

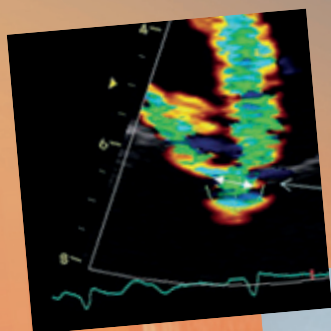
Paul G. Barash, Bruce F. Cullen, Robert K. Stoelting a kol.

Klinická anesteziologie

Překlad 6. vydání

Clinical Anesthesia

Paul G. Barash
Bruce F. Cullen
Robert K. Stoelting
Michael K. Cahalan
M. Christine Stock



SIXTH EDITION



Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins

HANDBOOK OF Clinical Anesthesia

SIXTH EDITION

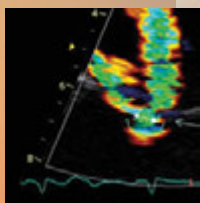
Paul G. Barash

Bruce F. Cullen

Robert K. Stoelting

Michael K. Cahalan

M. Christine Stock



Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins
Health

Paul G. Barash, Bruce F. Cullen, Robert K. Stoelting a kol.

Klinická anesteziologie

Překlad 6. vydání

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována ani šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Paul G. Barash, Bruce F. Cullen, Robert K. Stoelting, Michael K. Cahalan, M. Christine Stock

KLINICKÁ ANESTEZIOLOGIE

Překlad 6. vydání

This is a translation of Barash, P. G., Cullen, B. F., Stoelting, R. K., Cahalan, M. K., Stock, M. Ch.: *HAND-BOOK OF CLINICAL ANESTHESIA*, 6th edition, ISBN 978-0-7817-8948-6, original English published by Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health. Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, USA.

Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer did not participate in the translation of this title.

Přeloženo z anglického originálu Barash, P. G., Cullen, B. F., Stoelting, R. K., Cahalan, M. K., Stock, M. Ch.: *HANDBOOK OF CLINICAL ANESTHESIA*, 6th edition, ISBN 978-0-7817-8948-6, vydaného nakladatelstvím Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health. Vydáno se souhlasem Lippincott Williams & Wilkins, USA.

Nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer se nepodílelo na překladu.

Editoři překladu:

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM; MUDr. Petr Štourač, Ph.D.

Kolektiv překladatelů:

MUDr. Peter Bakalík; MUDr. Barbora Bělíková; prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA;
MUDr. Renata Černá Pařízková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM;
doc. MUDr. Ivan Čundrle, CSc.; MUDr. Pavel Dostál, Ph.D., MBA; doc. MUDr. Jarmila Drábková, CSc.;
MUDr. Ivan Herold, CSc.; MUDr. Michal Horáček, DEAA; MUDr. Tereza Hradilová (roz. Sobolová);
MUDr. Pavel Hudec, Ph.D.; doc. MUDr. Ivan Chytra, CSc.; MUDr. Irena Janoušková (roz. Rusnoková);
doc. MUDr. Eduard Kasal, CSc.; MUDr. Jiří Klimeš; MUDr. Jozef Klučka; MUDr. Ivo Křikava, Ph.D.;
MUDr. Ivan Novák; MUDr. Richard Pradl, Ph.D.; doc. MUDr. Miroslav Solař, Ph.D.; MUDr. Andrea Stoszková;
MUDr. Roman Škulec, Ph.D.; MUDr. Lenka Šrahulková (roz. Baláková);
doc. MUDr. Vladimír Šrámek, Ph.D., EDIC; MUDr. Roman Štoudek; MUDr. Petr Štourač, Ph.D.;
MUDr. Zdeněk Turek, Ph.D.; MUDr. Jan Vítek; MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA;
MUDr. Katarína Zadražilová

© 2009 Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins

Czech edition © Grada Publishing, a.s., 2015

Cover Photo © fotobanka allphoto, 2015

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 5779. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Luděk Neužil

Sazba a zlom Antonín Plicka

Počet stran 816

1. vydání, Praha 2015

Vytiskla Tiskárna FINIDR s.r.o., Český Těšín

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Správné indikace, nežádoucí reakce a dávkovací schémata léků uvedená v této knize se mohla změnit, proto čtenáře nabádáme ke kontrole příbalových informací daného léku. Autoři, editoři, vydavatelé ani distributoři nejsou zodpovědní za chyby nebo opomenutí ani za důsledky použití informace uvedené v této knize a nepřebírají žádnou záruku, vyjádřenou ani implicitní, za obsah publikace. Autoři, editoři, vydavatelé ani distributoři nepřebírají odpovědnost za poranění a/nebo poškození pacientů nebo majetku vzniklé v důsledku praktického uplatnění publikace.

ISBN 978-80-247-4053-9

ELEKTRONICKÁ PUBLIKACE:

ISBN 978-80-247-9690-1 (pro formát PDF)

Předmluvy	IX
Seznam spoluautorů	XI

ČÁST 1 ■ ÚVOD DO ANESTEZIOLOGIE

1	Z dějin anestezie	1
2	Rámec uplatnění v praxi	6
3	Bezpečnost a ochrana zdraví při práci	12
4	Rizika anestezie, zlepšování kvality a právní odpovědnost	21

ČÁST 2 ■ VĚDECKÉ ZÁKLADY ANESTEZIOLOGIE

5	Patofyziologické mechanismy vědomí a anestezie	27
6	Genomická základna perioperační medicíny	32
7	Základy farmakologie pro anesteziology	42
8	Bezpečnost práce při používání elektrických přístrojů a požární ochrana	51
9	Výzkum a statistika	62

ČÁST 3 ■ ANATOMIE A FYZIOLOGIE

10	Kardiovaskulární anatomie a fyziologie	66
11	Dýchání	79
12	Imunitní funkce a alergické reakce	92
13	Zánět, hojení ran a infekce	100
14	Tekutiny, elektrolyty a acidobazická rovnováha	108

15	Vegetativní (autonomní) nervový systém	127
16	Hemostáza a transfuzní medicína	143

ČÁST 4 ■ ANESTETIKA

17	Inhalační anestetika	157
18	Intravenózní anestetika	176
19	Opioidy	189
20	Svalová relaxancia	204
21	Lokální anestetika	216
22	Lékové interakce	226

ČÁST 5 ■ HODNOCENÍ

23	Předoperační hodnocení a příprava pacienta	232
24	Maligní hypertermie a jiné vrozené poruchy	251
25	Vzácná a přidružená onemocnění	259
26	Anestezie – pracovní stanice – anesteziologické systémy a přístroje	272

ČÁST 6 ■ MANAGEMENT

27	Standardní monitorovací techniky	284
28	Echokardiografie	297
29	Zajištění dýchacích cest	307
30	Polohování pacienta a poškození způsobená polohou	317
31	Monitorovaná anesteziologická péče	323
32	Ambulantní anestezie	334
33	„Office-Based“ anestezie	344
34	Anestezie na detašovaném pracovišti	353

35	Anestezie u pacientů vyššího věku	364
36	Anestezie u pacientů s traumatem a popálených	373
37	Epidurální a subarachnoidální anestezie	389
38	Periferní nervové blokády	408

ČÁST 7 ■ CHIRURGICKÉ PODOBORY

39	Anestezie v neurochirurgii	422
40	Anestezie v hrudní chirurgii	441
41	Anestezie v kardiochirurgii	452
42	Anestezie v cévní chirurgii	470
43	Porodní anestezie	482
44	Anestezie u novorozence	497
45	Anestezie u dětí	509
46	Poruchy gastrointestinálního traktu	518
47	Anestezie u obézních pacientů	523
48	Anatomie, funkce a fyziologie jater	533
49	Funkce endokrinního systému	542
50	Anestezie při otorinolaryngologické operaci	554
51	Anestezie v oční chirurgii	562
52	Vylučovací systém a anestezie v urologii	570
53	Anestezie v ortopedii	585
54	Anestezie u transplantací	598

ČÁST 8 ■ OPERAČNÍ OBDOBÍ A KONZULTAČNÍ SLUŽBY

55	Zotavení z anestezie	606
56	Intenzivní medicína	617

57	Léčba akutní bolesti	633
58	Léčba chronické bolesti	651
59	Kardiopulmonální resuscitace	664
60	Krizová připravenost	665

■ PŘÍLOHY

A	Vzorce	675
B	Atlas elektrokardiografie	679
C	Resuscitační protokoly American Heart Association	707
D	Standardy, doporučené postupy a doporučení pro praxi American Society of Anesthesiologists	709
E	Zajištění dýchacích cest, algoritmus „difficult airway“	722
F	Maligní hypertermie – protokol	724
G	Seznam léků	726
H	Rostlinné přípravky	782
	Rejstřík	789

Předmluva

Vítejte při čtení 6. vydání *Handbook of Clinical Anesthesia*, které je oproti předchozímu vydání rozšířeno o dvě kapitoly – *Záněť, hojení ran a infekce* a *Echokardiografie*.

Rádi bychom poděkovali všem, kteří se na vydání *Handbook of Clinical Anaesthesia* podíleli. I když je kniha výsledkem práce zejména hlavních editorů, jednotlivé kapitoly vznikaly úpravou textů originálních autorů – expertů dané oblasti. Poděkování patří rovněž Christopheru Cambic, MD, za korekturu textu, dále také našim asistentkám – Gail Norup, Ruby Wilson, Deanna Walker a Victoria Ramos – za jejich pomoc. A jako vždy, speciální poděkování patří našim kolegům ve vydavatelství Lippincott Williams and Wilkins: Brian Brown (Executive Editor), Lisa McAlister (Publisher), Nicoe Dernoski (Senior Managing Editor), Bridgett Dougherty (Project Manager), Chris Miller (Senior Project Manager) a Donna Kessler (Project Manager) za jejich cenné připomínky během psaní knihy a v průběhu celého editorského procesu.

Paul G. Barash, MD

Bruce F. Cullen, MD

Robert K. Stoelting, MD

Michale K. Cahalan, MD

M. Christine Stock, MD

Předmluva editorů překladu

Vážení čtenáři,

po dvouleté práci dostáváte do ruky překlad 6. vydání knihy *Handbook of Clinical Anesthesia* – knihy, která je v anglicky mluvících zemích považována za součást „zlatého fondu“ základní odborné literatury oboru anesteziologie. Přestože je nyní v originálním jazyce k dispozici již 7. vydání, překlad jejího staršího vydání si uchovává svou aktuálnost a přináší všem zájemcům pohled na obor ve struktuře, která umožňuje postupně stavět znalosti na pevných základech – zejména anatomie, fyziologie a farmakologie – základech, bez kterých budeme většinou jen dobří „anestetisté“, nikoliv ale dobří „anesteziologové“. V logickém sledu pak kapitoly postupují až k jednotlivým speciálním oblastem, ve kterých jsou anesteziologové v denní praxi odborně angažováni a které představují současné subspecializace oboru. Pojetí knihy je ale cenné ještě z jednoho důvodu – ukazuje anesteziologii jako obor, ve kterém jsou klíčovým faktorem úspěchu nejen dobře zvládnuté manuální dovednosti, ale ve stejné míře i hloubka a šíře našeho medicínského vzdělání. V neposlední řadě představuje kniha anesteziologii jako fascinující obor, který umožňuje komukoliv z nás profesní seberealizaci, jejíž hranice je dána jen námi samotnými a naším zájmem o obor, nikým a ničím jiným.

Pevně věříme, že se kniha stane vaším základním zdrojem pro přípravu na atestaci a i po jejím úspěšném složení se k ní budete vracet vždy, když budete hledat cokoli ze „základních kamenů“ našeho oboru.

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM

MUDr. Petr Štourač, Ph.D.

19. 12. 2014 Hradec Králové, Brno

ROBERT K. STOELTING, MD
EDITOR EMERITUS, *CLINICAL ANESTHESIA*



VÁŽENÝ ANESTEZIOLOG
OBĚTAVÝ UČITEL
ZKUŠENÝ AUTOR A EDITOR

Autoři by rádi poděkovali a ocenili úsilí přispěvatelů do 6. vydání knihy *Clinical Anesthesia*.

J. Jeffrey Andrews, MD
 Shamsuddin Akhtar, MBBS
 Michael L. Ault, MD, FCCP, FCCM
 Douglas R. Bacon, MD
 Paul G. Barash, MD
 Honorio T. Benzon, MD
 Christopher M. Bernards, MD
 Arnold J. Berry, MD, MPH
 David R. Bevan, MB
 Barbara W. Broom, MD
 Ferne R. Braveman, MD, CM
 Russell C. Brockwell, MD
 Sorin J. Brull, MD
 Michael K. Cahalan, MD
 C. Richard Chapman, PhD
 Amalia Cochran, MD
 Barbara A. Coda, MD
 Edmond Cohen, MD
 Joseph P. Cravero, MD
 Marie Csete, MD, PhD
 Bruce F. Cullen, MD
 Steven Deem, MD
 Timothy R. Deer, MD
 Stephen F. Dierdorf, MD
 Karen B. Domino, MD, MPH
 Francois Donati, MD, PhD, FRCPC
 Michael B. Dorrough, MD
 John C. Drummond, MD, FRCPC
 Randal O. Dull, MD, PhD
 Thomas J. Ebert, MD, PhD
 Jan Ehrenwerth, MD
 John H. Eichhorn, MD
 James B. Eisenkraft, MD
 John E. Ellis, MD
 Matthew Eng, MD
 Alex S. Evers, MD
 Lynne R. Ferrari, MD
 Scott M. Fishman, MD
 Michael A. Fowler, MD, MBA

J. Sean Funston, MD
 Steven I. Gayer, MD, MBA
 Ronald George, MD, FRCP
 Kathryn Glas, MD, FASE, MBA
 Alexander W. Gotta, MD
 Loreta Grecu, MD
 Steven B. Greenberg, MD
 Dhanesh K. Gupta, MD
 Steven C. Hall, MD
 Tara M. Hata, MD
 Laurence M. Hausman, MD
 Thomas K. Henthorn, MD
 Simon C. Hillier, MB, ChB
 Harriet W. Hopf, MD
 Terese T. Horlocker, MD
 Robert W. Hurley, MD, PhD
 Adam K. Jacob, MD, MS
 Joel O. Johnson, MD, PhD
 Zeev N. Kain, MD, MBA
 John P. Kampine, MD, PhD
 Jonathan C. Katz, MD
 Jonathan D. Katz, MD
 Brian S. Kaufman, MD
 M. Sean Kincaid, MD
 Sandra L. Kopp, MD
 Arthur M. Lam, MD, FRCPC
 Thomas A. Lane, MD
 Noel W. Lawson, MD
 Wilton C. Levine, MD
 Jerrold H. Levy, MD, FAHA
 Adam D. Lichtman, MD
 J. Lance Lichtor, MD
 Yi Lin, MD, PhD
 Spencer S. Liu, MD
 David A. Lubarsky, MD, MBA
 Stephen M. Macres, PharmD, MD
 Srinivas Mantha, MD
 Joseph P. Mathew, MD, MHSc
 Michael S. Mazurek, MD

XII Seznam spoluautorů

Kathryn E. McGoldrick, MD
Sanford M. Miller, MD
Peter G. Moore, MD, BS, PhD, FANZCA
John R. Moyers, MD
Holly Muir, MD
Glenn S. Murphy, MD
Michael J. Murray, MD, PhD
Steve M. Neustein, MD
E. Andrew Ochroch, MD, MSCE
Babatunde O. Ogunnaike, MD
Charles W. Otto, MD, FCCM
Nathan Leon Pace, MD, Mstat
Paul S. Pagel, MD, PhD
Albert C. Perrino, Jr., MD
Charise Petrovitch, MD
Mihai V. Podgoreanu, MD, FASE
Wanda M. Popescu, MD
Karen L. Posner, PhD
Donald S. Prough, MD
Kevin T. Riutort, MD
J. David Roccoforte, MD
Michael F. Roizen, MD
G. Alec Rooke, MD, PhD
Stanley H. Rosenbaum, MD
Henry Rosenberg, MD, CPE
Meg A. Rosenblatt, MD
William R. Rosenblatt, MD
Richard W. Rosenquist, MD
Carl E. Rosow, MD, PhD
Nyamkhishig Sambuughin, PhD
Alan C. Santos, MD, MPH

Barbara M. Scavone, MD
Philip G. Schmid, MD
Jeffrey J. Schwartz, MD
Harry A. Seifert, MD
Aarti Sharma, MD
Andrew Shaw, BSc, MBBS, FRCA, FCCM
Nikolaos J. Skubas, MD, FASE
Hugh M. Smith, MD, PhD
Karen J. Souter, BBS, FRCA
Bruce D. Spiess, MD, FAHA
Mark Stafford-Smith, MD, CM, FRCP, FASE
M. Christine Stock, MD
Robert K. Stoelting, MD
Karen J. Souter, BBS, FRCA
David F. Stowe, MD, PhD
Wariya Sukhupragarn, MD, FRCAT
Stanthanam Suresh, MD
Christer H. Svensén, MD, PhD, DEAA, MBA
Stephen J. Thomas, MD
Miriam M. Treggiari, MD, PhD, MPH
Ban Tsui, BSc, MSc, MD, FRCPC
Jeffrey S. Vender, MD, FCCM, FCCP
J. Scott Walton, MD
Mark A. Warner, MD
Paul F. White, PhD, MD
Denise J. Wedel, MD
Charles W. Whitten, MD
Scott W. Wolf, MD
Cynthia A. Wong, MD
James R. Zaidan, MD, MBA

KAPITOLA 1 ■ Z DĚJIN ANESTEZIE

Ačkoli většina lidských civilizací vytvořila ve své historii již dávno postupy, zmírňující dyskomfort pacienta při invazivních výkonech a zraněních, je moderní a skutečně účinná anestezie poměrně novým objevem, který lze zpětně vysledovat pouhých 160 let. Na pomníku Williama T. G. Mortona, jednoho ze zakladatelů anestezie, je zvěčněno uznání jeho významu větou: „Před ním byl každý chirurgický výkon agoní.“ (JACOB, AK., KOPP, SL., BACON, DR., SMITH, HM. The history of anesthesia. In: BARASH, PG., CULEN, BF., STOELTING, RK., CAHALON, MK., STOCK, MC. (Eds.) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2009, p. 1–26).

I. ANESTEZIE PŘED ÉROU ÉTERU

Technická nevyspělost, odlišné prožívání bolesti v různých kulturách lidstva byly pravděpodobně hlavními historickými důvody, které po staletí umožňovaly provádění chirurgických výkonů bez odpovídající a účinné anestezie.

A. Dávná analgetika a soporofika (tab. 1.1).

B. K objevu, užívání a k zavedení moderní anestezie do klinické praxe se bezprostředně přiblížili Clarke, Long a Wells.

1. William E. Clarke, student medicíny, v lednu roku 1842 podal pravděpodobně vůbec první anestezii éterem v Rochesteru (stát New York) k extrakci zubu.
2. Crawford Williamson Long anestezoval éterem Jamese M. Venablea dne 30. března 1842 v Jeffersonu k chirurgickému odstranění nádoru na krku. Long ale o svém úspěchu referoval až v roce 1849, tj. v době, kdy byla éterová anestezie již všeobecně známá.
3. Horace Wells si uvědomil „analgetický účinek“ oxidu dusného při své účasti na přednášce, spojené s demonstrací, kterou uspořádal „výzkumník“ Gardner Quincy Colton. Po několika málo týdnech – v lednu 1845 – se Wells pokusil o vlastní samostatnou demonstraci v Bostonu na lékařské fakultě Harvard University, ale anestezie nebyla účinná a výsledek byl zhodnocen jako naprosté selhání metody.

C. Veřejná demonstrace anestezie éterem. Úspěšně ji uskutečnil William Thomas Morton Green. Demonstrace se konala v Bullfinch Amphitheater v Massachusetts General Hospital 16. října 1846. Na konci výkonu se operatér – věhlasný chirurg vyjádřil památným výrokem: „Pánové, to není žádný podvod!“

TABULKA 1.1

HISTORICKÁ ANALGETIKA A TZV. SOPOROFIKA

mandragora – houba, vyvolávající útlum hloubky soporu

alkohol

dietyléter – znám od 16. století a pravděpodobně již v 8. století n. l.

oxid dusný – byl připraven Josephem Priestleym roku 1774

D. Chloroform a porodnictví

1. James Young Simpson, úspěšný porodník z Edinburghu ve Skotsku, patřil k prvním, kdo užili éter ke zmírnění bolesti v porodnictví. Byl však působením éteru zklamán a dal poté přednost chloroformu.
2. Královna Viktorie se o své porodní anestezii chloroformem vyjádřila velmi příznivě, což významně přispělo k jeho všeobecnému přijetí pro analgezii v průběhu spontánního porodu.
3. John Snow se začal zabývat praktickou „klinickou“ anestezií záhy poté, kdy se informace o užití éteru v prosinci 1846 přenesly do Anglie. Vytvořil obličejovou masku již v moderní formě a zavedl do klinické anestezie inhalátor pro chloroform.

II. ZÁKLADY A ZÁSADY ANESTEZIE, VYBAVENÍ A STANDARDY

A. Zajištění dýchacích cest

1. Bezpečné zajištění dýchacích cest považují anesteziologové v současné době za základní pilíř bezpečnosti pacientů a za bezpodmínečné profesní dovednosti. Dospěli k němu však až po četných, závažných a stresujících apnoických komplikacích, které si postupně vynutily vývoj náležitých pomůcek a dalšího vybavení k zajištění bezpečné průchodnosti dýchacích cest.
2. Angličan Joseph Clover byl prvním, kdo doporučil poté všeobecně přijatý manévr – předsunutí dolní čelisti. Zabránil neprůchodnosti horních dýchacích cest zapadnutím kořene jazyka v celkové anestezii.

B. Tracheální intubace

1. Vývoj postupů, úkonů a technického vybavení pro intubaci patří k milníkům pokroku v dějinách anesteziologie.
2. Joseph O'Dwyer, americký chirurg, vytvořil celou sérii kovových laryngeálních rourek, které zaváděl naslepo mezi hlasivky dětem s kritickými obstrukčními komplikacemi dýchání při záškrtu.
3. Alfred Kirstein provedl v roce 1895 v Berlíně jako první přímou laryngoskopii.
4. Před zavedením svalových relaxancií – kuraremimetik ve 40. letech 20. století byla tracheální intubace vždy náročnou výzvou pro profesionální dovednosti anesteziologů. Její provedení značně usnadnilo obloukovitě zahnuté vytvarování lžice laryngoskopu, které zdokonalilo pohled na hlasivky a do laryngu.
5. Arthur Guedel v roce 1926 zahájil sérii experimentů, které poté úspěšně uvedly do praxe tracheální rourky s těsníci manžetami.
6. V roce 1963 byly tracheální rourky s jedním průsvitem doplněny endobronchiálními rourkami s dvěma průsvity.

C. Moderní cílené pomůcky pro zajištění dýchacích cest. Konvenční laryngoskopy nevyhovovaly pro pacienty s anatomickými odchylkami horních dýchacích cest. A. I. J. „Archie“ Brain v roce 1981 zkonstruoval a úspěšně zavedl do klinické praxe laryngeální masku.

D. Historické systémy pro podání inhalační anestezie. John Snow vytvořil inhalátor pro éter a Joseph Clover podal jako první chloroform ve známé a zvyšující se koncentraci z Cloverova vaku (Clover bag). Tlak na zajištění bezpečné anestezie pro pacienty si vynutil vývoj přístrojů, které byly schopny dodávat definovaný přívod plynů a par inhalačních anestetik, byly vybaveny absorbéry oxidu uhličitého, odpařovači a ventilátory.

E. George W. Crile a Harvey Cushing – američtí chirurgové – požadovali monitorovat v průběhu anestezie a operačního výkonu systémový krevní tlak. Cushing v roce 1902 začlenil do anesteziologického záznamu údaje o systémovém krevním tlaku, měřeném tonometrem s manžetou podle Riva-Rocciho.

1. K převratnému pokroku v anesteziologii vedlo obecně zavedené monitorování EKG, pulzní oxymetrie, analýzy krevních plynů, kapnografie a monitorace nervosvalové blokády. Snížily mortalitu i morbiditu.
 2. Kontinuální monitorace s každým dechem (breath-to-breath) a kapnografická křivka získaná infračervenou absorpcí s kvantitativním údajem o vydechaném oxidu uhličitém se staly indikátorem úspěšné tracheální intubace, protože byly schopny spolehlivě vyloučit náhodnou intubaci do jícnu.
- F. **Standardy bezpečnosti.** Implementace prvků a zásad bezpečnosti byla koordinována standardizačním výborem American National Standards Institute Committee Z 79 a byla v letech 1956–1983 sponzorována pro anesteziologii prostřednictvím American Society of Anesthesiologists. Od roku 1983 představitelé průmyslu, vlády a organizací, propojených se zdravotní péčí, vytvořili výbor – Committee Z 79 společnosti American Society for Testing and Materials. Organizace formuluje cíle, na které je nutno se zaměřit v tvorbě celostátních standardů závazných pro vybavení k bezpečnému podávání anestezie.

III. HISTORIE ANESTETIK A ADJUVANCIÍ

- A. **Inhalační anestetika.** Fluorované hydrokarbony zahájily pro anestezii převratné období: halotan – 1956, metoxyfluran 1960, enfluran a izofluran v průběhu 80. let, desfluran v roce 1992 a sevofluran roku 1994.
- B. **Nitrožilní anestetika.** Thiopental byl poprvé podán pacientovi v březnu 1934 na univerzitě ve Wisconsinu. Následoval ketamin v 60. letech 20. století, nato etomidát a posléze propofol.
- C. **Místní anestetika.** Aminoestery (prokain v roce 1905, tetrakain) se běžně užívaly k infiltrační anestezii i subarachnoidálně, ačkoli se vyznačovaly nízkou potencí a naopak značnou predispozicí k alergickým reakcím. V roce 1944 byl zaveden lidokain – místní anestetikum se strukturou aminoamidu. Rychle získal oblibu – byl potentní s rychlým nástupem účinku a doprovázel jej značně snížený výskyt alergických reakcí. Byl vhodný pro všechny druhy místní anestezie a typy blokády. I všechna následující lokální anestetika – mepivakain, bupivakain, ropivakain, levobupivakain – náleží do skupiny aminoamidů.
- D. **Opioidy** jsou v perioperačním období užívány rutinně k tlumení akutní bolesti i ke zvládnutí chronických a terminálních bolestivých stavů. Meperidin (petidin) byl v roce 1939 prvním synteticky vyrobeným opioidem. Fentanyl následoval v roce 1960 a řada pokračovala sufentanilem, alfentanilem a remifentanilem. Ketorolak se stal v roce 1990 prvním schváleným nesteroidním antiflogistikem s analgetickou potencí pro parenterální pooperační analgetizaci.
- E. **Svalová relaxancia** přistoupila k celkové anestezii teprve 100 let po zavedení moderní celkové anestezie. Prvním myorelaxanciem bylo přírodní kurare, úspěšně užívané domorodci v Jižní Americe k lovu a v kmenových válkách. Klinické využívání bezpodmínečně vyžadovalo zajištění pacienta tracheální intubací a umělou plicní ventilací. Griffith a jeho asistentka Enid Johnsonová dne 23. ledna 1942 anestezovali a zaintubovali mladého muže k apendektomii před podáním kurare. Relaxace břišních svalů byla uspokojivá a operace i anestezie proběhly bez komplikací. Zpráva obou protagonistů o souboru 25 pacientů s úspěšným průběhem měla převratný význam pro obohacení dalších anesteziologických postupů. Daniel Bovet, laureát Nobelovy ceny v roce 1949, připravil suxametonium. Bylo rychle a široce zavedeno do klinické anesteziologické praxe, aniž historici zaznamenali, že původně byl sukcinyldicholin syntetizován a zkoušen již na přelomu 19. a 20. století. Zjištění, že atrakurium

a cisatrakurium ztrácejí svou účinnost Hoffmannovou eliminací, umožnilo svalovou relaxaci i pacientům s nedostatečnou jaterní a renální clearancí organismu pro ostatní myorelaxancia. Zavedení sugammadexu k rychlé reverzi relaxačního účinku vekuronia a rokuronia znamenalo další progresivní krok k pohotově říditelné svalové relaxaci na začátku 21. století.

