):506–517
  23. Rice TW, Mogan S, Hays MA, Bernard GR, Jensen GL, Wheeler AP (2011) Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 39:967–974
  24. Heyland DK, Cahill N, Day AG (2011) Optimal amount of calories for critically ill patients: depends on how you slice the cake! *Crit Care Med* 39:2619–2626
  25. Piton G, Manzon C, Cypriani B, Carbonnel F, Capellier G (2011) Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med* 37:911–917
  26. Noordally SO, Sohawon S, Semlali H, Michely D, Devriendt J, Gottignies P (2012) Is there a correlation between circulating levels of citrulline and intestinal dysfunction in the critically ill? *Nutr Clin Pract* 27:527–532
  27. Antonelli M, Azoulay E, Bonten M, Chastre J, Citerio G, Conti G, De Backer D, Gerlach H, Hedenstierna G, Joannidis M, Macrae D, Mancebo J, Maggiore SM, Mebazaa A, Preiser JC, Pugin J, Wernerman J, Zhang H (2011) Year in review in Intensive Care Medicine 2010: II. Pneumonia and infections, cardiovascular and haemodynamics, organization, education, haematology, nutrition, ethics and miscellanea. *Intensive Care Med* 37:196–213

# Dysfunkce horní části trávicího traktu u kriticky nemocných: současný pohled a perspektiva

## Dysfunction of upper gastrointestinal tract in critically ill patients: current view and prospects

K. Balihar, J. Koželuhová, L. Fremundová, M. Matějovič

I. interní klinika, Oddělení gastroenterologie a hepatologie a Jednotka intenzivní péče, LF UK a FN Plzeň

**Souhrn:** Akutní gastrointestinální dysfunkce jako jeden z aspektů syndromu multiorgánové dysfunkce u kriticky nemocných je častým problémem v intenzivní péči provázeným vyšší morbiditou a mortalitou. V horní části trávicího traktu (HČTT) zahrnuje především stresem indukovanou vředovou chorobu (Stress-Induced Ulcer Syndrome) a komplexní poruchu motility vedoucí k intoleranci gastrické enterální výživy a refluxní ezofagitidě při duodenogastoezofageálním refluxu s vyšším rizikem aspirace a nozokomiální pneumonie. Klíčovými patogenetickými mechanismy jsou (i) splanchnická hypoperfuze s podlomením hlavně bariérové funkce žaludeční sliznice, která vede k slizničním erozím až vředům, (ii) oslabení až ztráta tonu dolního jícnového svěrače a (iii) zpomalení a ztráta efektivity prográdní evakuace žaludečního obsahu. Kromě rutinní podpůrné péče o kriticky nemocného, jako je základní hemodynamická stabilizace, zajištění adekvátní tkáňové oxygenace a, je-li možné, tak i kauzálního ovlivnění vyvolávající příčiny, lze omezit v indikovaných případech komplikace vyplývající z této dysfunkce profylaxí stresových vředů, aplikací prokinetik a eventuálně zavedením dvojcestné derivačně-výživové sondy k překlenutí poruchy motility HČTT při intoleranci gastrické enterální nutrice.

**Klíčová slova:** kriticky nemocný – gastroezofageální reflux – gastroezofageální dysmotilita – umělá plicní ventilace – syndrom multiorgánové dysfunkce

**Summary:** Acute gastrointestinal dysfunction being one of the aspects of multi-organ dysfunction syndrome in critically ill patients is a frequent problem in intensive care and is associated with high morbidity and mortality. In the upper gastrointestinal tract, the dysfunction is manifested as a stress-induced ulcer syndrome and a complex motility disorder leading to intolerance of gastric enteral nutrition and reflux esophagitis in duodenogastroesophageal reflux, with a high risk of aspiration and nosocomial pneumonia. The key pathogenetic mechanisms are (i) splanchnic hypoperfusion leading to breakdown of the barrier function of stomach mucosa that results in mucosal erosions and ulcers, (ii) weakening or loss of lower oesophageal sphincter tonus, and (iii) reduction and loss of effectiveness of prograde gastric evacuation. Complications of this gastrointestinal dysfunction can be reduced by routine support care for critically ill patients, such as basic hemodynamic stabilization, adequate tissue oxygenation, and, if possible, influencing the causal problem. In indicated cases of this dysfunction, prophylaxis of the stress-induced ulcers, prokinetics administration, and potential insertion of a double-luminal probe suitable for both derivation and nutrition, to bypass the motility disorder of the upper gastrointestinal tract in the case of intolerance of gastric enteral nutrition, may be used in treatment.

**Key words:** critical illness – gastroesophageal reflux – esophageal motility disorders – mechanical ventilation – multiple organ dysfunction syndrome

Syndrom multiorgánové dysfunkce/se-lhání (MODS) byl poprvé popsán Eisenmanem u kriticky nemocných v roce 1977 [1]. Tehdy byl tento syndrom považován za fatální průběh nekontrolované infekce. V polovině 80. let byla

hypotéza změněna Faistem a Gori-sem na teorii autodestruktivní zánětlivé odpovědi organismu, která může být iniciována infekčním, ale i neinfekčním insultem. Jasná definice MODS byla posléze ustanovena až na konfe-

renci ACCP/SCCM v roce 1991 [2]. Poměrně dlouho je trávicí trakt (GIT) považován za klíčový v rozvoji a progresi komplexní šokové reakce organismu vedoucí k MODS [3]. Jde o velmi komplexní orgán, který je fyziologicky zod-

povědný za mnoho složitých procesů, především za digesti a absorpci nutrientů a vody, bariérovou funkci vůči intraluminálním mikrobům a jejich produktům a endokrinní koordinaci trávení a dalších tělesných pochodů. Akutní gastrointestinální dysfunkce (Acute Gastrointestinal Injury – AGI) byla recentně velmi obecně definována jako malfunkce GIT u kriticky nemocných způsobená jejich akutním onemocněním [4]. Zahrnuje velké množství gastrointestinálních symptomů od zvracení, regurgitace a velkých reziduálních objemů žaludku přes poruchy motility a integrity střeva na všech úrovních, krvácení do GIT až po syndrom abdominální hypertenze. Místo jednotlivých symptomů v hodnocení tíže AGI se teprve hledá, ač je tomuto tématu věnována velká pozornost v současné intenzivní medicíně. Především chybí spolehlivé a praktické markery ke kvantifikaci AGI [5]. Tento článek podává souhrnný pohled na problematiku dysfunkce horní části trávicího traktu (HČTT) u kriticky nemocného pacienta.

### Význam AGI v intenzivní péči

Více než 60 % pacientů vyvine alespoň jeden ze symptomů AGI v průběhu pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP) [6]. AGI je nezávislým prediktorem vyšší mortality v těsné korelaci se zvyklými skorovacími systémy v intenzivní péči jako je APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score) či SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment), ač v nich nejsou gastrointestinální projevy orgánové dysfunkce zahrnuty. S kumulací výše jednotlivých symptomů také významně roste mortalita pacientů [6,7].

### Patogenetické a klinické aspekty dysfunkce HČTT u kriticky nemocných

Dysfunkce HČTT v šokovém stavu má dva základní, především klinicky se projevující aspekty. Prvním aspektem je slizniční ischemie při šokovém stavu

s rizikem rozvoje stresových ulcerací a druhým komplexní porucha hybnosti jícnu a žaludku, která je zodpovědná za intoleranci gastrické enterální nutrice, gastroezofageální reflux s rizikem refluxní ezofagitidy a nozokomiální pneumonie.

### Stresové ulcerace

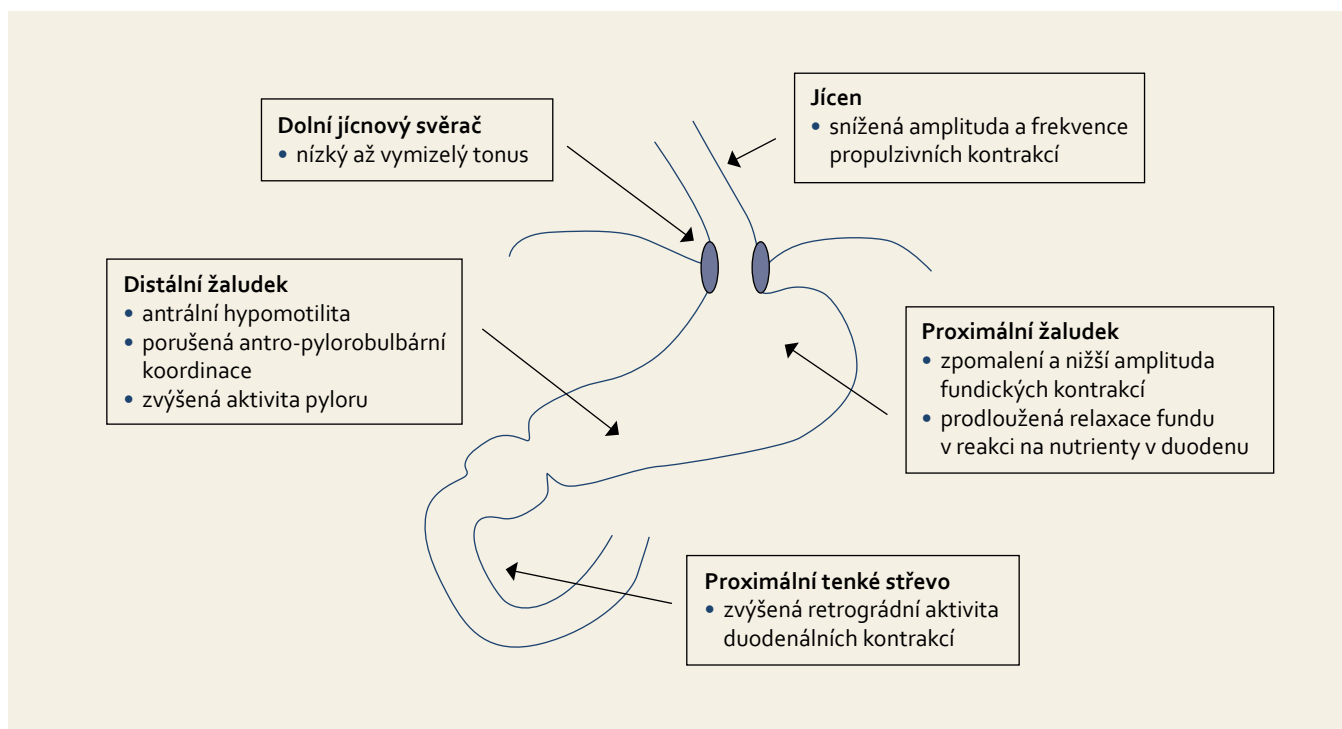
Stresem indukovaná vředová choroba (Stress-Induced Ulcer Syndrom – SUS) je definována jako akutní krvácení ze slizničních defektů v HČTT u kriticky nemocného pacienta. Poprvé byla popsána u pacientů s rozsáhlými popáleninami anglickým chirurgem Thomas B. Curlingem před více než 150 lety a do jednoznačné souvislosti s těžkým fyzickým stresem je uvedl Selye v roce 1950 [8,9]. Prekurzorem tohoto klinicky významného syndromu je obvykle klinicky němý slizniční erozivní proces v HČTT, který se vyvíjí dle endoskopických studií časně u 70–100 % kriticky nemocných v šokovém stavu a je označován jako stresem navozené slizniční poškození kriticky nemocných (Stress-Related Mucosal Damage – SRMD) [10]. V patogenezi SUS hraje dominantní roli splanchnická hypoperfuze, na které se dominantně podílí systémová zánětlivá odpověď organismu s šokovou redistribucí regionálního průtoku splanchnikem [11]. Negativně k hypoperfuzi přispívá také umělá plicní ventilace snížením abdominálního perfuzního tlaku a na JIP rutinně užívané opiáty a katecholaminy [12]. Ischemie střevní sliznice nemusí být doprovázena hemodynamickou nestabilitou, a může tak unikat běžné hemodynamické a laboratorní monitoraci na JIP. Rozvoj SRMD se děje za přítomnosti žaludeční kyseliny, nikoli však při její hypersekreci, jako je tomu u klasické vředové choroby, což poukazuje na dominantní podíl prolomení obranných slizničních mechanismů při vzniku slizničních erozí. Dopad přítomnosti *Helicobacter pylori* na rozvoj stresových ulcerací je nejasný. Údaje z klinických i experi-

mentálních studií nejsou jednoznačné, ačkoli určitá pozitivní korelace je z některých studií patrna [13].

