

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



AUTOREFERÁT DIZERTAČNÍ PRÁCE

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

MUDr. Karel Balihar

Plzeň 2015

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinované formy doktorského studijního programu v oboru vnitřní nemoci na oddělení gastroenterologie a hepatologie I. interní kliniky Lékařské fakulty v Plzni, Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň.

Školitel: Prof. MUDr. Martin Matějovič, PhD., přednosta I. interní kliniky FN Plzeň a LF v Plzni

Autor: MUDr. Karel Balihar, odd. gastroenterologie a hepatologie, I. interní klinika FN Plzeň a LF v Plzni

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba dizertační práce před komisí pro obhajobu dizertačních prací studijního programu vnitřní nemoci se koná dne:

Místo obhajoby: LF v Plzni, Šafránkův pavilon, alej Svobody 31, Plzeň

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Plzni, Univerzity Karlovy v Praze, Husova 3, Plzeň.

Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.
předseda komise pro obhajobu dizertačních prací v oboru vnitřní nemoci

OBSAH

SOUHRN	4
SUMMARY.....	4
1 ÚVOD A SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY.....	5
1.1 Význam AGI u kriticky nemocných.....	5
1.2 Patofyziologie gastrointestinální dysfunkce u kriticky nemocných.	5
1.3 Klinické projevy	6
1.4 Možnosti diagnostiky a monitorace.....	6
1.5 Terapie gastrointestinální dysfunkce.....	7
2 PŮVODNÍ PRÁCE	9
2.1 Originální práce.....	9
2.2 Přehledové články.....	9
2.3 Práce navazující na danou problematiku.....	9
3 CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE	11
4 STUDIE I.....	12
4.1 Design studie a soubor nemocných.....	12
4.2 Statistická analýza	12
4.3 Výsledky.....	12
4.4 Diskuze.....	13
5 STUDIE II	14
5.1 Design studie a soubor nemocných.....	14
5.2 Výsledky.....	14
5.3 Diskuze.....	14
6 STUDIE III.....	16
6.1 Design studie a soubor nemocných.....	16
6.2 Podíl autora na studii.....	16
6.3 Výsledky	16
6.4 Diskuze.....	17
7 STUDIE IV - Probíhající projekt.....	18
7.1 Východiska studie.....	18
7.2 High resolution manometrie - technické aspekty.....	18
7.3 Hypotézy	18
7.4 Popis a protokol studie.....	19
7.5 Předběžné výsledky.....	21
7.6 Diskuze	23
8 ZÁVĚRY.....	24
9 LITERATURA	25

SOUHRN

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.

SUMMARY

Multiorgan dysfunction syndrom is the major driving pathophysiological mechanism of morbidity and mortality in critically ill patients. Gastrointestinal dysfunction usually develops as a result 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.

1 ÚVOD A SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY

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 [1;2]. 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 [3]. 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“ [4]. 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 [5].

1.1 Význam AGI u kriticky nemocných

V průběhu kritického stavu vyvine alespoň jeden ze symptomů akutního gastrointestinálního poškození (acute gastrointestinal injury, AGI) více než 60% pacientů [6]. 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 [6;7].

1.2 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 splachnickem [8]. Hypoperfúzi mohou podporovat umělá plicní ventilace snížením abdominálního perfúzního tlaku a rutinně užívané opiáty a katecholaminy [9]. 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 [10]. Dysfunkce GIT manifestovaná průjmy postihuje až 68% kriticky nemocných a většina průjmů je neinfekčního původu [11]. 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 infekce *Clostridium difficile* (CDI), která vzniká hlavně u pacientů se sníženou diverzitou střevního mikrobiomu. 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 jevům v jejích klků [12].

1.3 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 nosokomiální 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 IAH dalším velmi významným faktorem rozvoje a progresu AGI.

1.4 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. 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 nepřímou vypovídá o splachnické perfúzi. Intraabdominální hypertenze (IAH) je přítomna, je-li IAP ≥ 12 mmHg při alespoň dvou měřeních s odstupem 1-6 hodin po sobě a pokud tlak překročí opakovaně 20 mmHg za rozvoje nové orgánové dysfunkce, hovoříme o syndromu břišního kompartmentu (abdominal compartment syndrome, ACS) [13]. Časně rozpoznání a léčba IAH a především ACS zvyšuje šanci na přežití, proto monitorace IAP je doporučena u všech kriticky nemocných s rizikovými faktory [13].