- F. Antiemetika.** Účinná prevence pooperační nevolnosti a zvracení (PONV – postoperative nausea and vomiting) se do perioperační medicíny zařadila poměrně nedávno. Jejím úkolem je snížit dyskomfort, omezit náklady a zkrátit pooperační hospitalizaci. Antiemeticky účinkují i kortikosteroidy v onkoterapii pacientů s nádory mozku a perifokálním edémem. V PONV hraje úlohu serotonin a jeho 5-HT₃ receptory; lze je ovlivnit ondansetronem – byl zaveden v roce 1991 – a dalšími deriváty této farmakoterapeutické skupiny.

IV. SPECIÁLNÍ KATEGORIE ANESTEZIE

- A. Regionální anestezie.** Termín „spinální anestezie“ byl vysloven neurologem Leonardem Corningem v roce 1885, ačkoli jej pravděpodobně použil pro epidurální aplikaci. Eduard Tuohy z Mayo Clinic zavedl v roce 1944 jehlu po něm nazvanou; usnadňuje zavedení epidurálního katétru a umožňuje tím kontinuální epidurální anestezii. Martinez Curbelo z Havany použil Tuohyho jehlu a ureterální katétr pro klinicky první epidurální anestezii. John F. Bonica přispěl oboru anesteziologie významnými vstupy svých četných zkušeností z vojenského, civilního i akademického prostředí na univerzitě ve Washingtonu; stal se zakladatelem prvního multidisciplinárního centra pro studium a léčbu bolesti a jako první publikoval text na téma algeziologie – *The Management of Pain*.
- B. Kardiovaskulární anestezie.** Úspěšný začátek prožila moderní kardiochirurgie v roce 1938 zásluhou Roberta Grosse, který provedl první podvaz ductus arteriosus Botalli u sedmileté dívky. První úspěšný mimotělní oběh se uskutečnil v květnu roku 1953 s pomocí Gibbonova přístroje pro mimotělní oběh. Zahájil převratnou epochu chirurgického léčení celé řady kardiálních diagnóz. J. Earl Weynards v roce 1967 publikoval jeden z prvních článků o anestezii pacientů, operovaných z koronárních indikací. V průběhu 60. let 20. století se postupně prosadila pooperační ventilace, vznikly jednotky chirurgické intenzivní péče. K dalšímu rozvoji kardioanestezie významně přispěla i transesofageální echokardiografie.
- C. Neuroanestezie.** Pokrok klinické anesteziologie zajistily i nové farmakologické přípravky – thiopental, kuraremimetika a halotan. Neuroanestezii dále odborně obohatily možnosti registrace mozkové elektroaktivity, měření průtoku krve mozkem a metody, určené ke sledování jeho metabolismu.
- D. Porodní analgezie a anestezie.** Názory společnosti na bolest, historicky neodmyslitelně spojenou s porodem, se začaly měnit v 60. letech 19. století – rodičky začaly aktivně požadovat analgezii a anestezii. V roce 1963 byl zaveden skórovací systém zhodnocení stavu novorozence bezprostředně po porodu podle návrhu dětské anestezioložky Virginie Apgarové. Prokázal rozdílný stav novorozenců matek, které rodily v anestezii. V minulém desetiletí se ozřejmilo, že pravděpodobnost úmrtí žen v souvislosti s celkovou anestezii při sectio caesarea je vyšší než při užití neuroaxiálních blokad. Ty se staly rovnocennou metodou volby anestezie v porodnictví. Bezpečná a účinná porodní analgezie postoupila do ohniska současných nároků na kvalitu prožití porodu a narození dítěte oběma rodiči.

V. ODBORNOST A KLINICKÁ ANESTEZIOLOGIE

- A. **Vznik a organizace oboru anesteziologie.** První odborná organizace lékařů-anesteziologů Long Island Society of Anesthetists byla založena devíti lékaři dne 6. října 1905 a členský poplatek činil ročně 1 US dolar. Jedním z nejvýznamnějších protagonistů nového oboru a zastánců jeho rovnocenného uznání byl Francis Hoffer McMechan. Stal se editorem světově prvního odborného anesteziologického časopisu *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* – historického předchůdce současného periodika *Anesthesia and Analgesia*. Ralph Waters a John Lundy i další se věnovali úsilí začlenit anestezii i anesteziologii do komplexu medicínských věd a odborných lékařských profesí.
- B. **Akademický profil anesteziologie.** V roce 1927 vyzval Erwin Schmidt, profesor chirurgie na lékařské fakultě Univerzity ve Wisconsinu, jejího tehdejšího děkana Charlese Bardeena, aby jmenoval dr. Ralpha Waterse do akademické funkce za obor anesteziologie.
- C. **Založení odborné společnosti.** Původní odborná společnost New York Society of Anesthetists změnila svůj název na American Society of Anesthetists v roce 1936. V roce 1938 setrvala odborná společnost American Society of Regional Anesthesia spolu s výborem American Board of Anesthesiology jako začleněná součást chirurgické společnosti – American Board of Surgery. V roce 1940 získala odborná společnost amerických anesteziologů definitivně nezávislost. Ralph Waters se stal prvním prezidentem v nově konstituované společnosti, nesoucí od roku 1945 název American Society of Anesthesiologists se světově známou zkratkou ASA.

KAPITOLA 2 ■ RÁMEC UPLATNĚNÍ V PRAXI

Praxe v oblasti lékařství, včetně její infrastruktury a funkčních prvků, se ve Spojených státech amerických rychle mění a vyvíjí (EICHHORN, JH. Practice and operating room management. Clinical Anesthesia. In: BARASH, PG., CULEN, BF., STOELTING, RK., CAHALON, MK., STOCK, MC. (Eds.) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2009, p. 27–56). Anesteziologové se na řízení řady součástí své praxe nad rámec přísně medicínských prvků tradičně podíleli jen minimálně.

I. PODMÍNKY PRO ANESTEZIOLOGICKOU PRAXI

A. Operační a informační zdroje

1. Společnost American Society of Anesthesiologists (ASA) svým členům poskytuje rozsáhlé zdrojové materiály pro oblast řízení praxe (tab. 2.1).
2. Tyto dokumenty podléhají pravidelné aktualizaci ze strany ASA prostřednictvím jejích komisí a Sněmu delegátů (orgán delegátů).

B. Internet

1. Moderní anesteziologická praxe musí využívat informačních zdrojů (časopisy, učebnice, elektronické online nástěnky), které nabízí internet.
2. Webové stránky ASA jsou dostupné na adrese asahq.org.

C. Proces atestace a klinická privilegia

1. Systém hodnocení odborného zdravotníka a udělení klinických pravomocí je veden předpokladem, že vhodné vzdělání, školení a zkušenosti, spolu s absencí nadměr-

TABULKA 2.1

MATERIÁLY PRO ANESTEZIOLOGICKOU PRAXI, KTERÉ POSKYTUJE AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS

organizace anesteziologického oddělení
směrnice pro vymezení klinických kompetencí v oblasti anesteziologie
směrnice pro minimálně přijatelný program požadavku na pokračující vzdělávání
směrnice pro etickou praxi v anesteziologii
etické směrnice pro anesteziologickou péči o pacienty s nařízením (žádostí) „do not resuscitate“ (neresuscitovat) nebo jinými pokyny, které omezují léčbu
směrnice pro péči o pacienty v oblasti anesteziologie
směrnice pro kvalifikace a výpovědi soudních znalců
směrnice pro delegování funkcí technického zajištění anestezie v případě nelékařského personálu
stanovení anesteziologického týmu
prohlášení o střetu zájmů
Statement on Economic Credentialing (není český ekvivalent – pozn. překl.)
prohlášení o právech členů na výkon praxe
prohlášení o rutinním předoperačním, laboratorním a diagnostickém screeningu

ného počtu komplikací u pacientů, zvyšují pravděpodobnost, že daný odborný zdravotník bude poskytovat vysoce kvalitní péči.

2. Modely pro hodnocení anesteziologů nabízí ASA.
 3. Datová banka National Practitioner Data Bank představuje centrální depozitář informací o lékařích, pokud jde o licence a atestace. Tuto datovou banku zřizuje vláda, přičemž nežádoucí příhody týkající se určitého lékaře (např. zneužívání látek, spory z důvodu profesního pochybení, odebrání nebo omezení licence k vykonávání lékařské praxe) je nutno vládě hlásit prostřednictvím příslušné státní rady pro registraci lékařů (state board of medical registration).
 4. Důležitým bodem při udělování klinických pravomocí, zejména u specializací orientovaných na výkony, jako je anesteziologie, je otázka, zda je přiměřené udělovat „paušální“ oprávnění (tj. právo vykonávat vše, co s danou specializací tradičně souvisí).
 5. Počáteční certifikace rady počínaje rokem 2000, kterou uděluje American Board of Anesthesiology, je časově omezená a podléhá pravidelnému zkoušení a opakované certifikaci. Tento požadavek podporuje průběžný proces pokračujícího lékařského vzdělávání.
- D. Účast odborného personálu a vztahy**
1. Činnosti lékařského personálu jsou čím dál důležitější pro dosahování příznivého statutu z hlediska akreditace komisí Joint Commission (JCI).
 2. Anesteziologové by měli být aktivními účastníky perioperačního procesu (tab. 2.2).
- E. Zavedení standardů pro praxi a porozumění „standardní péči“**
1. Americká anesteziologie zaujímá jednu z předních pozic v oblasti zavádění standardů pro praxi, jejichž účelem je maximalizovat kvalitu péče o pacienty a poskytovat vodítko anesteziologům při činění obtížných rozhodnutí včetně rozhodnutí o poměru rizika a přínosu a aspektech nákladů a přínosu u konkrétních praktických postupů (tab. 2.3).
 2. Standardní péče znamená jednání a dovednosti anesteziologa, které může pacient vždy očekávat.
 - a. Neplnění standardní péče je považováno za profesní pochybení.
 - b. Soudy se tradičně opírají o posudky odborných lékařů v tom, co je standardní péče, a zda byla v daném individuálním případě naplněna.
 3. Anesteziologové jsou velmi aktivní, pokud jde o publikování standardů péče (tab. 2.3).

TABULKA 2.2

PŘÍKLADY ÚČASTI ANESTEZIOLOGA NA MULTIDISCIPLINÁRNÍ SPOLUPRÁCI A PERIOPERAČNÍM PROCESU

atestace
peer-review
posuzování transfuzí
řízení provozu operačních sálů
lékařské vedení jednotek péče jednodenní chirurgie
lékařské vedení jednotek postanestetické péče
lékařské vedení jednotek intenzivní péče
lékařské vedení služeb na klinik pro léčbu bolesti

TABULKA 2.3

**MATERIÁLY, KTERÉ POSKYTUJE AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS
A KTERÉ SLOUŽÍ K ZAVÁDĚNÍ STANDARDŮ PRO PRAXI**

standards (minimální požadavky pro řádnou praxi)	základní standardy preanestetické péče standards pro základní perioperační monitoraci standards postanestetické péče
směrnice (doporučení pro vedení léčby pacientů)	směrnice pro zařízení provádějící ambulantní chirurgické zákroky směrnice pro intenzivní péči v anesteziologii směrnice pro podávání anestezie mimo operační sály směrnice pro regionální anestezii v porodnictví
praktické pokyny – guidelines	pokyny pro léčbu akutní bolesti v perioperačním období pokyny pro řešení komplikací v oblasti dýchacích cest pokyny pro katetrizaci plicní tepny pokyny pro potíže v oblasti dýchacích cest
praktické parametry	léčba bolesti transezofageální echokardiografie podání sedace jiným personálem než anesteziologem předoperační lačnění zamezení výskytu periferních neuropatií „fast track management“ u pacientů podstupujících aortokoronární bypass (CABG)

- a. Směrnice pro praxi vykazují některé stejné prvky jako standardy pro praxi, slouží ale spíše jako vodítka při tvorbě úsudku, ve velké míře s využitím algoritmů.
 - b. Směrnice pro praxi slouží jako zdroj potenciálních prostředků, které pomáhají eliminovat postupy, jež nejsou nezbytné, a omezovat náklady.
 - c. Směrnice nedefinují standard péče, i když dodržování nastíněných zásad by anesteziologovi mělo zajistit přiměřeně obhajitelnou pozici.
4. Standardy JCI se zaměřují na atestace a privilegia, na ověřování toho, aby byly anesteziologické služby jednotné kvality, na pokračující vzdělávání a na dokumentaci předoperačního a postoperačního hodnocení.
 5. Dalším typem regulačního (kontrolního) úřadu je organizace peer-review, mezi jejíž cíle patří otázky související s příjmem do nemocnice a s kvalitou péče.
- F. Strategie a postupy**
1. Důležitým organizačním aspektem anesteziologického oddělení je příručka pojednávající o strategiích a postupech.
 2. Tato příručka obsahuje konkrétní protokoly pro oblasti uváděné ve standardech JCI, mezi něž patří předanestetické vyšetření a hodnocení, bezpečnost pacienta během anestezie, záznam všech relevantních příhod během anestezie a uvolnění pacienta z jednotky postanesteziologické péče (PACU).
 3. Užitečný je protokol pro reakci na výskyt nežádoucí příhody (Anesthesia Patient Safety Foundation Newsletter, 2006:21:11, apsf.org).
- G. Setkávání a diskutování případů**
1. Je nutno pořádat pravidelně plánované schůzky oddělení.
 2. JCI vyžaduje, aby setkávání probíhalo nejméně jednou měsíčně, a aby se v rámci jeho náplně dokumentovalo a hlásilo řízení rizik a aktivity ke zlepšování kvality.

H. Anesteziologické vybavení a jeho údržba

V porovnání s výskytem lidské chyby bývá zjevné selhání vybavení příčinou kritických intraoperačních nehod jen vzácně. Nadace Anesthesia Patient Safety Foundation zastává názor, že by anesteziologická oddělení měla vypracovat proces pro ověřování toho, zda jsou všichni odborní anesteziologové vyškoleni v používání technologií nově zaváděných na operačním sále (OS).

I. Pojištění pro případ profesního pochybení

1. Byla-li v době výskytu incidentu, na jehož základě byl vznesen určitý nárok, v platnosti pojistná smlouva, zajistí tato smlouva krytí lékaře.
2. Vznesené nároky budou kryté pouze v případě, že byly podány v době platnosti pojištění (pokud se neprovádí obnova pojištění jednou ročně, je nutné tzv. „koncové krytí“).
3. V souladu s novým přístupem v oblasti řízení zdravotních rizik a pojištění se obhájí okamžité, úplné sdělení informací oběti nebo pozůstalým. Tím dochází k posunutí kultury obvinění a trestu ke spravedlivé kultuře s odškodněním.

J. Reakce na nežádoucí příhodu

1. Přes snížený výskyt katastrofických událostí při anestezii existuje i při té naprosto nejlepší praxi statistická pravděpodobnost, že anesteziolog bude nejméně jedenkrát za svoji profesní kariéru účastníkem významné nehody v oblasti anestezie.
2. V posunu k zavádění praxe okamžitého sdělování informací a okamžité omluvy se zrcadlí posun od „kultury obviňování“ s trestem ke „spravedlivé kultuře“ s odškodněním. Jakkoliv může strategie okamžitého sdělení úplných informací a omluvy znít chvályhodně, ze strany anesteziologa by bylo nezbytné se před uplatněním této strategie poradit s nositelem pojištění právní odpovědnosti, se svými spolupracujícími kolegy a s vedením zdravotnického zařízení.

II. HLAVNÍ POZNATKY O PRAXI

- A. „Pracovní trh“ anesteziologů je v současnosti ovlivňován počtem školených praktikantů, nevhodným geografickým rozmístěním anesteziologů a tržními silami, které odrážejí řízené organizace pro poskytování péče i skutečný a potenciální dopad na počet chirurgických zákroků. Již v roce 2001 byl pocítován nedostatek poskytovatelů anestezie.
- B. Mezi typy praxe patří akademická praxe, soukromá praxe na „volné noze“, soukromá praxe v pozici zaměstnance, praxe pro řídicí společnost a praxe v pozici zaměstnance nemocnice.
- C. Fakturované a inkasované částky lze odvodit z výpočtů podle jednotek a času, na základě jednorázového, předem stanoveného poplatku nezávisle na čase nebo na základě poplatků uváděných pro všechny lékaře, kteří se podílejí na chirurgickém zákroku.
 1. Fakturace za konkrétní postupy se stává irelevantní v systémech s prospektivními platbami „na hlavu“ za velký počet pacientů (fixní částka na jednoho přijatého člena za měsíc).
 2. Federální vláda vydala nové nařízení, které umožňuje jednotlivým státům, aby se „vyvázaly“ z požadavku na zajištění lékařského dozoru nad sestrou podávající anestezii, za účelem splnění fakturačních požadavků Medicare.
- D. Zohlednění protitrustové problematiky
 1. Zákon se zabývá výhradně zachováním konkurence v rámci definovaného trhu a právy spotřebitelů.
 2. Trh není ohrožen vyřazením jednoho lékaře z lékařského personálu nemocnice.
- E. Ve výhradních smlouvách o poskytování služeb se uvádí, že anesteziologové se zájmem o praxi musí být členy skupiny, která je držitelem dané výhradní smlouvy.

1. V některých případech může lékařský personál členství ve skupině ukončit bez řádného procesu.
 2. Economy credentialing (proti níž ASA vystupuje) je definována jako použití ekonomických kritérií, která nesouvisí s kvalitou péče nebo profesní způsobilostí, pro udělování a obnovování privilegií nemocnice.
- F. Dotace nemocnicím.** Moderní ekonomická realita může vyžadovat, aby skupiny anesteziologické praxe uznaly, že po uhrazení režijních nákladů nezajišťuje příjem za péči o pacienty dostatečnou odměnu, která by přilákala a udržela nezbytný počet a kvalitu členů personálu. Za účelem posílení příjmu v praxi je možné vyjednat přímou dotaci ze strany nemocnice v hotovosti k udržení přínosů při zvýšení platu členů personálu na úroveň, která bude na trhu konkurenceschopná.

III. NOVÉ ZPŮSOBY USPOŘÁDÁNÍ V PRAXI

- A.** Přestože dopad řízených plánů péče poněkud zeslábl, přetrvávají nadále různé iterace, které mají přetrvávající dopad na anesteziologickou praxi.
- B. Prospektivní platby.** V tomto uspořádání obdrží každá skupina poskytovatelů v řízené organizaci poskytující péči fixní částky na jednoho člena na měsíc a souhlasí s tím, že bude poskytovat péči, vyjma neobvyklých okolností („prosazené výhody“).
- C. Měníci se paradigma.** Začíná se objevovat trend, kdy soukromé smluvní organizace v případě specifických kódů CPT-4 svazují své platby za odborné služby s vládním tarifem Medicare.
- D. Platba za výkon** je koncept, který podporují komerční nositelé pojištění zajišťujícího odškodnění a centrum Center for Medicaid and Medicare Services s cílem snížit náklady na zdravotní péči omezením drahých komplikací lékařské péče.

IV. ZÁKON HIPAA

- A.** Implementace pravidla o ochraně osobních údajů podle zákona Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA; zákon o odpovědnosti za přenos údajů o zdravotním pojištění) přináší významné změny v tom, jak se má zacházet s lékařskými záznamy a s informacemi o pacientech. Podle zákona HIPAA nelze uvádět jména pacientů na „nástěnce na operačním sále“, existuje-li možnost, že by je mohl vidět někdo, kdo se přímo nepodílí na péči o dané pacienty.
- B.** Elektronické lékařské záznamy (EMR). Základní implementace EMR je u některých postupů problematická (např. výdaje, zřejmě úspory, přijatelný software), nicméně skutečné elektronické systémy pro řízení informací o anestezii se implementují dokonce ještě obtížněji.

V. EXPANZE DO OBLASTI PERIOPERAČNÍ MEDICÍNY, NEMOCNIČNÍ PÉČE A HYPERBARICKÉ MEDICÍNY

- A.** Je možné, že formalizované kliniky předoperačního screeningu, které provozují a personálně zajišťují anesteziologové, nahradí historickou praxi odesílání pacientů k praktickým lékařům nebo konziliářům k předoperačnímu vyšetření.
- B.** Je možné, že se anesteziologové stanou koordinátory pooperační péče, zejména v oblasti poskytování komplexní léčby bolesti.

VI. ŘÍZENÍ OPERAČNÍHO SÁLU

- A. Současný důraz na omezování růstu nákladů a na efektivnost vyžaduje, aby se anesteziologové aktivně podíleli na eliminování nežádoucích aspektů praxe OS (např. časy zahájení první operace).
 1. Anesteziologové jsou díky vzhledu, přehledu a jedinečné perspektivě nejlépe kvalifikováni k tomu, aby na OS zastávali vedoucí roli.
 2. Důležitou stránkou organizace OS je řízení pohybu a dostupnosti materiálů, nástrojů a pomůcek.
- B. **Plánování výkonů**
 1. Je potřeba, aby se anesteziologové podíleli na plánování výkonů, protože počet anesteziologů závisí na každodenním počtu případů, včetně oblastí diagnostiky typu „off-site“ (nespadajících do rámce působnosti pracoviště).
 2. V případě většiny OS se používá blokové plánování (předem přidělený, garantovaný čas OS s dohodnutým nejzazším termínem uvolnění), otevřené plánování (jako první se ošetří dříve příchozí) nebo jejich kombinace.
 3. Přechod na používání výpočetních systémů bude pravděpodobně prospěšný pro každý OS.
- C. **Předoperační kliniky.** Využití kliniky pro předoperační posouzení anestezie obvykle vede k efektivnějšímu využití OS a k odstranění problémů při nepředpokládaném zrušení případů (operací) a jejich zpoždění.
- D. Otázky týkající se anesteziologického personálu. Ve světle současného a budoucího nedostatku anesteziologů je řízení a udržování stabilního přísunu pracovní síly příslibem, že tento přístup bude v oblasti perioperační medicíny dlouho převažovat.
- E. **Otázky týkající se nákladů a kvality**
 1. Náklady na zdravotní péči představují přibližně 14 % hrubého domácího produktu USA, přičemž anestezie (přímo a nepřímo) zastupuje 3 až 5 % celkových nákladů na zdravotní péči.
 2. Výdaje za anestetika představují malou část celkových perioperačních nákladů, nicméně vysoký počet podávaných anestetik podstatně přispívá k úhrnným celkovým nákladům zařízení.
 - a. Omezení průtoku čerstvých plynů z 5 na 2 l/min, kdykoliv je to možné, by jen v USA umožnilo ročně ušetřit přibližně 100 mil. USD.
 - b. Dražší techniky a léky mohou snižovat nepřímé náklady (např. kontinuální podání propofolu je dražší, může ovšem zkracovat čas strávený na PACU a zmírňovat pooperační nevolnost a zvracení u pacienta).
 - c. Z hlediska dlouhých chirurgických zákroků mohou novější a dražší léky v porovnání se staršími, levnějšími a déle působícími alternativami nabízet jen omezené přínosy.
 - d. Odhaduje se, že v některých zařízeních představuje 10 léků spojených s nejvyššími výdaji více než 80 % nákladů na anestetika.

KAPITOLA 3 ■ BEZPEČNOST A OCHRANA ZDRAVÍ PŘI PRÁCI

Anesteziologové tráví dlouhé hodiny v prostředí – na operačním sále (OS) – které je plné potenciálních rizik, mezi něž patří výpary z chemických látek, ionizující záření a infekční látky, a prožívají také psychologický stres vyvolávaný charakterem výkonu povolání, které je spojené s vysokým rizikem (BERRY, AJ., KATZ, JD. Occupational health. In: BARASH, PG., CULEN, BF., STOELTING, RK., CAHALON, MK., STOCK, MC. (Eds.) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2009, p. 57–81).

I. RIZIKA PROSTŘEDÍ

A. Anestetické plyny

1. Zprávy o účincích chronické expozice anestetikům v prostředí zahrnují epidemiologické průzkumy, studie *in vitro*, buněčný výzkum a studie u laboratorních zvířat a u člověka. Mezi řešené otázky patří mortalita a výskyt neplodnosti a spontánního potratu, vrozené malformace, rakovina, choroby krevetvorby, onemocnění jater, neurologická onemocnění a psychomotorické a behaviorální změny, které vznikají na základě expozice anestetikům.
2. Hladiny anestetik na operačním sále. Vhodné pročišťování a adekvátní výměna vzduchu na OS významně snižují hladiny odpadních anestetických plynů.
3. Epidemiologické studie se interpretují obtížně a jejich výsledky často neobstojí při podrobném vědeckém zkoumání.
4. Na základě studií zabývajících se výstupy z hlediska reprodukce se lze domnívat, že u potomků lékařek pracujících na OS je mírně zvýšené riziko spontánního potracení a vrozených abnormalit plodu. Od doby, kdy proběhla většina z těchto studií, bylo zavedeno rutinní pročišťování vzduchu na OS.
 - a. Retrospektivní průzkumy velkého počtu žen, které během těhotenství pracovaly na OS, ukazují, že negativní výstupy z hlediska reprodukce mohou souviset spíše s pracovními podmínkami (např. prodloužená pracovní doba, doba výkonu práce ve stoje, únava při práci související s předčasným porodem) než s expozicí stopovému množství anestetických plynů.
 - b. Rutinní používání technik pročišťování vedlo obecně ke snížení hladiny anestetik v prostředí OS; prokázání případných nežádoucích účinků na základě epidemiologických dat může být obtížné.
5. Nádory a další onemocnění, která nejsou reprodukčního rázu. Celkově se zdá, že v jisté míře bylo prokázáno, že prostředí OS u anestezioložek a sester vyvolává mírný nárůst počtu spontánních potratů a rakoviny. Rizika mortality z důvodu rakoviny a srdečních chorob se u anesteziologů neliší od ostatních lékařských specializací.
6. Laboratorní studie
 - a. Buněčné účinky. Oxid dusný podávaný v klinicky významných koncentracích ovlivňuje hematopoetické a nervové buňky tím, že nevratně oxiduje atom kobaltu ve vitaminu B₁₂ z účinného do neúčinného stavu. Tím dochází k in-

hibici metioninsyntetázy, což zabraňuje přeměně metyltetrahydrofolátu na tetrahydrofolát, jenž je potřebný pro syntézu DNA, stavbu myelinové pochvy a substituci metylu v neurotransmiterech.

Inhibice metioninsyntetázy u osob vystavených vysokým koncentracím oxidu dusného může vést k anémii a polyneuropatii, nezdá se nicméně, že by tyto účinky vyvolávala chronická expozice stopovému množství.

- b. Podle Amesova bakteriálního testu nejsou anestetika mutagenní (karcinogenní). Analýzy výměn sesterských chromatidů či tvorby mikronukleovaných lymfocytů za účelem posouzení genotoxicity v souvislosti s expozicí anestetikům byly negativní.
 - c. Anesteziologové, kteří pracují tam, kde se neprovádí pročišťování odpadního plynu, vykazují zvýšené frakce mikronukleárních lymfocytů v porovnání s těmi, kteří pracují na OS s uplatňovaným pročišťováním; význam této skutečnosti není zřejmý.
7. Výstup z hlediska reprodukce. Na základě dat získaných na zvířatech nebyly potvrzeny změny samičí či samčí fertility ani reprodukce při expozici subanestetickým koncentracím léků podávaných inhalačně, které se v současné době používají. Rovněž je nutno zvážit další možné faktory, jako je stres, změny harmonogramu práce a únava.
 8. Účinky stopových hladin anestetik na psychomotorické dovednosti. Studie, jejichž cílem bylo objasnit, zda nízké koncentrace anestetik nemění psychomotorické dovednosti, jsou neprůkazné.
 9. Doporučení ústavu National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH; Národní ústav pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci) (tab. 3.1). I v případě, že se používají pohlčovací systémy, je nutné trvalé sledování hladin anestetik na OS i rutinní pozornost věnovaná údržbě zařízení (tab. 3.2).
 10. Hladiny anestetik na jednotce poanestetické péče
 - a. Když se pacienti probouzejí z celkové anestezie, uvolňují se do prostoru jednotky postanestetické péče (PACU) odpadní anestetické plyny, zejména je-li pacient při příjezdu na jednotku PACU stále zaintubován.
 - b. Prahových limitů NIOSH pro anestetické plyny lze na PACU dosáhnout zajištěním přiměřeného větrání prostoru a výměny čerstvých plynů, a také ukončením podávání anestetických plynů s dostatečným předstihem předtím, než pacient opustí OS.

