

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

JIMP II. interní kliniky FNKV

Diplomová práce

Anemie u kriticky nemocných

Šárka Mudrochová

Praha, 2006/2007

Autor práce: Šárka Mudrochová

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Pavel Těšínský

Pracoviště vedoucího práce: JIMP II. interní kliniky Fakultní nemocnice Královské
Vinohrady

Datum a rok obhajoby: 28. 2. 2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Ústí nad Labem dne 14.února 2007

Šárka Mudrochová

Na tomto místě bych velmi ráda poděkovala své spolubydlící Monice Friedmanové za pomoc při formálních úpravách této práce.

OBSAH

OBSAH.....	5
ÚVOD.....	6
1 Příčiny anemie u kriticky nemocných	7
1.1 Regulace produkce erythropoetinu.....	8
1.2 Metabolismus železa v průběhu kritických stavů.....	9
1.3 Inhibitory proliferace a diferenciacie erytroidních progenitorových buněk....	10
1.4 Nutriční deficiencie	10
1.5 Zkrácené přežívání erytrocytů	10
1.6 Funkční a strukturální změny červených krvinek.....	11
1.7 Zvýšená destrukce erytrocytů.....	12
1.8 Ztráty krve způsobené krevními odběry	12
2 Patofyziologie anemie kritických stavů, její projevy a vliv na celkovou prognózu pacientů.....	15
3 Epidemiologie anemie u kriticky nemocných	17
4 Hladiny hemoglobinu v průběhu hospitalizace na JIP	20
5 Současné přístupy k léčbě anemie kritických stavů	22
5.1 Krevní transfúze	22
5.2 Preparáty železa.....	26
5.3 Erythropoezu stimuluující látky	28
5.4 Kyslíkové nosiče	29
6 Výskyt anemie u kriticky nemocných na JIMP II. interní kliniky FNKV	31
Závěr.....	34
Souhrn.....	37
Summary.....	39
Použitá literatura.....	41
Seznam obrázků.....	43
Seznam tabulek.....	43

ÚVOD

Anemie kritických stavů představuje zvláštní nozologickou jednotku a je velmi častým jevem na jednotkách intenzivní péče, vyskytuje se u velkého množství pacientů a zhoršuje jejich prognózu. Je definována jako anemie vzniklá u těžce akutně nemocných pacientů, kterou nelze vysvětlit konkrétní jednou příčinou a je charakterizována zejména inadekvátní odpovědí endogenního erythropoetinu k hypoxii a k nízkým hodnotám hemoglobinu. K jejímu vzniku vede celá řada faktorů a objevuje se již v prvních dnech hospitalizace. Díky svým klinickým důsledkům zasluhuje velkou pozornost. I přesto, že byla provedena celá řada nejrůznějších studií, doposud není optimální terapie ani prevence podrobně známa. Studie dávají často protichůdné výsledky a v této problematice není jednoduché se orientovat.

V mé práci bych ráda shrnula poznatky o tomto jevu shromážděné převážně ze zahraniční literatury a pro srovnání zde uvádím i výsledky studie provedené doc. Mudr. Těšínským a spol. na JIMP II. interní kliniky FNKV, jež je zaměřena na otázku krevních odběrů a jejich vlivu na rozvoj anemie kritických stavů. Toto téma jsem si vybrala nejen z důvodu svého zájmu o interní intenzivní medicínu, ale zejména proto, že je velmi aktuální.

1 Příčiny anemie u kriticky nemocných

Anemie na jednotkách intenzivní péče je běžným a velmi častým jevem, více než 90% těžce nemocných pacientů má snížené hladiny hemoglobinu již třetí den po přijetí. Anemie je způsobena mnoha faktory, především však:

1. Neadekvátně sníženou hladinou plazmatické koncentrace erytropoetinu, hlavního regulátoru erytropoezy, vzhledem k nízkým hodnotám hematokritu.
2. Neadekvátní odpovědi prekursorových buněk kostní dřeně na erytropoetin, poruchou jejich proliferace a diferenciaci.
3. Poškozením funkce a struktury erytrocytů, sníženým přežíváním, zvýšenou destrukcí.
4. Změnou metabolismu železa

V těchto bodech se anemie kritických stavů podobá anemii vzniklé následkem chronických onemocnění a je důsledkem působení řady prozánětlivým i protizánětlivých cytokinů [1]

5. Častými krevními odběry pro laboratorní vyšetření, zejména pro hodnocení krevních plynů.
6. Klinicky zřejmým nebo okultním krvácením z gastrointestinálního traktu zapříčiněné erozivní gastritidou nebo poraněním tkáně při odsávání žaludečního obsahu sondou.
7. Krevními ztrátami po chirurgických výkonech předcházející přijetí na JIP.
8. Krevními ztrátami způsobenými traumatem, které mělo za následek přijetí na JIP [1].
9. Nízkými hladinami glukokortikoidů, které mají za normálních okolností pozitivní vliv na erytropoezu, a během kritických stavů dochází k snížení jejich produkce, zánětlivé cytokiny mohou navíc snižovat senzitivitu glukokortikoidních receptorů [14].
10. Dalšími příčinami jako koagulopatie, s patogenem asociovaná hemolýza, vysoké hladiny adrenalinu, který má ve vysokých dávkách tlumivý efekt na kmenové buňky kostní dřeně [3], nutriční deficiencie, týkající se zejména folátu a vitamínu B₁₂ [2].

Všechny tyto změny zhoršují transportu kyslíku ke tkáním, a tím nepříznivě ovlivňují celkový stav kriticky nemocných pacientů.

1.1 Regulace produkce erythropoetinu

V lidském těle i v organizmu ostatních savců jsou průběžně v bazálním množství produkovány červené krvinky, které nahrazují zestárlé erytrocyty. Hlavním regulačním faktorem pro tvorbu erytrocytů je erythropoetin, který se váže na receptor erytroidních progenitorových buněk a iniciuje množství signálních kaskád, vedoucích k proliferaci a maturaci těchto progenitorových buněk a brání jejich apoptóze. Erythropoetin je produkován peritubulárními intersticiálními buňkami v renální dřeni a částečně též v buňkách jaterního parenchymu. Exprese genu pro erythropoetin je indukována hypoxemií a sníženou dodávkou kyslíku tkáním. Těžká hypoxie může vézt až k tisícinásobnému zvýšení produkce erythropoetinu.

HIF-1, hypoxií indukovatelný faktor je heterodimerický protein, který je považován za primární transkripční faktor zodpovědný za expresi erythropoetinu při hypoxii. Spolu s tzv. HREs (hypoxia response elements) se váže do oblasti promotoru tzv. hypoxia responsive genů (takových genů, jež jsou exprimovány při tkáňové hypoxii). Funkční forma HIF-1 je složena ze dvou polypeptidových řetězců: HIF-1 α a arylhydrocarbonový nukleární translokátor, ARNT. ARNT je produkován kontinuálně, zatímco exprese HIF-1 α se zvyšuje při hypoxii. Výdej erythropoetinu je za normálních stavů exponenciální funkcí hladiny hemoglobinu v krvi. U chronických onemocnění a kritických stavů je tato funkce narušena.

Byly provedeny studie, srovnávající hladiny erythropoetinu v krvi u těžce akutně nemocných pacientů, pacientů s deficiencí železa a pacientů zdravých, neanemických. Prokázaly zvýšenou koncentraci erythropoetinu kriticky nemocných ve srovnání se zdravými, avšak signifikantně nižší vzhledem k anemickým s deficitem železa. Neadekvátně nízká hladina erythropoetinu byla zaznamenána zejména u septických a akutně renálně selhávajících pacientů, taktéž u polytraumatizovaných a u pacientů po náročných chirurgických výkonech.

Snížení exprese erythropoetinu je dáváno do souvislosti s produkcí prozánětlivých cytokinů, nejvíce TNF- α a IL-1 β . Mechanismus však není plně objasněn. Před nedávnem byl objeven transkripční faktor GATA-2, který snižuje hypoxií indukovanou expresi erythropoetinu vazbou na jeho promotor. Za normálních stavů se jeho hladina při

hypoxii snižuje. Studie naznačují, že GATA-2 a nukleární faktor NF- κ B jsou zprostředkovateli inhibičního vlivu IL-1 β a TNF- α na produkci erythropoetinu. IL-1 β a TNF- α působí jako stimulatory exprese HIF-1 a usnadňují jeho vazbu na DNA, ale za určitých situací vedou k nadměrné tvorbě GATA-2 a NF- κ B, které HIF-1 z promotoru pro erythropoetinový gen vytěsní, a tím je snížena produkce erythropoetinu jako odpověď na hypoxii [4].

1.2 Metabolismus železa v průběhu kritických stavů

Aby hemo- a myoglobin mohl na sebe vázat kyslík, musí ve své struktuře obsahovat železo. V hemoglobinu je zavazato zhruba 80% veškerého železa v organismu. Erytroidní buňky vychytávají železo vázané na transferin, pomocí transferinového receptoru (TfR), který mají na svém povrchu. Je využíváno k syntéze hemu ferochelatázou a začleněno do protoporfirinu IX.

Stálá koncentrace železa v séru je výsledkem posttranskripčních dějů regulovaných cytoplazmatickými proteiny IRP-1 a 2 (iron regulatory proteins, železoregulační proteiny), které obsahují tzv. železosenzitivní elementy (iron responsive elements). Tyto elementy jsou lokalizovány v oblastech RNA pro feritin, syntázu aminolevulové kyseliny a transferinový receptor nepodléhající translaci. Nedostatek železa zvyšuje afinitu IRP proteinů k iron responsive elementům, což vede k snížení exprese feritinu a aminolevulátsyntetázy, ale též k zvýšení exprese transferinového receptoru.

Hlavní příčinou anemie kriticky nemocných je funkční deficiencie železa. U těchto pacientů lze detekovat hypoferémii, nízkou hladinu transferinu i jeho saturaci a zvýšenou sérovou koncentraci feritinu. Při zvýšených zásobách železa, je nízká sérová hladina a železo je nedostupné pro erytroidní prekuzory a neumožňuje erytropoezu. K tomuto dochází zejména u akutních zánětlivých stavů, multiorgánového selhání, polytraumat a pacientů po náročných chirurgických zákrocích.

Za alteraci metabolismu železa jsou pravděpodobně zodpovědné prozánětlivé cytokiny. TNF- α , IL-1 β a IL-6 přímo indukují expresi zásobního proteinu železa, feritinu, modulují vazebnou kapacitu proteinů IRP-1 a IRP-2 k železosenzitivním elementům a inhibují vznik receptoru pro transferin, a to vše má za následek snížení sérových hladin a zvýšení jeho zásobních forem. Během zánětlivých stavů je železo přes divalentní metalový transportér DMT-1 vychytáváno buňkami. IF- γ a LPS zvyšují

expresi DMT-1 a naopak snižují expresi mRNA feroproteinů, který se uplatňuje při vstřebávání železa z GIT, a tím ovlivňují sérové koncentrace.

Protizánětlivé cytokiny IL-4, 10 a 13 mají rovněž vliv na metabolismus železa. Zvyšují jeho vychytávání aktivovanými makrofágy. IL-10 může indukovat expresy hemoxygenázy 1, která zvyšuje degradaci hemu, a tím podporuje přesun železa do retikuloendotelového systému, tedy zásobních forem.

Během sepse a zánětlivých stavů je ve velkém množství produkován oxid dusný, který také ovlivňuje metabolismus železa, a to snížením aktivity enzymů pro syntézu hemu. Erythropoetin, který se podílí na udržování hladin železa pomocí proteinu IRP-1 je sám o sobě zánětlivými cytokiny také zasažen. Snížení plazmatických hladin železa má sice negativní vliv na erytropoezu, ale na druhou stranu je určitým obranným mechanismem organismu proti vzniku bakteriální infekce. Bakterie totiž železo ke svému růstu potřebují a snížení jeho hladin růst mikrobů omezí [4].