Klinicky významné krvácení s hemodynamickou nestabilitou či potřebou krevních transfuzí lze prokázat v důsledku SUS u 0,6–5 % kriticky nemocných bez antiulcerózní profylaxe, ale s 9–13× vyšší mortalitou oproti kriticky nemocným srovnatelné tíže stonání, kteří tuto komplikaci nevyvinou [11]. Endoskopicky je většina lézí mělká, charakteru eroze a nedosahuje pod úroveň lamina muscularis mucosae, a tedy charakteristiky vředu. Jednoznačnými rizikovými faktory pro vznik SUS je umělá plicní ventilace delší než 48 hod a spontánní koagulopatie (INR > 1,5 nebo aPTT > dvojnásobek kontrolní hodnoty nebo počet trombocytů < 50 × 10<sup>9</sup>/l). Dalšími méně významnými rizikovými faktory jsou kraniotrauma, popálení velkého rozsahu (> 30 % tělesného povrchu), stav po velkém chirurgickém zákroku včetně orgánové transplantace, jakýkoli typ šoku, sepse a multiorgánová dysfunkce, renální a jaterní selhání, polytrauma a anamnéza krvácení do HČTT nebo vředové choroby v posledním roce před přijetím na JIP. U léčby vysokými dávkami kortikoidů, konkomitantní léčby nesteroidními antiflogistiky a antiagregancii bylo prokázáno zvýšení rizika klinicky významného SUS jen v kombinaci s dalšími rizikovými faktory [14].

### Gastroparéza a gastroezofageální reflux

U zdravých jedinců posunuje jícnová peristaltika sousto kaudálně do žaludku a dolní jícnový svěrač chrání distální jícen v mezidobí před refluxem přijaté potravy, kyseliny a žluče. Proximální žaludek funguje jako rezervoár a tzv. fundické objemové kontrakce vedou k proximodistální redistribuci tráveniny od pevnější po tekutou. Koordinovaná antropyloroduodenální motilita pak hraje hlavní roli ve vlastním vyprazdňování žaludku. Jak se chymus vyprazdňuje do duodena, recep-



**Obr. 1. Patofyziologie dysfunkce horní části trávicího traktu u kriticky nemocných.**

Fig. 1. Pathophysiology of upper gastrointestinal tract dysfunction in critically ill patients.

torová zpětná vazba způsobí relaxaci fundu a pokles fundických i antrálních kontrakcí a zároveň zvýšení aktivity pyloru. Po posunu tráveniny dále do tenkého střeva se cyklus opakuje do vyprázdnění žaludku za velmi komplexní neurohumorální koordinace.

U kriticky nemocných je asi v 50 % prokazována refluxní ezofagitida i přes podávanou antiulcerózní profylaxi u pacientů ventilovaných déle než pět dnů [15]. Hlavním patogenetickým mechanismem je zřejmě duodenogastroezofageální reflux, neboť ezofagitida je asociována především s nekyselým refluxem s obsahem žluči [15]. Hlavními komplikacemi jsou krvácení a mikroaspirace s následným možným rozvojem ventilátorové pneumonie. Z nečetných studií s manometrickými a impedančními systémy je známo, že tonus dolního jícnového svěrače je u mechanicky ventilovaných pacientů snížen až zcela vymizelý. Tato ztráta ochranné bariéry vede k volnému toku žaludečního obsahu spontánně a nebo během epizod zvýšeného intraabdominálního tlaku, jako např. při kašli a zatěžení břišního

svalstva, které se často děje při odsávání hlenů z trachey [16]. Dále je frekventně přítomno zpomalení žaludečního vyprazdňování, které je důležitou determinantou následného úspěchu, či neúspěchu v zavedení enterální výživy a rizika regurgitace a aspirace [17,18]. Častěji se vyskytuje u pacientů se základem polytraumatu, popálenin a těžké sepsy a zpomalení je přítomno asi u 80 % pacientů s kraniotraumatem [19]. Jsou zpomaleny jak fundální, tak antrální kontrakce, je zvýšena aktivita pyloru a navíc je významně prodloužena perioda relaxace žaludku navozená nutrienty v tenkém střevě [20]. Duodenální kontrakce jsou poměrně zachovány, ale až 50 % z nich je retrográdních (obr. 1, tab. 1).

Přímé měření žaludečního vyprazdňování např. scintigraficky, dechovými testy nebo paracetamolemým absorpčním testem je v praxi obtížně proveditelné, proto jako marker intolerance gastrické enterální výživy je užíváno měření gastrických reziduálních objemů. Bohužel tento marker není spolehlivý v detekci ohrožených pacientů

aspirační pneumonií ani skutečnou intolerancí výživy a dosud nebyl nalezen funkční a klinicky dostupný mechanismus, jak tyto pacienty v praxi selektovat přesnějším způsobem [21,22].

U kriticky nemocných není kauzální vztah mezi hyperglykemií a poruchou vyprazdňování žaludku dosud prokázán. Preexistující diabetes mellitus nezvyšuje riziko zpomalení vyprazdňování žaludku u kriticky nemocných, ačkoli hyperglykemie u zdravých pacientů i diabetiků je s touto poruchou asociována [23,24].

## Možnosti prevence a terapie

### Obecné předpoklady

Prevence rozvoje dysfunkce HČTT u kriticky nemocného zahrnuje časnou a adekvátní léčbu vyvolávající příčiny kritického stavu, zajištění hemodynamické stability a dobré tkáňové oxygenace. Důležitou součástí je uvážlivé užívání analgetik, především opiátů a interrupce analgosedace každých 24 hod k omezení kumulace a převisu těchto léčiv. Nezastupitelnou roli hraje také časná rehabilitace s cílem obnovit

tonus pomocných dýchacích a břišních svalů a správnou funkci bránice.

### Stresové ulcerace

Vzhledem k vysoké mortalitě již rozvíjeného krvácení při SUS je nejlepší strategií profylaxe. V praxi jde o aplikaci léčiv s potenciálem redukovat výskyt SUS. K profylaxi lze užít jak blokátory H<sub>2</sub> receptorů, tak inhibitory protonové pumpy, mezi kterými není prokazatelného rozdílu v této indikaci [14]. Profylaxe je doporučena u všech pacientů s umělou plicní ventilací delší 48 hod, šokem, sepsí, koagulopatií, kraniotraumatem, popáleninami většího rozsahu, polytraumatem anebo akutním renálním selháním. Se zavedením těchto doporučení se SUS stala nečastou v intenzivní péči s incidencí 0,6–5 % [11]. Profylaxe je doporučena po dobu umělé plicní ventilace nebo po dobu pobytu na jednotce intenzivní péče eventuelně do doby plné tolerance enterální nutrice, kdy ostatní rizikové faktory již pominuly [14]. Hlavní komplikací lékové profylaxe je ne zcela jednoznačně prokázané vyšší riziko pneumonie při kolonizaci žaludečního obsahu mikroby v nekyselém prostředí s následnou aspirací do dýchacích cest a vyšší riziko Clostridiové enterokolitidy [25,26]. V praxi relativně často dochází k neindikovanému protrahování profylaxe, což vede ke zvýšení rizika výše uvedených nosokomiálních infekcí a nadbytečné ekono-

mické zatěži [27]. V případě vzniku SUS se diagnostická a léčebná strategie neliší od jakéhokoli jiného akutního krvácení do HČTT.

### Gastroparéza a gastroezofageální reflux

V případě selhání gastrické cesty nazogastrické sondy je v praxi tento problém řešen obvykle aplikací prokinetik anebo změnou cesty v dodávce výživy. Ačkoli se objevují i nové terapeutické možnosti, dosud si nezískaly pevné místo v širší praxi.

K dispozici je řada prokinetických preparátů, ale žádný není ideální. Cisaprid byl stažen z trhu pro závažné nežádoucí účinky. Metoklopramid zrychluje vyprazdňování žaludku u kriticky nemocných a je nejužívanějším lékem v praxi na JIP [28]. Recentní údaje však ukazují, že je méně efektivní než erytromycin, trpí tachyfylií při delším užívání a je neefektivní a kontraindikován u pacientů s kraniotraumatem [29,30]. Erytromycin je efektivní preparát, nicméně je v podmínkách České republiky nedostupný a jeho užití je limitováno proarytmogenním účinkem (prodloužení QT intervalu) a rizikem vzniku bakteriální rezistence.

Z nových preparátů to byl tegaserod, agonista 5-hydroxytryptaminových receptorů typu 4, který prokázal zlepšení hybnosti žaludku v malé studii na kriticky nemocných, ale při jeho

užívání v postmarketingovém období byly popsány případy ischemické kolitidy a jeho role jako nového prokinetika je velmi nejistá [31]. Opiáty mají významný podíl na zpomalení HČTT u kriticky nemocných. Naloxon, antagonist opiodních receptorů, je-li aplikován přímo enterálně, aby nedošlo k antagonizaci celkového efektu podávaných opiátů, prokazuje zlepšení tolerance enterální výživy a redukcii výskytu ventilátorových pneumonií [32]. Podobný preparát Alvimopan, antagonist především  $\mu$  opiodních receptorů s minimální střevní absorpcí při enterálním podání, prokazuje dobrý efekt na žaludeční vyprazdňování u postoperačních stavů [31]. Jeho efekt u kriticky nemocných však dosud čeká na ověření. Zvýšené hladiny cholecystokininu jsou u kriticky nemocných asociovány s intolerancí enterální nutrice [33]. Dexloxiglumid, selektivní antagonist cholecystokininových receptorů 1, zlepšuje tonus dolního jícnového svěrače, urychluje vyprazdňování žaludku a tranzit střevem u pacientů s dráždivým tračníkem a funkční dyspepsií, jeho efekt u kriticky nemocných však také nebyl dosud studován [31].

Motilitní funkce tenkého střeva jsou u kriticky nemocných relativně zachovány, a proto adekvátní enterální nutrice lze dosáhnout aplikací výživy do jejuny. K tomuto účelu jsou s úspěchem užívány dvojluminální sondy, které umožňují současnou dekompresi žaludečního obsahu gastrickým portem a aplikaci nutrice přes jejunální port. Tento postup je spojen s menším počtem komplikací (především infekčních) a je to i ekonomicky výhodnější oproti parenterální výživě [34]. V současnosti by mělo být zavedení postpylorické enterální výživy rezervováno pouze pro pacienty, kteří netolerují gastrickou výživu a jsou non-responzivní na prokinetika [35]. Problémem je, že zavedení jejunální sondy naslepo je úspěšné v méně než 50 % a endoskopická či radiologická pomoc při zavedení je obvykle nutná.