TABULKA 3.1

PŘÍKLADY DOPORUČENÝCH PRAHOVÝCH LIMITŮ EXPOZICE ANESTETIKŮM V PRACOVNÍM PROSTŘEDÍ*

země	oxid dusný	enfluran	izofluran
Spojené státy americké (NIOSH)	25	2	2
Spojené státy americké (ACGIH)	50	75	nebyl stanoven
Velká Británie	100	50	50
Norsko	100	2	2
Švédsko	100	10	10

* Časově vážený průměr v jednotkách ppm (parts per million).

ACGIH – American Conference on Governmental Industrial Hygienists; NIOSH – National Institute of Occupational Safety and Health.

TABULKA 3.2

ZDROJE KONTAMINACE NA OPERAČNÍM SÁLE

anestetické techniky

- nevypínání regulačních ventilů průtoku plynu na konci podávání anestetika
- zapnutí průtoku plynu před nasazením masky pacientovi
- nedostatečně těsně nasazené masky (zejména při úvodu do anestezie)
- proplachování okruhu
- plnění anestetických odpařovačů
- tracheální rourky nevybavené manžetou nebo s únikem (pediatrie) nebo nedostatečně těsnící laryngeální masky
- anestetické dýchací systémy pro děti (Jacksonova-Reesova modifikace systému Mapleson D)
- odběr vzorků oxidu uhličitého a analyzátoři anestetického plynu využívající postranního proudění

anesteziologický přístroj a odvodný systém

- otevřený nebo uzavřený systém
- okluze nebo nesprávná funkce systému pro odvod plynů
- nesprávné seřízení vakua systému pro odvod plynů
- úniky
- vysokotlaké hadice nebo konektory
- montáž nádrže s oxidem dusným
- O-kroužky
- nádoby s absorbentem CO₂
- nízkotlaký okruh

jiné zdroje

- kryochirurgické jednotky
- přístroje pro mimotělní oběh

B. Chemické látky

1. Pomocí filtrace a větrání lze snížit koncentraci metylmetakrylátu na OS (přípustná expozice 100 ppm).
2. Alergické reakce se připisují expozici anesteziologů parám metylmetakrylátu a inhalačním anestetikům.
3. Častým zdrojem alergických reakcí se u personálu OS stala citlivost vůči latexu (12,5 až 15,8 % anesteziologů je citlivých na latex). Dráždivá nebo kontaktní dermatitida následkem používání rukavic obsahujících latex představuje přibližně 80 % reakcí na latex (tab. 3.3). Používání bezpráškových rukavic omezuje expozici antigenům vůči latexu v prostředí.

C. Expozice záření (výkony s fluoroskopickým naváděním, elektrofyziologická laboratoř) je funkcí celkové intenzity a doby expozice, vzdálenosti od zdroje záření a používání stínění.

1. Expozice záření se stává minimální ve vzdálenosti větší než 90 cm (36 palců) od zdroje.
2. Těhotné pracovnice by měly omezit dávku na < 500 mrem.

D. Znečištění hlukem se na OS může blížit nepříjemným hladinám (75 až 90 dB je průměrně díky ventilátorům, odsávacímu zařízení, hudbě a hovoru; za bezpečnou expozici hluku po dobu 8 hodin se považuje hladina 90 dB).

TABULKA 3.3

TYPY REAKCÍ NA LATEXOVÉ RUKAVICE

reakce	známky/příznaky	příčina	řešení
dráždivá kontaktní dermatitida	tvorba šupin, suchost nebo praskání kůže	přímé podráždění kůže rukavicemi, práškem nebo mýdlem	identifikace reakce, zamezení dráždění, případné použití vložky do rukavic, použití alternativního výrobku
opožděná přecitlivělost typu IV	svědění, tvorba puchýřů, krust (se zpožděním 6 až 72 hodin)	chemická aditiva používaná při výrobě (např. akcelerátory)	identifikace chemického aditiva, případné použití vložky do rukavic
okamžitá přecitlivělost typu I		proteiny přítomné v latexu	identifikace reakce; nepoužívání výrobků obsahujících latex; používání rukavic bez latexu nebo bezpráškových a s nízkým obsahem proteinu ze strany spolupracovníků
lokalizovaná kontaktní kopřivka	svědění a kopřivka v oblasti kontaktu s latexem (okamžité)		antihistaminika, topické nebo systémové steroidy
generalizovaná reakce	rýma, otok očí, generalizovaná vyrážka nebo kopřivka, bronchospasmus, anafylaxe		protokol ke zvládnutí anafylaktické reakce

- E. Lidské faktory**, které jsou na OS přítomné (konfigurace a umístění zařízení [ergonomika], neustálá bdělost [mentální únava], interpersonální vztahy a komunikace), zůstávají největším potenciálním zdrojem přispívajícím k morbiditě a mortalitě pacientů. Tlak na produkci je zájem organizace, který vykazuje potenciál formování takového prostředí, v němž bude problematika produktivity převažovat nad bezpečností.
1. Nedostatečná komunikace může vést ke konfliktu a k ohrožení bezpečnosti pacienta, a také byla identifikována jako ústřední příčina 35 % nežádoucích příhod po anestezii.
 2. Úspěšné řešení konfliktů je dovednost, kterou se lze naučit.
- F. Pracovní doba a noční služba** mohou přispívat k únavě a zhoršenému vykonávání komplexních kognitivních úloh, jako je sledování a bdělost. Požadavky spojené s nočními službami byly identifikovány jako nejvíce stresující aspekt anestetické praxe.
1. Spánková deprivace a narušení cirkadiálního rytmu mají škodlivý vliv na vnímání, výkon, náladu a zdraví; akutní spánková deprivace se podobá intoxikaci alkoholem.
 2. Spánková deprivace může mít nežádoucí účinky na komplexní kognitivní úlohy, které jsou pro anesteziologii specifické (např. sledování, přesné rozhodování).
 3. U praktikujících lékařů ve stavu spánkové deprivace bylo prokázáno progresivní narušení pozornosti a delší latence odezvy při šetření bdělosti s využitím simulátoru anestezie, nicméně mezi skupinou odpočatou a skupinou se spánkovou deprivací nebyly z hlediska klinického řízení péče o simulované pacienty zjištěny významné rozdíly.
 4. Po určitém období spánkové deprivace se výkon vrátí na normální úroveň až po 24 hodinách odpočinku a zotavení.
 5. Akreditační rada Accreditation Council for Graduate Medical Education (Akreditační rada pro graduální medicínské vzdělávání) má pro praktikující lékaře nastavené hodiny služby. I když došlo k celkovému zlepšení kvality života praktikujících lékařů, zůstávají účinky na vzdělávání, snížení počtu medicínských chyb a kontinuitu péče nestanovené.
 6. Spánek před zahájením služby a užívání kofeinu zlepšují pozornost během dlouhých služeb.

II. RIZIKA INFEKCE

Anesteziologové jsou vystaveni riziku získání infekce od pacientů i od ostatního personálu (tab. 3.4). Největší hrozbou pro zdravotníky jsou virové infekce, které se také nejčastěji šíří dýchacími cestami. Přenosu patogenů, které se přenášejí krví (virus hepatitidy, virus lidské imunodeficiency [HIV]), lze zabránit pomocí mechanických bariér nebo vakcinací (hepatitida B). Nejlepší ochranou pracovníků zdravotnické péče před rizikem získání infekce od pacientů je mytí rukou mezi jednotlivými pacienty, vhodné používání rukavic a používání prostředků bez jehly nebo bezpečnostních prostředků s chráněnou jehlou.

A. Standardy OSHA, univerzální opatření a opatření ve formě izolace

1. Univerzální opatření pro prevenci přenosu infekcí, které se přenášejí krví, je nutno uplatňovat při veškerém kontaktu s pacienty (tab. 3.5).
2. Podle obecné praxe se k zábraně šíření a kontrole infekcí doporučuje používat rukavice, jestliže zdravotník přichází do styku se sliznicemi nebo orálními tekutinami pacienta, například během tracheální intubace a odsávání z faryngu.

B. Viry v parách při laserovém zákroku

1. V parách, které vznikají při laserové vaporizaci tkání obsahujících viry, byly nalezeny životaschopné viry.

TABULKA 3.4

ZDROJE INFEKCE OD PACIENTŮ

respirační viry	– chřipka A nebo B (očkování, amantadin, rimantadin, zanamivir, oseltamivir) – ptáčích chřipka A (očkování) – respirační syncytiální virus
herpes viry	– virus varicella-zoster (plané neštovice nebo pásový opar; náchylný personál nemocnice, u něhož došlo k expozici viru, by neměl přijít do přímého kontaktu s pacienty od 10 do 21 dnů po expozici) – herpes simplex (šíří se přímým kontaktem s tělními tekutinami; například během tracheální intubace) – herpetické panariciium (je vhodné zvážit omezení přímé péče o pacienty, jelikož tento virus může infikovat náchylné jedince; aciklovir může zkracovat průběh primární kožní infekce) – cytomegalovirus (zdrojem je obvykle infikovaný novorozenec nebo pacient s imunosupresí) – zarděnky (u náchylných zdravotníků se doporučuje očkování) – spalničky (rubeola) (u náchylných zdravotníků se doporučuje očkování) – syndrom závažného akutního respiračního selhání (SARS; nastupující infekce respiračního ústrojí, kterou vyvolává koronavirus, vysoká horečka s následnou bolestí hlavy a příležitostně zápal plic a syndrom akutní respirační tísně; je třeba zabránit šíření izolováním infikovaných pacientů)
virová hepatitida	– hepatitida A – hepatitida B (významné riziko zdravotníků, kteří nejsou imunní a kteří přicházejí do styku s krví a jsou vystaveni možnosti poranění jehlou; u náchylných zdravotníků se doporučuje očkování) – hepatitida C (hlavní příčina chronického onemocnění jater, které často progreduje do stadia cirhózy; riziko sérokonverze po poranění infikovanou jehlou je 1,8 %)
virus lidské imunodeficiency 1	– výskyt sérokonverze u zdravotních pracovníků, u nichž došlo k perkutánní expozici (poranění jehlou), je zhruba 0,3 %, přičemž ke konverzi obvykle dochází do 6 až 12 týdnů po expozici; odhadované riziko přenosu infekce z pacienta na anesteziologa dosahuje 0,001 až 0,129 %; při léčbě známých a vysoce rizikových pacientů je třeba uplatňovat univerzální preventivní opatření (viz tab. 3.5)
Creutzfeldtova-Jakobova nemoc	
tuberkulóza (zvýšený výskyt u emigrantů ze zemí s vysokým výskytem tohoto onemocnění a u alkoholiků, osob s nedostatečnou lékařskou péčí, u pacientů s imunosupresí a u uživatelů nitrožilních drog)	

TABULKA 3.5

UNIVERZÁLNÍ PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ

1. Se všemi jehlami, čepelemi a ostrými nástroji je nutno zacházet tak, aby se zamezilo náhodným poraněním, a všechny tyto předměty je třeba považovat za potenciálně infikované. Ostré předměty k jednorázovému použití je třeba vkládat do nádob odolných propíchnutí, umístěných co nejbližší, jak je to možné, u místa jejich použití. Na jehly se nemá nasazovat kryt zpět, nemají se ohýbat, lámat ani snímat z jednorázových stříkaček, než se vloží do příslušných odpadních nádob.
2. U všech pacientů je nutno při kontaktu se sliznicemi nebo narušeným kožním krytem používat rukavice. Existuje-li možnost kontaktu s krví, tělními tekutinami nebo předměty, které jsou těmito tekutinami znečištěné, je nutno používat rukavice. U některých postupů, jako je endoskopie, kdy existuje pravděpodobnost aerosolizace nebo vystříknutí krve či sekretu, je indikováno použití masek, ochrany očí a plášťů. Po kontaktu s pacientem je třeba rukavice a pomůcky pro zakrytí těla sundat a řádně zlikvidovat.
3. Je třeba podporovat časté mytí rukou, zejména v době mezi kontakty s pacienty a po sejmutí rukavic. Dojde-li k náhodnému potřísnění rukou krví nebo jinými tělními tekutinami, je třeba je co nejdříve omýt.
4. Na vhodných místech mají být k dispozici ventilační přístroje používané pro resuscitaci, aby se zamezilo nutnosti nouzové resuscitace z úst do úst.
5. Zdravotníci, kteří mají exsudativní léze nebo mokvající dermatitidu, by se neměli podílet na činnostech přímé péče o pacienty, dokud se jejich stav neupraví.

2. Za účelem ochrany pracovníků na OS před expozicí virům a chemickým látkám v parách při laserovém zákroku se doporučuje, aby byla hadička od odsavače kouře přidržována ve vzdálenosti do 2,5 cm od vaporizované tkáně.

III. EMOČNÍ ASPEKTY OBORU

A. Stres při práci na OS (podobný stresu, který zažívají dispečeri letového provozu) může být odrazem nadměrné pracovní zátěže, nezbytnosti činit mnoho obtížných rozhodnutí, noční služby, únavy, čím dál vyššího spoléhání na technologii, interpersonálního napětí a obav ohledně právní odpovědnosti a nočních služeb.

B. Užívání a zneužívání látek a závislost

1. Zneužívání látek (zejména užívání silných opioidů s krátkodobým účinkem) se u anesteziologů často považuje za pracovní riziko.
2. Za příčinné faktory zneužívání látek, které jsou specifické pro anesteziologii, se považuje pracovní stres, nedostatek externího uznání, dostupnost léků vyvolávajících závislost (nutnost auditů distribuce látek na OS) a náchylná premorbidní osobnost. U praktikujících lékařů bylo pozorováno zneužívání propofolu.
3. Zneužívání látek přináší několik potenciálních důsledků. Dojde-li k narušení profesionálního jednání anesteziologa v takové míře, že je to jeho kolegům zjevné, blíží se konečné stadium choroby (tj. úmrtí) (tab. 3.6).
4. Disciplinární kroky podniknuté proti lékaři, u něhož došlo k postižení zneužíváním látek, je nutno hlásit datové bance National Practitioner Data Bank. Zdravotníci bývají postiženi závislostí na chemických látkách (včetně zneužívání alkoholu) zhruba ve stejné míře jako celková populace (8 až 12 %).
5. Riziko relapsu je větší, jsou-li přítomné všechny tři faktory (rodinná anamnéza, zneužívání silného opioidu, koexistující duševní porucha).
6. Ohledně následné profesní dráhy anesteziologů, kteří se zotavují ze závislosti na chemických látkách, panují spory. Vzhledem k rozporným datům nelze vyslovit

TABULKA 3.6

ZNÁMKY ZNEUŽÍVÁNÍ LÁTEK A ZÁVISLOSTI

sociální (mimo nemocnici)	opouštění volnočasových aktivit, přátel a rodiny netypické nebo nevhodné chování v sociálním prostředí impulzivní chování (nadměrné utrácení, gamblerství) domácí disharmonie (separace od partnera, zneužívání dítěte, sexuální problémy) změna chování partnera nebo dětí problémy se zákonem (zatčení za řízení auta v intoxikovaném stavu)
zdraví	zhoršení osobní hygieny nehody četné zdravotní potíže (častá potřeba zdravotní péče z důvodu nesouvisejících nemocí)
pracovní (v nemocnici)	vypisování stoupajícího množství opioidů nedbalé a nečitelné vedení dokumentace neobvyklé změny chování (velké výkyvy nálad) upřednostňování práce o samotě, odmítání pomoci, časté nabízení pomoci ostatním, dobrovolná účast na dalších případech a službách, zůstávání v nemocnici i v době, kdy nemá službu časté žádosti o odchod na toaletu pracovníka lze mezi jednotlivými případy (operacemi) těžko nalézt trvání na osobním podávání opioidů na PACU nošení plášťů s dlouhými rukávy (ke skrytí vpichů jehly a potlačení subjektivního pocitu chladu)

univerzální doporučení ohledně návratu k anesteziologické praxi po léčbě. Rada American Board of Anesthesiology zavedla politiku pro kandidáty s alkoholismem nebo nezákonným užíváním drog v anamnéze.

IV. STÁRNOUCÍ ANESTEZIOLOG

- A. Na rozdíl od jiných oborů (např. komerční piloti musejí absolvovat pravidelné zdravotní prohlídky) se výzkum dosud věnoval výzvám, kterým čelí stárnoucí anesteziologové, jen málo.
- B. Oblastí, která je pro anesteziology obzvláště obtížná, je uchování fyzické kondice nezbytné pro dlouhé pracovní a noční služby.

V. MORTALITA ANESTEZIOLOGŮ

- A. Na základě studií byla ohledně předpokládané délky života anesteziologů hlášena vzájemně si odporující data, včetně závěru v tom smyslu, že průměrný věk v okamžiku smrti je stejný jako národní průměr.
 1. Výskyt úmrtí z důvodu rakoviny u anesteziologů v porovnání s internisty není vyšší.
 2. Zvýšená rizika anesteziologů vycházejí z úmrtí v souvislosti s léky, výskytu sebevražd, HIV a cerebrovaskulárního onemocnění.
 3. Riziko úmrtí v souvislosti s léky je u anesteziologů nejvyšší během prvních pěti let po absolvování lékařské fakulty, zůstává ovšem zvýšené po celou dobu profesní dráhy.

- B. Sebevražda je u anesteziologů pracovní riziko, což snad odráží vysoký stupeň stresu, který je s péčí o pacienty v anestezii spojen.
 - 1. Mezi stresujícími životními událostmi a významnými depresivními poruchami existuje úzká souvislost. U náchylných jedinců může pocit neschopnosti vyrovnat se s depresí vyvolanou stresem vést k zoufalství a k suicidální tendenci.
 - 2. K suicidálním tendencím může vést probíhající soudní proces kvůli profesnímu pochybení nebo pozastavení oprávnění k výkonu lékařské praxe.
 - 3. Nejvyšší riziko pokusu o sebevraždu je u lékařů, kterým bylo odebráno oprávnění k výkonu lékařské praxe z důvodu závislosti na chemických látkách.

KAPITOLA 4 ■ RIZIKA ANESTEZIE, ZLEPŠOVÁNÍ KVALITY A PRÁVNÍ ODPOVĚDNOST

Při anestezii, stejně jako v jiných oblastech života, nejde vždy vše tak, jak si člověk naplánuje. Může dojít k nežádoucímu výsledku bez ohledu na kvalitu poskytnuté péče. Program řízení rizika anestezie může ve spojení s programem zlepšování kvality minimalizovat rizika praxe z hlediska právní odpovědnosti a současně zajišťovat tu nejvyšší kvalitu péče o pacienty (POSNER, KL., DOMINO, KB. Anesthetic risk, quality improvement, and liability. In: BARASH, PG., CULEN, BF., STOELTING, RK., CAHALON, MK., STOCK, MC. (Eds.) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2009, p. 82–92).

I. RIZIKA ANESTEZIE

- A. S anestezií souvisí mortalita a významná morbidita. Odhady morbidit a mortalit související s anestezii je obtížné kvantifikovat vzhledem k tomu, že se používají různé metodologie, definice komplikací, délky sledování a hodnocení toho, v jaké míře přispívá anesteziologická péče k léčebným výsledkům u pacientů (tab. 4.1). Obecně se uznává, že se bezpečnost anestezie za posledních 50 let zlepšila. Rostoucí pozornosti se nicméně dostává několika komplikacím z nedávné doby, které souvisely s anestezii (tab. 4.2).

II. ŘÍZENÍ RIZIK

- A. **Koncepční úvod.** Programy řízení rizik a zlepšování kvality vzájemně spolupracují při minimalizaci nebezpečí vystavení se právní odpovědnosti, při současné maximalizaci kvality péče o pacienty. Za poskytování zdrojů k zajištění bezpečné, na pacienta orientované, včasné, účinné, efektivní a spravedlivé péče zodpovídají oddělení pro zlepšování kvality (někdy označované jako oddělení pro bezpečnost pacientů).
- B. **Řízení rizik.** Mezi aspekty řízení rizik, které jsou nejvíce přímo relevantní pro vystavení anesteziologů právní odpovědnosti, patří prevence újmy na zdraví pacienta, dodržování standardů péče, dokumentace a vztahy s pacienty.
 - 1. Klíčovými faktory v oblasti prevence újmy na zdraví pacienta jsou ostražitost, udržování znalostí a adekvátní monitorace. Případné změny ve standardech ASA pro praxi i revize směrnic ASA jsou k dispozici na webových stránkách ASA (American Society of Anesthesiologists).
 - 2. Dalším nástrojem pro řízení rizik je používání odškrtnutých seznamů před každým případem (operací) nebo alespoň jednou denně, ve snaze snížit výskyt problémů souvisejících s technikou.
- C. Je třeba zdokumentovat informovaný souhlas pacienta týkající se anestezie, spolu s poznámkou v dokumentaci pacienta o tom, že s ním byla probírána rizika anestezie a možné alternativy.
- D. **Uchovávání záznamů.** Záznam o anestezii by měl být co nejpřesnější, nejúplnější a co nejupravenější. Při obhajobě v případě procesů kvůli profesnímu pochybení může být užitečné používání automatizovaných záznamů.
- E. **Co je třeba udělat po výskytu nežádoucí příhody.**

TABULKA 4.1

SOUČASNÉ ODHADY VÝSKYTU ÚMRTÍ V SOUVISLOSTI S ANESTEZIÍ

časové období	země	zdroje dat a metody	úmrtí související s anestezií
1989–1999	USA	srdeční zástava do 24 h po operaci (72 959 anestezií) ve fakultní nemocnici	0,55/10 000 anestezií
1992–1994	USA	předměstská fakultní nemocnice (37 924 anestezií a 115 úmrtí)	0,79/10 000 anestezií
1995–1997	USA	městská fakultní nemocnice (146 548 anestezií a 232 úmrtí)	0,75/10 000 anestezií
1995–1997	Nizozemí	všechna úmrtí do 24 h nebo pacienti, kteří byli po 24 h od operace stále v kómatu (869 483 anestezií a 811 úmrtí)	1,4/10 000 anestezií
1990–1995	Západní Austrálie	úmrtí do 48 h, nebo úmrtí, při nichž byla anestezie považována za přispívající faktor	1/40 000 anestezií
1994–1996	Austrálie	úmrtí hlášená komisi (8 500 000 anestezií)	0,16/10 000 anestezií
1992–2002	Japonsko	úmrtí způsobená život ohrožujícími příhodami na operačním sále (3 855 384 anestezií) ve fakultních nemocnicích	0,1/10 000 anestezií
1994–1998	Japonsko	dotazníky pro fakultní nemocnice (2 363 038 anestezií)	0,21/10 000 anestezií
1989–1995	Francie	ASA 1–4 pacienti, kteří absolvovali anestezii (101 769 anestezií a 24 srdečních zástav do 12 h po anestezii)	0,6/10 000 anestezií
1994–1997	USA	pediatričtí pacienti ze 63 nemocnic (1 089 200 anestezií)	0,36/10 000 anestezií

TABULKA 4.2

KOMPLIKACE SOUVISEJÍCÍ S ANESTEZIÍ

pooperační poranění nervu	poranění ulnárního nervu neuropatie dolních končetin po operaci v litotomické poloze po neuroaxiální anestezii (0,4–4,2/10 000 spinálních anestezií)
nedostatečná hloubka celkové anestezie (odhadovaný výskyt u 1–2 pacientů na 1000 v prostředí terciární péče)	
poranění oka a zrakové deficity	abraze rohovky ischemická optická neuropatie uzávěr arteria centralis retinae
poranění zubů (korektivní zákrok nezbytný u 1 ze 4537 pacientů)	
pooperační kognitivní dysfunkce u starších pacientů (příčina neznámá)	

1. Jestliže během anestezie dojde k vážné nehodě, je užitečné připsat do lékařského záznamu pacienta poznámku s popisem průběhu událostí, včetně časového, podaných léků a s identifikací všech členů týmu.
2. Jestliže dojde ke komplikacím při podání anestezie, je vhodné, aby anesteziolog při komunikaci s pacientem i s rodinou pravdivě uvedl příčinu. Jestliže je nepředpokládán výstup výsledkem chyby nebo systémového selhání, je třeba vydat formální omluvu. V některých státech jsou v platnosti zákony, které nařizují sdělování

TABULKA 4.3

ZDROJE VSTUPŮ PRO DATOVOU BANKU NATIONAL PRACTITIONER DATA BANK

úhrady v případě profesního pochybení lékaře (jakákoliv platba uskutečněná jménem lékaře v reakci na písemnou stížnost nebo nárok)
kroky k odebrání licence ze strany rady zdravotnického zařízení
profesionální posouzení nebo kroky k odebrání klinických privilegií ze strany nemocnic nebo jiných subjektů poskytujících zdravotní péči (profesní společnosti)
kroky podniknuté ze strany úřadu Drug Enforcement Agency
vyhloučení z Medicare nebo Medicaid

závažných nežádoucích příhod pacientům. (Může být zakázáno použití diskusí se sdělováním skutečností jako důkazů při soudním sporu z důvodu profesního pochybení.)

3. Vždy, když se po operaci projeví nějaká komplikace v souvislosti s anestezií, je třeba se potřebným způsobem poradit a událost oznámit skupině pro řízení rizik daného oddělení nebo zařízení. Je-li pravděpodobné, že vzniklá komplikace povede k prodloužení hospitalizace nebo k trvalé újmě na zdraví, je třeba informovat nositele pojištění právní odpovědnosti.
- F. Zvláštní okolnosti:** „Neprovádět resuscitaci“ a Svědkové Jehovovi. Pacienti mají zavedená práva, mimo jiné právo odmítnout konkrétní způsoby léčby.
1. Neprovádět resuscitaci (DNAR; Do Not Attempt Resuscitation). Jestliže se do péče anesteziologa dostane pacient se statutem DNAR, je důležité si přímo s pacientem nebo s jeho zástupcem ujasnit, jaké má pacient záměry. V mnoha nemocnicích se uplatňuje taková politika, že platnost nařízení DNAR se v perioperační době potlačí, protože příčinu srdeční zástavy lze během operace snadno identifikovat a ošetřit.
 2. Svědkové Jehovovi. Může být odmítáno podávání krve nebo krevních derivátů kvůli víře, že pokud pacient dostane krev, bude mu zapovězen posmrtný život.
 3. Platí obecné pravidlo, že v elektivních situacích lékaři nejsou povinni ošetřit všechny pacienty, kteří vyhledají léčbu.
 - a. Naléhavá lékařská péče přináší ošetřujícímu lékaři větší omezení, protože existuje jen omezená nebo žádná možnost, jak zajistit kontinuitu péče v život ohrožujícím stavu bez počátečního zapojení lékaře.
 - b. Výjimkou z práv pacientů představují rodičky a dospělí, kteří jsou jedinou podporou nezletilých dětí. V těchto případech může být nezbytné zajistit soudní příkaz, aby bylo možné přikročit k odmítané léčbě, například k transfuzi krve.
- G.** Datová banka National Practitioner Data Bank (tab. 4.3)

III. ZLEPŠOVÁNÍ KVALITY A BEZPEČNOST PACIENTA PŘI ANESTEZII

Obecně se uznává, že pozornost věnovaná kvalitě vede ke zlepšení bezpečnosti pacienta a ke spokojenosti s anesteziologickou péčí. Může být kladen důraz na bezpečnost pacienta a prevenci poškození následkem lékařské péče. Programy pro zlepšování kvality se obecně řídí podle požadavků komise The Joint Commission, která provádí akreditaci nemocnic a organizací zdravotnické péče.

A. Struktura, proces a výstup: stavební kameny kvality

1. I když je kvalitu péče obtížné definovat, obecně se uznává, že je tvořena třemi složkami: strukturou (situace prostředí, v němž je péče poskytována), procesem péče (předanestetické posouzení plus trvalý dohled a sledování během anestezie)

a výsledkem. Program pro zlepšování kvality se zaměřuje na měření a zlepšování těchto základních složek péče.