1.3 Inhibitory proliferace a diferenciaci erytroidních progenitorových buněk

Na proliferaci a diferenciaci erytroidních buněk u kritických stavů má vliv řada faktorů. Výše zmiňovaná alterovaná produkce erythropoetinu je bez pochyby jedním z nejdůležitějších. Erythropoetin je důležitý růstový faktor a chrání erytroidní elementy před negativním vlivem zánětlivých faktorů $TNF\alpha$, $TGF\beta$, IL-1 a $IF\gamma$. Prozánečtlivý cytokin $IF-\gamma$ má schopnost ovlivnit diferenciaci a proliferaci erytroidních kmenových buněk, může indukovat jejich apoptózu indukci proapoptických enzymů či inhibovat transkripci erythropoetinových receptorů na erytroidních progenitorových buňkách [4].

1.4 Nutriční deficiencie

Pro funkční krevtvorbu jsou potřebné vitamín B_{12} , folát a železo. Pacienti na JIP mají velmi často jejich nedostatek. 9% z nich má nedostatek železa, 2% deficienci vitamínu B_{12} a další 2% nízké hladiny folátu. Zatím však není známo, jakou měrou se chybění nutričních faktorů podílí na vzniku anemie akutních stavů [4].

1.5 Zkrácené přežívání erytrocytů

Většina erytrocytů přežívává v cirkulaci přibližně 120 dní, poté bývají odstraněny fagocytujícími makrofágy. Různé signály mohou způsobit expozici epitopů na buněčné membráně erytrocytů, které signalizují poškození. Tyto epitopy jsou rozeznávány přirozeně se vyskytujícími protilátkami, aktivujícími komplement dependentní

fagocytózu zestárých nebo oxidačním stresem poškozených erytrocytů. Přežívání erytrocytů většiny pacientů na jednotkách intenzivní péče bývá významně zkráceno. Prozánětlivé cytokiny TNF- α a IL-1 se na tom značně podílejí. V průběhu zánětlivých stavů dochází k funkčním a strukturálním změnám erytrocytů. Tyto připomínají změny u zestárých buněk a zahrnují: sníženou deformabilitu krvinek, poruchy antioxidantních systémů, úbytek hemoglobinu a nárůst oxidačně modifikovaných lipidů a proteinů. Poškození se objevuje u starších generací buněk, zhruba 20% cirkulující populace a vede k časnému odstranění z oběhu a zkrácenému přežívání. Erytrocyty mohou vlivem exogenních faktorů dospět i k apoptóze. Ačkoli dospělé erytrocyty nemají jádro ani mitochondrie, vlivem oxidačního stresu se mohou otevřít vápníkové kanály, zvýší se cytosolová koncentrace vápníku, která iniciuje apoptózu. Oxidativní stres je důležitým faktorem patogeneze anemie kritických stavů [4].

1.6 Funkční a strukturální změny červených krvinek

Erytrocyty mají schopnost měnit svůj bikonkávní, diskoidní tvar, aby snázeji prošly tenkými kapilárami o průsvitu menším než ony samy. Membránová elasticita, a tedy deformabilita je umožněna interakcí vnější plazmatické membrány a naléhajících proteinů cytoskeletu. Membrána červených krvinek je tvořena fosfolipidovou dvojvrstvou a transmembránovými proteiny jako glykoforin A apod., navázanými zbytky sialové kyseliny, tvořícími negativní náboj na povrchu. Intracelulárně se vyskytují proteiny aktin, spektrin, ankyrin a proteiny 4,1 a 4,2, které interagují s transmembránovými proteiny a umožňují deformaci erytrocytu.

U akutních těžkých stavů dochází k snížení deformability. Může to způsobit řada faktorů. Mezi známé patří peroxidace lipidů vlivem kyslíkových či dusíkových radikálů uvolněných z fagocytujících buněk, které navíc degradují membránové proteiny a jejich propojení, a snižují tak membránovou elasticitu, dále změny intracelulární koncentrace kalcia, nedostatečné buněčné zásoby ATP, nárůst celulární koncentrace 2,3-difosfoglycerátu, mohutná produkce NO, který ovlivňuje schopnost deformace krvinek i za běžného stavu. Změna deformability a afinity erytrocytů k endotelu má za následek poškození mikrocirkulace, která je již alterována samotnou systémovou zánětlivou reakcí, a přispívá k orgánové dysfunkci. Alterace erytrocytů může mít i pozitivní efekt, a to na imunitní systém. Poškozené krvinky mohou navázat cirkulující imunokomplexy, následně být fagocytovány makrofágy a usnadnit tak eliminaci bakterií [4].

1.7 Zvýšená destrukce erytrocytů

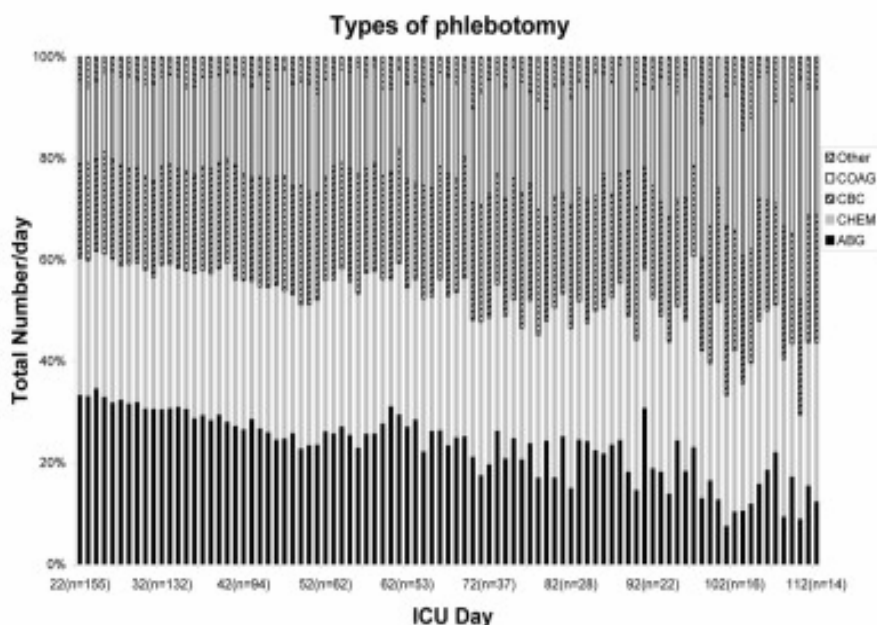
Zvýšená destrukce erytrocytů či hemolýza nebývá častou příčinou anemie kritických stavů. Bývá výsledkem preexistujících onemocnění nespecifických pro pacienty na JIP jako imunoheolytické anemie, vrozené enzymové deficience, hemoglobinopatie nebo potransfúzní reakce. Sekundárně mohou být anemie vyvolány iatrogeně např. balónkovou kontrapulzací, umělými chlopenními náhradami, extrakorporálními eliminačními metodami (zejm. hemodialýzou), mimotělním oběhem a podáním hypotonických infuzí. Anemie může vzniknout též následkem hypersplenizmu při infekci, portální hypertenzi nebo nádorové infiltraci sleziny [2,4].

1.8 Ztráty krve způsobené krevními odběry

Krevní odběry představují další faktor přispívající ke vzniku anemie na intenzivních odděleních, a to nejvíce v prvních dnech po přijetí, kdy je nutno pro správnou diagnostiku a zhodnocení stavu pacienta udělat množství laboratorních vyšetření a invazivních zákroků (zavedení centrálního žilního nebo arteriálního katetru apod.).

Obr. 1 Spektrum vyšetření prováděné na JIP v průběhu pobytu na oddělení

Na ose y je procentuální zastoupení jednotlivých vyšetření. Na ose x pak den hospitalizace (od 22 do 112) a v závorkách je uvedeno množství sledovaných pacientů (155-14). V grafu jsou od spodu na horu tato vyšetření: arteriální krevní plyny, biochemie, krevní obraz, koagulace a jiné- hemokultura a podobně [13].

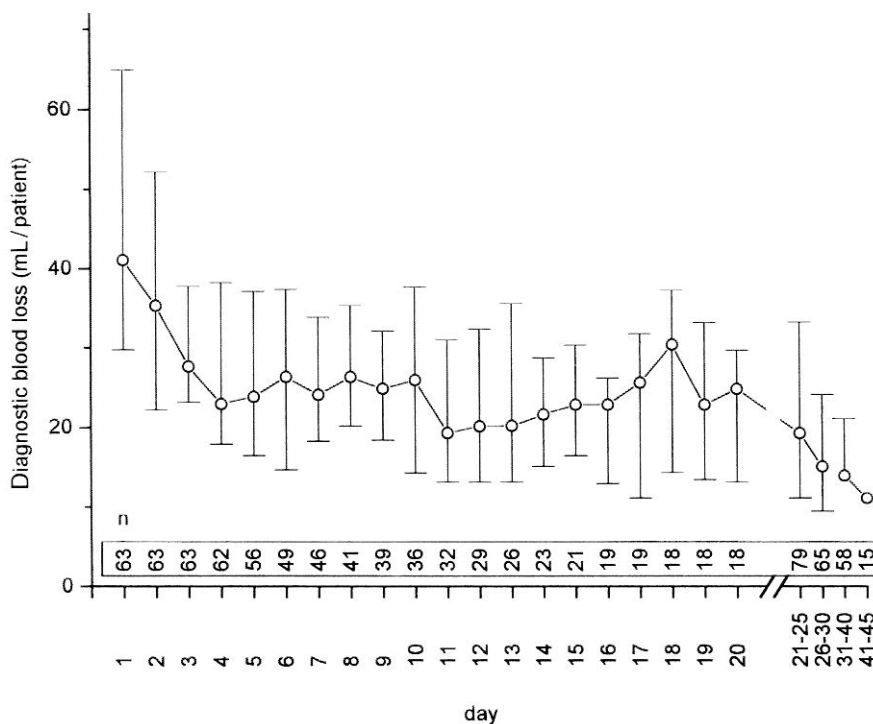


Odběrové zkumavky mají různý objem: většina je tří- nebo čtyřmililitrová. V článku publikovaném v roce 2003 v časopise Critical Care Medicine autoři uvádí tyto objemy: Zkumavka pro odběr krve k hodnocení krevních plynů má 1,5 ml, ale je nutno

počítat přibližně s dvoumililitrovou ztrátou způsobenou technikou odběru. Odběrové sady na hemokulturu jsou vyráběny v objemu 10 ml, pro vyšší pravděpodobnost záchytu původce se odběry na hemokulturu provádějí 3krát po sobě, tzn. že je odebíráno 30ml krve [5].

Množství odběrů a odebírané krve je na různých pracovištích různé. Ve studii provedené Nguyenem a spol. v roce 2000 v Bruselu se uvádí, že počet odebíraných zkumavek se v průměru pohybuje okolo 11,7+/- 4,7 na jednoho pacienta a den, což představuje 40,3+/- 15,4 ml krve. Toto množství se významně liší u pacientů se sepsí (49,0+/- 11,3 ml) od těch bez septického stavu(36,7+/- 14,0 ml) [5]. V roce 2001 vyšel v časopise Anaesthesia článek, ve kterém autoři dokumentují průměrné množství odebírané krve na 280 akutních oddělení v Anglii a Walesu. Na těchto odděleních se denně nabíralo cca 60- 75 ml krve, to je takové množství, které by v souhrnu pokrylo 30% podaných transfuzí [12].