**Tab. 1. Klinické projevy dysfunkce HČTT u kriticky nemocných.**

Tab. 1. Clinical manifestation of upper gastrointestinal tract dysfunction in critically ill patients.

Oblast HČTT	Klinický projev
jícen	regurgitace refluxní ezofagitida mikroaspirace (pneumonie)
žaludek a duodenum	jícnový reflux, regurgitace zvracení velké žaludeční reziduální objemy gastroparéza intolerance gastrické výživy kolonizace žaludečního obsahu mikroby krvácení při stresem indukované vředové chorobě

HČTT – horní část trávicího traktu.

Úspěšnost endoskopických i skiaskopických metod se pohybuje nad 90 % a jsou ekvivalentní, co se týče délky zavedení a komplikací [36]. Nově se objevují techniky neinvazivního zavedení u lůžka. Jde o systémy schopné detekce pozice distální části sondy bez endoskopie či skiaskopie s možností transpylorického zavedení sondy bedside s vysokou úspěšností (Cortrack; Viasys, Wheeling, Illinois, USA) [37]. Slibné jsou magneticky navigovatelné sondy, které může zavádět i zdravotní sestra po zaškolení [38].

Z alternativních technik vykazuje zajímavé výsledky akupunktura. V jedné studii prokazuje lepší výsledky v ovlivnění tolerance gastrické výživy než standardní prokinetika [39]. Jde o personálně nenáročnou techniku s prakticky žádnými známými nežádoucími účinky a minimálními ekonomickými náklady. Pokud se tato data ověří i z dalších studií, byl by to přínos do zatím omezené škály možností, jak s touto dysfunkcí bojovat.

### Vlastní zkušenosti a závěr

Na našem pracovišti jsme ověřili, že endoskopické zavedení dvojcestné sondy je bezpečná metoda s vysokou úspěšností inzerce a minimem peri-procedurálních komplikací s výhodou endoskopického zhodnocení horní části zažívacího traktu. Analýza obsahovala 140 endoskopických zavedení u 111 kriticky nemocných pacientů ze dvou JIP ve FN Plzeň s intolerancí gastrické enterální nutrice. Úspěšnost endoskopického zavedení byla 94 %, nebyly zaznamenány žádné vážné komplikace spojené se zavedením a sonda byla zavedena v průměru 11 dnů. Zhodnocením podskupiny 77 pacientů z jedné JIP bylo zjištěno, že adekvátní dávky enterální nutrice bylo dosaženo u 82 % průměrně za čtyři dny ( $\pm 3$ ) od zavedení sondy [40].

Recentně jsme zahájili studii na ventilovaných kriticky nemocných s gastrickou enterální výživou monitorovaných pomocí speciálního high resolution

manometrického katétru se zabudovanou impedancí. Studie je plánována k ověření efektu běžně užívaných prokinetik, deskripci patofyziologie poruchy motility jícnu a ozřejmění, které situace při péči o kriticky nemocného jsou nejrizikovější pro reflux. V době tvorby tohoto review je již naměřeno 6 hod záznamu na kriticky nemocných pomocí tohoto systému. Předběžně lze již potvrdit, v souladu s podobně designovanými studii se starší technologií, výrazně obleněnou reaktivitu jícnu s nízkými tlaky dolního jícnového svěrače ve srovnání se zkušenostmi na pacientech mimo intenzivní péči a fakt, že epizody kašláni či napínání břišního svalstva při nepohodě či bolesti velmi snadno rezultují v nekyselý proximální reflux do jícnu i u pacientů, kteří mají velmi nízké reziduální gastrické objemy.

Závěrem lze říci, že v posledních deseti letech byl učiněn významný pokrok v pochopení patofyziologie dysfunkce HČTT u kriticky nemocných především díky rozvoji manometrických systémů s možnostmi monitorace hybnosti jednotlivých úseků HČTT za různých okolností a impedančních metod k detekci nekyselých refluxů do jícnu. V současnosti především chybí spolehlivý a v praxi dostupný marker poruchy evakuace žaludku a zvýšeného rizika refluxu a aspirace, neboť měření gastrických reziduálních objemů, které je zatím v praxi užíváno jako zlatý standard, koreluje s touto dysfunkcí jen částečně. Nelze očekávat významnější změnu v současné indikaci k profylaxi stresových vředů, pozornost se spíše zaměřuje k dobrému poznání a eliminaci komplikací, které mohou při podávání antiulceróz vznikat. K terapeutickému ovlivnění motilitní dysfunkce HČTT se objevují nová prokinetika, která čekají na ověření klinickými studii. Zda i alternativní techniky jako akupunktura proniknou do širší praxe, zatím těžko předpovídat. Zavedení dvojcestné sondy k překlenutí žaludeční hypomotility HČTT patří mezi

rutinní výkony na JIP, nicméně do budoucna lze očekávat i systémy s bedside možností zavedení dvojcestné sondy bez potřeby endoskopie či rentgenové navigace.

### Zkratky

**MODS** – syndrom multiorgánové dysfunkce (Multiorgan Dysfunction Syndrom)

**GIT** – gastrointestinální trakt (Gastrointestinal Tract)

**AGI** – akutní gastrointestinální dysfunkce (Acute Gastrointestinal Injury)

**JIP** – jednotka intenzivní péče (Intensive Care Unit)

**HČTT** – horní část trávicího traktu (Upper Part of the Gastrointestinal Tract)

**SUS** – stresem navozená vředová choroba (Stress-Induced Ulcer Syndrom)

**SRMD** – stresem navozené slizniční poškození (Stress-Related Mucosal Damage)

*Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00669806 – FN Plzeň.*

### Literatura

1. Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144(3): 323–326.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest* 2009; 136 (5 Suppl): e28.
3. Moore FA. The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999; 178(6): 449–453.
4. Reintam BA, Malbrain ML, Starkopf J et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med* 2012; 38(3): 384–394.
5. Khadaroo RG, Marshall JC. Gastrointestinal dysfunction in the critically ill: can we measure it? *Crit Care* 2008; 12(5): 180.
6. Reintam A, Parm P, Kitus R et al. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53(3): 318–324.
7. Reintam A, Parm P, Kitus R et al. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2008; 12(4): R90.

8. Curling TB. On acute ulceration of the duodenum, in cases of burn. *Med Chir Trans* 1842; 25: 260–281.
9. Selye H. Gastrointestinal system, in *The Physiology and Pathology Exposure to Stress: A treatise Based on the Concepts of the General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptations*. Montreal, ACTA 1950; 688.
10. Czaja AJ, McAlhany JC, Pruitt BA Jr. Acute gastroduodenal disease after thermal injury. An endoscopic evaluation of incidence and natural history. *N Engl J Med* 1974; 291(18): 925–929.
11. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002; 30 (6 Suppl): S351–S355.
12. Jakob SM. The effects of mechanical ventilation on hepato-splanchnic perfusion. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(2): 165–168.
13. Riester KA, Peduzzi P, Holford TR et al. Statistical evaluation of the role of *Helicobacter pylori* in stress gastritis: applications of splines and bootstrapping to the logistic model. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(11): 1273–1279.
14. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(4): 347–379.
15. Wilmer A, Tack J, Frans E et al. Duodeno-gastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 1999; 116(6): 1293–1299.
16. Nind G, Chen WH, Protheroe R et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in critically ill mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 2005; 128(3): 600–606.
17. Ritz MA, Fraser R, Edwards N et al. Delayed gastric emptying in ventilated critically ill patients: measurement by 13 C-octanoic acid breath test. *Crit Care Med* 2001; 29(9): 1744–1749.
18. Tarling MM, Toner CC, Withington PS et al. A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1997; 23(3): 256–260.
19. Kao CH, Chang Lai SP, Chieng PU et al. Gastric emptying in head-injured patients. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(7): 1108–1112.
20. Nguyen NQ, Fraser RJ, Chapman M et al. Proximal gastric response to small intestinal nutrients is abnormal in mechanically ventilated critically ill patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12(27): 4383–4388.
21. McClave SA, Lukan JK, Stefater JA et al. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33(2): 324–330.
22. Montejo JC, Minambres E, Bordeje L et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 2010; 36(8): 1386–1393.
23. Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ et al. Long-standing type II diabetes mellitus is not a risk factor for slow gastric emptying in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2006; 32(9): 1365–1370.
24. Fraser R, Horowitz M, Dent J. Hyperglycaemia stimulates pyloric motility in normal subjects. *Gut* 1991; 32(5): 475–478.
25. Cook D, Guyatt G, Marshall J et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338(12): 791–797.
26. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(9): 2047–2056.
27. Wohlt PD, Hansen LA, Fish JT. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylactic therapy after discharge. *Ann Pharmacother* 2007; 41(10): 1611–1616.
28. Jooste CA, Mustoe J, Collee G. Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 25(5): 464–468.
29. Deehan S, Dobb GJ. Metoclopramide-induced raised intracranial pressure after head injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14(2): 157–160.
30. Marino LV, Kiratu EM, French S. To determine the effect of metoclopramide on gastric emptying in severe head injuries: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Br J Neurosurg* 2003; 17(1): 24–28.
31. Roberts DJ, Banh HL, Hall RI. Use of novel prokinetic agents to facilitate return of gastrointestinal motility in adult critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12(4): 295–302.
32. Meissner W, Dohrn B, Reinhart K. Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia. *Crit Care Med* 2003; 31(3): 776–780.
33. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK et al. The relationship between gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY in critically ill patients. *Crit Care* 2007; 11(6): R132.
34. Shang E, Kahler G, Meier-Hellmann A et al. Advantages of endoscopic therapy of gastrojejunal dissociation in critical care patients. *Intensive Care Med* 1999; 25(2): 162–165.
35. Chapman MJ, Nguyen NQ, Fraser RJ. Gastrointestinal motility and prokinetics in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13(2): 187–194.
36. Foote JA, Kemmeter PR, Prichard PA et al. A randomized trial of endoscopic and fluoroscopic placement of postpyloric feeding tubes in critically ill patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28(3): 154–157.
37. Young RJ, Chapman MJ, Fraser R et al. A novel technique for post-pyloric feeding tube placement in critically ill patients: a pilot study. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33(2): 229–234.
38. Mathus-Vliegen EM, Duflo A, Spanier MB et al. Nasoenteral feeding tube placement by nurses using an electromagnetic guidance system (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 71(4): 728–736.
39. Pfab F, Winhard M, Nowak-Machen M et al. Acupuncture in critically ill patients improves delayed gastric emptying: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011; 112(1): 150–155.
40. Balihar K, Novak I, Krouzecky A et al. Feedings of critical care patients by endoscopic three-luminal tube—a retrospective analysis. *Cas Lek Cesk* 2008; 147(10): 516–520.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

*Doručeno/Submitted: 14. 1. 2013*

*Přijato/Accepted: 31. 1. 2013*

*MUDr. Karel Balihar  
I. interní klinika, Oddělení  
gastroenterologie a hepatologie  
a Jednotka intenzivní péče,  
LF UK a FN Plzeň  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň  
balihar@fnplzen.cz*

**Balihar Karel**

---

**Od:** prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc. [milan.lukas@email.cz]  
**Odesláno:** 1. ledna 2015 21:23  
**Komu:** Balihar Karel  
**Předmět:** [GH] Poděkování za příspěvek

Karel Balihar:

Děkujeme za zaslání příspěvku "Dysfunkce dolní části trávicího traktu u kriticky nemocných: současný pohled" do Gastroenterologie a hepatologie. S online systémem, který používáme, budete moci sledovat postup příspěvku redakčním procesem po přihlášení na stránkách časopisu:

URL rukopisu:

<http://redakce.ambitmedia.cz/index.php/gh/author/submission/589>

Uživatelské jméno: balihar

Pokud máte nějaké otázky, kontaktujte mě prosím. Děkujeme, že jste zvolili tento časopis pro publikování Vaší práce.