Dalším aspektem AGI je dysfunkce enterocytů a s tím související porucha absorpce živin z tenkého střeva a bariérové funkce. Mnohdy není jednoduché určit kolik nestřebovaných živin odchází při průjmech, či zda byla dodaná výživa vstřebovaná 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 nedostatečnému 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 [14]. FABP je malý protein, který je naopak uvolňován z poškozených enterocytů a jeho množství v krvi koreluje s tíží MODS [15]. 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 [16]. 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 rektosigmoidu. Auskultace peristaltiky v rámci fyzikálního vyšetření břicha patří k rutinním vyšetřením, ale je obtížně interpretovatelná. Slyšitelná peristaltika neznamena problém, který je nutno intervenovat. Jistá vodítka ohledně obstipace, známké 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 střeem je zřídka vyšetřován mimo klinické studie a je obvykle diagnostikován a monitorován na podkladě výše uvedených základních fyzikálních vyšetření ve světle zkušeností ošetřujícího intenzivisty. U průjmové dysfunkce je rutinním postupem vyšetření toxinu CD a běžné kultivace k vyloučení infekční příčiny.

1.5 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 podpurná 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 [17]. 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 [13].

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 [18].

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 [19;20]. 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 [21]. 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 [22].

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 [23]. 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 [24]. Jiným postupem, jak podpořit pasáž stolice, je aplikace laxativ. Časnější defekace je spojena s kratší dobou hospitalizace bez vlivu na mortalitu [25]. U postoperačního ileu a u syndromu intestinální pseudoobstrukce je účinné podání neostigminu za respektování jeho parasymptomimetických nežádoucích účinků [26]. Většina průjmových dysfunkcí GIT u kriticky nemocných je navozena neinfekčním mechanismem, nejčastěji medikací. U dysmikrobiálních průmů 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.

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

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.

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 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

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

4.1 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 hospitalizovaní, 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 (těžká či lehká CDI, interval od začátku symptomů k diagnóze, terapie CDI, rekurence CDI aj.) a pacienta (mortalita, komorbidity, předchozí antibiotická terapie, vstupní laboratorní ukazatele, riziková medikace pro vznik či těžký průběh CDI). 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.

4.2 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.

4.3. 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 (χ^2 test, $p=0,02$).

V multivariantní 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, $p=0,08$).

4.4 Diskuze

Dle naší studie je incidence CDI poměrně nízká ve srovnání s literárními daty, ačkoli až 25% CDI může být v klinické praxi nediodagnostikováno [27;28]. Mortalita TCDI byla velmi vysoká (62%) oproti literárním údajům (24-48%) [29]. 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 záležitosti 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 imunoprese, 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 považována za nejsilnější rizikový faktor rozvoje CDI a zdá se, že restrikce konzumace širokospektrých antibiotik vede ke snížení incidence NCDI [30]. 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 [31].

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 [27].

5 STUDIE II : RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA VÝŽIVY KRITICKY NEMOCNÝCH ENDOSKOPICKY ZAVÁDĚNOU TROJLUMINÁLNÍ SONDOU

5.1 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 kardie 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 klíčtěk 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.

5.2 Výsledky

Soubor pacientů byl průměrného věku 54 let (± 15), APACHE II skóre 26 (± 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 konsektivních zavedeních byla 6 minut (± 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 (± 6). V podskupině 77 pacientů dosáhlo adekvátní dodávky výživy 82% pacientů během 4 dnů (± 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.

5.3 Diskuze

Postpylorická výživa je u kriticky nemocných doporučena k individuálnímu zvážení v případě intolerance gastrické výživy (doporučení úrovně C) [32]. Literární data prokazují při zavedení DES zlepšení dodávky výživy a redukci zvýšených gastrických reziduálních objemů [33;34]. Shang poukazuje také na redukci nákladů na výživu při zavedení DES oproti parenterální výživě až o 90% [33]. 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 [35]. 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% [33;34]. 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 [32]. 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 [16]. 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.

6 STUDIE III : SKÓROVACÍ SYSTÉM ZALOŽENÝ NA GASTROINTESTINÁLNÍ DYSFUNKCI K PREDIKCI MORTALITY U KRITICKY NEMOCNÝCH

6.1 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 tračnicku, 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.

6.2 Podíl autora na studii

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

6.3 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 tračnicku 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 nebo 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.