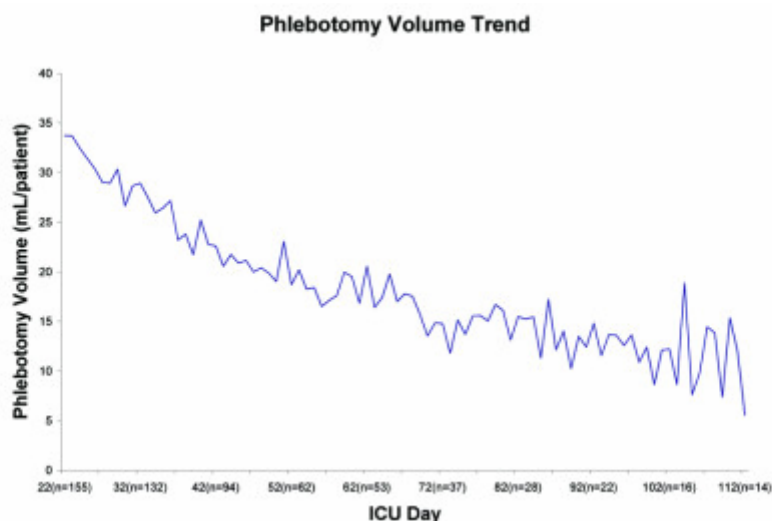
Obr. 2 Ztráty krve způsobené krevními odběry v průběhu pobytu na oddělení [10]



V průběhu pobytu klesá potřeba laboratorních vyšetření. U nemocných ležících na intenzivních lůžkách déle než 21 dní bylo zjištěno průměrně 13,3+/- 7,3 ml odebírané krve za den. Ale i takovéto nepatrné množství má vliv na rozvoj chudokrevnosti. Pokud se u těchto pacientů zvýšil objem nabírané krve o pouhých 3,5 ml za den, vedlo to až zdvojnásobení rizika nutnosti podání krevní transfuze [13]

Obr. 3 Množství krve odebírané po 21.dni pobytu na JIP

Na ose y je množství odebírané krve za den jednomu pacientovi, na ose x den hospitalizace (22-112, úseky po pěti dnech) a v závorkách množství sledovaných pacientů (155-14) [13].



Množství odebírané krve nutné pro laboratorní vyšetření se díky technickým pokrokům v laboratorní diagnostice v průběhu času významně snížilo. Vliv mělo zejména zavedení autoanalyzátorů do běžné praxe či používání tzv. bedside technik (diagnostika přímo na oddělení „u postele pacienta“). V dřívější době byla většina krevních zkumavek na 10 ml, což mělo rovněž nepochybný vliv na celkové množství odběrů [5]. Dnes krevní odběry už nemají na rozvoj anemie kritických stavů takový vliv jako dříve.

Tab. 1 Přehled vypočtených krevních ztrát během pobytu na oddělení a celkové množství krve odebrané pro laboratorní vyšetření

Z této tabulky vyplývá, že celkové krevní ztráty jsou výsledkem i jiných faktorů než jen krevních odběrů, které k celkovým ztrátám přispívají relativně malou měrou. ARF- akutní renální selhání [10].

	Celkové ztráty krve (ml) v průběhu pobytu na JIP odhadnuté z počáteční a poslední měřené hladiny Hb	Celkové množství krve odebrané pro laboratorní vyšetření (ml)
Pacienti bez ARF	549	155
Pacienti s ARF	3128	361
Pacienti, kteří přežili	549	164
Pacienti, kteří nepřežili	4314	509

2 Patofyziologie anemie kritických stavů, její projevy a vliv na celkovou prognózu pacientů

Anemie může i nemusí být provázena příznaky, které jsou důsledkem tkáňové hypoxie, a které shrnujeme pod pojem anemický syndrom. To, zda konkrétní pacient bude mít příznaky, je dáno především hloubkou anemie, dále pak rychlostí jejího vzniku, věkem pacienta a přidruženými chorobami. Pacienti s hemoglobinem nad 100 g/l jsou často asymptomatictí, pacienti s hemoglobinem pod 80 g/l mají v převážné většině příznaky. Akutní hemoragická či hemolytická ataka je tolerována hůře než chronické krevní ztráty, hypoprodukce erytrocytů či mírná hemolýza. Faktory věk a přidružené choroby spolu úzce souvisejí. Starší pacienti hůře tolerují anemii mimo jiné pro vyšší incidenci ischemické choroby srdeční a aterosklerózy mozkových a periferních cév.

Příznaky anemického syndromu můžeme rozdělit na obecné, dyspnoe a příznaky kardiovaskulární, včetně tzv. hyperkinetické cirkulace, dále příznaky z postižení CNS a periferních cév. Jednotlivé příznaky se mohou různě kombinovat v závislosti na příčině, hloubce anemie a přítomnosti přidružených onemocnění.

Obecné příznaky: bledost kůže a sliznic patří k základním, ale snadno přehlédnutelným příznakům, mohou být modifikovány např. přítomností ikteru. U většiny pacientů se vyskytuje slabost, únava a intolerance zátěže.

Dyspnoe: dušnost souvisí s tkáňovou hypoxií, na kterou pacient reaguje zrychlením dechové frekvence. Kompenzační význam tachypnoe je velmi omezený, protože současně roste spotřeba kyslíku dýchacími svaly.

Kardiovaskulární příznaky: můžeme je dělit na příznaky z tzv. hyperkinetické cirkulace, z ischemie myokardu a z ortostatické hypotenze. Hyperkinetická cirkulace znamená zvýšený objem krve protékající cévami a vyšší srdeční výdej. Klinicky se projeví izolovanou systolickou hypertenzí a vysokou tlakovou diferencí, tedy nízkým diastolickým a lehce zvýšeným systolickým tlakem. Objevuje se sinusová tachykardie, extrasystoly, palpitace a hučení v hlavě. Hyperkinetickou cirkulaci nacházíme i u jiných onemocnění. Ischemie myokardu se projeví jako angina pectoris, infarkt myokardu či levostranné srdeční selhání. Ortostatická hypotenze se může projevit kolapsovým stavem, bývá příznakem rychlé krevní ztráty.

CNS příznaky: patří k nim závratě, kolapsy, hučení v uších, při současné ateroskleróze mozkových tepen se může objevit amaurosis fugax, transitorní ischemická ataka i dokončená cévní mozková příhoda.

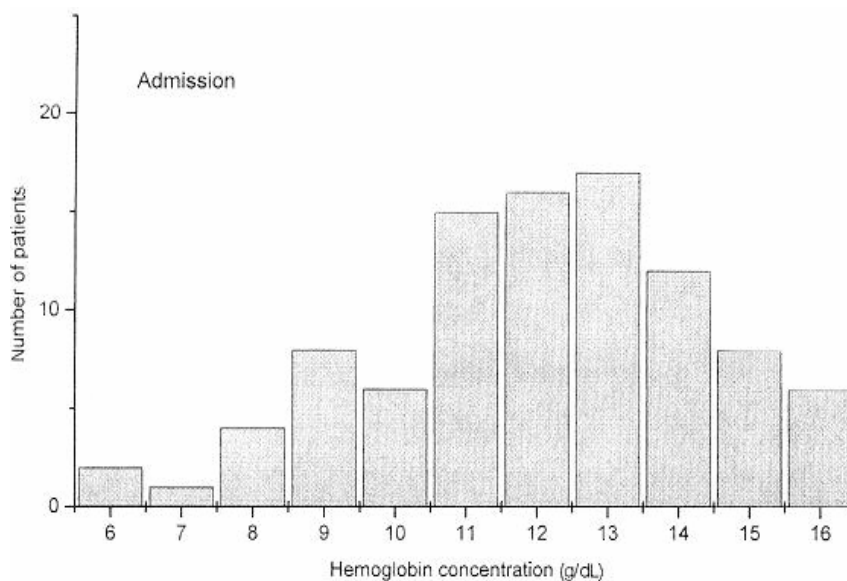
Postižení periferních tepen se projeví nejčastěji jako vznik nebo zvýraznění klaudikačních bolestí [18].

Anemie má obecně negativní vliv na kvalitu života, kognitivní funkce, může působit výše uvedené symptomy, ale i plicní edém, srdeční selhání nebo deprese. Snížená transportní kapacita krve pro kyslík má za následek nedostatečnou oxygenaci tkání až ischemii částí orgánů, což může být způsobeno i zvýšenou spotřebou kyslíku tkáněmi během onemocnění. Anemie vede ke zvýšení srdeční frekvence a srdečního výdeje a může u predisponovaných pacientů (zejména starší lidé, nemocní s kardiálním nebo respiračním selháním či pacienti s pooperačními komplikacemi, kteří nejsou anemií schopni dostatečně kompenzovat zvýšením srdeční frekvence a minutového výdeje) vézt k ischemii myokardu a zvyšuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Hodnota hematokritu je důležitým všeobecným prognostickým ukazatelem morbidity, mortality a délky pobytu na JIP. Nízká hodnota hemoglobinu při přijetí je spojena s vyšším rizikem komplikací během hospitalizace (šok, srdeční selhání, úmrtí). Vhodná a včasná terapie jsou tedy na snadě [6].

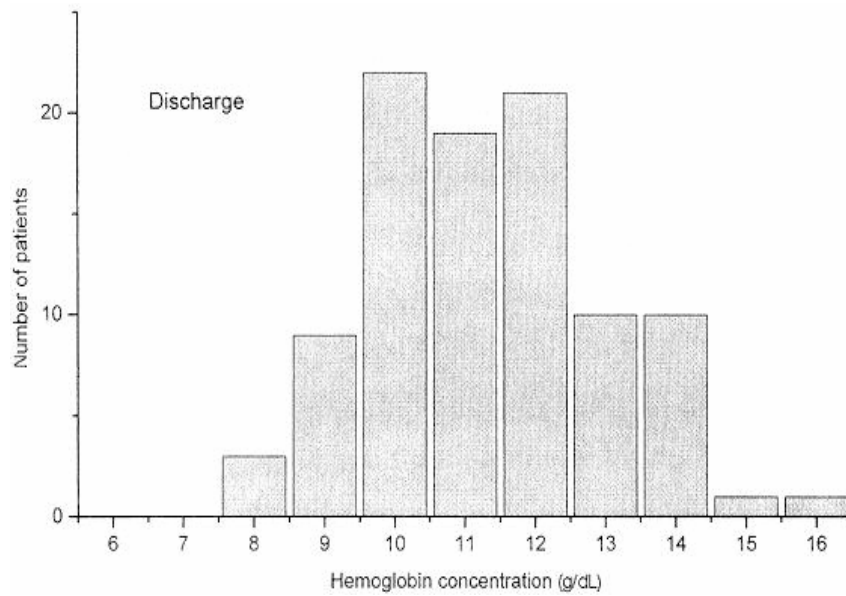
3 Epidemiologie anemie u kriticky nemocných

Anemie kritických stavů je běžným jevem na JIP. Z mnoha důvodů uvedených výše se vyvíjí v průběhu pobytu na oddělení, i když značná část pacientů již se sníženými hodnotami hemoglobinu a hematokritu na JIP přichází. Tyto hodnoty poté obvykle dále klesají. Prevalence anemie se liší u jednotlivých skupin pacientů v závislosti na jejich hlavní diagnóze. Předpokládáné rizikové faktory jako věk, pohlaví, APACHE II skóre při přijetí a délka pobytu na oddělení nebyly ve studii provedené Timothy S. Walsem a spol. v roce 2005 prokázány jako nezávislé prediktory vývoje anemie [20]. Výskyt se různí na jednotlivých intenzivních odděleních, vyšší je na JIP chirurgického typu. Transfuzní strategie mají významný vliv na to, s jakým stupněm anemie bude pacient propuštěn z oddělení či z nemocnice domů. U většiny pacientů má anemie charakter normochromní, normocytární obdobně jako u chronických onemocnění.