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.  
Gastroenterologie a hepatologie

---

Gastroenterologie a hepatologie  
<http://redakce.ambitmedia.cz/index.php/ga>



# Manometrie jícnu

## Esophageal manometry

L. Fremundová, K. Balihar, J. Koželuhová

I. interní klinika FN Plzeň

**Souhrn:** Manometrie jícnu je specializovaná diagnostická metoda, která slouží k vyšetřování motility jícnu. Využívá tlakových senzorů (kanálů) rovnoměrně rozmístěných na tenkém katetru zavedeném transnazálně do jícnu, které zaznamenávají tlakové změny v průběhu jícnu. Během posledních let prošla tato metoda významným vývojem. V současné době celosvětově využívaný systém tzv. high-resolution manometrie (HRM), který postupně nahrazuje původní konvenční systém, nám umožňuje velice detailně a s vysokou přesností zobrazit celý jícen od horního jícnového svěrače (HJS) přes jícnové tělo po dolní jícnový svěrač (DJS). Můžeme tak během vyšetření zhodnotit jak jícnovou peristaltiku, tak funkci obou jícnových svěračů současně. Cílem tohoto článku je seznámit čtenáře s HRM, jejími výhodami oproti původní konvenční manometrii a stručně a přehledně popsat, jak se provádí zhodnocení manometrického záznamu.

**Klíčová slova:** konvenční manometrie – high-resolution manometrie – ezofagogastrická junkce – jícnová peristaltika

**Summary:** Esophageal manometry is a specialised diagnostic method for the examination of esophageal motility. It uses numerous pressure sensors (channels) that are evenly distributed along a thin catheter, which is inserted through the nose into the esophagus. These sensors are able to record any pressure change in the entire esophagus. This method has undergone rapid development in recent years. Now high-resolution manometry (HRM) has almost fully replaced conventional manometry, allowing us to depict the entire esophagus in detail and with high fidelity, from the upper esophageal sphincter (UES) over the esophageal body to the lower esophageal sphincter (LES). The whole esophagus, with both sphincters and peristaltic function, can be visualised concurrently. The aim of this article is to introduce HRM to our readers, to present its advantages over the conventional manometry and briefly and clearly describe how to evaluate a manometric record.

**Key words:** conventional manometry – high-resolution manometry – esophagogastric junction – esophageal peristalsis

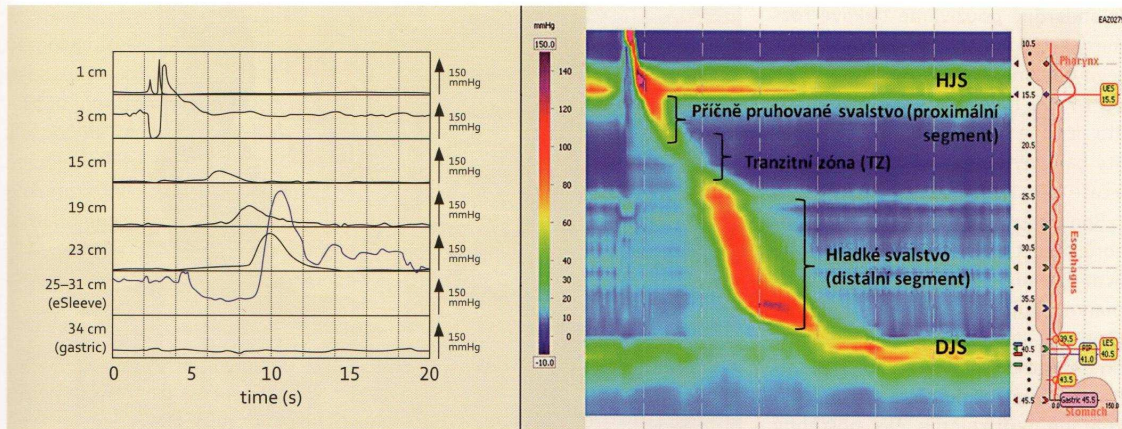
### Historie

Vyšetřování jícnové motility pomocí jícnové manometrie se v klinické praxi rutinně používá od 70.–80. let minulého století, nicméně první manometrické záznamy z gastrointestinálního traktu jsou datovány do konce 19. století. Kroenecker a Meltzer prováděli své první experimentální studie s balonovým kymografem již v roce 1894. Vlastní éra klinické manometrie se datuje od roku 1958, kdy byl Codem et al vydán první atlas jícnové manometrie [1]. Původní konvenční manometrie využívá multi-komponentní perfuzní systém a manometrické katetry s nízkým počtem tlakových senzorů. Jejich velká vzdálenost vedla k nutnosti užití různých pohybových manévrů s katetrem tak,

aby mohl být zobrazen postupně celý jícen. Zvláště důležité jsou tyto manévry při analýze jícnových svěračů. Rovněž zobrazení získaných dat obvykle ve formě lineárních grafů vyžaduje dlouhodobou praxi, aby bylo možno manometrický záznam správně zhodnotit a stanovit odpovídající diagnózu.

V 90. letech minulého století prošla manometrie významným vývojem, a to nejen v oblasti analýzy a zobrazení dat, ale především v konstrukci katetru. Díky miniaturizaci tlakových čidel jich bylo možno inkorporovat na katetr mnohem více, a jsou tak nyní rozmístěny po celé jeho délce, obvykle do 1 cm od sebe. Vysoká koncentrace tlakových kanálů výrazně zvýšila senzitivitu měření, a to zejména v oblasti

jícnových svěračů. Odpadla i nutnost užití pohybových manévrů. Moderní zobrazovací software HRM převádí manometrická data do podoby tzv. barevných izobarických kontur (plotů). Jednotlivým tlakovým amplitudám je přidělena určitá barva, výsledkem je pak topografická mapa zobrazující motilitu jícnu jako spojitý barevný obraz tlakových změn v čase (obr. 1). Na počest amerického profesora medicíny a psychiatrie Raye E. Clouse, jenž se nejvíce zasloužil o rozvoj HRM, jsou tyto barevné mapy nazvány Clouse plots [2]. Celý systém, založený na vysokém počtu měřicích senzorů a moderním zobrazovacím softwaru, označujeme jako HREPT (high-resolution esophageal topography).



Obr. 1. Zobrazení konvenční manometrií vs high-resolution manometrií.

Fig. 1. Visual output of conventional manometry vs high-resolution manometry.

### Konvenční manometrie vs high-resolution manometrie

Multikomponentní, a tím prostorově poměrně náročná sestava konvenční manometrie využívá vodou perfundovaný systém. Je složená z perfuzní pumpy, která kontinuálně plní katetr sterilní vodou ze zásobníku vzduchu s elektrickým vzduchovým kompresorem nebo z tanku se stlačeným dusíkem, které pohánějí vodu uskladněnou v odděleném rezervoáru. Multiluminální katetr spojený s celou řadou externích objemově-tlakových převodníků je tvořen svazkem polyvinylových trubiček se zevně orientovanými otvory, které slouží jako tlakové senzory a které jsou v průběhu katetru umístěny v intervalu 3–5 cm od sebe [3]. Vzhledem k tomuto uspořádání je obvykle potřeba během vyšetření katetr postupně vytahovat ven (tzv. pull-through manévru), dokud poslední měřicí senzor nedosáhne HJS. Jen tak je možné zobrazit tlakové změny postupně v celém jícnu. Zvláště důležité jsou tyto pohybové manévry v zobrazení jícnových svěračů. Využívá se metoda buď rychlého, nebo stacionárního pull-through manévru, kdy se katetr vytahuje kontinuálně rychlostí 1 cm za min v případě prvním anebo se vytahuje postupně po 0,5–1 cm s posečkáním v každé poloze 30–60 sekund

v případě druhém. V závislosti na užití metodě, průměru katetru, ale také na fázi respiračního cyklu, kdy se měření provádí, se liší i získané hodnoty. Rovněž velký problém může představovat zkracování jícnu a pohyb svěračů během polykání. Nedostatky bodových katetrů se snažil odstranit J. Dent užitím tzv. sleeve senzoru. Sleeve senzor je šesticentimetrová silikonová membrána jednoduše zakomponovatelná do perfuzního katetru, která zaznamenává nejvyšší tlak, jenž je v průběhu její délky vyvíjen na vodní tok pod membránou. Tato metoda jako jediná dokázala dosud přesně zobrazit tlakové změny pohyblivých svěračů. Limitací však zůstává nízká frekvence odpovědi, jež je zvláště v oblastech s rychlou aktivitou, jako jsou jícnové svěrače, vyžadována, nerespektování možné radiální asymetrie svěračů a v neposlední řadě potřebná zručnost k provádění těchto technik. Získaná data jsou u konvenční manometrie zobrazena převážně ve formě lineárních grafů tlakových amplitud v čase (obr. 1).

Naproti tomu současná moderní technologie HRM využívá katetry s celkem 20–36 kanály vzdálenými 1 cm od sebe. Není tak potřeba během vyšetření provádět pohybové manévry s katetrem, neboť všechny části jícnu od HJS přes jícnové tělo až po DJS a pro-

ximální část žaludku jsou patrné v reálném čase současně (obr. 1). I HRM vychází z původního vodou perfundovaného systému s polyvinylovými katetry, novější manometrie však využívají i mechanicko-elektrický systém polovodičových tlakových senzorů (tzv. solid-state systém), který nevyžaduje robustní perfuzní systém a externí převodníky. Čidla na katetru obsahují vnitřní mikrotransducery, a snímají tak tlakové změny přímo v jícnu. Celá manometrická sestava se díky tomu skládá z katetru, jenž je zevně spojen s počítačovým systémem (obr. 2). Katetry solid-state systému mají buď jednosměrně orientovaná čidla, jež měří tlak pouze z jednoho místa, nebo cirkumferenční čidla, která detekují tlakové změny z různých míst a výslednou hodnotu zprůměrují. To je výhodné zejména v oblasti jícnových svěračů, kde bývá svalová asymetrie [4]. Další výhodou mechanicko-elektrického systému je snazší kalibrace, která vede k menšímu množství artefaktů. Díky tomu je obsluha celého systému jednodušší. Analýza a znázornění naměřených dat jsou u obou systémů (perfuzního i solid-state) podobná. Moderní zobrazovací software vykresluje tlakové změny ve formě barevných izobarických map. Jednotlivým tlakovým amplitudám je přidělena určitá barva

(standardně používáme tlakové rozmezí 0–150 mmHg představované barevnými změnami od odstínu modré po tmavě fialovou), výsledná motilita jícnu je pak zobrazena jako spojitý barevný obrázek tlakových změn v čase (obr. 1).