2. Trvalé zlepšování kvality (CQI) se zaměřuje na systémové chyby, které jsou kontrolovatelné a řešitelné, na rozdíl od náhodných chyb, kterým lze zbránit jen obtížně. Program CQI se může soustředit na nežádoucí výstupy jako na způsob identifikace možností zlepšení struktury a procesu péče. Pro tento proces má klíčový význam audit.

B. Obtíže spojené s měřením výstupu v anesteziologii

1. Zlepšení kvality péče se často měří podle poklesu výskytu nežádoucích událostí.
2. Nežádoucí události se v anesteziologii vyskytují jen vzácně, což znamená, že měření zlepšení je obtížné. Jako doplněk měření výstupu se CQI programy v anesteziologii mohou zaměřovat na kritické nehody (příhody, které jsou nebo mohou být příčinou újmy na zdraví pacienta, pokud by nebyly zjištěny nebo napraveny včas [např. odpojení ventilátoru]), následné příhody a lidské chyby (nevyhnutelné, pomocí vhodného systému zabezpečovacích prvků jim lze nicméně zabránit).

C. Požadavek komise The Joint Commission na zlepšování kvality

1. Anesteziologická péče představuje důležitou funkci péče o pacienta, kterou identifikuje komise The Joint Commission. Je důležité, aby byly postupy podávání anestezie v rámci nemocnice konzistentní.
2. Komise The Joint Commission přijala a každoročně aktualizuje cíle pro oblast bezpečnosti pacientů, určené pro akreditované organizace (tab. 4.4).
3. Akreditační návštěvy komise jsou neohlášené a během těchto návštěv pozoruje inspektor péči o pacienty, aby ověřil, zda jsou rutinně implementovány bezpečnostní postupy (např. včasné podání antibiotik, řádné značení všech stříkaček na anesteziologickém stole).
4. Komise požaduje, aby byly všechny následné příhody (tj. nepředpokládané výskyty úmrtí nebo závažné fyzické nebo psychologické újmy) podrobovány analýze ke zjištění hlavní příčiny.

D. Platba za výkon

1. Koncepcně je cílem poskytovat peněžité pobídky, které budou motivovat k implementaci bezpečnostních postupů, měření výkonu a dosahování cílů z hlediska výkonnosti (např. spíše platba za kvalitu než pouze platba za služby).
2. Stimul k úhradě za výkonnost vychází od skupiny Leapfrog Group, ústavu Institute for Healthcare Improvement, instituce Center for Medicare and Medicaid Services a instituce National Quality Forum.
3. Součástí srovnávacích testů jako ukazatelů k měření a zlepšování mohou být „příhody, které by se nikdy neměly stát“ (např. operace u nesprávného pacienta nebo nesprávného orgánu či strany, zapomenutí cizího tělesa, úmrtí pacienta z důvodu nesprávné medikace, perioperační úmrtí pacienta hodnoceného dle ASA I).

TABULKA 4.4

CÍLE KOMISE THE JOINT COMMISSION V OBLASTI BEZPEČNOSTI PACIENTŮ PRO AKREDITOVANÉ ORGANIZACE

zlepšená přesnost identifikace pacientů
zlepšená efektivita komunikace mezi poskytovateli péče („handoffs“ – předávání a kontinuita péče)
zlepšená bezpečnost užívání léčiv (např. antikoagulační terapie)
snížení výskytu infekcí souvisejících se zdravotní péčí
zlepšení rozpoznávání změn stavu pacienta a reagování na ně

IV. PROFESNÍ ODPOVĚDNOST

A. Systém občanskoprávních deliktů

1. Občanskoprávní delikt lze volně definovat jako občanskoprávní přečin. Jedním typem těchto deliktů je nedbalost. Profesionální pochybení označuje jakékoliv profesionální nesprávné jednání, nicméně z právního hlediska typicky označuje profesionální nedbalost.
2. Aby pacient/žalobce vyhrál spor o profesionální pochybení, musí prokázat čtyři prvky nedbalosti (tab. 4.5).

B. Povinnost. Ze strany anesteziologa vzniká povinnost vůči pacientovi, jestliže existuje příslušný vztah mezi lékařem a pacientem. V případě, že pacient se dostaví k návštěvě před operací a anesteziolog souhlasí s tím, že mu zajistí anesteziologickou péči, vzniká mu tím povinnost vůči pacientovi. Vzhledem k tomu, že by nebylo možné vymezit specifické standardy pro všechny aspekty lékařské praxe a všechny možné eventuality, vytvořily soudy koncept přiměřeného a prozíravého lékaře. Obecná povinnost spočívá v získání informovaného souhlasu, jehož součástí je poučení o častých rizicích a v případě regionální anestezie také rizika, která jsou vzácná, přinášejí ovšem významné následky, mezi něž patří záchvat křečí, srdeční zástava, trvalá neuropatie a ochrnutí.

C. Porušení povinnosti. V případě žaloby z důvodu pochybení posoudí soudní znalci lékařské záznamy a určí, zda anesteziolog v dané situaci jednal přiměřeným způsobem, a zda splnil svoji povinnost vůči pacientovi.

D. Kauzalita. Přestože důkazní břemeno pro prokázání kauzality běžně připadá pacientovi/žalobci, za zvláštních okolností může přecházet na lékaře/žalovanou stranu, podle pojetí *res ipsa loquitur* („věc mluví sama za sebe“) (tab. 4.6).

E. Náhradu škody lze v případě sporu o pochybení popsat jako obecnou náhradu škody (bolest a utrpení jako přímý následek újmy na zdraví), zvláštní náhradu škody (výdaje za lékařskou péči a ušlý příjem) a trestní náhradu škody (ve sporech o pochybení se uplatňuje vzácně). Stanovení částky náhrady škody v dolarech je na odpovědnosti poroty.

F. Standard péče

1. Vzhledem k tomu, že pochybení lékaře obvykle zahrnuje otázky, které překračují rámec porozumění laických porotců a soudců, stanoví soud standard péče v každém jednotlivém případě pomocí svědectví soudních znalců. Soudní znalci se od faktických svědků liší zejména tím, že mohou podávat posudky. Pokud jde o stanovení toho, zda může být určitý svědek kvalifikován jako znalec, je rozhodnutí na výhradním úsudku soudce projednávajícího soudu.
2. Znalci mají tendenci spojovat závažnou újmu na zdraví s nevhodnou péčí (zkreslení v tom smyslu, že špatné výstupy znamenají špatnou péči).
3. Zásadní rozdíl mezi standardy a směrnici spočívá v tom, že směrnice je žádoucí dodržovat, zatímco standardy se musí dodržovat. ASA vydává standardy a směrnice pro řadu činností souvisejících s anestezií.

G. Příčiny právních sporů v souvislosti s anestezií

1. Soudním procesem o pochybení končí relativně málo nežádoucích událostí. Odhaduje se, že k zahájení procesu o pochybení vede méně než jeden případ újmy u pacienta na 25 jejich výskytů.
2. Mezi hlavní příčiny újmy na zdraví, které vedou k zahájení soudního řízení proti anesteziologům, patří úmrtí, závažné poškození míchy, poškození periferních nervů a poškození mozku. Příčiny úmrtí a poškození mozku jsou nejčastěji následkem problémů s péčí o dýchací cesty. K poškození nervů, zejména nervu ulnárního, často dochází i přes zjevně adekvátní polohování. Příčinou nároků vznesených proti anesteziologům kvůli pochybení, jejichž výskyt stoupá, je zvládání chronické bolesti.

TABULKA 4.5

PRVKY NUTNÉ K PROKÁZÁNÍ POCHYBENÍ

povinnost (existuje příslušný vztah mezi lékařem a pacientem)
porušení povinnosti (často se určuje podle soudních znaleců)
kauzalita (soudce a porota určí, zda bylo bezprostřední příčinou újmy na zdraví porušení povinnosti)
poškození (příčinou poškození bylo porušení standardu péče)

TABULKA 4.6

PRVKY NEZBYTNÉ K PROKÁZÁNÍ *RES IPSA LOQUITUR*

k újmě na zdraví by za absence nedbalosti typicky nedošlo
újma na zdraví byla způsobena něčím, co spadalo pod výhradní kontrolu anesteziologa
újmu na zdraví nelze připisovat žádnému přispění na straně pacienta
dosvědčující skutečnosti k vysvětlení příhod jsou dostupnější pro anesteziologa než pro pacienta

TABULKA 4.7

CO DĚLAT, DOJDE-LI K ŽALOBĚ?

Nehovořte o případu s ostatními.
Nikdy nepozměňujte dokumentaci.
Shromážděte všechny relevantní záznamy.
Dělejte si poznámky vztahující se k vašemu pohledu na událost.
Úzce spolupracujte se svým právním zástupcem.

3. U anesteziologů je vyšší pravděpodobnost, že se stanou žalovanou stranou v soudním sporu, jestliže nežádoucí následek výkonu nastane z toho důvodu, že vztah mezi lékařem a pacientem je často neúplný (např. pacient si vzácně volí svého anesteziologa, předoperační návštěva je stručná, anestezii může podávat jiný anesteziolog).

H. Co dělat, dojde-li k žalobě (tab. 4.7).

KAPITOLA 5 ■ PATOFYZIOLOGICKÉ MECHANISMY VĚDOMÍ A ANESTEZIE

Celková anestezie má v moderní medicíně zcela zásadní význam. I po více než sto letech aktivního výzkumu však zůstává molekulární pozadí mechanismů odpovědných za anestetické účinky jedním ze stále neobjasněných tajemství farmakologie (EVERS, AS., CROWDER, CM. Mechanisms of anesthesia and consciousness. In: BARASH, PG., CULEN, BF, STOELTING, RK., CAHALON, MK., STOCK, MC. (Eds.) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2009, p. 93–114). Molekulární a genetické nástroje, které máme v současné době k dispozici, by snad mohly již v průběhu dalších deseti let toto tajemství odhalit. Existuje velké množství strukturálně odlišných látek (od steroidů po xenon), které mají anestetické účinky. Z toho plyne, že anestezie je vyvolána různými molekulárními mechanismy.

I. CO JE ANESTEZIE?

- A. Anestezii tvoří bezvědomí, amnézie, analgezie, ztráta hybnosti a snížená odpověď autonomního nervového systému na bolestivé podněty.
- B. Anestezie je farmakologicky navozený stav změny chování a vnímání, který lze definovat a hodnotit na intaktním organismu.
- C. Hlavní úlohu v procesech spánku a bdění hrají jádra hypotalamu, která se podílejí na řízení cirkadiálních rytmů.
 - 1. Talamus a kortex se podílejí na udržování bdělosti a vědomí prostřednictvím mnoha vzájemných interakcí v husté síti synapsí.
 - 2. Vědomí a bdělost jsou výsledkem spolupráce mezi prefrontální kůrou a četnými kortikálními a subkortikálními oblastmi, které jsou odpovědné za různé modality vnímání.

II. JAK MĚŘIT HLOUBKU ANESTEZIE?

- A. Pro studium anestetického účinku farmak je zásadní kvantitativní měření účinnosti anestetika. Na tomto principu je založeno měření minimální alveolární koncentrace (MAC).
 - 1. MAC je definována jako parciální alveolární tlak (PA) plynu (end-tidal concentration), při které 50 % populace nezareaguje na kožní řez (zvíře nezareaguje na algický podnět, jakým je např. zkroucení ocasu).
 - a. MAC je standardizovanou hodnotou, která udává potenci inhalačního anestetika.
 - b. MAC je snadno reprodukovatelná a zůstává konstantní u všech živočišných druhů.
 - c. Povaha MAC neumožňuje srovnávat měření MAC s křivkami koncentrace získanými *in vitro*.
 - 2. Ekvivalentem MAC pro intravenózní anestetika je plazmatická koncentrace látky, která zabrání pohybové reakci na algický podnět u 50 % jedinců.
 - 3. PA (parciální alveolární tlak) odpovídá koncentraci anestetika v plazmě a mozkové tkáni při teplotě těla 37 °C.

4. Protože i MAC má svá omezení, byly do klinické praxe zavedeny přístroje schopné změřit hloubku anestezie. Tyto přístroje snímají elektroencefalogram (EEG) a na základě jeho vyhodnocení jsou schopné určit hloubku anestezie a vyjádřit ji určitou číselnou hodnotou.
 - a. Monitorováním hloubky anestezie lze snížit výskyt nechtěných procitnutí během anestezie (odhadovaný výskyt těchto příhod se pohybuje v rozmezí 0,1–0,2 %), snížit množství užitých anestetik a zkrátit dobu pobytu pacientů na dospávacím či pooperačním pokoji.
 - b. Stále není jasné, je-li monitorování hloubky anestezie výhodnější než měření MAC, standardizované dávkování anestetik a klinické hodnocení hloubky anestezie.

III. VE KTERÉ ČÁSTI CNS ANESTETIKA PŮSOBÍ?

A. Mezi oblasti, kde anestetika působí, patří mícha, mozkový kmen a mozková kůra. Účinek na periferní senzorycké receptory není významný.

B. Mícha

1. Anestetický účinek na míšní struktury se projeví pravděpodobně inhibicí vědomé odpovědi na bolestivé podněty (což je zásadní pro stanovení MAC).
2. Anestetický účinek v oblasti míchy není zodpovědný za vznik amnézie ani za bezvědomí.

C. Mozkový kmen, hypotalamický a talamický systém

1. Již dlouho panují domněnky o tom, že za ztrátu vědomí je zodpovědný účinek anestetik na retikulární formaci, která je tvořena difúzně uspořádanými neurony v mozkovém kmeni.
2. Anestetické účinky na mozkový kmen jsou umocněny změnami somatosenzorických evokovaných potenciálů (delší latence a snížení amplitudy svědčí pro inhibici přenosu informací mozkovým kmenem způsobenou anestetikou).
3. Uvnitř retikulární formace leží skupina pontinních noradrenergických neuronů (locus coeruleus), které jsou nervovými drahami spojeny s řadou neuronů předního mozku a kortexu. Zdá se, že nucleus tuberomammillaris a z něj vycházející dráhy jsou zodpovědné za sedativní, GABA-receptory zprostředkovaný účinek některých anestetik (propofol, barbituráty).
4. Stále více důkazů svědčí pro to, že inhalační anestetika tlumí vzrušivost talamických neuronů, čímž blokují talamokortikální komunikaci. Tím může být navozena ztráta vědomí.

D. Mozková kůra

Z EEG záznamů získaným během anestezie je zřejmé, že v jejím průběhu dochází ke změnám ve struktuře EEG vln a že anestetika ovlivňují elektrickou korovou aktivitu. Účinky anestetik na inhibiční přenosy v mozkové kůře jsou velmi rozmanité.

IV. JAK ANESTETIKA ZASAHUJÍ DO ELEKTROFYZIOLOGICKÝCH FUNKCÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU?

Existuje mnoho mechanismů, kterými anestetika tlumí funkce CNS.

- A. **Tvorba vzruchů** – pozorování účinku většiny anestetik na frekvenci a vzorce dýchání (ovlivnění dechového centra v mozkovém kmeni) poskytlo důkazy o tom, že anestetika v klinických koncentracích ovlivňují okrsky neuronů zodpovědné za tvorbu vzruchů v CNS.
- B. **Nervová vzrušivost** – ukazuje se, že anestetika mohou mít hyperpolarizační účinek (např. vznik větší negativity klidového membránového potenciálu) na motorické neurony v míše a mozkové kůře.

- C. **Synapse** – je hlavním subcelulárním místem, na které anestetikum působí. Anestetika všeobecně významně ovlivňují neurotransmisi na excitačních i inhibičních synapsích.
 1. Zesílení inhibice přenosu vzruchu bylo pozorováno po podání propofolu, etomidátu a inhalačních anestetik.
 2. Klinické koncentrace běžně užívaných anestetik snižují inhibiční postsynaptický potenciál neuronů v hipokampu a míše.
- D. **Presynaptický účinek** – klinické koncentrace inhalačních anestetik inhibují uvolňování neurotransmiteru na glutaminergních synapsích.
- E. **Postsynaptický účinek** – různá anestetika (barbituráty, etomidát, propofol, inhalační anestetika) zesilují postsynaptickou odpověď na GABA.

V. ÚČINEK ANESTETIK NA FUNKCI IONTOVÝCH KANÁLŮ

Současné představy o tom, že napětově řízené sodíkové kanály anestetika neovlivňují, nemusí být správné.

- A. **Účinek anestetik na napětově řízené iontové kanály** – různé typy iontových kanálů mohou reagovat na změnu membránového potenciálu svým otevřením nebo naopak uzavřením.
 1. Napětově řízené kalciové kanály slouží k elektrickému ovládní některých specifických buněčných funkcí. Otevřením kanálu je obvykle umožněn vstup kalcia do buňky, a tím uvolnění na kalcium závislé sekrece neurotransmiteru do synaptické šterbiny. Anestetika funkci těchto kanálů inhibují v koncentracích dvou až pětinašobně vyšších, než které navozují anestezii. Zdá se proto nepravděpodobné, že by tyto kanály byly cílovou strukturou anestetického účinku.
 2. Draslíkové kanály – jsou dva typy – jde o druhým poslem napětově řízené a ligandem aktivované kanály usměrňovací dovnitř. Vysoké koncentrace inhalačních i nitrožilně podaných anestetik nepochybně ovlivňují funkci napětově řízených draslíkových kanálů. Usměrňovací draslíkový kanál je relativně odolný vůči působení sevofluranu a barbiturátům.
- B. **Účinek anestetik na ligandy řízené iontové kanály** – selektivní působení anestetik na tyto kanály může ovlivnit excitační i inhibiční neurotransmisi v CNS.
- C. **Glutamátem aktivované iontové kanály**, mezi které patří N-metyl-D-aspartátové receptory (NMDA). Na tyto receptory se selektivně váže pouze ketamin. Zdá se, že na molekulární úrovni je NMDA-receptor pro toto anestetikum primárním místem působení.
- D. **GABA aktivované iontové kanály** – selektivním umožněním vstupu chloridových iontů do buněk a vznikem hyperpolarizace neuronu (inhibice) zprostředkovávají postsynaptickou odpověď na GABA – nejdůležitější inhibiční neurotransmitter v CNS.
 1. Současné poznatky svědčí pro to, že klinické koncentrace anestetik vyvolávají změnu konformace receptoru GABA_A.
 2. I přes podobný mechanismus účinku mnoha anestetik na funkci receptoru GABA_A se ukazuje, že různá anestetika se nevážou na stejný vazebný protein kanálu.
- E. **Anestetický účinek zprostředkovaný draslíkovými iontovými kanály.**
 1. Je nepochybné, že oba typy draslíkových kanálů jsou aktivovány inhalačními anestetiky.
 2. Tyto kanály mají tendenci se otvírat při jakémkoliv napětí. Vzniklý proud pak může ovlivňovat excitabilitu neuronů (jejich role při navození anestezie je podložena genetickým výzkumem).

VI. JAKÁ JE CHEMICKÁ POVAHA VAZEBNÝCH MÍST ANESTETIK?

A. Meyerovo-Overtonovo pravidlo

1. Je potvrzeno, že anestetika účinkují prostřednictvím iontových kanálů, o molekulárních interakcích na pozadí těchto účinků toho však stále mnoho nevíme.
2. Existuje mnoho strukturně odlišných sloučenin, které svým chováním podléhají Meyerovu-Overtonovu zákonu (potence anestetického plynu je závislá na jeho rozpustnosti v tucích). Je proto pravděpodobné, že všechna anestetika působí na molekulární úrovni na shodných strukturách (unitární teorie anestezie).
3. Struktura, na kterou anestetika působí, může mít amfipatickou podstatu (tzn. že má polární i nepolární charakter).
4. **Výjimky z Meyerova-Overtonova zákona:**
 - a. Existují halogenované sloučeniny (např. flurothyl), které jsou strukturálně podobné inhalačním anestetikům, ale jejich účinek je spíše prokonvulzivní než anestetický.
 - b. Ve skupině n-alkanolů roste anestetická potence od metanolu po dodekanol. Žádný další alkanol již však anestetickou potenci nemá (cut-off efekt).
 - c. Na sloučeninách, které tvoří výjimku z Meyerova-Overtonova zákona, se ukazuje, že cílová místa působení anestetik jsou určena i dalšími vlastnostmi, jejich velikostí a tvarem.
 - d. Enantiomery různých anestetik se liší ve své anestetické potenci, čímž odpovídají Meyerovu-Overtonovu zákonu. Podporují tak teorii existence vazebného proteinu.
5. **Tlakový zvrat.** Důkazy naznačují, že působením tlaku je možné zvrátit anestezii vyvoláním excitace. Zdá se, že tato excitace působí proti anestetiky navozenému útlumu. Nejde však o antagonistický účinek v místě působení anestetika.

B. Vazba na lipidovou nebo proteinovou strukturu. Anestetika mohou v rámci svého vlivu na funkci iontových kanálů a dalších proteinů ovlivňovat různé další molekulární struktury. Anestetika se mohou rozpouštět v lipidové dvojvrstvě a způsobit tak fyziologické změny v membránové struktuře, a tím ovlivnit schopnost membránových proteinů měnit svou strukturu důležitou pro svou funkci. Je také možné, že se anestetika váží přímo na konkrétní proteiny (nebo na iontové kanály či modulační proteiny), čímž zasahují do vazby neurotransmiteru nebo do schopnosti tohoto proteinu změnit svou strukturu, která je pro jeho funkci důležitá.

C. Lipidová teorie anestezie

1. Lipidová teorie anestezie předpokládá, že se anestetika rozpouštějí v lipidové dvojvrstvě biologických membrán a anestezie je důsledkem dosažení kritické koncentrace anestetika v membráně. (Membránový koeficient rozpustnosti anestetických plynů v čistých lipidech odpovídá potenci daného anestetika.)
2. Množství membránových změn vyvolaných klinickými koncentracemi anestetika je nepatrné a je proto nepravděpodobné, že by mohlo vést k poškození nervového systému. Ve výsledku tedy většina vědců nepovažuje membrány či lipidy za nejpravděpodobnější cíle působení obecně užívaných anestetik.

D. Proteinová teorie anestezie. Meyerův-Overtonův zákon může být vysvětlen také vazbou anestetika na hydrofobní místa proteinu. Přímá vazba molekul anestetika na protein by mohla být vysvětlením výjimek z tohoto zákona, protože každé vazebné místo proteinu je, kromě rozpustnosti, definováno i dalšími vlastnostmi, jakými jsou jeho velikost a tvar.

E. Důkazy vazby anestetika na protein. Různými fyzikálními vyšetřeními (např. NMR spektroskopii) bylo potvrzeno, že se molekuly anestetika mohou vázat na hydrofobní jádro proteinu a velikost vazebného místa může zajistit cut-off efekt této vazby.

- F. Současné důkazy svědčí pro to, že na molekulární úrovni působí anestetika spíše na proteiny než lipidy.

VII. JAK SE ÚČINKY ANESTETIKA NA MOLEKULÁRNÍ ÚROVNI PROMÍTNOU DO ANESTEZIE?

- A. Je pravděpodobné, že anestetika ovlivňují funkci řady iontových kanálů a signalizačních proteinů. Děje se tak přímou interakcí mezi anestetikem a konkrétním proteinem. Bylo již provedeno mnoho pokusů, které by prokázaly anestetické účinky pozorované na molekulární úrovni při anestezii pokusných zvířat.
- B. **Farmakologické metody:**
1. α_2 -agonisté snižují MAC halotanu, ale zároveň mají na CNS i svůj vlastní tlumivý účinek.
 2. Vývoj specifických antagonistů k jednotlivým anestetikům by na molekulární úrovni přispěl k vyvážení anestetických účinků.
 3. Dosavadní důkazy podporují teorii, že volatilní anestetika ovlivňují funkci velkého množství důležitých nervových proteinů, a že za účinek těchto látek pravděpodobně není zodpovědná pouze jedna proteinová struktura.
- C. **Genetické metody:**
1. Geneticky nejdůležitějším modelovým organismem savců je myš. Byly vypracovány postupy, kterými lze u myši změnit jakýkoliv vybraný gen. Prostřednictvím genových technik vyvinutých na myších byly podrobně zkoumány i receptory GABA_A.
 2. Z výsledků genetických výzkumů obratlovců i bezobratlých vyplývá, že senzitivita organismu k volatilním anestetikům je kontrolována mnoha různými proteiny.
 - a. NMDA glutamátový receptor je pravděpodobně primárním místem, na které působí oxid dusný.
 - b. Receptor GABA_A je odpovědný za ztrátu hybnosti po podání etomidátu, propofolu a pentobarbitalu.

VIII. ZÁVĚR

- A. Anestetický účinek nelze přiřadit k jedné specifické anatomické struktuře v CNS; jednotlivé složky anestezie jsou výsledkem dějů na různých místech CNS.
- B. Anestetika přednostně ovlivňují spíše synapse než šíření akčního potenciálu.
- C. Je pravděpodobné, že na molekulární úrovni je anestetický účinek zprostředkován přímou vazbou anestetika na konkrétní protein.
1. Do těchto dějů je zapojeno mnoho různých proteinů, což popírá unitární teorii anestezie. Je mnoho různých mechanismů, které navozují anestezii.
 2. Různé cílové struktury mohou zprostředkovávat různé modalit anestetického stavu.

KAPITOLA 6 ■ GENOMICKÁ ZÁKLADNA PERIOPERAČNÍ MEDICÍNY

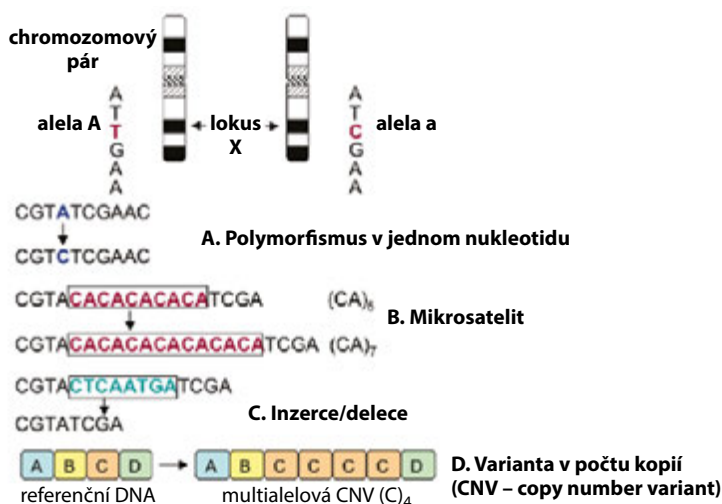
Lidská biologická variabilita představuje rozdíly v morfologii, chování, fyziologii, vývoji, náchylnosti k nemocem a odpovědi na stres i farmakologickou léčbu mezi jednotlivci (fenotypy): PODGOREANU, MV., MATHEW, JP. Pharmacogenomics and proteomics [Farmakogenomika a proteomika]. In: BARASH, PG., CULEN, BF., STOELTING, RK., CAHALON, MK., STOCK, MC. (Eds.) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2009, p. 115–136. Fenotypová rozdílnost vyplývá alespoň částečně z rozdílů v konkrétním genetickém vybavení (genotyp) jednotlivce.

I. GENETICKÉ ZÁKLADY NEMOCI

- A. Časté nemoci jako ateroskleróza, onemocnění koronárních tepen, hypertenze, diabetes mellitus, karcinomy, asthma bronchiale a mnohé jednotlivé reakce na poranění, léky i nefarmakologické způsoby léčby jsou geneticky složité, charakteristicky obnášejí vzájemné interakce mnoha genetických variant v molekulárních a biochemických drahách.
- B. **Perioperační období** představuje jedinečný a mimořádný příklad interakce mezi geny a prostředím.
 - 1. Typickým rysem perioperační fyziologie je nápadná variabilita reakcí pacientů na změny vyvolané událostmi, k nimž dochází v období operace.
 - 2. Z této variability plynou značné rozdíly mezi jednotlivci v nežádoucích perioperačních výsledcích, a to bezprostředních (např. mortalita, výskyt a závažnost orgánové dysfunkce) i dlouhodobých.
 - 3. Za pozorované rozdíly ve výsledcích částečně zodpovídá genetická různost.
- C. Přibývají důkazy svědčící o tom, že genetické rozdíly mohou významně ovlivňovat riziko nežádoucích perioperačních příhod. Nastupující obor perioperační genomiky se snaží aplikovat funkční genomické přístupy k odhalení vyvolávajících biologických mechanismů.
 - 1. Tyto přístupy vysvětlují, proč podobní pacienti mají po operaci tak dramaticky odlišné výsledky. Tyto výsledky jsou určeny jedinečnou kombinací inzultů z prostředí a pooperačních fenotypů, které charakterizují populace chirurgických a kriticky nemocných pacientů.
 - 2. Lékaři perioperační medicíny musí rozumět rozdílům v lidském genomu, metodám genetického vyšetřování populace a principům analýzy exprese genů a proteinů, aby mohli tuto novou generaci genetických výsledků začlenit do klinické praxe.