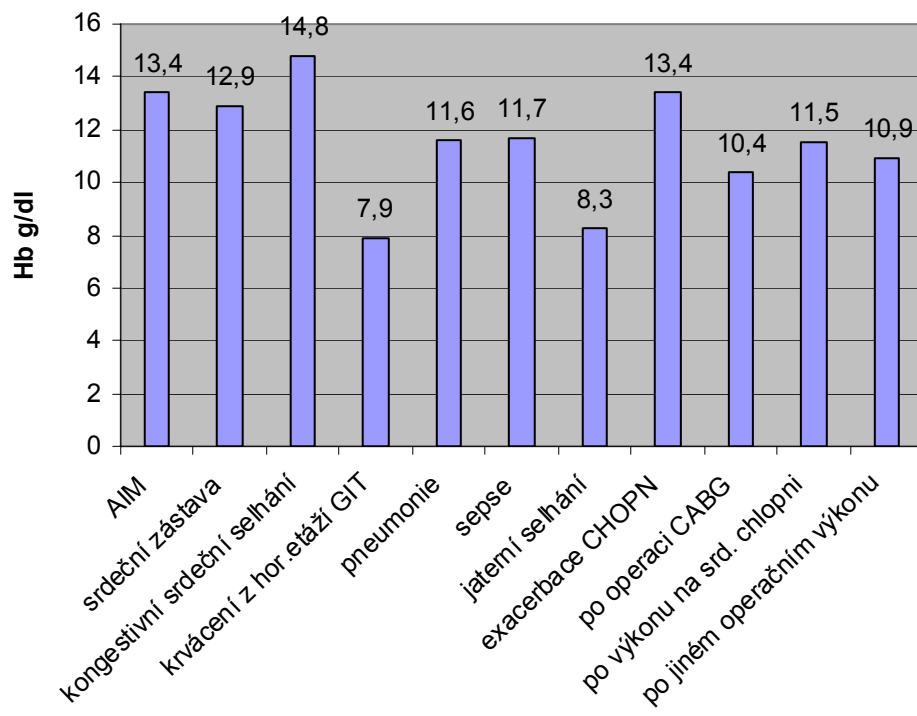
Obr. 4 Rozložení hladin hemoglobinu u pacientů přijatých na JIP[10]



Obr. 5 Hladiny hemoglobinu u pacientů při propouštění z JIP [10]



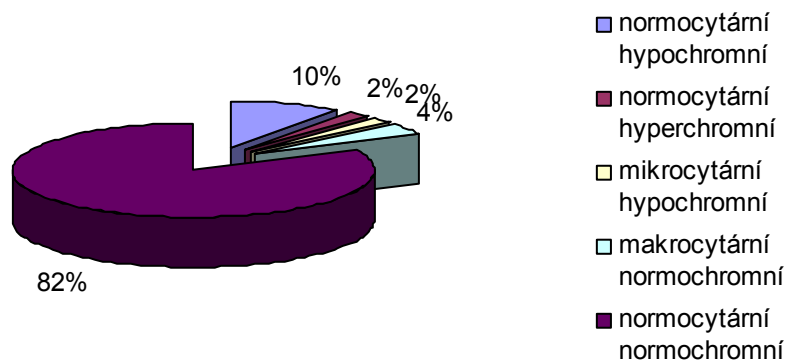
Obr. 6 Medián hladin Hb při přijetí u jednotlivých skupin pacientů dle diagnózy [10]



Tab. 2 Množství (procento) anemických pacientů propuštěných z nemocnice ve vztahu k délce pobytu na JIP[20]

Délka pobytu na oddělení (dny)	Pacienti propuštění z nemocnice s Hb pod hranicí normy		Pacienti propuštění z nemocnice s Hb<100g/l	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
0–4	219	77.4	92	32.5
5–8	188	85.5	86	39.1
9–12	170	89.0	76	39.8
13–16	116	90.6	57	44.5
17–20	87	88.8	45	45.9
21–24	67	91.8	35	47.9
25–28	46	88.5	26	50.0
>28	37	86.0	23	53.5

Obr. 7 Zastoupení jednotlivých typů anemií u kriticky nemocných [20]

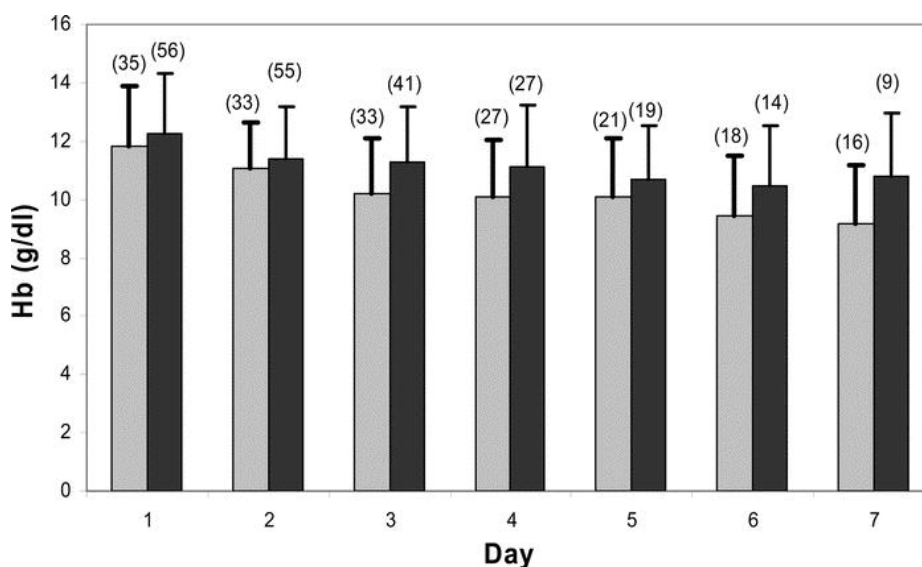


4 Hladiny hemoglobinu v průběhu hospitalizace na JIP

Nguyen a spol. provedli v roce 2003 studii, během které zjišťovali změny hemoglobinu u pacientů na jednotkách intenzivní péče během celého jejich pobytu na oddělení. Studie se zabývala jen pacienty bez zjevného nynějšího nebo nedávno prodělaného krvácení, hematologického onemocnění, chronického renálního selháním a akutního renálního selhání vyžadujícího hemodialýzu .

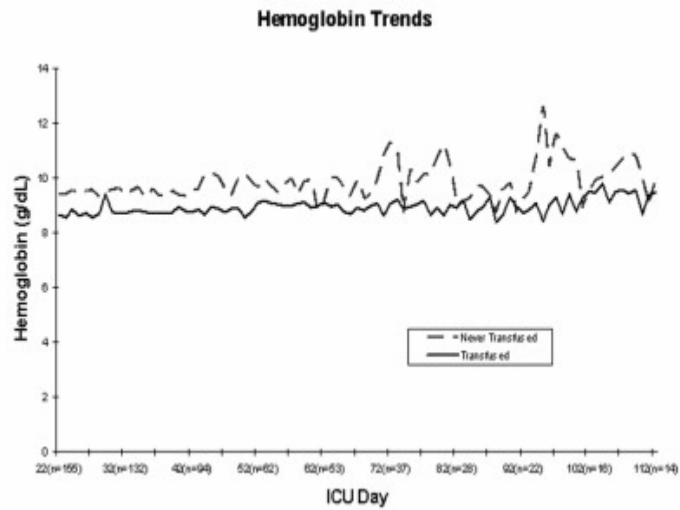
Hemoglobinemie u pacientů při přijetí se pohybovala okolo 12,3 +/- 2,1 g/dl u neseptických a 11,8 +/- 2,1 g/dl u septických. Průměrně klesala hodnota hemoglobinu v průběhu pobytu o 0,52 +/- 0,69 g/dl za den. U těch nemocných, kteří na oddělení pobýli déle než 3 dny, byl zpočátku tento pokles strmější (0,66 +/- 0,84 g/dl za den, po 3. dni 0.12 +/- 0.29 g/dl). Ještě strmější pokles byl v prvních třech dnech zaznamenán u nemocných se sepsí (0,82 +/- 0,81 g/ dl). Rapidnější snížení hladin hemoglobinu koreluje s větším množstvím krevních odběrů, invazivních vyšetření (např. arteriální katetrizace) a s razantnější infuzní terapií v prvních dnech po přijetí. Po třetím dni hodnota hemoglobinu závisela nepřímo úměrně na závažnosti onemocnění a zejména na přítomnosti či nepřítomnosti sepse. To lze vysvětlit větší potřebou invazivních zákroků, častějšími a objemnějšími krevními odběry u septických pacientů (lahvička na hemokulturu má objem 10ml a odběr je nutno opakovat 3krát), rovněž vyšší produkcí zánětlivých faktorů, které mají negativní vliv na erytropoezu a přežívání erytrocytů [5].

Obr. 8 Koncentrace hemoglobinu v průběhu prvních 7 dní u septických (šedé sloupce) a neseptických pacientů (černé sloupce). V závorkách nad sloupci je počet pacientů. [15]



Obr. 9 Časový průběh hladin hemoglobinu u pacientů dlouhodobě hospitalizovaných na JIP

Srovnání mezi pacienty s a bez transfuzní terapie. Přerušovaná čára značí pacienty, kteří nikdy nedostali krevní transfuzi, plná čára ty, kteří jí obdrželi. Osa x značí délku pobytu, od 22.dne, jednotlivé úseky znamenají pět dní hospitalizace, v závorkách je pak množství pacientů (155 pacientů 22.den-14 112.den) [13].



5 Současné přístupy k léčbě anemie kritických stavů

Současné možnosti léčby anemie kritických stavů zahrnují: terapii preparáty železa, krevní převody a podání erythropoezu stimulujících agens.

5.1 Krevní transfúze

Terapie anemie akutních stavů krevními převody je rychlým a účinným prostředkem pro zvýšení hematokritu a je obecně považována za metodu první volby. Z toho důvodu je množství kriticky nemocných pacientů léčených krevními převody velmi vysoké. Až 50-ti% všech pacientů na jednotkách intenzivní péče je podána alespoň jedna krevní transfuze v průběhu jejich pobytu na oddělení a až 85-ti% pacientů, kteří strávili na oddělení déle než jeden týden. Přitom z 29% bývá podání neopodstatněné. Mezi jednotlivými pracovišti jsou značné indikační rozdíly. Větší pravděpodobnost transfuze mají pacienti s delším pobytem, závažnějším onemocněním, komorbiditami a vyšším věkem [7].

Tab. 3 Srovnání několika multicentrických studií, provedených v nedávné době a posuzujících četnost transfuzí u kriticky nemocných pacientů [15]

Autoři studie	Rok provedení	Množství pacientů	Procento transfuzovaných pacientů	Komentář
Herbert a spol.	1999	5 298	25	Byly zaznamenány významné rozdíly mezi jednotlivými institucemi v transfuzní terapii
Vincent a spol.	1999	3 534	37	Transfuzovaní pacienti měli vyšší mortalitu oproti netransfuz.se stejným orgánovým postižením
Rao a spol.	1999	1 247	53	V 75% podaných transfuzí byla hladina Hb před aplikací nižší než 9 g/dl
Corwin a spol.	2000/2001	4 892	44	Podání transfuze bylo nezávislým prediktorem délky pobytu na JIP, doby hospitalizace a mortality
Walsh a spol.	2001	1 023	39,5	Nadpoloviční většina indikací k transfuzi nebyla asociována s klinicky zřejmým krvácením
French a spol.	2001	1 808	19,8	Nejčastější indikací k transfuzi bylo akutní krvácení a snížení fyziologických rezerv, jen 3% těchto indikací byly považovány za neoprávněné

Ačkoli je podání krevních transfúzí v současné době považováno za mnohem bezpečnější než dříve, i tak se stále objevují nepříznivé účinky a komplikace [6].

V ČR je výskyt posttransfuzních reakcí cca 0,4% provedených aplikací. Smrtebná komplikace připadá na jednu ze 150 000 provedených transfúzí. Většina z nich je způsobena chybou při provádění výkonu nebo chybnou indikací [11].

Dle studie provedené ve Spojeném království a Irsku je 52% komplikací způsobeno podáním inkompatibilní krve při záměně přípravku nebo pacienta, 30% časnými nebo opožděnými potransfuzními reakcemi, 8% tvoří s transfúzí asociované ALI, akutní postižení plic, které je třetí nejčastější příčinou úmrtí po podání krevní transfuze [6].