Společně se zvýšeným počtem senzorů představuje barevná topografie jícnu hlavní výhody oproti konvenční manometrii. Díky zobrazení celého jícnu v reálném čase jednoduše umístíme katetr do správné pozice, lépe odlišíme, která polknutí byla dobrá, a významně redukuje čas potřebný k vyšetření. To vše samozřejmě přináší výhody i pro pacienty. Zvýšením počtu měřících čidel v průběhu katetru se významně zlepšila diagnostika jednotlivých motilitních poruch jícnu umožňující klasifikaci na klinicky relevantní subtypy, a tím i předvídat terapeutický výstup a zvolit optimální léčebný postup pro daného pacienta. Naopak hlavní nevýhodou HRM, a to zejména solid-state systému, je jeho cena. Katetry užívané konvenční manometrií stojí (dle počtu měřících čidel, zevního průměru, dodávající společnosti apod.) okolo 90–500 €, zatímco katetry HRM se pohybují (v závislosti na počtu čidel, přítomnosti, či nepřítomnosti současně impedančních čidel) mezi 670 a 11 000 € [4]. Solid-state katetry vyžadují speciální čištění, není možné je dezinfikovat autoklavováním, jsou křehčí. Při opatrné manipulaci však výrobce zaručuje provedení minimálně 200 vyšetření. Životnost katetrů se dá ještě prodloužit používáním ochranných sheathů.

### Indikace

Základními indikacemi k vyšetření jícnovou manometrií jsou dysfagie a nekardiální bolest na hrudi, dále odynofagie a regurgitace. Manometrie je nezastupitelnou vyšetřovací metodou v diferenciaci diagnostice motilitních poruch jícnu, jako jsou achalázie, spastické a hyperkontraktilní jícnové poruchy a onemocnění spojená se slabou peristaltikou. Díky HRM a možnosti



Obr. 2. Manometrické vyšetření pomocí HRM.

Vyšetření probíhá dle standardů Chicagské klasifikace v poloze vleže s mírně podloženou hlavou (k vyloučení vlivu gravitace na jícnovou peristaltiku). Celé vyšetření trvá kolem 15–20 min a sestává obvykle ze série 10 polknutí definovaného množství tekutiny s předchozím zhodnocením klidového tonu obou jícnových svěračů. Během vyšetření můžeme na obrazovce sledovat funkci celého jícnu najednou bez nutnosti pohybování s katetrem, který je fixován k nosu.

Fig. 2. Manometric examination using HRM.

The examination is performed according to the Chicago Classification in supine position (to eliminate the effect of gravity on esophageal peristalsis). The entire examination takes about 15–20 mins and usually consists of 10 swallows of a defined volume of liquid following evaluation of the basal tone of both sphincters. On the monitor we can follow the function of the entire esophagus throughout the examination without the necessity of any movement of the catheter, which is fixed to the nose.

detailního zobrazení ezofagogastrické junkce (EGJ) a jejich komponent je vyšetření významné i v hodnocení pacientů s projevy refluxní choroby jícnu (RCHJ). Můžeme zhodnotit základní součásti antirefluxové bariéry a jejich případné dysfunkce. Manometrie je rovněž nezbytná před plánovanou anti-refluxní operací, a to zejména z důvodu správné indikace. U pacientů s RCHJ, u kterých zvažujeme chirurgické řešení z důvodu špatné odpovědi na konzervativní léčbu, provádíme manometrii především k vyloučení achalázie a jiných primárních poruch jícnové motility. Můžeme ale i zhodnotit, zda dlouhodobým refluxem nedošlo k těžkým sekundárním poruchám jícnové peristaltiky, které by pooperačně mohly

vést k dysfagickým potížím. Nicméně otázka typu fundoplikace na základě manometrie zůstává sporná, neboť dosavadní studie neprokázaly, že by manometrie předpovídala pooperační dysfagii u plné či parciální fundoplikace. Doporučení typu operačního zákroku u RCHJ tak zůstává spekulativní a bude vyžadovat další studie.

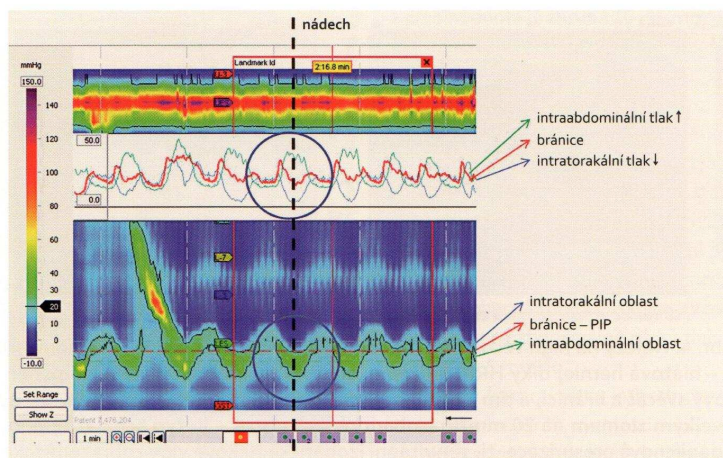
Absolutních kontraindikací k vyšetření není mnoho. V podstatě jsou shodné s kontraindikacemi nazální intubace, tj. známá obstrukce nosohltanu nebo jícnu, klinicky významná těžká porucha krevní srážlivosti, těžká maxilofaciální traumata nebo zlomeniny spodiny lebeční, koronární nestabilita nebo jiný stav, při němž by vagová stimulace mohla být pro pacienta nebezpečná.

Relativní kontraindikace jsou především nespolupracující pacient, dále ulcerace nebo tumor jícnu či jícnové varixy.

Před vyšetřením je vhodné vysadit alespoň na 24 hod léky ovlivňující jícnovou motilitu, jako jsou prokinetika, blokátory kalciových kanálů, nitráty, anticholinergika, kofein apod. Měřicí katetr se zavádí do jícnu obvykle nosem. Jeho správná lokalizace je u HRM dobře viditelná na první pohled, a to přítomností zón zvýšeného tlaku na okrajích obrazovky, které představují HJS a EGJ (obr. 1 a 2).

### Algoritmus analýzy manometrického záznamu na high-resolution manometrii

Vlastní záznam manometrické studie zobrazuje tlakovou topografii od hlitanu po žaludek (obr. 1). Horní zóna zvýšeného tlaku představuje HJS tvořený příčně pruhovanou svalovinou, která přechází na proximální jícnový segment. Od distálního jícnového segmentu, tvořeného hladkou svalovinou, je proximální segment oddělen tranzitní zónou (TZ), jež je definována jako tlakové minimum [6]. Distální jícnový segment je rozdělen do tří subsegmentů, každý s identifikovatelným tlakovým vrcholem, přičemž ten nejdálší představuje DJS. DJS tvořený cirkulární hladkou svalovinou je jednou z komponent EGJ. Díky kontrakci longitudinální hladké svaloviny při polknutí se DJS pohybuje proximálně (jícnové zkrácení) a na konci peristaltiky sestupuje zpět do úrovně bránice. Jícnové zkrácení představuje potenciální problém ve správném zhodnocení relaxační funkce DJS na konvenční manometrii. Během polknutí se totiž distální část katetru může dostat do žaludku a v místě původně lokalizovaného svěrače je zaznamenána relaxace. Tato tzv. pseudorelaxace může stát za chybně diagnostikovanou normální funkcí DJS, a tím přispět k přehlédnutí achalázie. Druhou komponentou EGJ je krurální část bránice (cru-ral diaphragm – CD). Její přesné uložení detekujeme na základě torakoabdo-



Obr. 3. Lokalizace bránice pomocí PIP.

Barevné linky v horním bílém okénku zobrazují tlak naměřený v odpovídajících oblastech (stejných barevných linkách) v dolní části obrázku. Jsou od sebe vzdálené 1 cm a pohybují se současně jako jeden celek. S nádechem klesá tlak v hrudníku (modrá linka se v bílém okénku stává negativnější) a stoupá tlak v břišní dutině (zelená linka se v bílém okénku stává pozitivnější). V místě, kde jsou tyto změny proti sobě maximálně vyjádřeny, je lokalizován PIP, a tedy i bránice (červená linka).

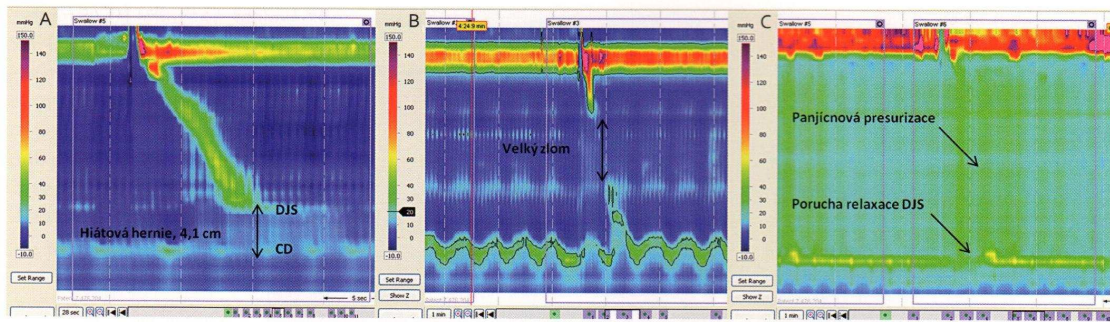
Fig. 3. Localization of the diaphragm using PIP.

Coloured lines in the white upper window represent pressure recorded at the corresponding positions (same-coloured lines) at the bottom. They are 1 cm apart and move up and down together as a unit. With inspiration the intrathoracic pressure decreases (blue line in the white window becomes more negative) and the intra-abdominal pressure increases (green line in the white window becomes more positive). At the point of maximal expression of these changes lies the PIP and the diaphragm (red line).

minální tlakové diference, k čemuž využíváme parametru označovaného jako PIP (pressure inversion point). PIP je lokalizován správně do oblasti bránice v místě, kde dochází během nádechu ke snížení intratorakálního tlaku a zvýšení tlaku intraabdominálního (obr. 3) [3]. Není-li lokalizace EGJ zřejmá po inzerci sondy do jícnu, vyzveme pacienta k hlubokému dýchání, čímž zvýrazníme tlak způsobený kontrakcí bránice. S HRM jsme schopni detekovat obě komponenty junkce, tj. DJS a bránici současně, což s předchozí konvenční manometrií nebylo možné. Díky tomu můžeme jednoduše prokázat přítomnost hiátové hernie (obr. 4 – A).