II. PŘEHLED GENETICKÝCH ROZDÍLŮ U ČLOVĚKA

- A. Sekvence lidské DNA je sice u různých jedinců z 99,9 % totožná, ale odchylky mohou významně ovlivňovat náchylnost jednotlivců k nemocem.
- B. Vzácné genetické odchylky (mutace) zodpovídají za více než 1500 monogenních chorob (např. hypertrofická kardiomyopatie, syndrom dlouhého QT, srpkovitá anémie, cystická fibróza, familiární hypercholesterolemie).



OBRÁZEK 6.1

Kategorie genetických polymorfismů

A – jednonukleotidové polymorfismy (SNP) mohou být tiché, nebo mít funkční důsledky sahající od změn sledu aminokyselin nebo předčasného ukončení syntézy proteinu, **B** – mikrosatelitové polymorfismy s různým počtem dinukleotidových opakování (CA)_n, **C** – polymorfismus typu inzerce/delece. Lokus je umístění genu nebo genetického markeru v genomu. Alely jsou alternativní formy genu nebo genetického markeru. Genotyp označuje alely pozorované u jednotlivce v lokusu genu. Heterozygotní znamená, že v lokusu se nacházejí dvě různé alely. Homozygotní znamená, že v lokusu jsou přítomny dvě totožné alely.

- C.** Většinu genetické různosti v populaci však lze vysvětlit mnohem rozšířenějšími odchylkami v sekvenci DNA (polymorfismy), typicky záměnami jediné báze nukleotidů (jednonukleotidové polymorfismy [SNP – single nucleotide polymorphism]) (obr. 6.1).
 - 1.** Odhaduje se, že v lidském genomu existuje asi 15 milionů jednonukleotidových polymorfismů, přibližně jeden na každých 300 párů bází, které se nacházejí v genech i v okolních oblastech genomu.
 - 2.** Polymorfismy mohou přímo měnit sekvenci aminokyselin, a tím případně i pozměnit funkci proteinů, nebo měnit regulační sekvence DNA, které modulují expresi proteinů.
 - 3.** Soubory blízkých jednonukleotidových polymorfismů na chromozomu se dědí v blocích, které se označují jako haplotypy.
- D.** Rok 2007 byl významný poznáním, že existuje mnohem větší odlišnost DNA u různých jednotlivců, než jsme se domnívali předtím.

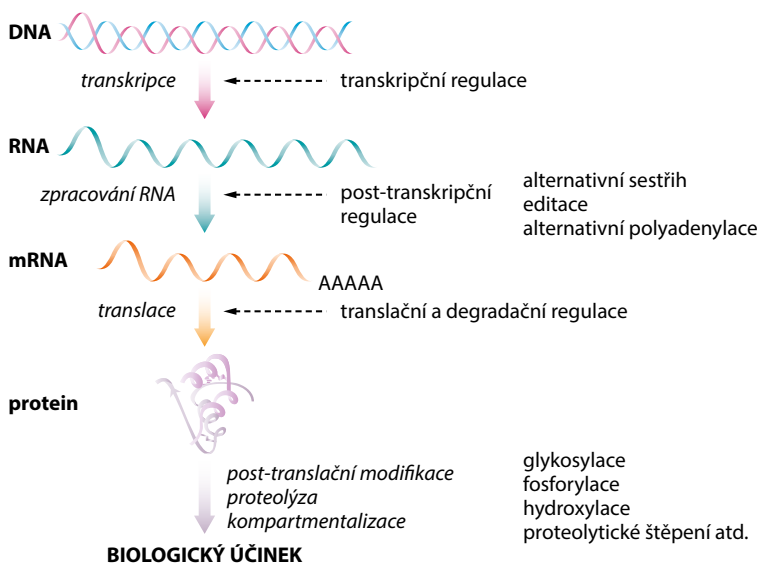
III. METODOLOGICKÉ PŘÍSTUPY KE STUDIU GENETICKÉ ZÁKLADNY ČÁSTÝCH KOMPLEXNÍCH NEMOCÍ

- A.** Většina probíhajícího výzkumu komplexních nemocí se soustřeďuje na identifikaci genetických polymorfismů, které zvyšují náchylnost k danému onemocnění (k identifikaci polymorfismů ovlivňujících časté nemoci se používají např. kandidátní geny a genomové skeny).
- B.** Vazebná analýza se používá k identifikaci chromozomálního umístění genových variant vztahujících se k danému onemocnění studiím rozdělení chorobných alel u postižených jednotlivců v celém rodokmenu. Povaha většiny komplexních chorob (zvláště u perioperačních nežádoucích příhod) znemožňuje studium rozsáhlých vícegeneračních rodinných rodokmenů.

- C. Genetické asociační studie zkoumají frekvenci konkrétních genetických polymorfismů v populačním vzorku nepříbuzných nemocných jedinců a jim odpovídajících nepostižených kontrol. Skutečnost, že tyto studie nevyžadují rodinné soubory, je hlavní výhodou tohoto přístupu oproti vazebné analýze.
1. Hromadí se důkazy z asociačních studií kandidátních genů svědčí také o tom, že určité genotypy jsou spojeny s mnoha orgánově specifickými perioperačními nežádoucími výsledky (např. infarkt myokardu [IM], neurokognitivní dysfunkce, poškození funkce ledvin, restenóza žilního štěpu, pooperační trombóza, cévní reaktivita, těžká seps, rejekce transplantátu, smrt).
 2. Replikace nálezů v různých populacích nebo v souvisejících fenotypech je stále nejspolehlivější metodou ověření skutečného vztahu mezi genetickými polymorfismy a nemocí.
 3. Rok 2007 je významný publikací dostatečně silných a úspěšně opakovaných celogenomových asociačních studií, v nichž byly identifikovány významné genetické faktory přispívající k riziku častých polygenních nemocí (např. onemocnění koronárních tepen, IM, diabetes mellitus typu I a II, fibrilace síní, obezita, asthma bronchiale, časté karcinomy, revmatoidní artritida, Crohnova choroba).
 4. Ukázalo se, že odchylky v genu *CDKN2A/B* kódujícím inhibitor 2A/B cyklin-dependentní proteinkinázy nebo v jeho blízkosti nesou zvýšené riziko současného výskytu diabetes mellitus typu II a infarktu myokardu, což může vést k mechanistickému vysvětlení spojení mezi těmito dvěma chorobami.

IV. PROFILACE GENŮ A EXPRESE PROTEINŮ VE VELKÉM MĚŘÍTKU: SROVNÁNÍ STATICKÝCH A DYNAMICKÝCH GENOMICKÝCH MARKERŮ PERIOPERAČNÍCH VÝSLEDKŮ

- A. Genomické přístupy jsou založeny na konceptu přepisu (transkripce) messenger RNA (mRNA) ze vzorové DNA (templát), po němž následuje překlad (translace) RNA do proteinu (obr. 6.2).



OBRÁZEK 6.2

Centrální dogma molekulární biologie. Expres proteinů zahrnuje dva hlavní procesy, syntézu RNA (transkripce) a syntézu proteinů (translace) s mnoha intermediálními regulačními kroky.

- B.** Transkripce je klíčový regulační krok, který může posléze signalizovat mnoho dalších kaskád událostí.
1. Lidský genom sice obsahuje jen asi 25 000 genů, ale funkční variabilita na úrovni proteinů je mnohem rozmanitější, což je výsledkem rozsáhlých potranskripčních, translačních a potranslačních modifikací.
 2. Věří se, že u lidí existuje přibližně 200 000 různých proteinů, které jsou po translaci dále modifikovány fosforylací, glykosylací, oxidací a disulfidovými můstky.
- C.** Přibývají důkazy svědčící o tom, že variabilita na úrovni exprese genů je příčinou komplexních nemocí a je dána polymorfismy regulační DNA ovlivňujícími účinnost transkripce, sestřihu (splicing) a translace tkáňově a podnětově specifickým způsobem.
1. K hlavním funkčním kategoriím genů, u nichž bylo zjištěno, že se mohou účastnit v kardioprotektivních drahách, patří mnoho transkripčních faktorů, proteinů a antioxidačních genů.
 2. Zdá se, že u ischemického, resp. u anestezie vyvolaného „preconditioning“ se aktivují různé genetické programy, což vede ke dvěma odlišným kardioprotektivním fenotypům.
- D.** Transkriptom (úplný soubor transkribovaných prvků genomu) zcela nereprezentuje proteom (úplný soubor proteinů kódovaných genomem), protože mnohé transkripty nejsou cílem translace, jak bylo nedávno dokázáno konceptem umlčování genů interferencí RNA (gene silencing).
1. Alternativní splétání, velké množství potranslačních modifikací a interakce mezi jednotlivými proteiny zodpovědné za biologickou funkci by proto zůstaly nedetekovány profilací exprese genů.
 2. To vedlo k nástupu nového oboru, proteomiky, jenž studuje sekvenci, modifikaci a funkci mnoha proteinů v biologickém systému v daném čase. Proteomické studie se nezaměřují na „statickou“ DNA, ale spíše zkoumají dynamické proteinové produkty s cílem identifikovat proteiny, které podléhají změnám v množství, modifikaci, nebo lokalizaci v reakci na určitý chorobný stav, poranění, zátěž nebo léčebný zákrok.
 3. Proteomika nabízí globálnější a integrovanější pohled na biologii a doplňuje další funkční genomické přístupy.

V. GENOMIKA A STANOVENÍ PROFILU PERIOPERAČNÍHO RIZIKA

- A.** Více než 40 milionů pacientů se v USA každým rokem podrobí operaci, náklady jsou odhadovány na 450 miliard dolarů. Zdravotní komplikace po operaci postihují každým rokem přibližně jeden milion pacientů, což vede k nákladům 25 miliard dolarů ročně.
1. Perioperační komplikace jsou významné, nákladné, různě hlášené a často nepřesně zjišťované a identifikované. Náléhavě proto potřebujeme přesné a obsáhlé databáze perioperačních výsledků.
 2. Stanovení profilu rizik před operací se provádí nedůsledně a zaslouhuje si větší pozornost, zvláště u nekardiologických a neangiológických operací a u starších pacientů.
 3. Stále častěji se uznává, že perioperační morbidita vzniká jako přímý důsledek environmentální zátěže operace působící v terénu náchylnosti určené klinickými a genetickými charakteristikami jedince, a může se objevit dokonce i u jinak zdravých osob.
 4. Pochopení úlohy alotypových odchylek prozánětlivých a protrombotických drah, hlavních patofyziologických mechanismů zodpovědných za perioperační komplikace, může přispět k rozvoji cílených způsobů léčby a tím omezit výskyt nežádoucích příhod u pacientů s vysokým rizikem.

B. Genetická náchylnost k nežádoucím perioperačním kardiovaskulárním výsledkům

1. Perioperační infarkt myokardu (IM). Zjištění pacientů s nejvyšším rizikem perioperačního IM je stále obtížné.
 - a. Genetická náchylnost k IM je prokázána.
 - b. V kardiocirurgii zahrnuje pooperační IM tři hlavní navzájem se „sbíhající“ patofyziologické procesy. Jsou to systémový a místní zánět, „zranitelná“ krev a neuroendokrinní zátěž.
2. Zánětlivá variabilita a výskyt perioperační ischemie. Byly identifikovány polymorfismy zánětlivých genů, které nezávisle předpovídají pooperační IM po kardiocirurgickém výkonu s použitím mimotělního oběhu.
3. Variabilita koagulace a výskyt perioperační ischemie. Odpověď pacienta na operaci je charakterizována nejenom aktivací zánětu, ale též zvýšením koncentrace fibrinogenu, adhezivity krevních destiček a tvorby inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1).
 - a. Perioperační trombózy po operacích srdce (např. trombóza koronárního štěpu, IM, iktus, embolizace do plicnice) představují jednu krajní formu v celém spektru koagulačních poruch, zatímco koagulopatie je na opačném konci daného spektra.
 - b. Důkazy svědčí o tom, že genetická variabilita moduluje aktivaci všech těchto mechanistických drah, což odráží významnou dědičnost protrombotického stavu.
4. Genetická variabilita a perioperační reaktivita cévního systému
 - a. Perioperační stresové reakce jsou také charakterizovány aktivací sympatického nervového systému, o níž je známo, že hraje roli v patofyziologii pooperačního IM.
 - b. Pacienti s onemocněním koronárních tepen a určitými genetickými polymorfismy adrenergických receptorů mohou být zvláště citliví vůči toxickým účinkům katecholaminů a náchylní k srdečním komplikacím.
5. Perioperační fibrilace síní. Nově začínající perioperační fibrilace síní (FS) je stále častou komplikací kardiocirurgických a velkých torakochirurgických operačních výkonů (výskyt 27–40 %) a je spojena se zvýšenou morbiditou, delší hospitalizací, zvýšenou četností opakovaného přijetí do nemocnice, zvýšenými náklady na zdravotní péči a sníženým přežitím.
 - a. Dědičné formy FS se vyskytují v komunitní nechirurgické populaci.
 - b. O úloze zánětu u perioperační FS svědčí vstupní koncentrace proteinu C u pacientů mužského pohlaví a neúměrně vysoká leukocytóza po operaci, které predikují perioperační FS. Podávání nesteroidních protizánětlivých léků po operaci ukázalo ochranný účinek.
6. Rejekce srdečního alograftu. Identifikace genových a bílkovinných biomarkerů v periferní krvi sloužících k neinvazivnímu monitorování, diagnostice a predikci perioperační rejekce srdečního štěpu je oblastí rychlého vědeckého růstu.
7. Genetická variabilita a přežití bez pooperačních příhod. Přibývají důkazy svědčící o tom, že polymorfismus v genu ACE může ovlivnit komplikace po aorto-koronárním bypassu (CABG). Nosiči alely D mají vyšší mortalitu a četnost restenóz po CABG než nosiči alely I.

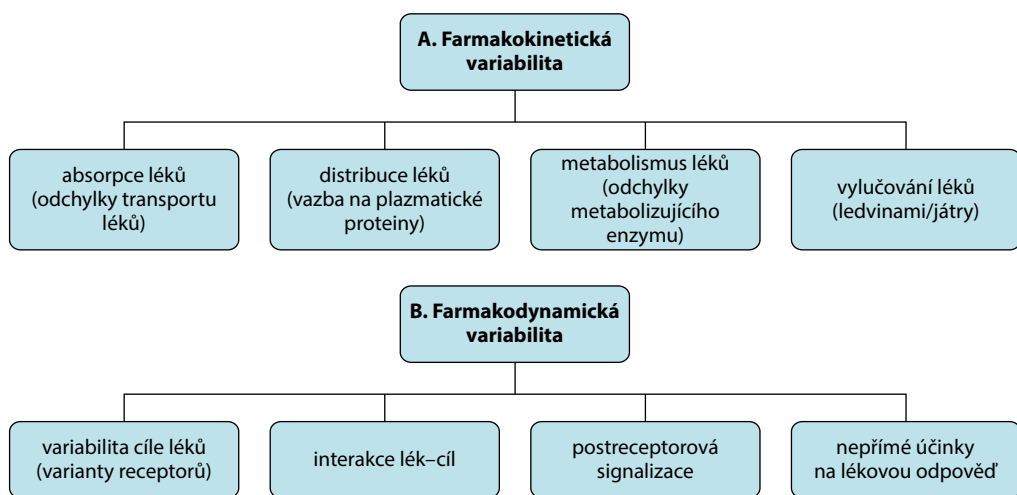
C. Genetická náchylnost k nežádoucím perioperačním neurologickým výsledkům

1. Po operacích srdce i přes pokrok v technikách operativy a anestezie stále dochází k významným neurologickým komplikacím různé závažnosti, od kómatu a ložiskového iktu (výskyt 1–3 %) k méně patrným kognitivním deficitům (výskyt ≥ 69 %). Mají značný dopad na riziko úmrtí v perioperačním období, kvalitu života a využití zdrojů.

2. Patofyziologie perioperačního neurologického poškození zřejmě zahrnuje složité interakce mezi primárními drahami spojenými s aterosklerózou a trombózou a sekundárními drahami odpovědi, jako je zánět, cévní reaktivita a přímé poškození buněk.
 - a. V každé z těchto mechanistických drah účastnících se modulování velikosti a odpovědi na neurologické poškození bylo objeveno mnoho funkčních genetických variant s možnými důsledky v chronických i akutních perioperačních neurokognitivních komplikacích. Specifické dráhy jsou spojeny s rozvojem pooperačních komplikací jako pooperační kognitivní dysfunkce.
 - b. Existuje významné spojení mezi genotypem apolipoproteinu E a nežádoucími neurologickými komplikacemi u pacientů podstupujících operace srdce. Výskyt pooperačního deliria po velkých nekardiokirurgických operacích u starších a kriticky nemocných pacientů je vyšší u nosičů tohoto genotypu.
 - c. V patofyziologii nežádoucích neurologických následků může být důležitá aktivace krevních destiček. K důsledkům v perioperační medicíně patří odhalit populace v riziku, kterým mohou prospět nejenom zlepšený informovaný souhlas, stratifikace a rozmístění zdrojů, ale i cílené protizánětlivé strategie.
- D. Genetická náchylnost k nežádoucím perioperačním renálním komplikacím**
 1. Akutní porucha funkce ledvin je častá, vážná komplikace operací srdce. Středně závažné poškození ledvin (vzestup kreatininu $\geq 88 \mu\text{mol/l}$) vzniká asi u 8–15 % pacientů, přičemž až u 5 % z nich dojde k selhání ledvin vyžadujícímu dialýzu. Akutní selhání ledvin u pacientů vyžadujících dialýzu je nezávisle spojeno s nemocniční mortalitou převyšující 60 %.
 2. Studie prokázaly, že dědičnost genetických polymorfismů je spojena s akutním poškozením ledvin po aorto-koronárním bypassu.

VI. FARMAKOGENOMIKA A ANESTEZIE

- A. Termín farmakogenomika se používá k popisu, jak se dědičné varianty genů moduluje účinky léků vztahují k variabilitě odpovědi na léky mezi jednotlivci.
 1. Tato variabilita účinku léků může být farmakokinetická nebo farmakodynamická (obr. 6.3).
 - a. Farmakokinetická variabilita označuje variabilitu v absorpci, distribuci, metabolismu a eliminaci léků, která zprostředkuje jejich účinnost a toxicitu. K molekulám zúčastněným v těchto procesech patří enzymy metabolizující léky (spadající do skupiny cytochromu P450 nebo skupiny CYP) a molekuly přenášející léky, které zprostředkují jejich vstup do buněk nebo jejich eliminaci z nich.
 - b. Farmakodynamická variabilita označuje různé účinky léků i přes jejich stejnou dávku k molekulárním místům účinku. Uvedený fenomén může odrážet variabilitu funkce molekulárních cílů léku nebo patofyziologického kontextu, v němž lék interaguje se svým receptorem – cílem (afinita, vazba, exprese).
- B. **Deficit pseudocholinesterázy.** U jedinců s atypickou formou pseudocholinesterázy, která vede ke zřetelně snížené rychlosti metabolismu léku, je riziko nadměrné nervosvalové blokády a prodloužené apnoe. V genu pro butyrylcholinesterázu bylo doposud zjištěno více než 20 variant. Farmakogenetické testování se z tohoto důvodu v současnosti v populaci ve velkém nedoporučuje, uplatňuje se jen jako vysvětlení nežádoucích příhody.
- C. **Genetika maligní hypertermie**
 1. Maligní hypertermie (MH) je vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění metabolismu vápníku v kosterním svalu, které je spouštěno podáním inhalačního anestetika nebo sukcinylcholinu u citlivých jedinců.

**OBRÁZEK 6.3**

Farmakogenomické faktory určující odpověď jednotlivce na lék se uplatňují prostřednictvím farmakokinetických a farmakodynamických mechanismů.

2. Náchyllost k MH byla zpočátku spojena s genovým lokusem ryanodinového receptoru (RYR1) na chromozomu 19q, ale stále více je patrné, že náchyllost k MH je výsledkem složité interakce mezi více geny a faktory prostředí (např. toxiny prostředí).
3. Vzhledem k polygenní příčině a různé penetranci se přímé testování DNA na náchyllost k MH v obecné populaci v současné době nedoporučuje. Naopak testování u členů rodin s postiženými jedinci může významně přispět ke snížení mortality a morbidit.

D. Genetická variabilita a odpověď na anestetika

1. Potence anestetik definovaná minimální alveolární koncentrací (MAC) inhalačních anestetik, která ruší účelné pohyby v odpověď na bolestivý podnět, se u různých jedinců liší, přičemž variační koeficient (poměr standardní odchylky k průměru) je přibližně 10 %.
2. O důkazu genetického podkladu zvýšené potřeby anestetik svědčí pozorování, že potřeba desfluranu je u osob se zrzavými vlasy vyšší než u tmavovlasých.

E. Genetická variabilita a odpověď na anestetika

1. Odpověď na bolestivé podněty a analgetickou léčbu se u různých jedinců liší podobně jako pozorovaná variabilita potence anestetik.
2. Přibývají důkazy svědčící o tom, že genetické faktory výrazně ovlivňují chování při bolesti v odpověď na bolestivé stimuly a jeho modulaci centrálním nervovým systémem v odpověď na podávání léků nebo zátěž prostředí stejně jako rozvoj chronických bolestivých syndromů amplifikací bolesti.

F. Genetická variabilita odpovědi na další léky užívané v perioperačním období

1. Široká paleta léků užívaných v perioperačním období vykazuje významnou farmakokinetickou nebo farmakodynamickou variabilitu, která je modulována geneticky (tab. 6.1).
2. K nejčastěji uváděným kategoriím léků vyvolávajícím nežádoucí lékové reakce patří kardiovaskulární léčiva, antibiotika, psychiatrické léky a analgetika, přičemž každá kategorie má známou genetickou základnu zvýšeného rizika nežádoucích reakcí.

TABULKA 6.1

PŘÍKLADY GENETICKÝCH POLYMORFISMŮ ÚČASTNÍCÍCH SE RŮZNÝCH ODPOVĚDÍ NA LÉKY UŽÍVANÉ V PERIOPERAČNÍM OBDOBÍ

třída léků	název genu (symbol genu)	účinek polymorfismu
<i>farmakokinetická variabilita</i>		
betablokátory	cytochrom P450 2D6 (<i>CYP2D6</i>)	zvýšený účinek léku
kodein, dextrometorfan	(<i>CYP2D6</i>)	snížený účinek léku
blokátory kalciových kanálů	cytochrom P450 3A4 (<i>CYP3A4</i>)	nejistý
alfentanil	<i>CYP3A4</i>	zvýšená odpověď na lék
blokátory receptorů angiotenzinu II typu 1	cytochrom P450 2C9 (<i>CYP2C9</i>)	zvýšená odpověď krevního tlaku
warfarin	<i>CYP2C9</i>	zvýšený antikoagulační účinek, zvýšené riziko krvácení
fenytoin	<i>CYP2C9</i>	zvýšený účinek léku
inhibitory ACE	enzym konvertující angiotenzin I (ACE)	odpověď krevního tlaku
prokainamid	N-acetyltransferáza 2 (<i>NAT2</i>)	zvýšený účinek léku
sukcinylcholin	butyrylcholinesteráza (<i>BCHE</i>)	zvýšený účinek léku
digoxin	glykoprotein P (<i>ABCB1</i> , <i>MDR1</i>)	zvýšená biodostupnost
<i>farmakodynamická variabilita</i>		
betablokátory	β_1 - a β_2 -adrenergní receptory (<i>ADRB1</i> , <i>ADRB2</i>)	odpověď krevního tlaku a srdeční frekvence, reaktivita dýchacích cest na β_2 -agonisty
léky prodlužující interval QT (antiarytmika, cisaprid, erytromycin)	sodíkové a draslíkové iontové kanály (<i>SCN5A</i> , <i>KCNH2</i> , <i>KCNE2</i> , <i>KCNQ1</i>)	syndrom dlouhého QT, riziko torsade de pointes
kyselina acetylsalicylová, inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa	glykoproteinová podjednotka IIIa glykoproteinu IIb/IIIa krevních destiček (<i>ITGB3</i>)	variabilita protidestičkových účinků
fenylefrin	endotelová syntáza oxidu dusnatého (<i>NOS3</i>)	odpověď krevního tlaku

3. Genetické odchylky cílů léků (receptory) mohou mít výrazný vliv na účinnost léků.
 - a. U nosičů alel náchylnosti není patrné prodloužení intervalu QT ani rodinná anamnéza náhlé smrti, dokud nedostanou lék prodlužující QT interval.
 - b. Predispozice k prodloužení QT intervalu (považovaná za nepřímý ukazatel rizika život ohrožujících komorových arytmií) je zodpovědná za větší počet stažení léku z trhu než kterákoliv jiná kategorie nežádoucích účinků.
- G. **Farmakogenomika** se vedle věku, pohlaví, přidružených chorob a užívání léků objevuje jako další modifikující složka anestezie. Příslušné testy a doporučení pro léčbu dovolující klinikům náležitě upravovat využití léků (např. upravit dávky nebo změnit léky) již u několika sloučenin existují a pravděpodobně se budou rozšiřovat na všechny důležité léčebné sloučeniny spolu s identifikací nových léčebných cílů.

VII. GENOMIKA A INTENZIVNÍ PÉČE

A. Genetická variabilita odpovědi na poranění

1. Systémové poranění (včetně traumatu a operační zátěže), šok a infekce spouštějí fyziologické odpovědi horečky, tachykardie, tachypnoe a leukocytózy, které dohromady definují syndrom systémové zánětlivé odpovědi.
2. Nové paradigma kritické medicíny tvrdí, že výsledky kritického onemocnění jsou určovány interakcí mezi procesy poranění a procesy reparace vyvolané prvotními inzulty.
 - a. Negativní výsledky jsou společným důsledkem přímého poškození tkání, vedlejších účinků vyvolaných opravných procesů a mechanismů sekundárního poškození vedoucích k suboptimální reparaci.
 - b. Toto pojetí tvoří základnu nového klasifikačního systému PIRO (predispozice, infekce nebo inzult, odpověď [response], orgánová dysfunkce) u kritických stavů.
 - c. Genomické faktory hrají roli v celém kontinuu, od variant zánětlivých genů a modulátorů interakce patogen-hostitel přes mikrobiální genomiku, rychlá detekční vyšetření odhalující patogeny a biomarkery odlišující infekci od zánětu až k dynamickým měřítkům buněčných odpovědí na inzult, apoptózu, cytopatickou hypoxii a buněčný stres.
3. Velká variabilita mezi jednotlivci ve velikosti odpovědi na poranění, včetně aktivace zánětlivých a koagulačních kaskád, apoptózy a fibrózy, svědčí o účasti genetických regulačních faktorů.

B. Funkční genomika poranění

1. Na buněčné úrovni spouštějí škodlivé stimuly adaptivní stresové odpovědi charakterizované kvantitativními a kvalitativními změnami v propletených kaskádách biologických drah interagujících komplexním a často nadbytečným způsobem. Četné klinické studie pokoušející se blokovat výhradně jednotlivé zánětlivé mediátory byly tudíž doposud většinou neúspěšné.
2. Orgánové poranění lze definovat schémata změněné funkce genů a syntézy proteinů.

VIII. BUDOUCÍ SMĚRY

A. Systémově biologický přístup k perioperační medicíně: tzv. periopptom. Systémová biologie je koncepční rámec, v němž se vědci pokoušejí najít vzájemné vztahy obrovského množství podle všeho nesouvisejících údajů v jednom sjednocujícím vysvětlení.