Z potransfuzních komplikací se častěji vyskytují:

Hemolytická reakce - vzniká nejčastěji převodem inkompatibilní krve, vzácněji nevhodným ohříváním konzervy. Projevuje se prudkou bolestí v bederní krajině, pocitem svírání na prsou, dušností, úzkostí, neklidem. Objevuje se hypotenze, později ikterus a příznaky z poškození CNS.

Bakteriální toxická reakce - patří mezi nejnebezpečnější, příčinou je bakteriální kontaminace přípravků. Projevuje se teplotou, zvracením a může vyústit do šokového stavu.

Pyretická reakce - je nejčastější komplikací a dostavuje se asi za 0,5 až 6 hodin po aplikaci. Příčinou je obsah pyrogenů v přípravku (zplodin metabolismu mikroorganismů). Za pyrogenní reakci se považuje každé potransfuzní stoupnutí teploty o více než 1°C.

Alergická reakce - je velmi vzácná. Nejlehčí stupeň se projevuje kopřivkou, angioneurotickým edémem či zvýšením teploty, těžší stupně mají charakter astmatického záchvatu až anafylaktického šoku.

Kardiovaskulární komplikace - při rychlých, ev. přetlakových transfuzích může dojít k přetížení srdce, zejména u kardiaků a nemocných s chronickými těžkými anemiemi. Vzácně může též dojít ke vzniku plicní embolie při převodu nefiltrované krve.

Hemosideróza, hemochromatóza - po mnohočetných opakovaných převodech, vzduchová embolie, tromboflebitida, potransfuzní purpura [11].

Přenos infekčních chorob - toto riziko je v současné době minimalizováno. Teoreticky je možnost nákazy zejména AIDS a virové hepatitidy, velmi vzácně infekcí

HTLV virem, West Nile virem nebo variantou Creutzfeldt-Jacobsovy choroby. Vyšší riziko přenosu infekce představují nedeleukotizované krve, které se nyní prakticky již nevyskytují [6].

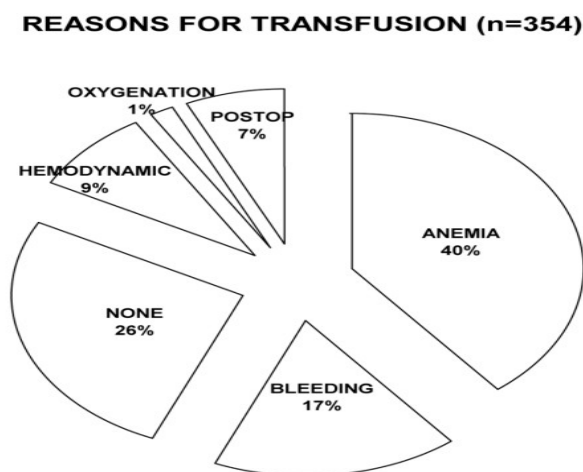
Podání krevních transfuzí má pravděpodobně vliv na vznik nozokomiálních nákaz. U pacientů s krevními převody může být riziko nemocniční nákazy až 6krát vyšší oproti pacientům netransfuzovaným. K nákeze může dojít pomnožení mikrobiálních agens v konzervě, infekcí skrze vstupy do krevního řečiště nebo být výsledkem transfuzí navozené imunosuprese.

Zvláštní problematiku představuje podání starších krevních konzerv. Během skladování dochází k úbytku 2,3-difosfoglycerátu a zásob ATP a následkem toho dochází k snížení deformability krvinky, poškození cytoskeletu, narušení oxidačních reakcí a ve výsledku podání takovéto krevní transfuze nevede k zlepšení tkáňové oxygenace, a tudíž postrádá významu. Naopak může vlivem zvýšeného obsahu TNF- α a IL-10 působit imunosupresivně [6] a některé studie dokonce udávají vyšší mortalitu u těch pacientů, kteří byli léčeni krví skladovanou déle než 15 dní, oproti těm, léčeným krví uchovávanou kratší dobu [15].

Běžně je krev podávána na základě nízké hodnoty hemoglobinu a hematokritu, málokdy se však přihlíží k její skutečné fyziologické potřebě [7].

Obr. 10 Indikace k transfuzní terapii

40% nízká hladina Hb, 17% krvácení, 26% neodůvodněných indikací, 9% ke zlepšení hemodynamických parametrů, 1% zlepšení oxygenace tkání, 7% pooperačně [13]



Řada pacientů je schopna nižší hemoglobinemii dobře tolerovat, a tedy nemusí být vystavena rizikům podání alogenní krve [7]. Krev bývá obvykle podávána za účelem zlepšení tkáňové hypoxie a předejití ischemickému poškození orgánů, avšak zvýšení dodávky kyslíku ke tkáním ne vždy znamená zvýšení jeho utilizace. U zdravých jedinců bylo prokázáno, že pokles hemoglobinu až na 5 g/ dl nemá negativní vliv na oxygenaci tkání, ale v některých případech může vyvolat arytmií. Zdraví jedinci jsou schopni udržet dostatečnou oxygenaci tkání zvýšením srdečního výdeje a zvýšením extrakce kyslíku tkáněmi. U kriticky nemocných je schopnost adaptace na hypoxemii poněkud odlišná, závisí na tíži onemocnění a zejména pak na postižení kardiopulmonálního systému [15].

V roce 1999 byly uveřejněny výsledky rozsáhlé prospektivní multicentrické studie srovnávající prognózu pacientů, u kterých bylo podání transfuzí omezeno (restriktivní transfuzní strategie) a těch, kterým byly transfuze podávány standardním způsobem (liberální transfuzní strategie). Do studie byli zařazeni pacienti, jejichž hemoglobin byl nižší než 9 g/dl v prvních třech dnech hospitalizace na JIP. U restriktivní skupiny byla hodnota hemoglobinu udržována v rozmezí 7 až 9 g/dl, u liberální mezi 10 a 12 g/dl. Výsledky byly velmi překvapivé. 30-ti denní mortalita byla u obou skupin shodná, avšak mortalita v průběhu hospitalizace byla signifikantně nižší u restriktivní skupiny, taktéž vznik orgánového postižení. Výjimkou byli pacienti s akutním infarktem myokardu a nestabilní angínou pectoris, u nichž výsledky nebyly úplně přesvědčivé [8].

Tab. 4 Výsledky tzv. TRICC (the Transfusion Requirements in Critical Care) studie srovnávající restriktivní a liberální transfuzní strategii u kriticky nemocných [8]

	Restriktivní skupina (hladina Hb mezi 7 a 9 g/dl)	Liberální skupina (hladina Hb mezi 10 a 12 g/dl)	P
n	418	420	
30-denní mortalita	18,7%	23,3%	0,11
Mortalita v průběhu pobytu na JIP	13,4%	16,2%	0,29
Mortalita v průběhu hospitalizace	22,2%	28,1%	0,05
Průměrný hemoglobin g/dl	8,5+/- 0,7	10,7+/- 0,7	<0,01
Průměrné množství podaných transfuzí	2,6+/- 4,1	5,6+/- 5,3	<0,01

Na základě této studie byla stanovena nová guidelines pro podávání transfuzí u kriticky nemocných a pacientů v průběhu operace a následně po ní. Absolutní indikací k terapii je hemoglobinémie pod 7 g/dl, podání krve při hladině vyšší než 10 g/dl je neoprávněné. U pacientů s hodnotou hemoglobinu v rozmezí 7 až 10 g /dl je vhodné se rozhodnout na základě jejich klinického stavu [7]. Rozhodnutí o podání by mělo být konfrontováno se současnou diagnózou, komorbiditami (zejména kardiopulmonálními), věkem pacienta, příčinou a klinickými projevy anemie [15]. Kriteria pro podání transfuzí nebyla zatím jasně stanovena u pacientů s kardiopulmonálním onemocněním [7].

Na některých pracovištích vlivem těchto doporučení se všeobecně začaly podávat transfuze až při hemoglobinemii nižší než 7 g/dl, což může znamenat nedostatečnou terapii pro některé nemocné, kteří hůře tolerují hypoxemii, a tak zhoršovat jejich prognózu. Tedy i přes tato nová guidelines je vhodné k pacientům přistupovat čistě individuálně, zvážit mezi rizikem a přínosem a léčit více na základě fyziologických potřeb než se striktně řídit hladinami hemoglobinu.

V budoucnu snad další studie přinesou nové poznatky, ohledně indikací transfuzní terapie, o tom, jak rozpoznat tkáňovou hypoxii a kdy ještě pacient toleruje nízkou hladinu hemoglobinu. Možným ukazatelem by mohl být obsah kyslíku ve venózní krvi, žaludeční tonometrie či sérová hladina laktátu [15].

5.2 Preparáty železa

U kriticky nemocných pacientů výrazně stoupá denní potřeba železa, a to až na 200mg za den. V průběhu akutních kritických stavů však není možné zásoby železa odhadnout, neboť ferritin, ukazatel zásob, je během akutního zánětu zvýšen. Určení množství železa v organizmu je zvláště problematické u pacientů s velkým množstvím krevních převodů, neboť po rozpadu erytrocytů z jedné krevní transfúze se uvolní zhruba 200mg železa. Navzdory tomu je pro úplnou a optimální léčbu anemie podání preparátů železa vhodné, neboť podporují erythropoezu.

Preparáty železa lze podat cestou orální nebo parenterální. Orální je vyhrazena spíše ambulantním než těžce nemocným pacientům na JIP [6]. V perorálních přípravcích je obsaženo dvojmocné železo vázané buď na sulfát, fumarát, chlorát, glukonát nebo sukcinát. V účinnosti nebo snášenlivosti léku není z tohoto hlediska rozdílu, proto se farmaceutický průmysl vrátil k nejstarší, ale technicky nejjednodušší formě, ferosulfátu.

Dvojmocné železo nepotřebuje pro resorpci kyselinu solnou v žaludeční šťávě. Následující tabulka dává přehled v ČR dostupných preparátů železa, a to jak perorálnímu, tak i parenterálnímu podání. K nejvíce užívaným léčivům u nás patří AKTIFERRIN® a SORBIFER DURULES® [17].

Tab. 5 U nás dostupné preparáty železa [17]

Název léku	Výrobce	Složení	Obsah Fe	Poznámka
FERRONAT RETARD® tbl.	Zentiva	Síran železnatý	105 mg/tbl.	
FERRONAT® sus.	Ivax	Fumarát železnatý	988 mg/100 ml	
SORBIFER DURULES® tbl.	Egis	Síran železnatý	100 mg/tbl.	60 mg acidum ascorbicum
TARDYFERON® tbl.	Robapharm	Síran železnatý	80 mg/tbl.	30mg acidum ascorbicum
AKTIFERRIN® cps.	Merckle	Síran železnatý	34,5 mg/tbl.	
FERRUM LEK® i.m. inj.	LEK	Hydroxid železitý	50 mg/ ml	
FERRLECIT® i.v. inj.	Sanofi Synthelabo	Glukonát železitosodný	12,5 mg/ml	

Orální formy mají řadu nežádoucích účinků především dráždění trávicího traktu (zácpa, průjmy, tlak v žaludku, železitá chuť v ústech), interference s absorbcí dalších orálně podaných léčiv (např. chinolony, tyroidní hormony, fenytoin nebo tetracykliny) a snižují jejich účinek a komplikují enterální výživu. Množství vstřebaného železa nelze přesně odhadnout.