6.4 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 [6]. 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 [36], proto bylo určitým zklamáním, že IAH nebyla asociována s mortalitou pacientů v této studii, i když recentní studie tento vztah také dokumentují [37].

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 náběrů 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.

7 PROBÍHAJÍCÍ PROJEKT IV: JÍCNOVÁ DYSFUNKCE U VENTILOVANÝCH KRITICKY NEMOCNÝCH, EFEKT PROKINETIK

7.1 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 preexistujícími komorbiditami, užitými léky, případnou elektrolytovou dysbalancí, recentním chirurgickým zásahem v břišní dutině, šokovým stavem a dalšími faktory [38]. 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 [38]. 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 [39]. K regurgitaci dochází cca u 30% mechanicky ventilovaných pacientů živených enterální nutricí a asi 20% má prokazatelnou aspiraci při podávání nutrice značené barevným indikátorem [40]. 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 [40]. 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 [41]. U pacientů s refluxní ezofagitidou zvyšuje tonus dolního jícnové svěrače, ale má malý vliv na hybnost jícnového těla [42;43]. U kriticky nemocných informace prakticky chybí, v akutních studiích metoklopramid zlepšoval vyprazdňování žaludku detekované paracetamolovým absorpčním testem [44]. Efekt metoklopramidu na ezofageální dysfunkci kriticky nemocných nebyl dosud studován.

7.2. 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

7.3 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. Katétre, 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 katétru 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 publikované práci [45].

7.4 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)

Zařazovací a vyřazovací kritéria skupina A a B:

Zařazovací kritéria: podepsaný informovaný souhlas (příbuzný, později i pacient), věk nad 18 let, kriticky nemocný s respiračním selháním na umělé plicní ventilaci, zařazení 24-48 hodin po zahájení enterální výživy, nízká nebo žádná katecholaminová podpora, enterální výživa cestou nazogastrické sondy.

Vyřazovací kritéria: anamnéza předchozí jícnové či žaludeční operace, aktivní krvácení do horní části trávicího traktu, dokumentovaná anamnéza refluxní nemoci jícnu, jícnových varixů či jiného organického onemocnění jícnu nebo žaludku, těhotenství, nutnost akutní vyšetřovací či léčebné procedury mimo JIP (např. operace, CT atd).

Zařazovací a vyřazovací kritéria skupina C:

Zařazovací kritéria: podepsaný informovaný souhlas, věk nad 18 let.

Vyřazovací kritéria: anamnéza předchozí jícnové či žaludeční operace, 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