B. Cílené léčebné aplikace: pět „P“ perioperační medicíny a léčby bolesti (pacient, plán, účel [purpose], problémy, prevence [precautions], pozn. překl.).

1. Genomické a proteomické přístupy se rychle stávají platformami všech aspektů objevu a vývoje léků, od identifikace a validace cílů k individualizaci farmakologické léčby.
2. Lidský genom obsahuje asi 25 000 genů kódujících přibližně 200 000 proteinů, které představují možné cíle léků.

C. Etické problémy

1. Jedním z cílů projektu lidského genomu je sice zlepšit léčbu prostřednictvím predikce vycházející z genomu, ale zrod personální genomiky otevírá Pandorařinu skříňku etických problémů, k nimž patří právo na soukromí a riziko diskriminace jedinců, kteří jsou geneticky predisponováni k interním chorobám.
2. Dalším etickým problémem je přenositelnost genetických vyšetření mezi etnickými skupinami, zvláště v predikci nežádoucích odpovědí na léky.

- a. Většina polymorfismů spojených s různou odpovědí na léky vykazuje významné rozdíly ve frekvencích alel v různých populacích a rasových skupinách.
 - b. Obrazy vazebné nerovnováhy se mezi etnickými skupinami zřetelně liší, což může vést k nesprávným nálezcům, když se v diagnostických testech přenášených mezi populacemi používají markery místo příčinných variant.
3. Cílem personalizované medicíny je předpověď rizika a léčby onemocnění na základě genetického profilu jednotlivce, a proto se někteří domnívají, že biologické kritérium rasy se stane zastaralým a překonaným.

IX. ZÁVĚRY

- A. Projekt lidského genomu znamenal revoluci ve všech aspektech medicíny. Dovolil nám posoudit dopad genetické variability na taxonomii nemocí, jejich popis a výsledek a vliv jednotlivých odpovědí na různé léky a poranění.
- B. Informace shromážděné genomickými přístupy již mechanisticky objasňují dlouho-trvající záhady účinku celkových anestetik a nežádoucích reakcí na léky používané během operace.
- C. Užívání v současnosti dostupných vysoce výkonných molekulárních technologií s genetickou profilací enzymů metabolizujících léky, proteinových nosičů a receptorů umožní personalizovaný výběr léků a dávkovacích režimů ušitých na míru farmakogenetickému profilu jednotlivých pacientů. Lékaři perioperační medicíny pak budou mít mnohem přesnější a solidnější informace, které budou moci použít při tvorbě nejvhodnějšího a nejbezpečnějšího plánu anestezie u daného pacienta.

KAPITOLA 7 ■ ZÁKLADY FARMAKOLOGIE PRO ANESTEZIOLOGY

Látky, užívané v anesteziologii jsou podávány s cílem rychle anestezii uvést a udržovat ji s náležitým klinickým účinkem za současné minimalizace jejích nežádoucích účinků (GUPTA, DK., HENTHORN, TK. Pharmacologic principles. In: BARASH, PG., CULEN, BF., STOELTING, RK., CAHALON, MK., STOCK, MC. (Eds.) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2009, p. 137–164).

I. ZÁKLADNÍ FARMAKOKINETICKÉ ÚDAJE: ZPŮSOBY PODÁNÍ A ABSORPCE

- A. **Přenos farmak přes membrány:** I nejjednodušší látky, které se podávají přímo do krve, musí k dosažení svého účinku přestoupit přinejmenším jednu buněčnou membránu.
 1. Biologické membrány jsou lipidové dvojvrstvy; skládají se z lipofilní vrstvy, uložené mezi dvěma hydrofilními vrstvami. Pouze malé lipofilní látky mohou membránami pasivně difundovat podle koncentračního gradientu.
 2. Pro látky rozpustné ve vodě a pohybující se pasivní difuzí přes membrány podle koncentračního gradientu, jsou nutné transmembránové proteiny, vytvářející hydrofilní kanály.
- B. **Nitrožilní (i.v.) podání** vede k rychlému zvýšení koncentrace látky, což nejčastěji znamená i velmi rychlý nástup jejího účinku. U látek s nízkým terapeutickým indexem, což je poměr mezi toxickým účinkem u 50 % populace k terapeutickému účinku u 50 % populace, může náhlé předávkování cílené plazmatické koncentrace vést k okamžitým projevům velmi nežádoucích účinků.
 1. **Biodostupnost** znamená poměrné množství z podané látky, které nezměněno dospěje do systémového oběhu, a rychlost jeho přestupu. U většiny i.v. podávaných léků je absolutní biodostupnost rovna původní dávce a rychlost je téměř okamžitá.
 2. Plicní endotel je schopen zpomalit rychlost, s níž nitrožilně podané léky dospějí do systémového oběhu. Důvodem je jejich zvýšená distribuce do alveolárního endotelu. Příkladem je fentanyl, zčásti vychytávaný v plicích. Plicní endotel obsahuje i enzymy, které jsou schopny metabolizovat i.v. podané léky (propofol) při prvním průchodu, a tím snižují jejich absolutní biodostupnost.
- C. **Perorální podání** se v anesteziologii užívá zřídka, protože biodostupnost je při tomto vstupu do organismu omezená a nekonstantní.
 1. Značný vliv metabolismu při prvním průchodu je důvodem, proč perorální dávkování většiny léků musí být podstatně vyšší, aby byla dosažena srovnatelná plazmatická koncentrace.
 2. Silně lipofilní látky, které jsou schopny dlouhého kontaktu s nazální nebo bukalní (sublinguální) sliznicí, se vstřebávají, aniž by prošly trávicím traktem. Sublinguální podání je navíc výhodné v porovnání s absorpcí z trávicí trubice tím, že vstřebaná látka vstupuje přímo do žilního úseku systémové cirkulace. Tím mívá metabolicky aktivní střevní sliznici a nepodlehne biotransformaci běžné při prvním průchodu játry.
- D. **Transkutánní podání.** Některé lipofilní látky, jako jsou např. skopolamin, nitroglycerin, fentanyl, lze připravit i ve formě, v níž jsou schopny penetrace kůží.

- E. **Nitrosvalové a podkožní podání.** Absorpce látek ze svalové tkáně nebo z podkoží závisí přímo úměrně na jejich charakteru a na krevním průtoku.
- F. **Intratékální, epidurální a perineurální injekční podání.** Provádění všech tří uvedených technik závisí na odborných zkušenostech s podáváním cíleně upravených roztoků místních anestetik v porovnání s podstatně jednoduššími postupy – perorálním, nitrožilním nebo inhalačním podáním.
- G. **Inhalační podání.** Rozsáhlý povrch plicních sklípků a průtok velkého krevního objemu plicním kapilárním řečištěm vytvářejí pro inhalační anestezii velmi vhodné podmínky – je téměř srovnatelná s intravenózním podáním.

II. DISTRIBUCE LÉKŮ

Poměrná distribuce minutového srdečního objemu do řečiště jednotlivých orgánů určuje rychlost, s níž budou orgány podanou látkou zaplaveny. Velmi dobře jsou perfundovány orgány a kompartmenty zásadního vitálního významu – mozek, plíce, srdce a ledviny. Podíl srdečního minutového objemu je vysoký a rychle se v nich vytvoří rovnovážný stav s plazmatickou koncentrací podaného léku. Naproti tomu transport do méně perfundovaných tkání s menším intravazálním objemem – např. do kosterních svalů – může do vyrovnání hladin trvat hodiny. Transport do orgánů s bohatou buněčnou složkou a limitovanou perfuzí, např. do tukové tkáně, nemusí dosáhnout vyrovnaných koncentrací ani v průběhu více dnů.

A. Redistribuce

1. Jakmile koncentrace látky v mozkové tkáni převyší její plazmatickou hladinu, vznikne zpětný koncentrační gradient. Lipofilní látky pohotově difundují zpět do krve a jsou redistribuovány do jiných orgánů a tkání, schopných je přijmout.
2. Bolusové, průměrné dávky vysoce lipofilních léků působí v mozkové tkáni sice rychle, ale velmi krátce. Jsou pohotově redistribuovány z mozku zpět do krve a poté následuje jejich transport do jednotlivých méně perfundovaných orgánů. Opakované injekce dalších bolusů rychle nastolí vyrovnané periferní tkáňové koncentrace.

III. ELIMINACE LÉKŮ

Eliminace je souhrn všech farmakokinetických procesů, které odstraní podanou látku z organismu. Za hlavní orgány, účastníci se aktivně na eliminaci, se považují játra a ledviny. Nicméně biotransformace může probíhat v organismu na mnoha dalších místech, kde jsou aktivní enzymatické systémy – v plicním cévním řečišti, v erytrocytech. Látka může být vylučována i v nezměněné, původní formě, např. plícemi.

- A. **Eliminační clearance** (clearance léku) je teoretický objem krve, z níž je za jednotku času látka plně a nezvratně odstraněna.
- B. **Biotransformační reakce.** Většina látek, které jsou z těla vylučovány v nezměněné formě, je hydrofilních; pohotově přestupují do moče a/nebo do stolice. Látky nedostatečně hydrofilní vyžadují předchozí přeměnu enzymatickými systémy. Iatrogenní navýšení hydrofilie umožní vyloučení vytvořených sloučenin.
 1. **Reakce fáze 1** zahrnují hydrolýzu, oxidaci nebo redukci původní látky.
 - a. **Cytochrom P450 (CYP)** je celá skupina příbuzných konstitutivních a inducibilních enzymů, které katalyzují biotransformace fáze I. CYP3A4 je mezi nimi nejvýznamnější, podílí se na metabolismu léků z plných 40–45 %.
 - b. CYP enzymy jsou obsaženy ve vysokých koncentracích v hladkém endoplazmatickém retikulu hepatocytů a v membránách enterocytů horního úseku tenkého střeva (tab. 7.1).

TABULKA 7.1

LÉKY UŽÍVANÉ V ANESTEZIOLOGII, PODLÉHAJÍCÍ BIOTRANSFORMACI
CYP IZOENZYMY

CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19
acetaminofen	hydrokodon	diklofenak	diazepam
alfentanil	kaptopril	ibuprofen	omeprazol
alprazolam	kodein	indometacin	propranolol
bupivakain	metoprolol		warfarin
cisaprid	ondansetron		
kodein	propranolol		
diazepam	timolol		
digitoxin			
diltiazem			
fentanyl			
lidokain			
metadon			
midazolam			
nikardipin			
nifedipin			
omeprazol			
ropivakain			
statiny			
sufentanil			
verapamil			
warfarin			

- 2. **Reakce fáze II.** jsou *konjugace* a *syntetické reakce*. Podobně jako systém cytochromu P450 jsou katalyzující enzymy této fáze inducibilní.
- 3. **Genetické variace v metabolismu látek.** Metabolismus podaných léků má značnou interindividuální variabilitu. Ta vychází z variability genů, které řídí četné enzymatické systémy, podílející se na biotransformaci.
- 4. **Chronologické variace metabolismu látek.** Aktivita a kapacita CYP enzymů narůstá od subnormálních hladin v organismu plodu a novorozence a dosahuje normální úrovně přibližně do ukončení prvního roku věku dítěte. Novorozenci mají omezené schopnosti konjugace, ale po prvním roce věku konjugace aktivita dosáhne kapacity, která se až do pokročilého věku již nemění.
- C. **Renální clearance.** Primární úlohou ledvin v eliminaci podaných léčiv je vyloučení podaných hydrofilních látek močí v nezměněné formě a vyloučení lipofilních látek, které ve fázi I. a II. prošly biotransformací v játrech. U pacientů s akutně nebo chronicky sníženou výkonností ledvin vlivem věku, při nízkém minutovém srdečním objemu, při hepatorenálním syndromu je nutno dávkování léčiv upravit, aby nedošlo ke kumulaci původní látky, popř. vzniklých metabolitů s nežádoucími až toxickými účinky (tab. 7.2).
- D. **Jaterní clearance.** Eliminace léků játry závisí na intrinsické hepatální schopnosti je metabolizovat a na množství látky, která je do jater transportována hepatálním krevním proudem a difuzí (tab. 7.3).

TABULKA 7.2

LÉKY UŽÍVANÉ V ANESTEZIOLOGII S VÝZNAMNOU ELIMINACÍ LEDVINAMI

aminoglykozidy	nor-meperidin (nor-petidin)
atenolol	pankuronium
cefalosporiny	peniciliny
digoxin	prokainamid
edrofonium	pyridostigmin
nadolol	chinolony
neostigmin	rokuronium

TABULKA 7.3

KLASIFIKACE LÉKŮ UŽÍVANÝCH V ANESTEZIOLOGII PODLE ROZSAHU JEJICH BIOTRANSFORMACE

nízká	střední	vysoká
diazepam	alfentanil	alprenolol
lorazepam	metohexital	bupivakain
metadon	midazolam	diltiazem
fenytoin	vecuronium	fentanyl
rokuronium		ketamin
teofylin		lidokain
thiopental		meperidin (petidin)
		metoprolol
		morfin
		naloxon
		nifedipin
		propofol
		propranolol
		sufentanil

IV. FARMAKOKINETICKÉ MODEL Y

Koncentrace léku v tkáni nebo na místech jejich aktivity určuje zásadní měrou jejich farmakologický účinek.

A. Fyziologické a kompartmentové modely

1. Probuzení po jednorázové dávce thiopentalu je primárně určeno redistribucí thiopentalu z mozku do svalů. Jeho distribuce do méně perfundovaných tkání a intenzita jeho metabolismu je v této fázi malá. Uvedené základní pojetí hlavní role redistribuce se vztahuje na všechny lipofilní léky.
2. Koncentrace léků v krvi se běžně užívají k určení a zhodnocení vztahu mezi dávkou léku a časovým průběhem jeho hladin.

B. Farmakokinetické pojetí

1. **Řádové konstanty a poločasy.** Kinetika většiny léků odpovídá nejčastěji prvnímu řádu. Uvedený proces znamená, že konstantní frakce léku je odstraněna z organismu během pevně daného času a nezávisle na jeho množství nebo koncentraci. V klinické medicíně se místo řádu častěji vyjadřují farmakokinetické děje jako poločas, tj. čas nutný k poklesu koncentrace na polovinu. Po pěti vzájemně navazujících poločasech proběhne tento proces téměř z 97 % (tab. 7.4). Pro klinické vyhodnocení jej lze považovat za 100 %, v organismu zbývá jen zanedbatelné množství podané látky.

TABULKA 7.4

POLOČASY A PODÍL (%) ELIMINOVANÉHO LÉKU

počet poločasů	podíl léku přetrvávajícího v organismu (%)	podíl léku eliminovaného (%)
0	100	0
1	50	50
2	25	75
3	12,5	87,5
4	6,25	93,75
5	3,125	96,875

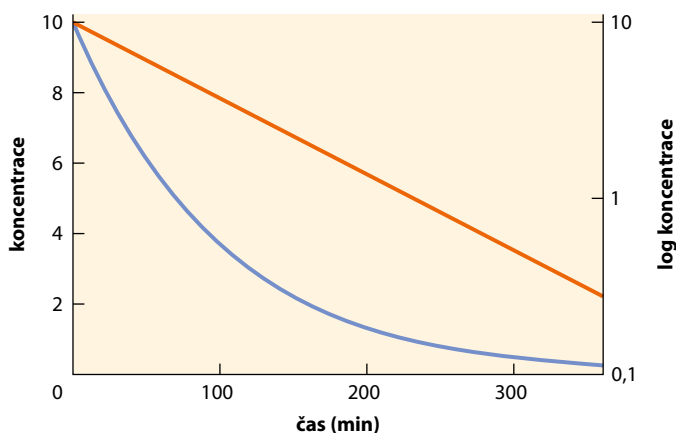
- 2. **Distribuční objem** vyjadřuje rozsah distribuce léku, tj. celkovou kapacitu tkání v porovnání s kapacitou krve pro daný lék. Jestliže je distribuce podané látky velmi široká, je její koncentrace nižší v porovnání s jejím celkovým množstvím, což koreluje s velikostí distribučního objemu. Vyjadřuje se číselným údajem rozsahu distribuce léku, který ale nemá žádný vztah k aktuálnímu objemu jakékoli tkáně nebo celých oblastí tkání. Lipofilní léky mají obecně větší distribuční objemy než léky hydrofilní.
- 3. **Eliminační poločas** je čas, během něhož množství léku v organismu klesne o 50 %. Eliminace léku z organismu je zahájena již okamžikem, kdy podaný lék dosáhne orgánů, které jsou schopny jej eliminovat. Rychlé ukončení jeho účinku po jednorázovém nitrožilním bolusovém podání je závislé na redistribuci léku z mozku zpět do krve a na následné distribuci do dalších tkání (svalů). Klinické působení většiny anestetik odezní proto daleko dříve, než udává jejich eliminační poločas. Ten má pro anestezii omezenou vypovídací hodnotu.

C. **Vliv onemocnění jater a/nebo ledvin na parametry farmakokinetiky.** Celá řada patofyziologických dějů v organismu ovlivňuje farmakokinetické procesy a omezuje jejich rutinní posuzování. Klinicky se vztahuje tento hendikep zejména na pacienty s chorobami a onemocněními jater a ledvin.

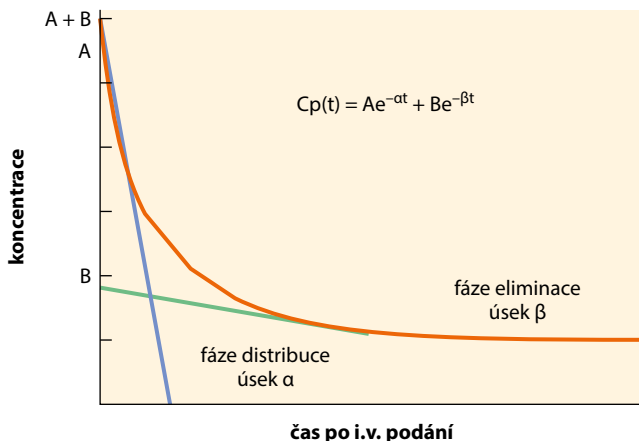
- 1. Při poklesu hepatální clearance léků mohou jejich opakované dávky nebo kontinuální infuzní přívod znamenat jejich excesivní a prodloužené farmakologické působení. Charakteristickými příklady jsou v tomto ohledu benzodiazepiny, opioidy a barbituráty.
- 2. Zotavení po podání malých dávek léků, např. thiopentalu a fentanylu, je dáno především jejich redistribucí. Při náležitém dávkování je jejich klinické působení ovlivněno i v případě poklesu eliminační orgánové clearance minimálně.

V. KOMPARTMENTOVÉ FARMAKOKINETICKÉ MODELY

- A. **Jednokompartmentový model.** Pro mnoho léků je jednokompartmentový model příliš zjednodušený. Slouží především ke znázornění základních vztahů mezi clearancí, distribučním objemem a eliminačním poločasem (obr. 7.1).
- B. **Dvoukompartmentový model.** Pokles plazmatické koncentrace má dvě fáze (obr. 7.2). Bifázický průběh křivky je odrazem dvou základních kompartmentů organismu: centrálního – plazma a globálního periferního kompartmentu.
- C. **Tříkompartmentový model.** Po nitrožilní injekci léku je úvodní fáze s rychlou distribucí následována pomalejší, druhou distribuční fází před navazující eliminační fází.
- D. Obecně se udává model s nejmenším počtem kompartmentů nebo údajů, které odpovídají farmakokineticky co nej přesněji konkrétním klinickým potřebám.

**OBRÁZEK 7.1**

Plazmatické koncentrace v čase v lineárním průběhu (osa y vlevo) a logaritmická křivka (osa y vpravo) zobrazuje hypotetický lék v jednokompartmentovém modelu s farmakokinetikou prvního řádu.

**OBRÁZEK 7.2**

Logaritmická křivka plazmatické koncentrace v čase po i.v. podání hypotetického léku ve dvoukompartmentovém modelu s farmakokinetikou prvního řádu. Distribuční fáze má sklon významně větší než fáze eliminační, protože průběh distribuce je rychlejší než proces eliminace; distribuce má rovněž největší vliv na spád křivky plazmatické koncentrace v prvních minutách po i.v. podání.

VI. ZÁKLADY FARMAKODYNAMIKY V ANESTEZIOLOGII

Farmakodynamika se soustředí na kvantitativní analýzu vztahů mezi koncentrací léku v krvi a výslednými účinky léku na fyziologické děje v lidském těle.

VII. INTERAKCE LÉK – RECEPTOR

Většina farmak vyvolá fyziologické účinky vazbou na specifický receptor, což vede ke změně fyziologické buněčné funkce. Většina farmakologických receptorů je tvořena proteiny, vázanými v membráně buněk; pouze některé receptory jsou umístěny v cytoplazmě nebo v nukleoplazmě buňky.

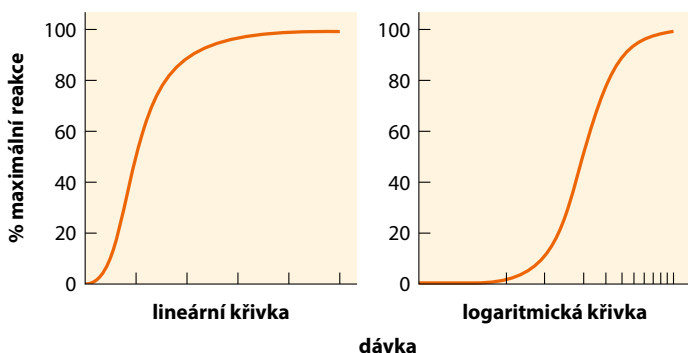
A. Desenzitizace a down-regulace receptorů

Receptory jsou dynamické buněčné složky, které se přizpůsobují svému okolí. Protrahovaná expozice receptoru jeho agonistovi vede k jeho desenzitizaci – snížení citlivosti, podávané dávky agonisty mají snížené maximální účinky.

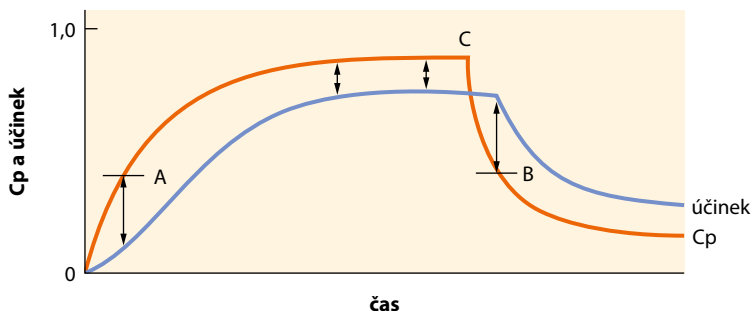
B. Agonisté, částeční agonisté a antagonisté. Léky, které se váží na receptory a vyvolají účinek, se nazývají *agonisté*. *Částeční agonisté* jsou léky, které nejsou schopny vyvolat maximální účinek ani při dosažení vysokých koncentrací. Látky, které se váží na receptory, aniž by jakkoli změnilly funkce buňky, nazýváme *antagonisty*. *Kompetitivní antagonisté* se váží na receptory reverzibilně a způsobí jejich blokádu, kterou lze zrušit podáním agonisty ve vysoké koncentraci (kompetice). *Nekompetitivní antagonisté* se na receptory váží nevratně.

C. Poměr dávka – účinek vystihuje vztah mezi zvyšujícími se dávkami léku a intenzitou vyvolaných změn, tj. farmakologických účinků (obr. 7.3).

D. Poměr koncentrace – odpověď (obr. 7.4). Mohutnost farmakologického účinku je funkcí množství léku, přítomného na místě jeho působnosti; zvyšováním dávky se zvýší i maximální účín. Větší dávky mají rychlejší nástup účinku, protože farmakologicky aktivní koncentrace na místě účinku se dosáhne časněji. Zvyšování dávky prodlužuje účinek, protože farmakologicky účinné koncentrace se udržují po delší dobu.

**OBRÁZEK 7.3**

Schematická křivka účinku látky ve srovnání s podanou dávkou. V levé části obrázku jsou údaje mezi účinkem a dávkou v lineárním zobrazení. V pravé části obrázku jsou tyto údaje vyneseny v logaritmickém vyjádření; křivka je částí sinusoidy, lineární mezi 20 a 80 % maximálního účinku.

**OBRÁZEK 7.4**

Změny plazmatické koncentrace léku a jeho farmakologického účinku v průběhu nitrožilní infuze a po jejím ukončení (Cp – plazmatická koncentrace).

VIII. INTERAKCE LÉKŮ

V průběhu běžné rutinní anestezie může být podáno až deset nebo dokonce více lékových přípravků (tab. 7.5).

TABULKA 7.5

INTERAKCE LÉKŮ V PERIOPERAČNÍM OBDOBÍ

opioidy snižují potřebu prchavých anestetik
smíchání kyselých přípravků (thiopental) se zásaditými (opioidy, svalová relaxancia) vede k vysrážení adsorpce vybraných látek do plastových souprav: nitroglycerin, fentanyl
změna absorpce ovlivněním pH v žaludku (ranitidin) nebo vlivem na jeho vyprazdňování (metoklopramid)
vazokonstriktory se přidávají k místním anestetikům, aby se prodloužil jejich účinek v místě podání a aby se snížilo riziko systémové toxicity při jejich rychlém vstřebání
léky, které inhibují nebo naopak indukují enzymy, katalyzující biotransformaci, a tím ovlivňují clearanci souběžně podávaných dalších látek: Fenytoin zkracuje účinek nedepolarizujících kuraremmimetik. Vzájemné farmakodynamické interakce léků, které přímo nebo nepřímo působí na týchž receptorech: opioidní antagonisté přímo vytěsňují opioidy z jejich receptorů

IX. KLINICKÉ VYUŽITÍ FARMAKOKINETIKY A FARMAKODYNAMIKY PŘI PODÁVÁNÍ NITROŽILNÍCH ANESTETIK

Počítačové simulace a modelování slouží k smysluplné interpretaci dávkování nitrožilních anestetik a ke stanovení přesných programů a postupů pro nové dávkovací systémy (viz obr. 7.3 a 7.4).

- A. Zvyšování k dosažení setrvalé (steady-state) koncentrace.** Koncentrace léku a porovnání s časovým průběhem jejího navyšování až do dosažení vyváženého a setrvalého stavu je zrcadlovým obrazem profilu jeho eliminace.
- B. Dávkovací schémata infuzního podávání léků.** Jednokompartmentový farmakokinetický model je pro kontinuální dávkování optimální. Stabilizovaná a setrvalá plazmatická koncentrace ($C_{p,ss}$) se udržuje takovou rychlostí infuze, která odpovídá rychlosti eliminace léku z organismu.
- C. Izokoncentrační nomogram.** Simulace a výpočet různých infuzních rychlostí, které je třeba naprogramovat k dosažení a řízení účinné cílové koncentrace více léků; vyžaduje speciálně zpracovaný software. Pojímá v tomto případě organismus jako multikompartmentový farmakokinetický model.
- D. Kontext senzitivní časy poklesu.** V průběhu infuzního podávání léku je lék vychytáván i inertními periferními tkáněmi. Při ukončení přívodu léku se zotavení z jeho působení dostaví v okamžiku, kdy jeho koncentrace klesne pod prahovou hodnotu; ta zodpovídá za manifestaci farmakologického účinku.
- E. Infuze řízené cílovou koncentrací léku.** K infuzní pumpě lze připojit počítačové zpracovaný software s konkrétním farmakokinetickým modelem. Program zajistí naplánovanou cílovou koncentraci léku v plazmě a je schopen zareagovat v několika vteřinách na její udržování a úpravy podle aktuální klinické potřeby.
- F. Doba do dosažení koncentrace s maximálním účinkem v konkrétním kompartmentu (T_{MAX}).** Simultánně se modeluje plazmatická koncentrace léku v čase (farmakokinetika) a měří se její klinický účinek (farmakodynamika). Údaje umožňují měřit i rychlost transportu léku mezi plazmou a cílovým místem jeho působení a účinku, porovnat je s klinicky žádaným účinkem a zpřesnit program.