Z těchto důvodů je klíčbě na jednotkách intenzivní péče vhodnější užívat parenterální formy. Ve Spojených státech jsou registrovány tyto tři preparáty: železodextran (elementární železo 50mg/ml), železoglukonát (12,5mg/ml) a železosacharóza (20mg/ml). Ačkoli nejvíce zkušeností je s železodextranem, jeho podání může být asociováno s anafylaktickou reakcí u 0,1-0,6% pacientů. Podání testovací dávky předcházející terapeutické minimalizuje toto riziko. Nicméně přibližně 26% pacientů po parenterálním podání železodextranu pociťuje alespoň mírné nežádoucí účinky. Častěji se vyskytují u pacientů s kolagenózami a postižením pojivových tkání, vysoké dávky mohou vézt k exacerbaci vaskulitidy nebo revmatoidní artritidy. Železoglukonát a železosacharóza nevyvolávají anafylaktickou reakci, ale jsou asociovány a nauzeou, bolestmi v epigastriu, zvracením, zácpou, průjmy, anorexií

a zčernáním stolice, v pozdější době se mohou objevit depozita v tkáních, jež vedou k myalgiím, artralgiím, flebitidám a lymfadenopatii. Železodextran tyto účinky nemá, a proto může být podáván ve vyšších dávkách (až 1000mg v jedné dávce) narozdíl od železoglukonátu či železosacharózy (obojí do 100mg dávek). Ty navíc mají schopnost rychleji uvolnit elementární železo.

Nevýhodou parenterálního podání je, že může přispět ke vzniku infekce. Bakterie železo ke svému růstu potřebují a snížení jeho hladin, a tím dostupnosti pro infekční agens může být fyziologickým obranným mechanismem. In vitro byl tento jev prokázán, ale korelace mezi léčbou železem a vznikem infekce v klinické praxi zůstává zatím neobjasněna. Předávkování železem může být rizikové pro vznik infekce i z jiných důvodů než potenciace růstu patogenů. Vysoká hladina železa v krvi poškozuje fagocytzu a má negativní dopad na buněčnou imunitu a na antibakteriální vliv cytokinů [6].

5.3 Erytropoezu stimulační látky

Jak bylo řečeno výše, během akutních, zejména zánětlivých stavů, dochází ke změně produkce erytropoetinu i navzdory nízkým hladinám hemoglobinu. Proto je na snadě terapie exogenním erytropoetinem, neboť jeho podání je spojeno s menším množstvím nežádoucích účinků nežli při používání krevních transfuzí.

Endogenní erytropoetin je jednoduchý polypeptidový řetězec skládající se ze 165 aminokyselin, jež jsou hojně glykosilovány (minimálně ze 30%) a obsahují velké množství sialové kyseliny, hexózy a N-acetylglukosaminu. Exogenní erytropoetin je v USA registrován ve dvou formách: jako Epoetin alfa a Darbepoetin alfa. Tyto se liší svou chemickou strukturou, farmakokinetickými vlastnostmi a afinitou k receptorům. Epoetin alfa je svou strukturou a sledem aminokyselin identický s endogenním erytropoetinem, je vyráběn rekombinantními DNA technologiemi. Darbepoetin alfa se od endogenního hormonu liší v pěti aminokyselinách a má vyšší molekulovou hmotnost zapříčiněnou zvýšeným obsahem karbohydrátů, což vede k prodloužení jeho vylučování z organismu a nižší afinitě k receptorům [6].

Byla provedena celá řada studií, zabývajících se podáním erytropoetinu anemickým pacientům. Většina z nich prokázala, že u nemocných po aplikaci erytropoetinu lze detekovat navýšení množství retikulocytů. Výsledky jedné studie srovnávající počet retikulocytů u erytropoetinem léčených a neléčených udávají, že při anemii a stejném

procentuálním zastoupení retikulocytů v krevním obraze u obou skupin při příjmu, dojde po třech týdnech k vzestupu těchto elementů u léčených na 4,0± 0,9% a neléčených na 1,9± 0,5%. Rozdíl těchto hodnot je signifikantně významný. Počet retikulocytů začíná stoupat od šestého dne po započetí léčby a svého maxima dosahuje v den třináctý. Dále byl prokázán terapií indukovaný vzestup hladin transferinových receptorů v séru, signifikantně významný pokles v počtu podaných transfuzí, vyšší vzestup a cílová hodnota hemoglobinu a hematokritu (ačkoli bylo použito méně krevních převodů oproti pacientům neléčeným erytropoetinem). Zdá se pravděpodobně, že podáním exogenního erytropoetinu lze zvrátit cytokiny navozenou změněnou produkci erytropoetinu a změněnou reakci erytroidních buněk na erytropoetin.

Závažné nežádoucí účinky krevních transfuzí se vyskytují velmi ojediněle. V roce 2005 byly publikovány výsledky velmi zajímavé studie. Dle které by bylo nutno léčit 5246 pacientů erytropoetinem s celkovými náklady zhruba pět milionů dolarů, abychom se vyhnuli jedné potransfuzní komplikaci. Vyhnutí se jedné těžké či fatální komplikaci by stálo dokonce 25 milionů dolarů. Samotný efekt léčby na celkovou prognózu, mortalitu a morbiditu pacientů bohužel zůstává nejasný. V žádné, ani jediné doposud provedené studii nebyl pozitivní účinek na celkovou prognózu prokázán. Proto by bylo vhodné určit cílovou skupinu pacientů, která může z léčby maximálně profitovat, poněvadž neselektivní terapie všech anemických pacientů je finančně neúnosná. Vyloučit rozhodně můžeme skupinu nemocných s velmi krátkou dobou pobytu na JIP, neboť účinek erytropoetinu se objevuje až s určitou latencí a léčba by tudíž byla neefektivní a zbytečná.

Dále zůstává otázkou, jaká jsou optimální dávkovací schémata, v jakém množství a jakou cestou aplikovat, intravenózně nebo subkutánně? Z provedených studií se lze domnívat, že dostačující je podání 40 000 U rHuEPO subkutánně jedenkrát týdně. Dosud není ani známo, zda existují nějaké nežádoucí účinky, zatím nebyly prokázány [14].

5.4 Kyslíkové nosiče

S cílem vyhnout se krevním transfuzím, nevýhodám a rizikům s nimi spojeným byly v nedávné době vyvinuty krevní substituenty, roztoky hemoglobinu. Nepředstavují pouhé náhražky krve, ale mají řadu dalších účinků jako vliv na hemodynamiku vyvolaný jejich onkotickým tlakem, působením na adrenergní receptory, uvolňováním endotelinu a odbouráváním NO. Zlepšují extrakci kyslíku tkáněmi, neboť díky své

velikosti snadno prostupují do kapilár a mají oproti hemoglobinu v erythrocytech disociační křivku kyslíku více posunutou doprava. Byl prokázán příznivý vliv na mikrocirkulaci a schopnost korigovat metabolické odchylky (např. laktátovou acidózu).

Použití hemoglobinu v jeho původní formě by přinášelo řadu nevýhod (příliš silná afinita ke kyslíku a disociace na jednotlivé podjednotky), proto byla vyvinuta tato farmaka v modifikované formě. Nyní existují 4 skupiny těchto léčiv: di- nebo tetramer hemoglobinu s kovalentně navázaným pyridoxalfosfátem nebo difumarátem, polymerizovaný předešlý preparát, hemoglobin konjugovaný s makromolekulami (dextran, škrob) nebo inkorporovaný do liposomů (tzv. hemosomy). Soluty mohou být získávány z různých zdrojů- z lidských a bovinních erythrocytů či rekombinantními metodami.

Hemoglobinové preparáty jako žádná jiná léčiva nejsou bez nežádoucích účinků. Po podání byla pozorována zvýšená náchylnost k infekci. Předpokládá se, že je způsobena vysokým přísunem železa uvolněného z hemoglobinu, a to ochromuje baktericiditu plazmy a inaktivuje neutrofilů. Z tohoto důvodu nebude nejspíš vhodné soluty podávat pacientům se sepsí nebo rizikem jejího vzniku. Některé práce dále zaznamenaly imunomodulaci či imunosupresi, poškození vznikajícími kyslíkovými radikály, silnou vazokonstrikci v plicním i systémovém řečišti, aktivaci destiček a interferenci s krevními testy.

V současné době je na hemoglobinové roztoky nahlíženo jako na vhodný doplněk krevních transfuzí, nikoli jako na jejich potenciální náhradu a v budoucnu se předpokládá jejich široké využití. Očekává se uplatnění v těchto indikacích: traumata, hemorhagický šok, vysoké peroperační krevní ztráty, cévní mozkové příhody, infarkt myokardu a srdeční zástava, transplantace orgánů a u onkologických pacientů. Nejasné zůstává užití u septických pacientů.

Slibovaný efekt na transport kyslíku a na mikrocirkulaci musí být ještě potvrzen dalšími studii, jejichž výsledek je s napětím očekáván. Vývoj krevních substituentů akceleroval teprve v nedávné době, nyní jsou prozkoumány účinky pouze první generace těchto léčiv. Oblastí, která zasluhuje více pozornosti, je úprava molekulární struktury tak , aby se snížila afinita k NO, neboť právě to je důvodem mnoha nežádoucích účinků (zejm. vazokonstrikce) [16].

6 Výskyt anemie u kriticky nemocných na JIMP II. interní kliniky FNKV

Na přelomu roku 2005 a 2006 byla na oddělení JIMP II. interní kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady provedena Doc. Mudr. Pavlem Těšínským a spol. studie hodnotící množství krve odebírané pacientům v průběhu jejich pobytu na oddělení a vliv těchto odběrů na nutnost transfúzní terapie. Studie vychází z předpokladu, že nadbytečná a neindikovaná vyšetření spolu s nadměrnými krevními ztrátami při odběrech mohou přispět ke vzniku iatrogenní anemie u hospitalizovaných pacientů.

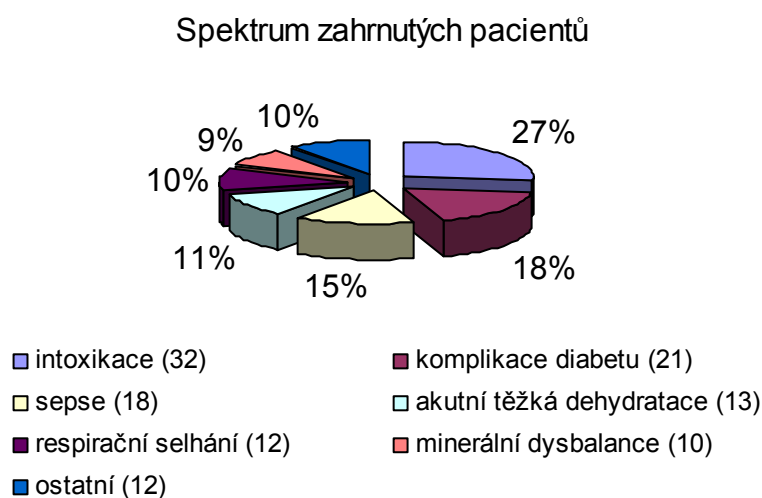
Do studie bylo zahrnuto 118 kriticky nemocných pacientů (61 mužů, 57 žen) průměrného věku 56,7 roku hospitalizovaných v období od 1. listopadu 2005 do 28. února 2006 na JIMP FNKV. Pacienti s akutním krvácením jakékoli etiologie byli ze studie vyřazeni. Denně bylo zaznamenáváno množství odebírané krve a na konci pobytu se tato množství sečetla. Byla sledována hladina hemoglobinu při přijetí a před propuštěním.

Tab. 6 Množství krve nutné pro jednotlivá vyšetření

Druh vyšetření	objem použité zkumavky ml)
Krevní obraz*	2.7
Vyšetření koagulace *	5.0
Určení krevní skupiny	9.0
Biochemické vyšetření*	7.5
Speciální elektroty- Mg, Ca	3.0
Electrolyty - tzv. bedside analýza	1.0
Laktát *	2.7
Amoniak	5.0
Ztráty krve před odběrem z arteriál.katetru	5.0
Hemokultura	10.0
Alkohol, basální toxikologické vyšetření	7.5
Celkové množství odebrané při přijetí *	23.9

Spektrum pacientů zahrnutých do studie uvádí následující graf.