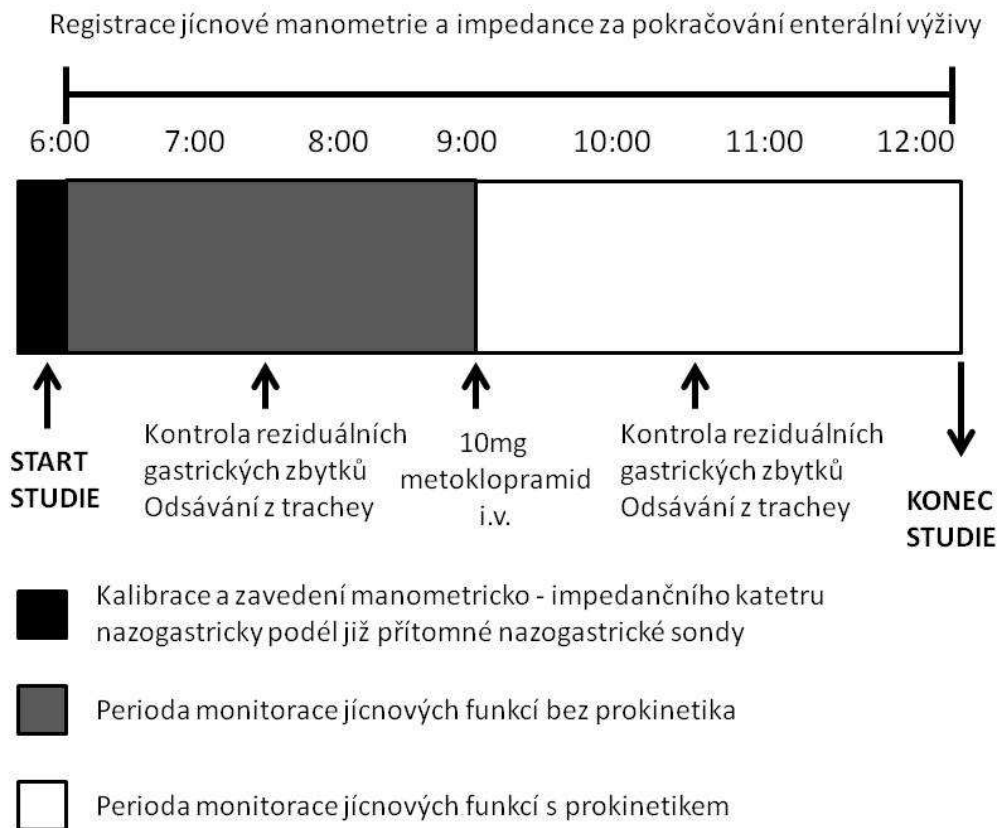
Všichni pacienti standardně

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, betablokátory aj.), parametry umělé plicné ventilace, klinické parametry (střední arteriální tlak, tepová frekvence, saturace O₂ aj.) včetně IAP a údaje ohledně manipulací s pacientem, kašláním, aplikace léků aj.

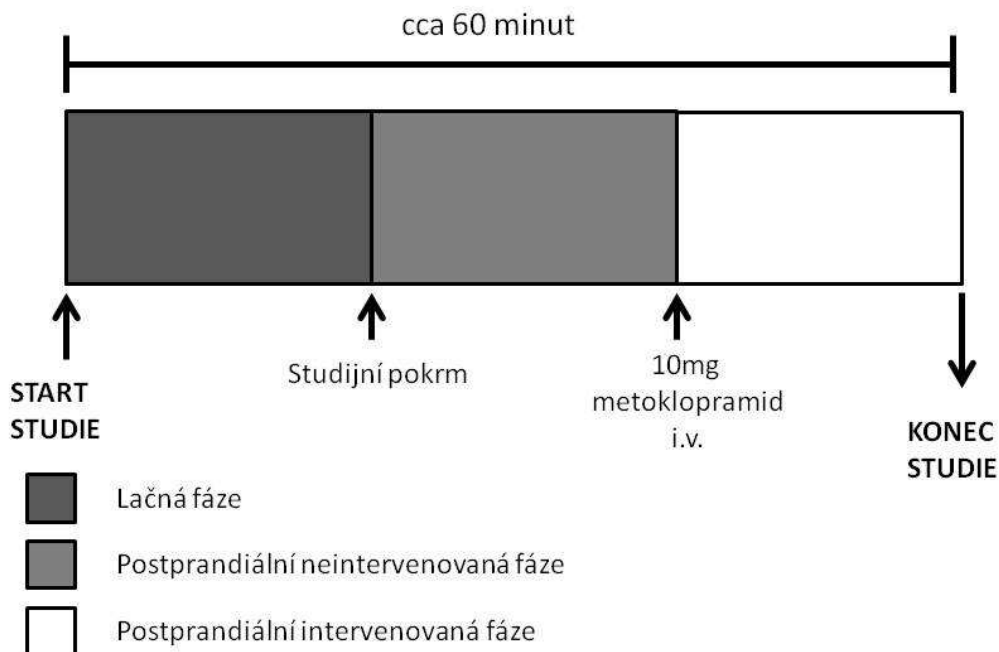
B/ manometrické údaje ohledně horního a dolní jícnového svěrače, hybnosti těla jícnu a impedanční údaje ohledně počtu tekutých refluxů a jejich dosahu proximálně a u každé refluxní příhody snaha o stanovení příčiny refluxu.

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 zakašláni v intervalech 1 minuty a třikrát Valsalvův manévr ve stejných intervalech k napodobení situace kriticky nemocného, kdy dochází také ke kašláni 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 Sigmastat. Pro všechna statistická hodnocení se počítá s hladinou významnosti $p < 0,05\%$.

7.5 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 1. 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 1 - Srovnání skupina A a B - vstupní data

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

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

Manometrická data jsme zhodnotili zatím pouze u jedné pacientky a předkládáme vybrané parametry pro ilustraci. 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 2.

Tabulka 2 - Vybrané 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 prezentována jako průměr; DJS - dolní jícnový svěrač

Z uvedených dat je vyplývá, že v tomto jednom případě se síla kontrakce po metoklopramidu snížila, nebyl ovlivněn patologicky zvýšený relaxační tlak dolního jícnového svěrače (norma < 15mmHg), jícnové kontrakce měly častěji selhanou

peristaltiku, byly předčasné a rychlejší než bez metoklopramidu. Počet refluxů nebyl ovlivněn.