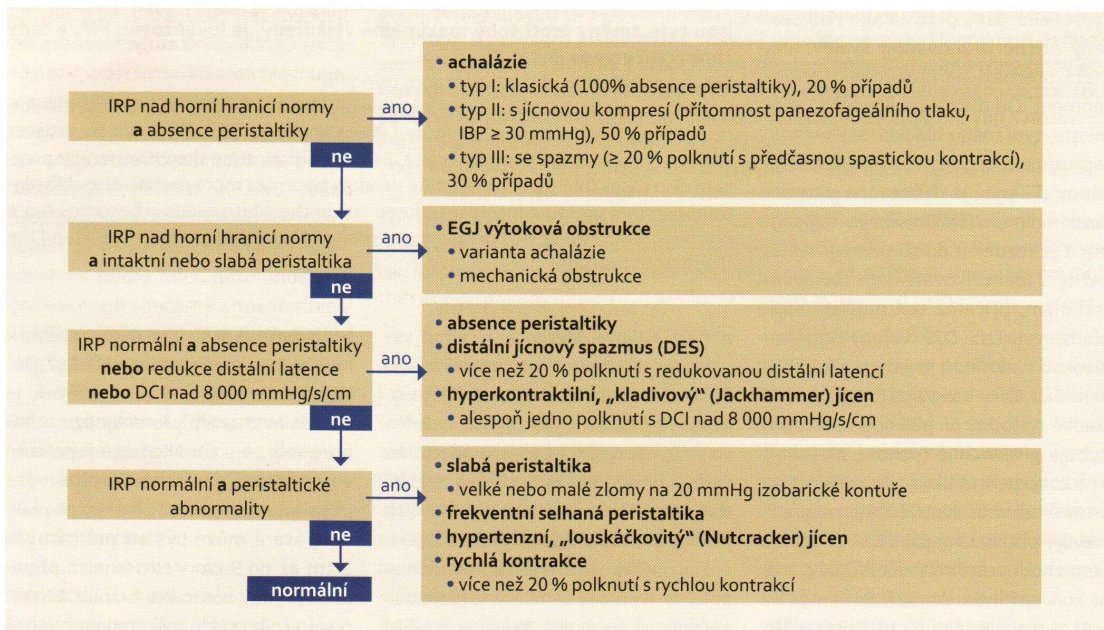
Polknutí fyziologicky indukuje kontrakční vlnu, která probíhá jícnovým tělem, ale zároveň spouští inhibici hlad-

kého svalstva jícnu (tzv. deglutinační inhibice), která vede k relaxaci DJS [7]. Inkompletní relaxace DJS po polknutí je zásadním znakem pro diagnózu achalázie (obr. 4 – C). Nicméně k potížím v interpretaci narušené relaxace může přispívat nejen jícnové zkrácení po polknutí, které může být od průměrných 2 cm až po 9 cm v extrémních případech [8], tak kontrakce bránice během respiračního cyklu, přítomnost hiátové hernie, radiální asymetrie jícnového svěrače nebo pohyb katetru během polknutí. Tyto potíže však vyřešila HRM. Optimální parametr pro kvantifikaci relaxace DJS na HRM je integrovaný relaxační tlak (integrated relaxation pressure – IRP). Představuje nejmenší průměrný tlak relaxace po dobu 4 s v relaxačním okně (tj. desetivteřinové ob-



Obr. 4. Nálezů na high-resolution manometrii: A – hiátová hernie, B – zlomy (defekty) v peristaltice, C – achalázie. A – hiátová hernie; díky HRM můžeme jednoduše lokalizovat obě komponenty ezofagogastrické junkce, tj. dolní jícnový svěrač a bránici, a tím i jejich vzájemnou separaci u hiátové hernie, B – hypotenzní peristaltika; slabá peristaltika s velkým zlomem na 20 mmHg izobarické kontuře, C – II. typ achalázie; porucha relaxace dolního jícnového svěrača a panjicnová presurizace, tj. simultánní izobarické tlakové vlny zobrazené jako vertikální stejnobarevné pruhy.

Fig. 4. High-resolution manometry findings: A – hiatal hernia, B – peristaltic breaks, C – achalasia. A – hiatal hernia; HRM allows us to easily localize both components of the esophagogastric junction, i.e. the lower esophageal sphincter and the diaphragm, and their separation in hiatal hernia, B – hypotensive peristalsis; weak peristalsis with a large break on the 20 mmHg isobaric contour, C – II. type of achalasia; ineffective lower esophageal sphincter relaxation and panesophageal pressurization, i.e. simultaneous isobaric pressure waves displayed as vertical same-coloured bands.

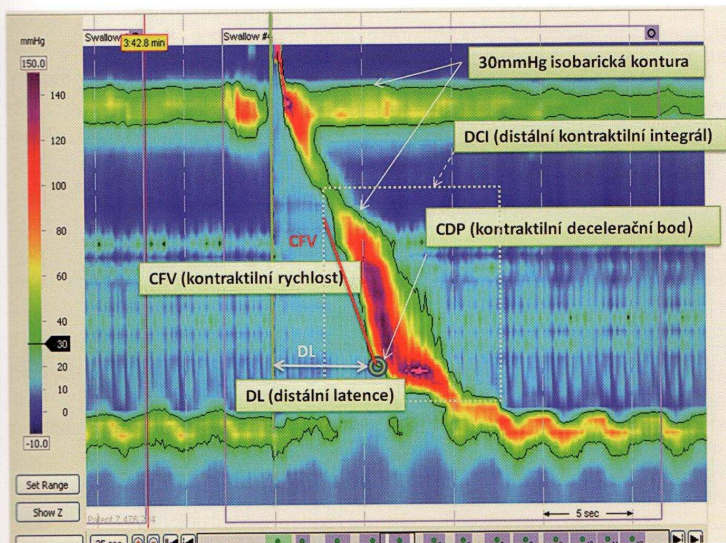


Obr. 5. Chicagská klasifikace, hierarchie analýzy jícnové motility [14].  
Fig. 5. Chicago classification, hierarchical analysis of esophageal motility [14].

dobí relaxace svěrača následující po polknutí). Je to komplexní standardizovaný parametr ke zhodnocení překážkového tlaku v oblasti EGJ bez ohledu na jeho mechanismus. Odhalení specifické příčiny tzv. výtokové obstrukce EGJ vy-

žaduje komplexní zhodnocení vzájemného vztahu mezi IRP, charakterem jícnové peristaltiky a tzv. intrabolusovým tlakem (intrabolus pressure – IBP), jehož zvýšená hodnota rovněž signalizuje překážku v oblasti junkce. Cut-off hod-

nota pro IRP je dle Chicagské klasifikace 15 mmHg [14], vyšší hodnoty představují poruchu relaxace DJS, typické pro achalázii. Nicméně ani normální hodnota IRP, tedy pod 15 mmHg, achalázii zcela nevylučuje. Recentní studie



Obr. 6. Základní parametry pro zhodnocení jícnové peristaltiky.

Základní parametry peristaltické vlny jsou hodnoceny na 30mmHg izobarické kontuře (černá linka). CPD (contractile deceleration point) je místo, kde dochází ke zpomalení peristaltické vlny a změně mechanismu pohybu jícnu. CDP tvoří distální bod přímky zobrazující kontraktální rychlost CFV (contractile front velocity). DL (distal latency), zobrazující časovou vzdálenost od relaxace horního jícnového svěrače po CDP, je projevem správné funkce inhibičních neuronů hladkého svalstva. DCI (distal contractile integral) je parametr síly kontrakce; propočítává amplitudu, trvání a délku peristaltické vlny. Normální hodnoty těchto parametrů jsou uvedeny v tab. 1.

Fig. 6. The main parameters for esophageal peristalsis evaluation.

The main parameters for a peristaltic wave evaluation are displayed on 30mmHg isobaric contour (black line). CDP (contractile deceleration point) is a point of deceleration and change of mechanism of the peristaltic wave. CDP is the distal point of the line representing CFV (contractile front velocity). DL (distal latency) depicts a period from upper esophageal sphincter relaxation to CDP and indicates correct functioning of esophageal smooth muscle inhibitory neurons. DCI (distal contractile integral) is a contraction strength parameter which describes the amplitude, duration, and length of a peristaltic wave. Normal values of these parameters are listed in tab. 1.

sledující kritéria pro abnormální hodnoty IRP prokázala, že relaxační funkce DJS je ovlivněna i charakterem peristaltiky distálního jícnu. Přesnější se tedy zdá být použití hranice IRP  $\geq 10$  mmHg (pro odlišení achalázie I. typu a absence peristaltiky) a  $\geq 17$  mmHg (k odlišení achalázie III. typu a distálního spazmu jícnu) [15]. Je proto potřeba zdůraznit, že nález musíme hodnotit vždy komplexně se současným zhodnocením jícnové peristaltiky. Dle dosavadních dat představuje IRP parametr s 98% senzitivitou a 96% specifitou pro rozpoznání

achalázie [6]. Zvýšený IRP v kontextu s intaktní peristaltikou či slabou peristaltikou s malými zlomy může splňovat podmínky pro mechanickou obstrukci EGJ, jako jsou jícnové striktury, peptický vřed, zánět, tumor, hiátová hernie apod., vídáme to také u pacientů s dysfagií po fundoplikaci [9]. Rovněž časné stadium achalázie, kdy ještě nemusí být přítomny typické poruchy jícnové peristaltiky, může svým vzhledem na HRM připomínat obraz výtokové obstrukce EGJ (obr. 5). Klidový tonus DJS je obvykle zaznamenáván v úvodu vyšetření

a jeho hodnota je zhruba 10–45 mmHg. U pacientů s achalázií často nacházíme zvýšený klidový tonus DJS, naopak hypotenzní svěrač je velkým rizikovým faktorem pro jícnový reflux. Je-li hypotenze patrná v celém rozsahu hladkého svalstva jícnu, čili od tranzitní zóny po DJS, je nutné pomýšlet na sklerodermii a jiná onemocnění pojiva. Bazální tlak DJS se liší dle použité metody, obecná shoda u konvenční manometrie pro abnormálně nízký tlak je hodnota  $< 5$  mmHg.

Jícnová kontraktilita je hodnocena z hlediska integrity, rychlosti a síly peristaltické vlny. K tomuto hodnocení využíváme na HRM tzv. 30mmHg izobarickou konturu. Je označena černou linií, jež má tlakovou hodnotu 30 mmHg a která ohraničuje oblast s vyšší tlakovou amplitudou než je 30 mmHg, naopak vně této linie je tlak nižší (obr. 6). Je to odhadnutá hranice peristaltického tlaku pro účinné očištění jícnu [6]. Důležitým bodem na 30mmHg izobarické kontuře je tzv. kontraktální decelerační bod (contractile deceleration point – CDP). Je to místo, kde dochází k významnému zpomalení jícnové peristaltiky a kde se zároveň mění charakter kontraktální aktivity z peristaltické vlny na tzv. vyprazdňování jícnové ampuly (část jícnu těsně nad hiátem), jež je prováděno jiným mechanismem než samotná peristaltika (na pohybu jícnu se zde spolupodílí aktivita frenoezofageálního vazů). Nachází se přibližně 1,5–2 cm nad EGJ (obr. 6) [7].

Prvním krokem při hodnocení peristaltické funkce je zhodnocení integrity peristaltické vlny jako integrity kontrakce. Peristaltika může být narušena defekty nebo zlomy, které hodnotíme na 20 mmHg izobarické kontuře (obr. 4 – B). Defekty mohou být tak závažné, že není přítomna žádná propagační aktivita nebo pouze krátké segmenty kontraktility do 3 cm. Tato polknutí hodnotíme jako selhaná (failed). Ostatní defekty rozdělujeme na defekty malé (velikost 2–5 cm) a velké (nad 5 cm) a dle lokalizace na de-

**Tab. 1. Klasifikace jícnové motility užitím konvenční manometrie vs high-resolution manometrie.**

Tab. 1. Classification of esophageal motility using conventional manometry vs high-resolution manometry.