Obr. 11 Spektrum pacientů zahrnutých do studie



Pacienti strávili na oddělení průměrně 5,6 dní (1-39 dní). Při přijetí se jim odebíralo v průměru 36,4 ml krve. V následujících dnech to bylo průměrně 14,6 ml(za 24 hodin) a celkové množství odebrané krve u průměrného pacienta činilo 81,7 ml. Nejvíce krve bylo odebráno nemocnému, který strávil na oddělení 39 dní, a to celkem 590 ml. Průměrná hodnota hemoglobinemie při přijetí byla 115,3 g/l a před propuštěním 112,6 g/l (rozdíl obou hodnot nedosahuje statistické významnosti).

Tab. 7 Vztah hlavní diagnózy a množství odebírané krve

Diagnóza	Množství denně odebírané krve (ml)	Množství odebrané krve během celého pobytu na JIP
Intoxikace	22,1	33,1
Akutní komplikace diabetu	14,1	89,6
Sepse	23,3	352,4
Akutní komplikace diabetu	11,2	181,6
Elektrolytová dysbalance, dehydratace	12,3	128,9
Respirační selhání	13	150,8
Selhání jater	18,6	206,4

Tab. 8 Množství krve odebrané a nutné

	Množství debrané krve (ml)	Množství krve nezbytné pro odběr (ml)
Odběry při přijetí	36,4	23,6
Odběry v ostatní dny	14,6	11,2

Ve sledované skupině pacientů nevedly denně prováděné krevní odběry k anemii. Největší krevní ztráty způsobené odběry byly zaznamenány u septických pacientů, jimž bylo nutné opakovaně nabírat velké množství krve na hemokulturu. Autoři ze své studie vyvozují, že nemocní s delší dobou pobytu na JIMP vyžadují intenzivnější monitoraci jejich stavu, a jsou proto ve větším riziku krevních ztrát v důsledku odběrů. U nich je zejména vhodné dbát na to, aby vyšetření nebyla prováděna zbytečně a byla indikována odůvodněně. Správné postupy při krevních odběrech mohou významně snížit množství krevních ztrát. Navzdory nevýznamnému poklesu hemoglobinu u sledovaných pacientů v průběhu pobytu, autoři doporučují racionální postupy v indikacích krevních odběrů pro laboratorní vyšetření, omezení zbytečných vyšetření, zdvojených indikací a odběru více krve než je potřeba pro dané vyšetření [19].

Závěr

Anemie kritických stavů představuje zvláštní nozologickou jednotku a je velmi častým jevem na jednotkách intenzivní péče, vyskytuje se u velkého množství pacientů a zhoršuje jejich prognózu. Je definována jako anemie vzniklá u těžce akutně nemocných pacientů, kterou nelze vysvětlit konkrétní jednou příčinou a je charakterizována zejména inadekvátní odpovědí endogenního erythropoetinu k hypoxii a k nízkým hodnotám hemoglobinu. K jejímu vzniku vede celá řada faktorů. Mezi nejčastější patří : ztráty krve způsobené odběry pro laboratorní vyšetření, krvácivé stavy a již zmiňovaná inadekvátní produkce červené krevní řady.

Patofyziologie rozvoje anemie a změny v erythropoeze během kritických stavů nejsou zatím dopodrobna objasněny. Není znám přesný mechanismus působení zánětlivých cytokinů na erythropoetin a erythropoezu.

Ve starších studiích byl kladen velký důraz na krevní odběry jako na hlavní faktor rozvoje anemie na JIP. Dle některých z nich je průměrnému pacientovi během pobytu na JIP denně odebíráno asi 41ml krve pro laboratorní vyšetření. Většinu pacientů má být v konečném důsledku během celého pobytu odebráno až tři čtvrtě litru krve, což by mělo jistě významný podíl na vzniku chudokrevnosti. Jiné, novější studie toto vyvracejí. Dle nich je množství denně odebírané krve výrazně nižší a nemá signifikantní vliv na rozvoj anemie. I studie provedená na JIMP II. Interní kliniky FNKV udává podobné výsledky.

V současné době se totiž používají menší odběrové zkumavky a zavedením autoanalyzátorů se snížilo i množství krve potřebné pro jednotlivá vyšetření. I přesto je vhodné indikovat laboratorní vyšetření racionálně, vyhnout se nadbytečným a zdvojeným indikacím a při samotném odběru nabírat jen takové množství krve, které je pro dané vyšetření nezbytné. Vhodným opatřením je využití dětských odběrových zkumavek nebo nízkoobjemových tub pro dospělé, návrat krve, která se před samotným odběrem z arteriálního katetru odpouští, či používání uzavřených systémů. Návrat odpouštěné arteriální krve je spojen s rizikem infekce a vzduchové embolie, uzavřené systémy takovéto riziko nepředstavují.

Anemie má obecně negativní vliv na kvalitu života, kognitivní funkce, může působit symptomy jako závratě, palpitace i plicní edém, srdeční selhání nebo deprese. Snížená

transportní kapacita krve pro kyslík má za následek nedostatečnou oxygenaci tkání až ischemii částí orgánů, což může být způsobeno i zvýšenou spotřebou kyslíku tkáněmi během onemocnění. Anemie vede ke zvýšení srdeční frekvence a srdečního výdeje, může tak vézt u predisponovaných pacientů k ischemii myokardu a zvyšuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Hodnota hematokritu je důležitým všeobecným prognostickým ukazatelem morbidity, mortality a délky pobytu na JIP. Vhodná a včasná terapie jsou tedy na snadě.

Díky těmto i jiným klinickým důsledkům zasluhuje anemie kritických stavů velkou pozornost. I přesto, že byla provedena celá řada nejrůznějších studií, doposud není optimální terapie ani prevence podrobně známa.

Současnými možnostmi léčby jsou: krevní transfuze, podání železa a erytropoetinu. Železo se podává obvykle parenterálně. Anemičtí pacienti mají denní potřebu železa okolo 200mg. Sporné je podávání železa u pacientů s bakteriální infekcí či sepsí, neboť podporuje růst a množení těchto mikroorganismů.

Krevní transfuze jsou rychlým a účinným prostředkem pro zvýšení hematokritu. Současná guidelines doporučují podání transfuzí v absolutní indikaci při hemoglobinemii 7 g/dl a nižší a v relativní indikaci při hladinách hemoglobinu mezi 7 a 9 g/dl. V tomto rozmezí je vhodné se řídit klinickým stavem pacienta, přidruženými chorobami (zejména kardiorespiračními) a hlavně individuální fyziologickou potřebou zvýšit oxygenaci tkání. Správné rozhodnutí není jednoduché. Očekává se, že další studie dále upřesní transfuzní strategii a najdou nějaký objektivní ukazatel tkáňové hypoxie, který bude lepší indikátorem podání transfuze než dnes užívaná hladina hemoglobinu tzv. hematocrit trigger.

Krevní převody v terapii anemie kritických stavů jsou léčbou první volby, a z tohoto důvodu bývají často nadužívány. Bohužel však nejsou bez rizika. Může dojít ke vzniku alergické reakce, přenosu infekce nebo imunosupresy a požadovaný účinek se nemusí dostavit, neboť krev mohla být skladována delší dobu a došlo k poškození erytrocytů. Podávání transfuzí má vliv na zvýšení mortality, zvyšuje počet nozokomiálních nákaz a má negativní vliv na délku pobytu na JIP.

Další možností volby při terapii anemie je erytropoetin. Erytropoetin stimuluje tvorbu a vyplavování retikulocytů, zvyšuje hematokrit, a umožňuje tak snížit množství transfuzí až o 50%. Na trhu existují dvě farmaka stimulující erythropoézu: epoetin alfa,

identický s lidským erytropoetinem a darbapoetin alfa. Erytropoetin je užíván ve snaze vyhnout se závažným nežádoucím účinkům a komplikacím krevních transfuzí, ty se však vyskytují velmi ojediněle. V roce 2005 byly publikovány výsledky velmi zajímavé studie. Dle které by bylo nutno léčit 5246 pacientů erytropoetinem s celkovými náklady zhruba pět milionů dolarů, abychom se vyhnuli jedné potransfuzní komplikaci. Vyhnutí se jedné těžké či fatální komplikaci by stálo dokonce 25 milionů dolarů. Samotný efekt léčby na celkovou prognózu, mortalitu a morbiditu pacientů bohužel zůstává nejasný. Nad používáním erytropoetinu při léčbě anemie kritických stavů visí tedy otázka. Je to léčba finančně nesmírně nákladná a terapie všech anemických pacientů je neúnosná. Bylo by tedy vhodné určit úzkou cílovou skupinu pacientů, pro které by tato terapie měla největší efekt. Z provedených studií se lze domnívat, že optimální dávkování je 40 000 U rHuEPO subkutánně jedenkrát týdně. Dosud není ani známo, zda existují nějaké nežádoucí účinky, zatím nebyly prokázány

Novinkou, která je ještě v úrovni výzkumů je využití kyslík vázících agens, tzv. krevních substituentů. Mohly by nahradit či spíše doplnit podávání transfuzí a koloidů v průběhu akutních stavů.

Souhrn

Anemie je častým jevem na jednotkách intenzivní péče, vyskytuje se u velkého množství pacientů a zhoršuje jejich prognózu. Objevuje se již v prvních dnech hospitalizace.

Anemie u těžce nemocných pacientů je stav způsobený mnoha faktory, mezi nejčastější patří : ztráty krve způsobené odběry pro laboratorní vyšetření, krvácivé stavy a inadequate produkce červené krevní řady. Průměrnému pacientovi je během pobytu na JIP denně odebráno asi 41ml krve pro laboratorní vyšetření. Většině pacientů je v konečném důsledku během celého pobytu dle některých zdrojů odebráno až tři čtvrtě litru krve, což má jistě významný podíl na vzniku chudokrevnosti. U 30% pacientů na jednotkách intenzivní péče se objevuje akutní krvácení, nejčastěji z gastrointestinálního traktu, během chirurgických výkonů a z drénů. V průběhu závažné nemoci produkuje lidský organizmus řadu zánětlivých cytokinů, které jsou zodpovědné za sníženou produkci erythropoetinu a sníženou citlivost jeho receptorů, snižování hladin železa a jeho vazebné kapacity, mají také výrazný vliv na útlum krvetvorby.

Anemie má obecně negativní vliv na kvalitu života, kognitivní funkce, může působit symptomy jako závratě, palpitace i plicní edém, srdeční selhání nebo deprese. Snížená transportní kapacita krve pro kyslík má za následek nedostatečnou oxygenaci tkání až ischemii částí orgánů, což může být způsobeno i zvýšenou spotřebou kyslíku tkáněmi během onemocnění. Anemie vede ke zvýšení srdeční frekvence a srdečního výdeje, může tak vést u predisponovaných pacientů k ischemii myokardu a zvyšuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Hodnota hematokritu je důležitým všeobecným prognostickým ukazatelem morbidity, mortality a délky pobytu na JIP. Vhodná a včasná terapie jsou tedy na místě.

Současnými možnostmi léčby jsou: krevní transfuze, podání železa a erythropoetinu. Železo se podává obvykle parenterálně. Anemičtí pacienti mají denní potřebu železa okolo 200mg. Sporné je podávání železa u pacientů s bakteriální infekcí či sepsí, neboť podporuje růst a množení těchto mikroorganismů.

Krevní transfuze jsou rychlým a účinným prostředkem pro zvýšení hematokritu. Podávají se pacientům s hladinou hemoglobinu pod 10g/dl. Krevní převody však nejsou bez rizika. Může dojít ke vzniku alergické reakce, přenosu infekce nebo imunosuprese a požadovaný účinek se nemusí dostavit, neboť krev mohla být skladována delší dobu a

došlo k poškození erytrocytů. V současné době nejsou stanovena přesná kritéria pro podávání transfuzí. Jejich užívání je zbytečně vysoké, 85% pacientů, kteří stráví na JIP déle než týden dostane alespoň jednu transfuzi. Průměrný pacient jich během celého pobytu obdrží devět až deset, z toho dvě třetiny nejsou indikovány z důvodu akutního krvácení. Podávání transfuzí má vliv na zvýšení mortality, zvyšuje počet nozokomiálních nákaz a má negativní vliv na délku pobytu na JIP.