Předběžné výsledky - skupina C

Manometrická data změřená u skupiny C jsou prezentována v Tabulce 3. Z výsledků je patrné, že podání metoklopramidu 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 metoklopramidu neliší. Počet tekutých refluxů byl nižší ve fázi po podání metoklopramidu, ale nedosáhl statistické významnosti.

Tabulka 3 - 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
DJS - dolní jícnový svěrač

7.6 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 [39]. 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 kontraktilního 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 metoklopramidem (ačkoli nedosáhl statistické významnosti), lze spíše vysvětlit efektem metoklopramidu na zlepšení evakuační schopnosti žaludku než zvýšením tonu dolního jícnového svěrače.

8 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 bříše, 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.

9 LITERATURA

- 1 Cowan CA, et al. National health expenditures, 1999. *Health Care Financ Rev* 2001;22:77-110.
- 2 Kersten A. How big is critical care in US? *Crit Care Med* 2003;31:A8.
- 3 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:e28.
- 4 Moore FA. The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999;178:449-453.
- 5 Mittal R, et al. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med* 2014;20:214-223.
- 6 Reintam A, et al. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:318-324.
- 7 Reintam A, et al. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2008;12:R90.
- 8 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:S351-S355.
- 9 Jakob SM. The effects of mechanical ventilation on hepato-splanchnic perfusion. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:165-168.
- 10 Mostafa SM, et al. Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br J Anaesth* 2003;91:815-819.
- 11 Jack L, et al. Diarrhoea risk factors in enterally tube fed critically ill patients: a retrospective audit. *Intensive Crit Care Nurs* 2010;26:327-334.
- 12 Kirkpatrick AW, et al. Is intra-abdominal hypertension a missing factor that drives multiple organ dysfunction syndrome? *Crit Care* 2014;18:124.
- 13 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;39:1190-1206.
- 14 Piton G, et al. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010;36:702-706.
- 15 Piton G, et al. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med* 2011;37:911-917.

- 16 Montejo JC, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 2010;36:1386-1393.
- 17 Madsen KR, et al. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Dan Med J* 2014;61:C4811.
- 18 Harvey SE, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 2014;371:1673-1684.
- 19 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;65:187-203.
- 20 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;348:g2197.
- 21 O'Keefe SJ, et al. Effect of fiber supplementation on the microbiota in critically ill patients. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011;2:138-145.
- 22 Shimizu K, et al. Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2009;54:1071-1078.
- 23 Balihar K, et al. Feedings of critical care patients by endoscopic three-luminal tube--a retrospective analysis. *Cas Lek Cesk* 2008;147:516-520.
- 24 Celis-Rodriguez E, et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Intensiva* 2013;37:519-574.
- 25 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;35:2726-2731.
- 26 Trevisani GT, et al. Neostigmine: safe and effective treatment for acute colonic pseudo-obstruction. *Dis Colon Rectum* 2000;43:599-603.
- 27 Bauer MP, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011;377:63-73.
- 28 Alcalá 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.
- 29 Poutanen SM, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004;171:51-58.
- 30 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;45 Suppl 2:S112-S121.

- 31 Balihar K, et al. 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;26:880-887.
- 32 Kreymann KG, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006;25:210-223.
- 33 Shang E, et al. Advantages of endoscopic therapy of gastrojejunal dissociation in critical care patients. *Intensive Care Med* 1999;25:162-165.
- 34 Davies AR, et al. Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:586-590.
- 35 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;19:71-75.
- 36 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;33:315-322.
- 37 Kim IB, et al. Incidence, risk factors and outcome associations of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:79-89.
- 38 Chapman MJ, et al. Gastrointestinal motility and prokinetics in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:187-194.
- 39 Nind G, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in critically ill mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 2005;128:600-606.
- 40 McClave SA, et al. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33:324-330.
- 41 DiPalma JA, et al. Metoclopramide effect on esophageal peristalsis in normal human volunteers. *Am J Gastroenterol* 1987;82:307-310.
- 42 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;37:583-588.
- 43 Durazo FA, et al. Effect of single and repeated doses of metoclopramide on the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1657-1662.
- 44 Jooste CA, et al. Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:464-468.
- 45 Fremundova L, et al. Manometrie jícnu. *Gastroenterol Hepatol* 2013;67(4):250-260.