Klasifikace jícnové motility	Konvenční manometrie	High-resolution manometrie (Chicagská klasifikace)
<b>normální nález</b>	rychlost kontrakce < 8 cm/s amplituda peristaltiky 30–180 mmHg bazální tlak DJS 10–45 mmHg relaxace DJS (eSleeve < 15 mmHg) ≥ 70 % peristaltických kontrakcí s intaktní progresí peristaltické vlny (> 30 mmHg)	CFV < 9 cm/s DL > 4,5 s DCI < 5 000 mmHg/s/cm bazální tlak DJS 10–35 mmHg relaxace DJS (IRP < 15 mmHg)
	peristaltická vlna je většinou jednovrcholová, vzácně s dvojitým vrcholem	
<b>aperistaltika</b>	absence nebo simultánní kontrakce (< 30 mmHg)	normální IRP (< 15 mmHg), 100 % polknutí se selhanou peristaltikou
<b>inefektivní jícnová motilita (IEM)</b>	> 30 % peristaltické kontrakce se selhanou progresí vlny díky inefektivní distální kontrakci (> 30 mmHg) nebo selhaná peristaltika distálního segmentu jícnu	<b>slabá peristaltika s velkými zlomy:</b> normální IRP (< 15 mmHg), > 20 % polknutí s velkými zlomy na 20mmHg izobarické kontuře (> 5 cm délky) <b>slabá peristaltika s malými zlomy:</b> normální IRP (< 15 mmHg), > 30 % polknutí s malými zlomy na 20mmHg izobarické kontuře (2–5 cm délky) <b>frekventní selhaná peristaltika:</b> > 30 %, ale < 100 % polknutí se selhanou peristaltikou <b>rychlá kontrakce s normální latencí:</b> rychlá kontrakce (CFV > 9 cm/s) ve ≥ 20 % polknutí, DL > 4,5 s
<b>louskáčkový jícen</b>	průměrná amplituda peristaltiky > 180 mmHg přes tlakové senzory 3 a 8 cm nad DJS	<b>hypertenzní peristaltika (louskáčkový jícen):</b> průměrný DCI > 5 000 mmHg/s/cm <b>hyperkontraktilní peristaltika (kladivový jícen):</b> alespoň jedno polknutí s DCI > 8 000 mmHg/s/cm s jedno- nebo vícevrcholovou kontrakcí
<b>distální jícnový spasmus</b>	kontraktilní rychlost > 8 cm/s přes segmenty 3 a 8 cm nad DJS ve ≥ 20 % polknutí	normální IRP (< 15 mmHg), předčasná kontrakce (DL < 4,5 s) ve ≥ 20 % polknutí
<b>atypické poškození relaxace DJS</b>	abnormální relaxace DJS, některá polknutí normální nebo simultánní nebo některá polknutí s absencí peristaltiky	IRP > 15 mmHg, některá polknutí intaktní nebo slabá s malými zlomy, nejsou splněna kritéria achalázie
<b>achalázie</b>	abnormální relaxace DJS, absence normální peristaltiky nebo simultánní kontrakce	<b>typ I (klasická):</b> IRP > 15 mmHg, 100% selhaná peristaltika <b>typ II (s jícnovou kompresí):</b> IRP > 15 mmHg, žádná normální peristaltika, panjícnová presurizace ve ≥ 20 % polknutí <b>typ III (spastická):</b> IRP > 15 mmHg, žádná normální peristaltika, zachované fragmenty distální peristaltiky nebo předčasné (spastické) kontrakce ve ≥ 20 % polknutí
<b>izolovaný hypertenzní DJS</b>	bazální tlak DJS větší než 45 mmHg (midrespiratory tlak)	

DJS – dolní jícnový svěrač, DL – distální latence, CFV – contractile front velocity – kontraktilní rychlost, DCI – distal contractile integral – distální kontraktilní integrál, IRP – integrated relaxation pressure – integrovaný relaxační tlak

fekty proximální a distální. Peristaltika je v přítomnosti distálních defektů hodnocena jako hypotenzní a setkáváme se s ní zejména u pacientů s ležitými refluxními potížemi. Distální defekty jsou součástí inefektivní jícnové motility (IEM) (tab. 1). Naopak proximální defekty mohou být asociovány s dysfagií a poruchou správného očistění proximálního jícnu. Tito pacienti budou náchylní k polékové ezofagi-

tidě a proximální regurgitaci [9]. Měření rychlosti peristaltiky je primárním kritériem pro hodnocení spastických poruch jícnu [7]. Konvenční manometrie hodnotí jako rychlou peristaltiku simultánní kontrakce o rychlosti přesahující 8 cm/s. Pokud jsou tyto kontrakce přítomny ve více než 20 % polknutí a mají amplitudu nad 30 mmHg, je diagnostikován difuzní jícnový spasmus. Nicméně díky HRM a inkorpor-

raci parametru nazvaného distální latence (DL), jenž odráží čas peristaltiky (měří se od relaxace horního jícnového svěrače k CDP bodu), se prokázalo, že skupina pacientů s rychlou kontrakcí je velmi heterogenní v symptomech (většina pacientů má dysfagii spíše než bolesti na hrudi) [10] a zároveň, že pravé spastické poruchy jsou vzácnější, než se předpokládalo. Pacienti pouze s rychlou kontrakcí jsou na HRM diagnosti-

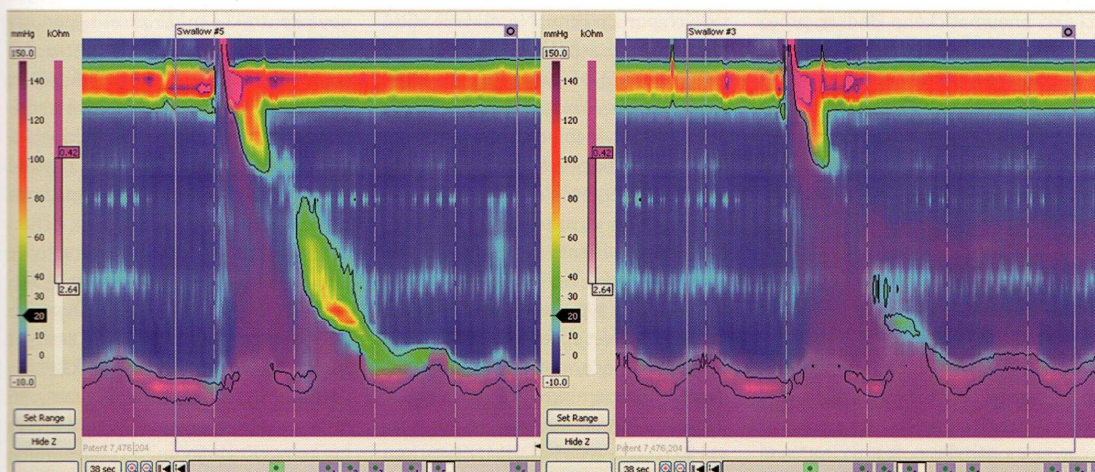
kování jako slabá peristaltika; pokud je současně přítomna zkrácená distální latence, jedná se o spastickou poruchu, resp. distální jícnový spasmus. Na základě vzájemného vztahu mezi rychle se propagující kontrakcí a porušenou relaxací DJS (vysoké hodnoty IRP) jsme schopni odlišit distální jícnový spasmus od tzv. silné achalázie. Konvenční manometrie totiž nerozliší simultánní (rychlé) kontrakce dané spazmem v distálním jícnu od těch, jež jsou způsobeny obstrukcí toku vycházející z oblasti DJS (tzv. kompartmentalizované presurizace) [11], které jsou typické pro silnou achalázi a které jsou naopak na HRM jednoduše rozpoznatelné. Rovněž ostatní hyperkontraktilní poruchy jícnu dosáhly na HRM zpřesnění diagnostiky. Díky parametru označovanému jako distální kontraktilní integrál (distal contractile integral – DCI), který hodnotí peristaltickou vlnu z hlediska amplitudy, trvání a její délky, jsme schopni klasifikovat subtypy louskáčkového jícnu. Parametr je primárně určen k hodnocení polknutí o nad-

**Tab. 2. Skórování jednotlivých polknutí na high-resolution manometrii [14].**

Tab. 2. Swallowing evaluation using high-resolution manometry [14].

Integrita kontrakce	
intaktní peristaltika	intaktní 20mmHg izobarická kontura
slabá peristaltika	velký zlom na 20mmHg izobarické kontuře (délka zlomu > 5 cm) malý zlom na 20mmHg izobarické kontuře (délka zlomu 2–5 cm)
selhaná peristaltika	minimální integrita 20mmHg izobarické kontury (< 3 cm) v distálním segmentu jícnu
Vzhled kontrakce (pro intaktní nebo slabou peristaltiku s malými zlomy)	
předčasná kontrakce	DL < 4,5 s
hyperkontraktilní kontrakce	DCI > 8 000 mmHg/s/cm
rychlá kontrakce	CFV > 9 cm/s
normální kontrakce	DL > 4,5 s; DCI < 5 000 mmHg/s/cm; CFV < 9 cm/s
Jícnová presurizace (zvýšený intrabolusový tlak)	
panjícnová presurizace	uniformní presurizace od HJS po EGJ
kompartmentalizovaná presurizace	presurizace v rozsahu distálního segmentu
EGJ presurizace	presurizace omezená na zónu mezi DJS a bránicí ve spojení s hiátovou hernií
normální presurizace	žádná presurizace s amplitudou > 30 mmHg

DL – distální latence, DCI – distal contractile integral – distální kontraktilní integrál, CFV – contractile front velocity – kontraktilní rychlost, HJS – horní jícnový svěrač, EGJ – ezofagoastrická funkce, DJS – dolní jícnový svěrač



**Obr. 7. High-resolution manometrie s impedancí (ManoScan Z, Sierra Scientific Instruments).**

Na levé části obr. je patrné polknutí s řádným očištěním jícnu. Bolus tekutiny je peristaltickou vlnou dopraven přes adekvátně relaxovaný dolní jícnový svěrač do žaludku. Na pravé straně obr. je polknutí, jež nebylo efektivní. Reziduum tekutiny zůstává v distálním jícnu (fialová barva vpravo od peristaltické vlny).

Fig. 7. High-resolution manometry with impedance (ManoScan Z, Sierra Scientific Instruments).

Left: a swallowing with proper esophageal clearance. A liquid bolus is transported through an adequately relaxed lower esophageal sphincter to the stomach. Right: ineffective swallowing. Residue of a liquid bolus persists in the distal esophagus (violet colour behind the peristaltic wave).



**Tab. 3. Srovnání úspěšnosti léčby u jednotlivých typů achalázie (reprodukováno s laskavým svolením autora J. E. Pandolfina) [5].**

Tab. 3. Response to therapeutic interventions among achalasia subtypes (reproduced with kind permission of the author J. E. Pandolfino) [5].

Klinická odpověď na terapeutickou intervenci; srovnání mezi jednotlivými subtypy achalázie

Achalázie	Typ I (klasická)	Typ II (s kompresí)	Typ III (se spazmy)
průměrný počet intervencí	1,6	1,2	2,4
úspěšnost terapie Botoxem jako první intervence (%)	0 (0/2)	86 (6/7)	22 (2/9)
úspěšnost balonové dilatace (30mm balon) jako první intervence (%)	38 (3/8)	73 (19/26)	0 (0/11)
úspěšnost Hellerovy myotomie jako první intervence (%)	67 (4/6)	100 (13/13)	0 (0/1)
úspěšnost po první intervenci celkově (%)	44 (7/16)	83 (38/46)	9 (2/21)
celková úspěšnost po poslední intervenci (%)	56	96	29

měrné kontraktilní síle, proto sledujeme hlavně jeho horní hranici, kterou je 5 000 mmHg/s/cm. Hodnota, která nebyla nikdy pozorována u zdravých jedinců, je 8 000 mmHg/s/cm, typicky na HRM představována repetitivními kontrakcemi o vysoké amplitudě evokující akci pneumtického kladiva, proto jsou součástí jednotky označované jako „kladivový jícen“. Polknutí o průměrné hodnotě DCI nad 5 000 mmHg jsou spojena s původním označením louskáčkový jícen. Nízké hodnoty jsou typické pro inefektivní jícnovou motilitu. Skórování jednotlivých polknutí na HRM je uvedeno v tab. 2, klasifikace poruch jícnové motility z pohledu konvenční manometrie a HRM je zobrazena v tab. 1.