Další možností volby při terapii anemie je erytropoetin. Erytropoetin stimuluje tvorbu a vyplavování retikulocytů, zvyšuje hematokrit, a umožňuje tak snížit množství transfuzí až o 50%. Účinek je patrný již během osmi dní. Na trhu existují dvě farmaka stimulující erytropoézu: epoetin alfa, identický s lidským erytropoetinem a darbapoetin alfa. Doposud nebyla stanovena žádná pravidla pro užívání, není známo optimální dávkování ani možné nežádoucí účinky. Novinkou, která je ještě v úrovni výzkumů je využití kyslík vázících agens, tzv. krevních substituentů. Mohly by nahradit podávání transfuzí a koloidů v průběhu akutních stavů.

Ve studii provedené na oddělení JIMP 2. interní kliniky FNKV nebylo prokázáno, že by krevní odběry pro laboratorní vyšetření měly významný podíl na rozvoji anemie u kriticky nemocných. Autoři ze své studie vyvozují, že nemocní s delší dobou pobytu na JIMP vyžadují intenzivnější monitoraci jejich stavu, a jsou proto ve větším riziku krevních ztrát v důsledku odběrů. U nich je zejména vhodné dbát na to, aby vyšetření nebyla prováděna zbytečně a byla indikována odůvodněně. Správné postupy při krevních odběrech mohou významně snížit množství krevních ztrát. Navzdory nevýznamnému poklesu hemoglobinu u sledovaných pacientů v průběhu pobytu, autoři doporučují racionální postupy v indikacích krevních odběrů pro laboratorní vyšetření, omezení zbytečných vyšetření, zdvojených indikací a odběru více krve než je potřeba pro dané vyšetření.

Summary

Anemia is a common phenomenon in the ICU, the prevalence in the intensive care unit is very high. Anemia contributes to increased patients morbidity and mortality. It occurs early in the course of critical illness.

Anemia of critical illness is a multifactorial condition caused by phlebotomy for diagnostic testing, ongoing blood loss, and inadequate production of red blood cells. Every day an average patient loses a total of 41 ml of blood for laboratory testing. Some trials documented, that during an average ICU stay, a critical ill patient can lose as much as 750 ml of blood. It doubtless influences occurrence of anemia. Active bleeding occurs in 30% of critically ill patients, it results most frequent from gastrointestinal bleeding, surgical procedures or bleeding from drains.

During serious illness leucocytes produce many inflammatory cytokines, which are responsible for erythropoietin inadequate response, diminished sensitivity of EPO receptors, low serum iron levels and total iron binding capacity and direct decreasing of red blood cells production.

In general, anemia has a negative effect on quality of live and cognitive function. It can occur symptoms such as dizziness, palpitations, pulmonary edema, heart failure, and depression. Decreased oxygen delivery causes insufficient tissue oxygenation eventually ischemia of organs. It can result from increased tissue oxygen consumption during illness too. Generally, patients increase their heart frequency and cardiac output in response to anemia. Certain populations, who may not generate the cardiac output required for adequate tissue oxygenation manifest higher rate of myocardial ischemia and cardiac morbidity and mortality. Serum hemoglobin levels are very important general outcome factor for morbidity, mortality and ICU length of stay. Early and sufficient therapy is very necessary.

Current approaches in managing anemia include: red blood cell transfusions, iron and erythropoietin therapy. The iron application is usually parenteral. The demand for iron is clearly increased in anemic patients, they generally require approximately 200mg per day. Iron therapy can be associated with infection risks, especially septic patients and these with bacterial infection are endangered. Iron administration supports bacterial growth.

Blood transfusions are quick and effective means to hematocrit elevation and are administered to patients with hemoglobin lower than 10 g/dl. The application is not without risk. It can occur adverse effects as allergic reaction, transmission of infection or immunosuppression. Even we must not achieve oxygenation improvement because of the prolonged storage of blood and impairing of erythrocytes. Currently there are no exact guidelines for the transfusion therapy. The number of transfusion is unnecessary too high. 85% of the patients, who stay more than one week in the ICU obtain at least one red blood cell unit. An average patient obtains nine or ten units during the whole ICU stay. Two thirds transfusions are ordered from any other reason than from acute bleeding. Transfusion therapy is connected with increased mortality, risks of nosocomial infection a prolonged ICU stay.

Erythropoietin is another potential therapeutic modality. Erythropoietin stimulates reticulocytes production, elevates reticulocyte counts in circulation. Hematocrit increases and transfusion requirements decrease about 50%. After eight days we can observe the effect. Two erythropoiesis stimulating agents are available: epoetin alfa, identical to that of endogenous erythropoietin and darbapoetin alfa. Dosing regimens and treatment guidelines must be established and adopted to ensure optimal treatment. Adverse effects have not occurred yet. Blood substitutes or oxygen carrying agents are new possibility for anemia treatment. They are still under investigation. We expected that they could replace transfusion and colloids administration during critical ill.

In the study performed in ICU, Department of medicine 2, Charles University Hospital Kralovske Vinohrady in Prague, doesn't prove, that blood sampling for laboratory testing significantly contribute to develop ICU acquired anemia. The authors implicated that patients with prolonged ICU stay requiring frequent monitoring are at risk of consecutive blood losses. Adequate ordering practice and appropriate sample size should be focused on. It is suggested that despite of non-significant decrease of hemoglobin level in the group of patients tested, a rationale practice of indicating blood withdrawals for laboratory tests should be implicated for limiting unnecessary tests, doubled ordering practices, and collection of more blood than needed.

Použitá literatura

1. FINK, Mitchell P. Pathophysiology of intensive care unit-acquired anemia. *Critical Care*. 2004, no. 8 (Suppl. 2), s. S9-S10.
2. RAGHAVAN, Murugan, MARIK, Paul E. Anemia, Allogenic Blood Transfusion, and Immunomodulation in the Critically Ill*. *Chest* [online]. 2005, vol. 127, no. 1 [cit. 2006-05-04], s. 295-307. Dostupný z WWW: <<http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/127/1/295>>. ISSN 0012-3692.
3. MOHR, Alicia M. Adrenergic Modulation of Erythropoiesis following trauma. *UMDNJ Research* [online]. 2004, vol. 5, no. 2 Fall [cit. 2006-03-18]. Dostupný z WWW: <http://www.umdnj.edu/research/publications/fall04/07_adrenergic_modulation.htm>.
4. SHARTE, Marion, FINK Mitchell P. Red blood cell physiology in critical illness. *Critical Care Medicine*. 2003, vol. 31, no. 12 (Suppl.), S651-7.
5. BA, Vinh Nguyen, et al. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*. 2003, vol. 31, no. 2, s. 406-410.
6. RUDIS, Marie I., et al. Managing anemia in the critically ill patient. *Pharmacotherapy*. 2004, vol. 24, no.2, s. 229-245.
7. NAPOLITANO, Lena M. Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. *Critical Care*. 2004, no. 8 (Suppl. 2), S1-S8.
8. HEBERT, P. C., et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *New England Journal of Medicine*. 1999, vol. 340, no. 6, s. 409-417.
9. CORWIN H. L., PARSONNET K. C., GETTINGER A. RBC transfusion in the ICU : is there a reason? *Chest* [online]. 1995, vol.108 [cit. 2006-05-04], s. 767-771. Dostupný z WWW: <<http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/108/3/767>>. 0012-3692.
10. ARSEN, N., von, et al. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Critical Care Medicine*. 1999, vol. 27, s. 2630-2639.
11. ZEMAN, Miroslav, et al. *Chirurgická propedeutika*. 2. přeprac. a dopl. vyd. Praha : Grada, 2000. 524 s. ISBN 80-7169-705-2.
12. O' HARE D., CHILVERS, R. J.. Arterial blood sampling practices in intensive care units in England and Wales. *Anaesthesia*. 2001, vol. 56, no. 6, s. 568-571.
13. CHANT, Clarence, WILSON, Gail, FRIEDRICH, Jan. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Critical Care*. 2006, vol. 10, no. 5, s. R140.
14. STUBBS, James R. Alternatives to blood product transfusion in the critical ill. *Critical Care Medicine*. 2006, vol. 34, no. 5 (Suppl.), s. S160-S169.
15. VINCENT, Jean- Louis, PIAGNERELLI, Michael. Transfusion in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2006, vol. 34, no. 5 (Suppl.), s. S96-S101.

16. CRETEUR, Jacques, SIBBALD, William, VINCENT, Jean-Louis. Hemoglobin solutions- Not just red blood cell substitutes. *Critical Care Medicine*. 2000, vol. 28, s. 3025-3034.
17. MAREK, Josef, et al. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha : Grada, 2005. 773 s. ISBN 80-247-0839.
18. ANDĚL, Michal, et al. *Vnitřní lékařství*. Díl IIIb, Hematologie. Kozák, Tomáš, pořadatel. 1. vyd. Praha : Galén, 2001. 230 s. Scripta. Malá řada. ISBN 80-7262-085-1 (Galén : brož.). ISBN 80-246-0215-6 (Karolinum : brož.).
19. TESINSKY, Pavel, et al. Impact of blood sampling on iatrogenous anemia in ICU patients: Can we do with less? [poster]. *19th ESICM Annual Congress Barcelona. 24th-27th September, 2006*.
20. WALSH, T. S., et al. The prevalence and characteristics of anaemia at discharge home after intensive care. *Intensive Care Medicine*. 2006 Aug, vol. 32, no. 8, s.1206-13.
21. KRAFTE-JACOBS, Brian, et al. Erythropoietin response to critical illness. *Critical Care Medicine*, 1994, vol. 22, no. 5, s. 821-6.

Seznam obrázků

Obr. 1 Spektrum vyšetření prováděné na JIP v průběhu pobytu na oddělení	12
Obr. 2 Ztráty krve způsobené krevními odběry v průběhu pobytu na oddělení	13
Obr. 3 Množství krve odebírané po 21.dni pobytu na JIP	14
Obr. 4 Rozložení hladin hemoglobinu u pacientů přijatých na JIP	17
Obr. 5 Hladiny hemoglobinu u pacientů při propouštění z JIP	18
Obr. 6 Medián hladin Hb při přijetí u jednotlivých skupin pacientů dle diagnózy	18
Obr. 7 Zastoupení jednotlivých typů anemií u kriticky nemocných	19
Obr. 8 Koncentrace hemoglobinu v průběhu prvních 7 dní u septických (šedé sloupce) a neseptických pacientů (černé sloupce)	20
Obr. 9 Časový průběh hladin hemoglobinu u pacientů dlouhodobě hospitalizovaných na JIP	21
Obr. 10 Indikace k transfuzní terapii	24
Obr. 11 Spektrum pacientů zahrnutých do studie	32

Seznam tabulek

Tab. 1 Přehled vypočtených krevních ztrát během pobytu na oddělení a celkové množství krve odebrané pro laboratorní vyšetření	14
Tab. 2 Množství (procento) anemických pacientů propuštěných z nemocnice ve vztahu k délce pobytu na JIP	19
Tab. 3 Srovnání několika multicentrických studií, provedených v nedávné době a posuzujících četnost transfuzí u kriticky nemocných pacientů	22
Tab. 4 Výsledky tzv. TRICC (the Transfusion Requirements in Critical Care) studie srovnávající restriktivní a liberální transfuzní strategii u kriticky nemocných	25
Tab. 5 U nás dostupné preparáty železa	27
Tab. 6 Množství krve nutné pro jednotlivá vyšetření	31
Tab. 7 Vztah hlavní diagnózy a množství odebírané krve	32
Tab. 8 Množství krve odebrané a nutné	32