- G. Distribuční objem při maximálním – vrcholném účinku.** Je možné vypočítat bolusovou dávku, s níž se dosáhne koncentrace na cílovém místě s T_{MAX} efektem, aniž by došlo k nežádoucímu předávkování.
- H. Farmakokinetika „front-end“** se zabývá intravaskulárním promícháváním, vychytáváním v plicích, recirkulací v čase několika málo minut v průběhu aplikace a krátce po podání bolusové dávky nitrožilního anestetika. Farmakokinetické procesy a koncentrace v daném čase jsou velmi významné, protože maximální účinek rychle účinkujících léků proběhne ve velmi krátkém terapeutickém okně.
- I. Closed-loop – zpětnovazebně řízené infuze.** Je-li k dispozici validní a téměř kontinuální měření farmakologického účinku, lze přívod léku řídit titračně a automaticky na podkladě zpětnovazebních informací. Systémy byly užívány pokusně k řízení krevního tlaku, pro nastavení přívodu kyslíku – FiO_2 , k udržování glykémie, nervosvalové blokády a hloubky anestezie.
1. Closed-loop anesteziologické systémy patří k nejobtížnějším a nesložitějším z pohledu konstrukce, softwaru i designu. Přesné řízení hloubky anestezie zůstává stále technicky ne zcela spolehlivé vzdor komplexnímu souboru EEG parametrů.
 2. Cílené ovlivnění je základním atributem anestezie. Program sleduje data, generovaná EEG, která odrážejí úroveň vědomí: bispektrální index (BIS), EEG entropii, sluchové evokované potenciály. Získaný soubor informací umožňuje s užitím zpětné vazby vést poměrně spolehlivě celkovou anestezii.
- J. Vzájemné interakce mezi léky a jejich modelování.** V průběhu operačního výkonu je dávkování anestetik upravováno titračně, individuálně a aktuálně. Má za úkol zabezpečit amnézii na probíhající výkon, zajistit nehybnost pacienta i při nociceptivní stimulaci a zmírnit sympatikotonickou odezvu organismu na intervenci. K omezení nežádoucích účinků se často volí současné podávání opioidů a sedativních hypnotik, působící synergicky v mnoha farmakologických směrech.

KAPITOLA 8 ■ BEZPEČNOST PRÁCE PŘI POUŽÍVÁNÍ ELEKTRICKÝCH PŘÍSTROJŮ A POŽÁRNÍ OCHRANA

Součástí vybavení moderních operačních sálů je celá řada elektronických zařízení, které významným způsobem přispívají ke zkvalitnění péče o pacienta a jeho bezpečnosti během anestezie. Mohou však jak pro pacienta, tak pro personál operačního sálu představovat i určitá rizika (EHRENWERTH, J., SEIFERT, HA. Electrical and fire safety. In: BARASH, PG., CULEN, BF., STOELTING, RK., CAHALON, MK., STOCK, MC. (Eds.) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2009, p. 165–191).

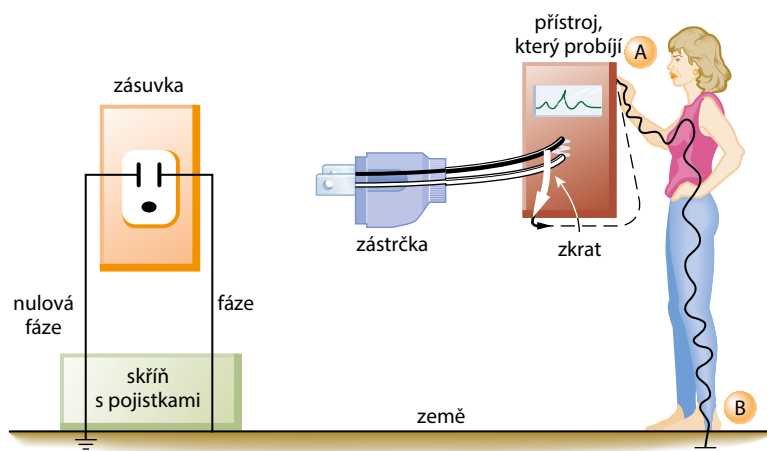
I. FYZIKÁLNÍ PODKLAD ELEKTRICKÝCH JEVŮ

Základní principy elektrofyziky formuluje Ohmův zákon, který lze vyjádřit rovnicí $E = I \cdot R$ (elektrická síla v jednotkách voltů je rovna součinu proudu v ampérech a odporu v ohmech). Obdobou Ohmova zákona je fyziologická rovnice, ve které je výše krevního tlaku rovna srdečnímu výdeji násobenému systémovou vaskulární rezistencí ($BP = CO \cdot SVR$). Elektrická síla se udává ve wattech (napětí · proud). Množství vykonané elektrické práce vyjádřené ve wattech za sekundu či joulech pak představuje celkovou vynaloženou elektrickou energii. (Energie vydaná defibrilátorem je udávána v joulech.)

- A. Stejnoseměrný a střídavý proud.** Tokem elektronů (proud) vodičem vzniká buď stejnosměrný proud (elektrony proudí stále stejným směrem), nebo střídavý proud (tok elektronů mění v určitém pravidelném intervalu svůj směr).
- B. Impedance** (odpor) je dána součtem sil, které působí proti pohybu elektronů v obvodu střídavého proudu.
- C. Kapacitance** je schopnost kondenzátoru (dva paralelní vodiče oddělené izolátorem) shromažďovat elektrickou energii.
 - 1. V obvodu se stejnosměrným proudem nevedou dvě nabitě desky kondenzátoru (baterie) stejnosměrný proud, dokud mezi deskami není zapojen odpor.
 - 2. Rozptylová kapacita je veličina, která není využitelná a je dána konstrukcí zařízení. (Všechna zařízení na střídavý proud produkují určitou míru rozptylové kapacity, a to i když jsou vypnuty).

II. NEBEZPEČÍ ÚRAZU ELEKTRICKÝM PROUDEM

- A. Střídavý a stejnosměrný proud**
 - 1. Při kontaktu člověka s externím elektrickým zdrojem hrozí úraz elektrickým proudem. (K vyvolání fibrilace komor [VF] je zapotřebí třikrát více stejnosměrného proudu než střídavého.)
 - 2. Ke zkratu dochází při průtoku proudu nulovou impedancí.
- B. Kdy může dojít k úrazu elektrickým proudem**
 - 1. K úrazům elektrickým proudem dochází tehdy, stane-li se jedinec součástí elektrického obvodu (obr. 8.1).



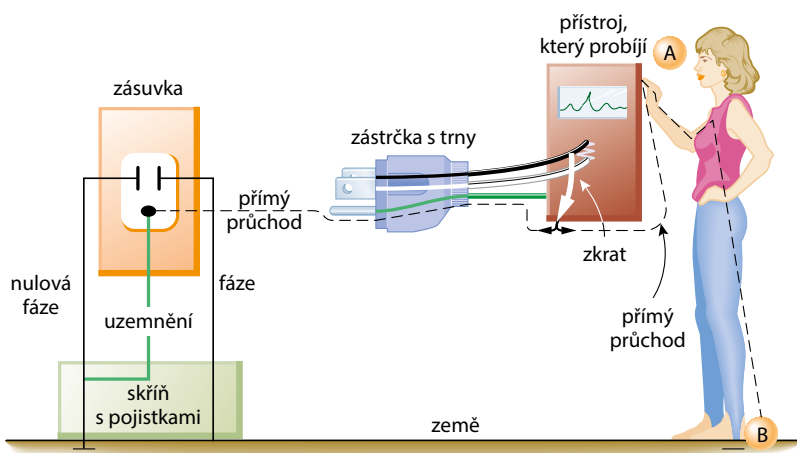
OBRÁZEK 8.1

Je-li poškozené elektrické zařízení, které není uzemněné, zapojené do elektrické zásuvky, která neobsahuje zemnicí vodič, dojde k probíjení tohoto zařízení. Dotkne-li se jedinec krytu zařízení (A) je zasažen elektrickým proudem (přerušovaná čára znázorňuje cestu elektrického proudu), protože se dotýká nohama země (B) a stává se tak součástí elektrického obvodu.

2. Poškození elektrickým proudem vzniká na základě porušení normální elektrické funkce buněk (svalové kontraktury, fibrilace komor) či ztrátě elektrické energie (popálenina v místě, kterým proud tělo opouští).
3. Závažnost úrazu elektrickým proudem závisí na velikosti proudu a délce jeho působení.
 - a. Závažné poškození vzniká při zasažení silným proudem, může způsobit i smrt organismu.
 - b. I po zásahu slabým proudem může u elektricky vnímavých jedinců, tedy těch, kteří na svém těle mají nějaký zevní vodič, například vodičí drát kardiostimulátoru či fyziologickým roztokem naplněný centrální žilní katétr – dojít k poškození organismu. V těchto případech i malý proud (1 mA je nejnižší vnímaný prahový proud) může způsobit fibrilaci komor.
4. Vysokofrekvenční proudy nezpůsobí stahy kontraktilních tkání ani nezpůsobí poruchy srdečního rytmu.
- C. **Uzemnění.** K dostatečnému pochopení problematiky úrazů elektrickým proudem a jejich prevence je třeba mít podrobné povědomí o principech uzemnění. Řečeno odborně, jen kvalitní uzemnění umožňuje využít elektrickou energii a veškerá elektrická zařízení.

III. ELEKTRICKÉ PŘÍSTROJE S UZEMNĚNÍM

- A. Elektrická zařízení na elektrickou energii, která je rozvedena do domácností a domů, jsou uzemněna (podle úmluvy je elektrický potenciál země nulový).
- B. Každé uzemněné elektrické zařízení je spojeno s rizikem úrazu elektrickým proudem. (Jedinec, který je v kontaktu se zemí či zařízením spojeným se zemí, dotekem s dalším místem vytvoří elektrický obvod.)
- C. Moderní rozvodné systémy již obsahují třetí vodič (nízkoohodporový vodič, kterým je proud odveden do země). Toto zapojení snižuje nebezpečí úrazu elektrickým proudem (obr. 8.2).

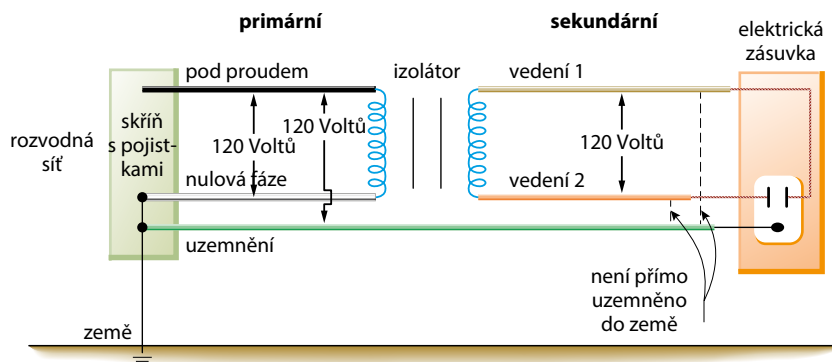


OBRÁZEK 8.2

Je-li poškozený uzemněný přístroj zapojen do elektrické zásuvky s ochranným uzemněním, bude elektrický proud (přerušovaná čára) přednostně protékat nízkoodporovým zemnicím vodičem. Jedinec dotýkající se země (B), který se případně dotkne krytu zařízení (A), sice uzavře obvod, ale projde jím pouze malá část proudu.

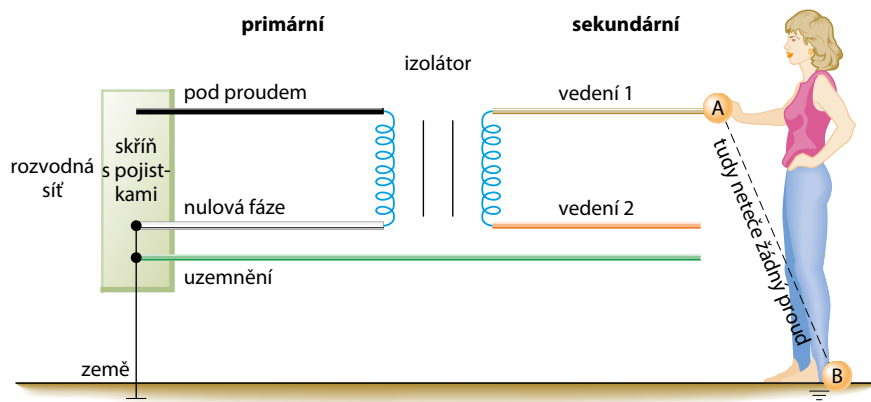
IV. ELEKTRICKÉ PŘÍSTROJE BEZ UZEMNĚNÍ

- A. Mnoho elektrických zařízení a napájecích kabelů tvoří spolu s na podlaze vylitými tekutinami obsahujícími elektrolyty z operačního sálu potenciálně elektricky rizikové prostředí. V ohrožení je pacient i personál.
- B. V rámci snížení rizika úrazu elektrickým proudem, je elektrická energie dodávaná na operační sál neuzemněná (proud je od země odizolován).
- C. Vedení neuzemněného elektrického proudu na operační sály vyžaduje instalaci izolovaného transformátoru (obr. 8.3).
 1. Izolace napájecího systému poskytuje ochranu před těžkým úrazem elektrickým proudem (obr. 8.4).
 2. Zapojení poškozeného přístroje do izolovaného systému nepředstavuje riziko úrazu elektrickým proudem.

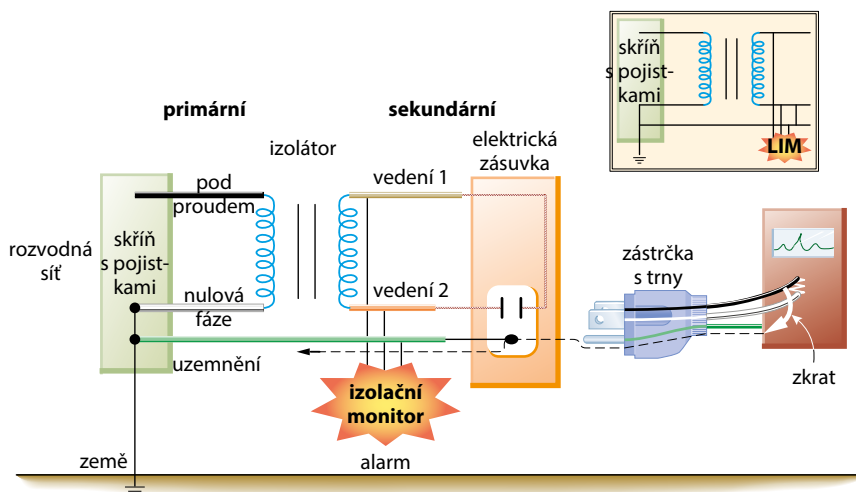


OBRÁZEK 8.3

Do izolátoru na operačním sále je převáděn uzemněný proud z primární strany do neuzemněného systému sekundární části. V sekundární části systému tedy není přímé spojení se zemí. Zemnicí vodič je však součástí zařízení.

**OBRÁZEK 8.4**

Obrázek ukazuje bezpečnostní prvky izolovaného systému. Jedinec, který se dotkne jedné strany izolovaného systému vedení (A), není ohrožen elektrickým proudem, i když se dotýká země (B). Protože se jedinec nedotýká obou konců obvodu, ten tak není uzavřen.

**OBRÁZEK 8.5**

Je-li do izolovaného okruhu zapojen poškozený přístroj, klesne impedance linky 1 nebo 2 vůči zemi. To zaznamená monitor izolace a spustí alarm. Poškozený přístroj nepředstavuje riziko úrazu elektrickým proudem, ale jeho přítomnost mění tento systém na uzemněný.

V. MONITOROVÁNÍ SPRÁVNÉ IZOLACE

- A. Izolační monitor je zařízení, které průběžně sleduje neporušenost izolovaného elektrického okruhu (např. měří impedanci vůči zemi na obou stranách systému).
- B. Je-li do izolovaného okruhu zapojen vadný přístroj, změní se tento okruh na běžný uzemněný, ale vadný přístroj bude fungovat normálně.
 1. Izolační monitor také měří velikost ztráty energie ze systému, která je důsledkem zapojení jakéhokoli přístroje do tohoto izolovaného elektrického obvodu.
 2. Dojde-li k poruše izolace od země pod nastavený limit, spustí se vizuální a zvukové alarmy (obr. 8.5).

- C. Spustí-li se alarm monitorace izolace, musí být nejprve vyloučeno artifiční spuštění.
1. Ukazuje-li měřič únik mezi 2–5 mA, pravděpodobně je do okruhu zapojeno příliš mnoho elektrických přístrojů. (Všechny přístroje využívající střídavý proud mají určitou kapacitanci a s ní spojenou ztrátu proudu.)
 2. Ukazuje-li měřič nad 5 mA, je pravděpodobné, že do okruhu na operačním sále je zapojen vadný spotřebič. Tento přístroj je třeba rozpoznat postupným odpojováním ostatních spotřebičů, dokud se alarm sám nevypne.
 3. Je-li poškozený přístroj nahraditelný, je třeba jej z operačního sálu odstranit a nechat jej opravit. Jedná-li se o zásadní součást některého z přístrojů zajišťujících vitální funkce pacienta, je možné a bezpečné ji užívat dál, nicméně po zbytek daného výkonu nebo do doby, než je vadná součást odpojována, se nesmí připojit žádné jiné elektrické zařízení.
 4. Monitor izolace není konstruován tak, aby ochránil před úrazy malým proudem.

VI. ZKRATOVÝ PŘERUŠOVAČ OBVODU

- A. Přerušovač (jistič) se v uzemněných systémech užívá k prevenci úrazu elektrickým proudem. (Toto zařízení měří množství proudu na obou koncích obvodu a změří-li rozdíl, ihned obvod přeruší.)
- B. Nevýhodou jističů na operačním sále je, že k přerušení dodávky energie dojde bez varovného signálu. Vadný přístroj není možné dále používat, což u přístrojů, které zajišťují životní funkce, může být nebezpečné.

VII. DVOJITÁ IZOLACE

Dvojitá izolace je použita u přístrojů s dvěma zásuvkami (infuzní pumpy). Tyto přístroje je možné na operačním sále zapojit do izolované elektrické sítě.

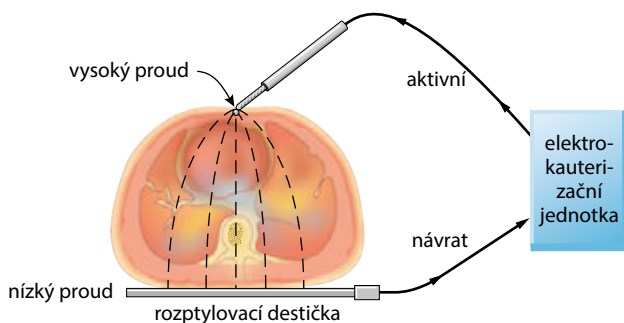
VIII. POŠKOZENÍ MALÝM PROUDEM

- A. U elektricky vnímavých pacientů (tzn. těch, co mají zavedený centrální žilní katétr či transvenózní stimulační elektrody) je možné vyvolat fibrilaci komor proudem, který je pod hranici normální lidské vnímavosti (1 mA).
- B. V důsledku zbytkové kapacitance (zbloudilého proudu), která vzniká u všech elektrických zařízení využívajících střídavý proud, se může na jejich povrchu vytvořit významný náboj.
1. Jedinec, který se současně dotýká tohoto přístroje a elektricky vnímavého pacienta, nevědomky přispěje k výboji, který může u pacienta vyvolat komorovou fibrilaci.
 2. Součástí neporušeného zemního zařízení je nízkoodporový vodič, který tento zbloudilý proud odvádí. Tím je zajištěna bezpečnost elektricky vnímavých pacientů i před malým proudem.
 3. Anesteziolog by se nikdy neměl současně dotýkat některého z elektrických přístrojů a fyziologickým roztokem naplněného ČŽK nebo konce zevní stimulační elektrody. Samozřejmostí by mělo být i užití gumových ochranných rukavic.
 4. Moderní patientské monitorovací systémy jsou konstruovány tak, aby odizolovaly všechna možná přímá spojení pacienta od napájení monitoru, a to vřazením vysoké impedance mezi pacienta a přístroj (toto opatření omezuje množství pro pacienta nebezpečného zbloudilého proudu na méně než 0,01 mA).
- C. Cílem bezpečnostních opatření je co nejvíce snížit riziko úrazu elektrickým proudem. Pacienti i anesteziologové by měli být od země izolováni co nejlépe.

1. Izolační transformátor je užíván k přeměně uzemněné elektrické energie na neuzemněnou. Monitor izolace hlásí její porušení po zapojení poškozeného přístroje do izolované elektrické sítě.
2. Všechny přístroje, které jsou zapojovány do izolované elektrické sítě, jsou opatřeny zemnicím vodičem, který slouží jako alternativní nízkoodporová cesta, která odvádí potenciálně nebezpečný proud (velký proud) do země. Tento zemnicí vodič zároveň rozptyluje zbloudilý proud a chrání tak elektricky vnímavé pacienty před zasažením proudem.
3. Všechna elektrická zařízení musí procházet rutinní údržbou, opravami i kontrolami, aby jejich stav odpovídal předepsaným bezpečnostním normám. O provedených kontrolách je třeba vést záznamy.
4. Elektrické napájecí kabely je třeba vést buď hore nad hlavami personálu, nebo místy s co nejnižším provozem. Nebezpečí jejich poškození, zvláště jsou-li položeny na zemi, je vysoké.
5. Prodlužovací vícedírkové zásuvky by neměly ležet na zemi, kde hrozí jejich zalití elektrolytovými roztoky.

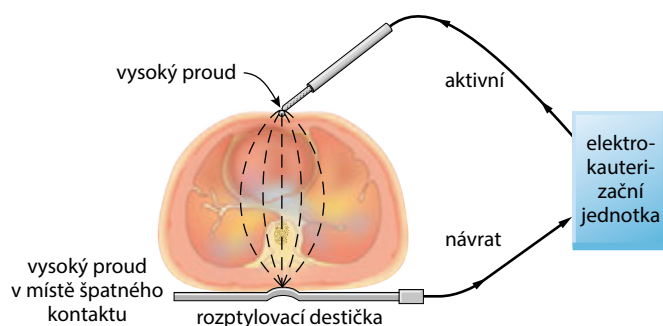
IX. ELEKTROKAUTER

- A.** Elektrokauterizační jednotka (ESU), vynalezená profesorem Williamem T. Boviem, pracuje na principu tvorby vysokofrekvenčních proudů (radiofrekvenční rozsah). Vzniklé teplo je důsledkem odporu, který je proudu kladen. Využitím energie koncentrované na hrotu tzv. „Bovieho tužky“ je chirurg schopen buď řezat, či koagulovat.
1. Vysokofrekvenční proudy vykazují nízký průnik tkáněmi a nezpůsobují kontrakci svalových buněk. (Přímý kontakt se srdeční tkání nevyvolá fibrilaci komor.)
 2. Vysokofrekvenční elektrická energie generovaná ESU však ruší průběh křivek fyziologických funkcí sledovaných na monitoru vitálních funkcí.
- B.** ESU nelze bezpečně používat, není-li energie z jednotky přivedena přes pacienta zpět k jednotce pomocí ploché rozptylovací elektrody – destičky (často nesprávně označované jako „zemnicí destička“) (obr. 8.6).
1. Vzhledem k velké ploše destičky je hustota proudu nízká a pacient není ohrožen popálením či poškozením tkání.
 2. Je-li destička na pacienta umístěna nesprávně či je-li spojovací kabel destičky s ESU poškozen, bude se vysokofrekvenční proud k jednotce vracet „alternativní“ cestou (elektroencefalografické nebo EKG svody, teplotní čidlo). V místě styku s pokožkou



OBRÁZEK 8.6

Správné užití elektrochirurgické jednotky (ESU) a rozptylovací destičky (tab. 8.1). Hustota proudu na destičce je nízká a pro pacienta nepředstavuje žádné nebezpečí.

**OBRÁZEK 8.7**

Nesprávné užití ESU a rozptylové destičky. Špatné umístění na pacientovi, neúplný kontakt s ním, vede ke vzniku proudu o vysoké hustotě a riziku popálení pacienta.

TABULKA 8.1**SPRÁVNÉ UŽITÍ ESU**

Použijte odpovídající množství elektrolytového gelu.

Ujistěte se, že zpětný vodič je nepoškozen.

Před použitím zkontrolujte, jestli elektrolytový gel na destičce nevyschl.

Umístěte destičku co nejbližší k operačnímu poli.

Má-li pacient implantovaný kardiostimulátor, umístěte destičku pod úroveň hrudníku.

pak dojde ke vzniku závažných popálenin, protože vysoká hustota proudu generuje velké množství tepla (obr. 8.7).

3. U nejmodernějších ESU je napájecí zdroj izolovaný od země a pacient je tak odizolován „alternativních“ zpětných vodičů chráněn před vznikem popálenin. Ovšem ani izolované ESU nechrání pacienta před popálením, není-li rozptylová destička správně umístěna a v plném kontaktu s kůží pacienta.
 4. Nejdůležitější v prevenci vzniku popálenin vzniklých užitím ESU, je správné umístění destičky.
 5. Je-li nutno nastavit vyšší proud než obvykle, mělo by se zkontrolovat správné umístění destičky a stav kabelu.
- C. U bipolárního ESU prochází proud pouze mezi dvěma čepemi elektrokoagulační pinzety.
1. Vzhledem k tomu, že aktivní i rozptylová elektroda jsou tvořeny branžemi pinzety, není nutné na pacienta umisťovat jakoukoliv další elektrodu.
 2. Bipolární ESU vytváří méně energie než unipolární, a proto je užívána hlavně v oční chirurgii a neurochirurgii.
- D. Při užití unipolární ESU (platí i při elektrokonvulzivní terapii) může dojít k elektrické interferenci, kterou případný pacientův automatický implantabilní kardioverter vyhodnotí jako ventrikulární tachydysrytmii a vyše defibrilační výboj.
- E. Je-li prostředí v okolí ESU obohaceno o kyslík, hrozí, že od jiskry vzniklé při užití ESU vzplane některý z hořlavých materiálů (např. plasty – obličejová maska, intubační rourka) s následným rozšířením požáru a popálením pacienta a personálu.
1. Na riziko vzplanutí by se mělo myslet vždy, je-li ESU užívána v blízkosti prostředí bohatého na kyslík.

2. Ke snížení rizika vzplanutí od jiskry ESU lze přispět vhodným rouškováním (zajistit rozptýlení případně naakumulovaného kyslíku a zředění jeho koncentrace vzduchem v prostoru) či užitím anesteziologických dýchacích okruhů s minimálním únikem plynů do okolí.
- F. Tam, kde nejsou užívána hořlavá anestetika, není nutné konduktivní proudění vzduchu.

X. RIZIKA PROSTŘEDÍ

- A. Potenciální rizika úrazu elektrickým proudem na operačním sále plynou z přítomnosti kabelů a napájecích vodičů elektrických zařízení a monitorovacích systémů (stropní držáky).
- B. Součástí moderních monitorovacích zařízení je patientský vstup izolovaný od napájecího zařízení.
- C. Všechna zdravotnická zařízení musí mít záložní zdroj energie (elektrický generátor, náhradní baterie ke světelným zdrojům, a to včetně laryngoskopu).

XI. ELEKTROMAGNETICKÁ INTERFERENCE

- A. Bezdrátová komunikační zařízení (mobilní telefony, bezdrátové telefony, vysílačky) vyzařují elektromagnetické vlnění, které může interferovat s lékařskými přístroji.
- B. Existuje určité riziko, že toto elektromagnetické vlnění může interferovat s implantovanými kardiostimulátory či jinými typy monitorovacích zařízení intenzivní péče.
 1. Mobilní telefony by měly být uchovávány ve vzdálenosti alespoň 15 cm od kardiostimulátoru.
 2. Zatím nejsou důkazy o tom, že by mobilní telefony interferovaly s automatickými implantabilními kardiovertery/defibrilátory.