Nevýhodou konvenční manometrie při hodnocení peristaltiky je načasování polknutí (začátek polknutí), jakož i záznam sekundárního polknutí či selhané peristaltiky. Metod ke sledování začátku polknutí se využívá více. Od pečlivého sledování pacienta, manuální aktivaci, tlakového senzoru v ústech či submentálního EMG záznamu. Naopak zobrazení pomocí high-resolution jícnové topografie jednoduše prokáže začátek polknutí viditelnou relaxací HJS.

### Klinický přínos high-resolution manometrie

HRM významnou měrou zpřesnila diagnostiku některých specifických onemocnění jícnu a zároveň umožnila předpovídat terapeutický výstup, jak je patrné především u achalázie a spastických poruch jícnu. Na základě HRM klasifikujeme achalázi na tři subtypy (tab. 1 a obr. 5), přičemž typ II, tzv. achalázie s jícnovou kompresí, je nejčastější (okolo 50 % všech achalázií) a má nejlepší terapeutický výstup při použití dostupných intervenčních metod (tab. 3).

Pandolfino et al prokázali na svém souboru 83 pacientů nejvyšší úspěšnost laparoskopické Hellerovy myotomie (LHM) u I. a II. typu achalázie [5], novější studie Rohofa et al, jež byla publikována v letošním roce, naznačuje, že u pacientů s II. typem achalázie je balonová dilatace (PD) efektivnější ve srovnání s LHM (100 % vs 93 %) [16]. U I. typu jsou výsledky obou metod srovnatelné (LHM 81 % vs PD 85 %), naopak u III. typu zůstává LHM úspěšnější metodou (LHM 86 % vs PD 40 %). Skvělé výsledky již přináší i nejnovější metoda, kterou je POEM – perorální endoskopická myotomie, jejíž výhody oproti současným metodám prokáže blízká budoucnost.

Přestože mají všechny tři typy narušenou relaxaci DJŠ a abnormální peristaltiku, reprezentuje každý odlišnou patofyziologii a pravděpodobně díky tomu velkou variabilitu v léčebné odpovědi [5,12]. Jícen u II. typu achalázie má zachovalou muscularis propria longitudinální svaloviny a rovněž dostatečnou excitaci cirkulární svaloviny, která je schopná generovat potřebný tlak v jícnovém těle. Pacienti tak budou dobře odpovídat na terapii, jež jednoduše redukuje funkční obstrukci EGJ. Naproti tomu III. typ má funkční obstrukci nejen EGJ, ale i hladkého svalstva distálního jícnu, podobá se tak pacientům s distálním spazmem jícnu. Tito pacienti reagují na jakoukoli intervenci nejhůře. Typ I s úplným chyběním peristaltiky je známkou postupné dekompenzace onemocnění a představuje patrně progresi z II. typu. Konvenční manometrie odlišila pouze klasickou a silnou (vigórní) achalázi, pod kterou je zahrnuta achalázie II. a III. typu, jež však vyžadují odlišný přístup, a jak je patrné z tab. 3, mají i diametrálně odlišnou úspěšnost jednotlivých intervencí. Navíc silná jícnová kontrakce může zkrátit jícen natolik, že se distální část katetru dostane do žaludku, a DJŠ je tak užitím konvenční manometrie chybně zhodnocen jako relaxován (pseudorelaxace). Tito pacienti jsou pak chybně diagnostikováni jako distální spazmus jícnu, a proto i chybně léčeni.

HRM významně zlepšila senzitivitu a specificitu manometrického vyšetření. Odhaluje segmentální původ jícnové peristaltiky, dokáže lépe zachytit fokální změny v peristaltice (fokální hypotenční kontrakce, fokální spazmy, široká tranzitní zóna apod.), které mohly být konvenční manometrií přehlédnuty, a tím odlišit abnormality, které ovlivní transport bolusu jícnem a které ne.

### Standardizace manometrické studie

Pro standardizaci manometrických studií prováděných na HRM byla vytvořena klasifikace základních motilitních po-

ruch jícnu (obr. 5). Tato tzv. Chicagská klasifikace byla sestavena systematickou analýzou 400 pacientů a 75 kontrol a podílela se na ní skupina vědců ze Severozápadní univerzity v Chicagu. Poprvé byla prezentována na DDW v San Diegu v roce 2008 [14]. Od té doby prošla dvěma revizemi, poslední byla představena v Asconě v květnu roku 2011.

### Vlastní zkušenosti s high-resolution manometrií

HRM je možné kombinovat také s impedancí, nově se objevuje i 3D zobrazení. Na našem pracovišti používáme HRM se systémem polovodičových senzorů tlaku, piezoelektrických čipů (Mano-Scan Z, Sierra Scientific Instruments, obr. 2). Katetr s celkem 432 měřicími čidly (36 kanálů rozmístěných po celé délce katetru, každý jeden ještě s dalšími 12 senzory radiálně uspořádanými kolem dokola) je navíc opatřen 19 impedančními čidly. V případě potřeby tak můžeme během jednoho vyšetření získat informaci nejen o motilitě jícnu, ale také o případném refluxu. Impedance nám rovněž pomůže zhodnotit, zda se jícen po polknutí řádně očistil nebo zda bylo polknutí neefektivní (obr. 7). V neposlední řadě nám impedance pomáhá určit, zda jsme při zavádění sondy prošli kardií do žaludku, a to zejména u pacientů s achalázií, kdy se katetr často stáčí v distálním jícnu. Na našem pracovišti jsme od prosince 2012 provedli zhruba 30 vyšetření jícnovou manometrií. Většina indikací byla z důvodu dysfagie a podezření na achalázií na základě jiných zobrazovacích metod, někteří pacienti byli plánováni k anti-refluxní operaci pro refrakterní RCHJ. Kromě samotné diagnostiky nám HRM pomohla i v rozhodování o zvolení konkrétního léčebného postupu. Přestože jsme dosud neměli praktické zkušenosti ani s konvenčním systémem, nebylo složité se s metodou HRM seznámit. Jednoduché barevné znázornění naměřených dat a rovněž jednoduché ovládání celého systému nám umožnilo velmi rychle pochopit nejen pod-

statu samotného vyšetření, ale i specifických onemocnění jícnu.

V ČR je v současné době dle dostupných informací 20 pracovišť využívajících jícnovou manometrii. Stále ještě převládá konvenční manometrie (14 pracovišť), nicméně HRM se uplatňuje čím dál více, a to nejen v nově zřízených manometrických centrech, jako to bylo v našem případě. Kromě našeho pracoviště využívají v České republice solid-state systém ještě dvě pracoviště, ve třech dalších centrech je perfuzní HRM. High-resolution manometrie se stala zlatým standardem ve vyšetřování motilitních onemocnění jícnu, a to nejen díky možnosti standardizace manometrických vyšetření. Můžeme tak pravděpodobně očekávat, že v blízké budoucnosti plně nahradí konvenční systém.

### Závěr

High-resolution manometrie se stala díky významné senzitivitě především v oblasti detailního zobrazení ezofagogastriční junkce a schopnosti jednoduše a vizuálně atraktivně znázornit kontraktilitu jícnu pomocí barevné topografie zlatým standardem ve vyšetřování motilitních poruch jícnu. Největší rozvoj do současné podoby oproti původní konvenční manometrii zaznamenala především v oblasti konstrukce katetrů s vysokou koncentrací měřících senzorů a zdokonalením zobrazovacího systému. Výrazně se tak zvýšila reprodukční hodnota záznamu a lékaři, kteří teprve začínají pracovat s touto metodou, si ji daleko rychleji osvojí a jednoduše odliší abnormální nálezy.

Přestože dokážeme pomocí HRM lépe zachytit řadu patologických stavů, které nám konvenční manometrie unikaly, interpretace a klinická významnost těchto nálezů bývá někdy obtížná. Rovněž terapeutické možnosti jsou často omezené, nejedná-li se o jasně definované jednotky, jako je např. achalázie. Nicméně díky této metodě se více přibližujeme k pochopení patofyziologických dějů, které jednotlivé poruchy jícnové motility provázejí,

a jejich studování nám pomůže v hledání adekvátních léčebných postupů.

### Seznam zkratk

CD – crural diaphragm – krurální část bránice, CDP – contractile deceleration point – kontraktilní decelerační bod, DCI – distal contractile integral – distální kontraktilní integrál, DJS – dolní jícnový svěrač, DL – distální latence, EGJ – ezofagogastriční junkce, HJS – horní jícnový svěrač, HREPT – high-resolution esophageal pressure topography – high-resolution jícnová topografie, HRM – high-resolution manometrie, IBP – intrabolus pressure – tlak sousta (bolus), IEM – ineffective esophageal motility – neefektivní jícnová motilita, IRP – integrated relaxation pressure – integrovaný relaxační tlak, PIP – pressure inversion point – místo tlakové inverze, RCHJ – refluxní choroba jícnu, TZ – tranzitní zóna

### Literatura

1. Crist JR. Normal values of manometry vary widely. OESO Knowledge 1991. Available from: [www.hon.ch/OESO/books/Vol\\_4\\_Prim\\_Motility/Articles/ART025.HTML](http://www.hon.ch/OESO/books/Vol_4_Prim_Motility/Articles/ART025.HTML).
2. Gyawali CP. High resolution manometry: the Ray Clouse legacy. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 (Suppl 1): 2–4.
3. Conklin J, Pimentel M, Soffer E. Color atlas of high resolution manometry. New York: Springer Science + Business Media, LLC 2009.
4. ASGE Technology Committee, Wang A, Pleskow DK et al. Esophageal function testing. *Gastrointest Endosc* 2012; 76(2): 231–243.
5. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T et al. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2008; 135(5): 1526–1533.
6. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ et al. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify esophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21(8): 796–806.
7. Pandolfino JE, Sifrim D. Evaluation of esophageal contractile propagation using esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 (Suppl 1): 20–26.
8. Kahrilas PJ. Esophageal motor disorders in terms of high-resolution esophageal pressure topography: what has changed? *Am J Gastroenterol* 2010; 105(5): 981–987.
9. Pandolfino JE, Roman S. High-resolution manometry: an atlas of esophageal motility disorders and findings of GERD using esophageal pressure topography. *Thorax Surg Clin* 2011; 21(4): 465–475.
10. Pandolfino JE, Roman S, Carlson D et al. Distal esophageal spasm in high-resolution esophageal pressure topography: defi-

ning clinical phenotypes. *Gastroenterology* 2011; 141(2): 469–475.

11. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rise J et al. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristic: a study of 400 patient and 75 controls. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(1): 27–37.

12. Fox M. High resolution manometry – an introduction. Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. Available from: [http://www.synecticsmedical.com/pdf/102\\_MarkFoxManoScan.pdf](http://www.synecticsmedical.com/pdf/102_MarkFoxManoScan.pdf).

13. Clarke JO, Gyawali CP, Tatum RP. High-resolution manometry. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1232: 349–357.

14. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topo-

graphy. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 (Suppl 1): 57–65.

15. Lin Z, Kahrilas PJ, Roman S et al. Refining the criterion for an abnormal Integrated Relaxation Pressure in esophageal pressure topography based on the pattern of esophageal contractility using a classification and regression tree model. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24(8): 356–363.

16. Rohof WO, Salvador R, Annese V et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 2013; 144(4): 718–725.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

*Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).*

*Použité obr. jsou z vlastních zdrojů.*

*Doručeno/Submitted: 9. 1. 2013*

*Přijato/Accepted: 10. 7. 2013*

*MUDr. Lucie Fremundová*

*I. interní klinika FN Plzeň*

*Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň*

*fremundoval@fnplzen.cz*