XII. KONSTRUKČNÍ NÁROKY NA VYBAVENÍ MODERNÍCH OPERAČNÍCH SÁLŮ

- A. Předpisy Americké národní asociace protipožární ochrany (The National Fire Protection Association standards) pro zdravotnickou techniku již nadále nevyžadují izolaci elektrických sítí a monitoraci integrity izolace v prostředích, kde jsou užívána nehořlavá anestetika.
- B. Potřeba izolované elektrické sítě je určena druhem provozu na operačním sále („mokrý“ – přítomnost krve, tekutin, solných roztoků) a také tím, zda je přijatelné a možné případné odpojení od zdroje napájení.
 1. Je-li přerušení dodávky energie přípustné, je povoleno zařadit jako ochranný prostředek do elektrického obvodu jistič.
 2. Není-li přerušení obvodu jističem přípustné, je preferováno zaizolování elektrické sítě a monitorace izolace.

XIII. POŽÁRNÍ BEZPEČNOST

- A. Nebezpečí vzniku požáru na operačním sále je v současné době stejné jako před sto lety, kdy byly v anestezii používány hořlavé anestetické plyny (tab. 8.2). Ve srovnání s érou hořlavých anestetik však dnes již chybí dostatečné povědomí o možnostech a rizicích vzniku požáru na operačních sálech (tab. 8.3).
- B. Největším rizikem požáru na operačním sále je popálení pacienta nebo personálu a uvolnění škodlivých zplodin (např. oxidu uhelnatého, amoniaku, chlorovodíku nebo kyanidu) z hořících plastů.
 1. Laser-rezistentní endotracheální rourky mohou posloužit jako „hořák“ a zažehlý plamen může způsobit závažné poranění trachey a plic.

TABULKA 8.2

OHNIVÁ TRIAS: PODMÍNKY NUTNÉ KE VZNIKU POŽÁRU

teplo (zdroj zážehu)	elektrokauter
	lasery
	elektrické nástroje
	fibrooptické světlovodné kabely
palivo (hořlavina)	přípravné a dezinfekční látky (alkohol)
	papírové roušky
	vlasy
	alimentární plyny
	masti
	anesteziologické pomůcky (spojky dýchacího okruhu, masky, endotracheální rourky, laryngeální masky, volatilní anestetika, adsorbenty CO ₂)
okysličovadlo	vzduch
	kyslík
	oxid dusný

TABULKA 8.3

DOPORUČENÍ PRO PREVENCI A PROTIPOŽÁRNÍ OCHRANU NA OPERAČNÍCH SÁLECH

příprava	rozpoznání rizikových situací
	prevence a protipožární ochrana je úkolem celého operačního týmu
	každá osoba zná a plní svůj úkol (odstranění endotracheální kanyly, rozpojení okruhu)
	grafické zobrazení plánu protipožární ochrany
prevence	zajištění dostupnosti pomůcek protipožární ochrany a hasicích zařízení
	perioperační spolupráce anesteziologa s operačním týmem, snaha o co nejnižší únik medicínálního kyslíku v blízkosti tepelného zdroje
	zarouškovat tak, aby se netvořilo kyslíkové depo a nestalo se tak „okysličovačem“
	dezinfekční prostředky, kterými je potírána kůže, je třeba nechat dostatečně dlouhou dobu zaschnout
	vlhčit gázu a tampony užívané v blízkosti tepelného zdroje
	informovat operátora o zvýšeném riziku vzplanutí v průběhu operačního výkonu
	udržovat co nejnižší inspirační frakce kyslíku
	eliminovat oxid uhelnatý
	dodržovat dostatečně dlouhý čas na odvětrání hořlavých plynů z operačního sálu
postupy	včas odhalit nebezpečí vzniku ohně (třesnutí, záblesk, kouř)
	přerušit operaci – každý člen operačního týmu ihned provede svůj svěřený úkol

zasažení dýchacích cest ohněm nebo teplem	odstranit endotracheální rourku, přerušit dodávku plynů nebo rozpojit dýchací okruh
	instilovat fyziologický roztok do dýchacích cest
	odstranit hořlavé materiály
	ventilovat maskou, zhodnotit rozsah poranění, zvážit bronchoskopii, reintubovat pacienta
ohněm zasažený pacient	vypnout přívod dýchacích plynů
	odstranit roušky a hořlavé materiály
	uhasit plameny fyziologickým roztokem či hasicím přístrojem
	zhodnotit stav pacienta, rozhodnout o dalším léčebném postupu, zabránit inhalaci kouřových zplodin
když se nedaří dostat oheň pod kontrolu	používat hasicí přístroje s oxidem uhličitým
	vyhlásit požární poplach
	zvážit evakuaci místnosti (uzavřít dveře a zabránit jejich otevírání)
	vypnout hlavní přívod medicínálních plynů do místnosti
krizový postup	zajistit místo
	informovat osobu odpovědnou za koordinaci krizových situací
	postupovat podle místních krizových doporučení a traumaplánu
	požár řešit jako mimořádnou událost
	trénovat požární cvičení

Upraveno podle American Society of Anesthesiologist: Praktická doporučení pro prevenci a požární ochranu na operačních sálech: Zpráva American Society of Anesthesiologist – Pracovních protipožárních skupin na operačním sále. Anesthesiology, 2008, 108, p. 786–801.

2. Únik plynů okolo nenafouklé manžety endotracheální rourky nebo rourky bez těsnící manžety v blízkosti elektroauterizačního přístroje může usnadnit vzplanutí endotracheální rourky. Riziko této komplikace lze snížit udržováním co nejnižší možné inspirační koncentrace kyslíku.
3. U kriticky nemocných pacientů, kteří jsou závislí na vysoké inspirační frakci kyslíku, je při chirurgickém zajišťování tracheostomie vhodné elektroauter nepoužívat.
4. Rizikem může být také insuflace oxidu dusného do břišní dutiny při laparoskopických operacích a jeho difuze do okolního prostředí.
5. Oxid uhličitý nezvyšuje riziko vzniku popálenin.
- C. Ke vzplanutí ohně na pacientovi dochází nejčastěji během chirurgických výkonů v okolí hlavy a krku, neboť právě tudy je veden anesteziologický okruh a je tudy přiváděna inhalační směs obohacená kyslíkem.
 1. S kyslíkem je nutno zacházet jako s lékem a používat ho v optimálních dávkách a koncentracích.
 2. Vhodným odděleným zarouškováním a užitím adhezivních lepicích roušek, které těsně zajistí operační pole, lze také riziko vzniku ohně snížit.
 3. Velké množství použité dezinfekce může způsobit vyšší koncentraci alkoholových vysoce vznětlivých par v ovzduší.

- D. Suché absorbenty oxidu uhličitého mohou za přítomnosti volatilních anestetik (zvláště sevofluranu) vyvolat exotermickou reakci. (Ke vzplanutí může dojít i po zapojení dýchacího okruhu.)
- E. Dojde-li k požáru, je třeba ihned zabránit výše zmiňované „ohnivé trias“ odstraněním některé ze součástí tohoto řetězce. Zásadní je zamezit přístupu kyslíku (viz tab. 8.3).
 - 1. K uhašení plamene většinou stačí odpojit endotracheální rourku od dýchacího okruhu. (Nedoporučuje se odstraňovat ještě hořící endotracheální rourku, hrozí riziko ještě většího poškození pacienta.)
 - 2. Po uhašení plamene na endotracheální rource je již její odstranění bezpečné. Doporučeno je bronchoskopicky vyšetřit a zjistit rozsah poškození dýchacích cest a následně pacienta znovu zaintubovat.
 - 3. Vznikne-li oheň na pacientovi, je nejrychlejším a nejúčinnějším zásahem hasit větším množstvím fyziologického roztoku.
 - a. Papírové roušky vodu nepropouštějí a jsou impregnované, takže lití vody či solného roztoku na tyto roušky nemá smysl.
 - b. Hořící roušky je třeba z pacienta strhnout a poté je uhasit hasicím přístrojem.
- F. Dezinfekční prostředky s obsahem alkoholu je třeba nechat před zahájením operačního výkonu dostatečně zaschnout.

KAPITOLA 9 ■ VÝZKUM A STATISTIKA

Lékaři praktikující vědeckou medicínu musí rozumět vědeckému jazyku, aby dokázali nezávisle posuzovat a interpretovat vědeckou literaturu, v níž stoupá důležitost statistických metod (PACE, NL. Experimental design and statistics. In: BARASH, PG., CULEN, BF., STOELTING, RK., CAHALON, MK., STOCK, MC. (Eds.) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2009, p. 192–206).

I. USPOŘÁDÁNÍ VÝZKUMNÝCH STUDIÍ

Kazuistika (popis případu, case report) budí zájem a vyvolává touhu experimentovat, ale neposkytuje dostatečný důkaz k pokroku vědecké medicíny.

A. Výběr sledované populace

1. **Výběr** je podskupina cílové populace, která má výzkumníkovi dovolit, aby zobecnil výsledky malého vzorku na celou populaci. Prvky uspořádání studie mají zabránit, nebo alespoň minimalizovat možnost zkreslení výsledků (tzv. bias).
2. Reprezentativní vzorek populace by se dal nejspíše získat tehdy, pokud by každý prvek v populaci měl stejnou šanci účastnit se experimentu (**náhodný výběr**). Většina studií v klinické anestezii se však omezuje na výběr dostupných pacientů (**výběr podle dostupnosti**).

B. Kontrolní skupiny mohou být tvořeny subjekty studie (**vlastní kontrola**), nebo jsou paralelní kontrolní skupiny, nebo historické kontrolní skupiny. (Přínos nové léčby s větší pravděpodobností ukážou studie s historickými kontrolními skupinami než studie, v nichž byly použity vlastní kontroly, nebo paralelní kontrolní skupiny.)

C. Náhodné zařazení subjektů do léčebných skupin pomáhá předejít zkreslení výzkumu při vstupu pacientů do určitých výzkumných skupin. Náhodné zařazování se nejčastěji provádí podle počítačem vytvořených náhodných čísel.

D. Zaslepení označuje maskování (utajení) výzkumné skupiny, do níž byl subjekt zařazen, a to z pohledu pacienta i výzkumníka.

1. V jednoduše zaslepené studii pacient nezná poskytovanou léčbu (očekávání pacienta z léčby by mohlo ovlivnit výsledky).
2. V dvojité zaslepené studii neznají zařazení do léčebné skupiny ani pacient ani osoba shromažďující údaje. Je to nejlepší způsob k testování nové léčby.

E. Typy uspořádání výzkumu

1. Longitudinální studie hodnotí změny v průběhu doby s použitím subjektů výzkumu vybíraných prospektivně (kohorta), nebo retrospektivně (případ-kontrola). Retrospektivní studie jsou hlavním nástrojem epidemiologie.
2. Průřezové studie hodnotí změny v určitém časovém okamžiku.

II. ÚDAJE A POPISNÉ STATISTIKY

A. Statistika je metoda pro práci se soubory čísel (X a Y) a stanovení, zda se hodnoty liší. Statistické metody jsou potřebné, protože v každém souboru údajů existují zdroje

TABULKA 9.1

TYPY ÚDAJŮ (ASA – AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS)

typy údajů	definice	příklady
<i>intervalové</i>		
diskrétní	údaje se měří jen na stupnici přirozených čísel	počet porodů počet zubů
kontinuální	údaje se měří na stupnici s konstantním intervalem	krevní tlak teplota
<i>kategorické</i>		
dichotomické	binární údaje	mortalita pohlaví
nominální	kvalitativní údaje, které nelze uspořádat nebo dát do pořadí	barva očí kategorie léku
ordinální	údaje jsou uspořádány, dány do pořadí, nebo se měří na stupnici bez konstantního intervalu	kategorie zdravotního stavu podle ASA skóre bolesti

TABULKA 9.2

POPISNÉ STATISTIKY

míry střední polohy intervalových proměnných
– aritmetický průměr (průměr hodnot v souboru údajů)
– medián (prostřední hodnota nebo hodnota, která rozděluje soubor na dvě stejně velké části; neovlivňují ho velmi vysoké ani velmi nízké hodnoty)
– modus (hodnota, která se v souboru objevuje nejčastěji)
míry rozptýlenosti
– standardní odchylka (SD; vypovídá o rozptýlenosti hodnot v souboru údajů; 1 SD zahrnuje zhruba 68 % souboru a členů populace, zatímco 3 SD zahrnují 99 %)
intervaly spolehlivosti
– standardní chyba průměru (vypovídá o přesnosti, s níž je znám střed populace)

rozdílů včetně náhodné biologické odchylky a chyby měření. V důsledku těchto chyb je nesnadné vyvarovat se zkreslení a být přesný.

- B. **Struktura údajů.** Správné přiřazení proměnné ke správnému typu údajů je nezbytné k výběru správné statistické techniky (tab. 9.1).
- C. **Popisné statistiky** mají popsat soubor zjištěných čísel a charakterizovat populaci, z níž je výběr získán. Dvě nejčastěji používané souborné statistiky jsou míry střední polohy a míry rozptýlenosti (tab. 9.2).

III. HYPOTÉZY A PARAMETRY

- A. **Formulace hypotézy**
 - 1. Výzkumník začíná obvykle práci s určitým intuitivním pocitem pro jev, který bude zkoumat (**biologická hypotéza**).
 - 2. Biologická hypotéza se v průběhu plánování výzkumu stane statistickou hypotézou.

TABULKA 9.3

INFORMACE POTŘEBNÉ K PŘIJETÍ NEBO ODMÍTNUTÍ NULOVÉ HYPOTÉZY

Potvrdit, že experimentální údaje vyhovují předpokladům plánovaného statistického testu.
Zvolit hladinu významnosti (α).
Vypočítat testovou statistiku.
Stanovit stupeň (stupně) volnosti.
Najít kritickou hodnotu pro zvolenou hodnotu α a stupeň (stupně) volnosti z příslušného teoretického pravděpodobnostního rozdělení.
Pokud testová statistika překračuje kritickou hodnotu, odmítnout nulovou hypotézu.
Pokud testová statistika nepřekračuje kritickou hodnotu, neodmítnout nulovou hypotézu.

B. Logika důkazu

- 1. Nulová hypotéza** předpokládající, že mezi hodnotami není rozdíl, se odmítá, je-li dostatečně nepravděpodobné, že výběrové hodnoty vznikly náhodou ($\alpha[p] < 0,05$).
- Statistika se zabývá spíše pravděpodobnostmi než jistotami, a i proto existuje šance, že provedená rozhodnutí týkající se nulové hypotézy, jsou chybná.
 - a. Chyba typu I** (α) je chybné odmítnutí nulové hypotézy (falešně pozitivní). Čím menší je zvolená hodnota α , tím menší je riziko chyby typu I.
 - b. Chyba typu II** (β) je chybné neodmítnutí nulové hypotézy (falešně negativní). Variabilita v populaci zvyšuje šanci chyby typu II. Stoupající počet subjektů (který je velmi důležitý v návrhu studie u kontrolovaných klinických studií), zvýšení hodnoty α a velké rozdíly mezi dvěma stavy snižují šance chyby typu II.
 - c. Statistické usuzování** (inference). Testování hypotéz nebo testování významnosti je těžištěm inferenčních statistik (tab. 9.3).

IV. STATISTICKÉ TESTY A MODEL Y

- A. Obecná doporučení** vztahují typ proměnné a uspořádání studie k výběru statistického testu (tab. 9.4).
- B. Studentův t test** (t test) se používá ke srovnání hodnot průměrů dvou populací. Párový t test se používá, když každý subjekt slouží jako svoje vlastní kontrola (měření před a po u téhož pacienta snižuje variabilitu a zvyšuje statistickou sílu). Nepárový t test se používá, když se měření provádějí na dvou skupinách subjektů.
- C. Analýza rozptylu**
 - Nejvšestrannější přístup ke srovnávání průměrů mezi více než dvěma skupinami se nazývá analýza rozptylu (analýza variance [ANOVA]).
 - U parametrických statistik (t testy a ANOVA) se předpokládá, že populace sledují normální rozdělení.
- D. Robustnost a neparametrické testy** se mohou použít, jsou-li obavy, že populace nesledují normální rozdělení.
- E. Systematické přehledy a metaanalýzy.** Údaje k odpovědi na experimentální otázku se získávají z kontrolovaných (obvykle randomizovaných) studií již publikovaných v lékařské literatuře spíše než z nově prováděných klinických studií.
 - American Society of Anesthesiologists vytvořila proces pro tvorbu praktických kritérií zahrnujících různou formu systematických přehledů.
- F. Lineární regrese.** Cílem experimentu je často předpovědět hodnotu jedné charakteristiky ze znalosti jiné charakteristiky s použitím regresní analýzy.

TABULKA 9.4

DOPORUČENÍ PRO VÝBĚR STATISTICKÝCH TESTŮ (ANOVA = ANALYSIS OF VARIANCE)

typ proměnné	testy pro jeden soubor	testy pro dva soubory	testy pro více souborů
dichotomická nebo nominální	binomické rozdělení	χ -kvadrát (Chí-kvadrát) test, Fischerův přesný test	χ -kvadrát test
ordinální	χ -kvadrát test	χ -kvadrát test, neparametrické testy	χ -kvadrát test, neparametrické testy
spojitá nebo diskrétní	z nebo <i>t</i> rozdělení	nepárový <i>t</i> test, párový <i>t</i> test, neparametrické testy	ANOVA, neparametrická analýza rozptylu

TABULKA 9.5

STOUPAJÍCÍ SÍLA DŮKAZŮ TÝKAJÍCÍCH SE ÚČINNOSTI

1.	kazuistika (popis případu, case report)
2.	retrospektivní studie
3.	prospektivní studie s historickými kontrolami
4.	randomizovaná a kontrolovaná klinická studie
5.	soubory randomizovaných a kontrolovaných klinických studií

G. Interpretace výsledků

- 1. Vědecké studie nekončí statistickým testem (statistická významnost se vždy nerovná biologickému významu).
- 2. Při dostatečné velikosti výběrového souboru lze zjistit dokonce i malé, klinicky nedůležité rozdíly mezi skupinami. Naopak při malé velikosti výběru je větší šance, že rozdíly mohou vysvětlit rušivé proměnné.
- 3. Pokud experimentální skupiny v náležitě uspořádané studii dostanou alespoň tři dávky léku, měl by čtenář očekávat, že bude pozorovat stabilně stoupající, nebo klesající vztah mezi dávkou a účinkem.
- 4. Míra spolehlivosti, že při srovnávání různých způsobů léčby je některý z nich lepší, záleží na typu studie (tab. 9.5).

V. ZÁVĚRY

A. Doporučení pro četbu článků v odborných časopisech

- 1. Klinikové, kteří mají málo času, by si měli na čtení z časopisů vybírat články, které jsou pro ně důležité (je určeno typem praxe, ve které čtenář pracuje) a věrohodné, což záleží na volbě přiměřené výzkumné metody pro daný typ studie.
- 2. Znalost statistiky je u většiny lékařů sice omezená, ale dovednostem kritického posuzování literatury se lze naučit, což může výrazně zvýšit účinnost a přínos čtení časopisů.

B. Statistika a anestezie. Pochopení principů uspořádání studií může zabránit předčasnému přijímání nových způsobů léčby vycházejících z chybných studií.

KAPITOLA 10 ■ KARDIOVASKULÁRNÍ ANATOMIE A FYZIOLOGIE

I. ÚVOD

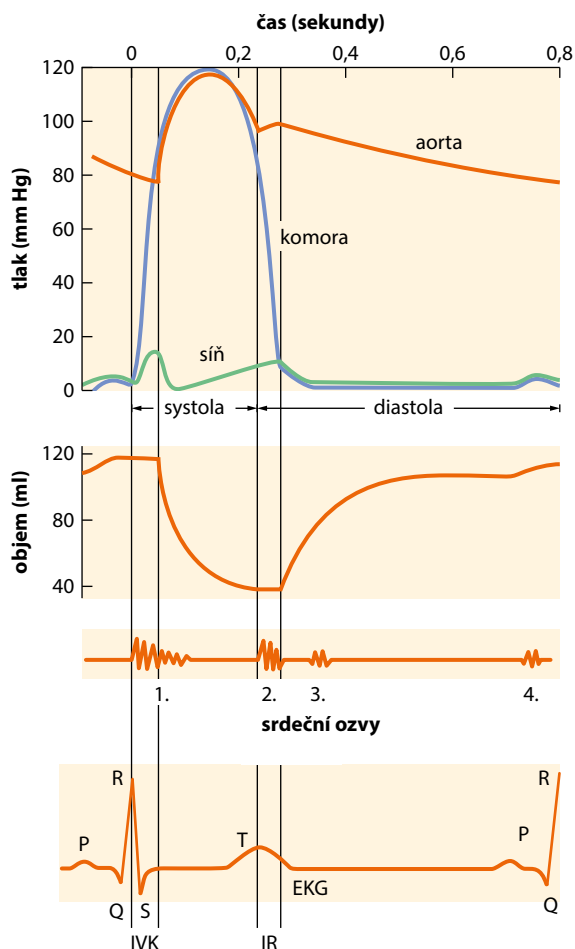
KAMPINE, JP., STOWE, DF., PAGEL, PS. Heart and peripheral circulation. In: BARASH, PG., CULEN, BF., STOELTING, RK., CAHALON, MK., STOCK, MC. (Eds.) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2009, p. 207–232.

A. Funkční anatomie srdce

1. Synchronizovaná kontrakce svaloviny levé komory zkracuje dlouhou osu srdce, zmenšuje obvod levé komory a zvedá srdeční hrot k přední stěně hrudníku. Důsledkem tohoto děje je hmatný bod největšího nárazu, který se normálně nalézá v pátém nebo v šestém mezižeberním prostoru v medioklavikulární čáře.
2. Plicní oběh je nízkotlaký, nízkoodporový systém, do něhož čerpá krev pravá komora.
3. Tlak v levé komoře se při kontrakci zvyšuje z konečných diastolických hodnot 10–12 mm Hg na maximální tlak 120–140 mm Hg v systole. Maximální tlak, který levá komora vytvoří, odráží podmínku pro oběh krve vysokoodporovým systémem oběhem.
4. Účinná čerpací funkce srdce vyžaduje dva páry jednosměrných chlopní. Jeden pár se nalézá ve výtocih pravé a levé komory (pulmonální a aortální chlopeň). Atrioventrikulární chlopně oddělující síně od komor jsou trikuspidální chlopeň na pravé straně srdce a mitrální chlopeň na levé straně srdce.
5. Pravá a levá komora jsou hlavní srdeční čerpací komory, ale síně hrají velmi důležitou podpůrnou úlohu. Fungují jako rezervoáry, kanály i jako stažlivé oddíly. Usnadňují přechod mezi souvislým prouděním krve v nízkotlakých žilách a fázickým prouděním krve ve vysokotlakých tepnách. Když stah síní chybí, nebo je neúčinný (např. při selhání síní, jejich fibrilaci, či flutteru), může být srdce tak zdatné, že vykompenzuje ztrátu síňové kontraktilní funkce a funguje v klidových podmínkách účinně i dále.

B. Srdeční cyklus

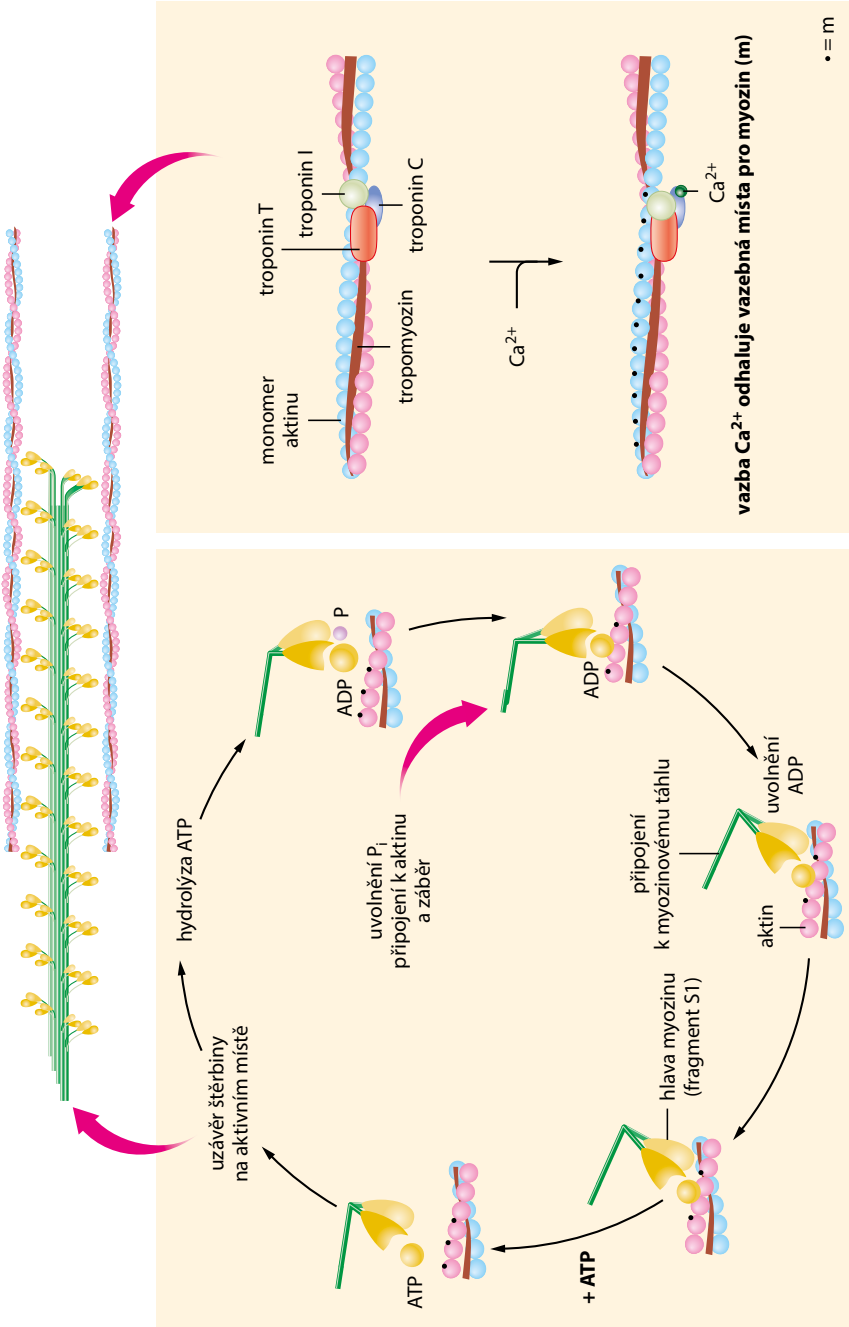
1. Systola levé komory se obvykle dělí na fáze izovolumické kontrakce, rychlé ejekce a pomalejší ejekce. K uzavěru trikuspidální i mitrální chlopně dochází, když tlaky v pravé a levé komoře převýší odpovídající síňové tlaky a vyvolají první srdeční ozvu (obr. 10.1).
2. Normální konečný diastolický (end-diastolický) objem levé komory je asi 120 ml. Průměrný vypuzený tepový objem je 80 ml a normální ejekční frakce je přibližně 67 %. K poklesu ejekční frakce pod 40 % dochází, je-li myokard postižen ischemií, infarktem nebo chorobnými procesy, jako jsou kardiomyopatie.
3. Chorobné procesy, o nichž je známo, že snižují poddajnost (compliance) levé komory (ischemie myokardu, hypertrofie v důsledku tlakového přetížení), zmírňují časné plnění a zvyšují význam systoly síní pro celkovou náplň levé komory.
4. Diastolická dysfunkce může nezávisle způsobit srdeční selhání, dokonce i při relativně normální kontraktilní funkci. Toto „srdeční selhání s normální systolickou funkcí“ se stále častěji považuje za hlavní vyvolávající příčinu městnavého srdečního selhání.

**OBRÁZEK 10.1**

Obrázek znázorňuje změny tlaků a objemu komory, srdeční ozvy a EKG v průběhu srdečního cyklu. Všimněte si, že v obdobích izovolumické kontrakce (IVK) a izovolumické relaxace (IR) nedochází ke změnám objemu komory, protože všechny chlopně jsou uzavřeny. Objem komory se zmenšuje s vypuzováním jejího obsahu do aorty. V první třetině systolické ejekce (období rychlé ejekce) je křivka vyprazdňování strmá (EKG – elektrokardiogram).

C. Faktory určující srdeční výdej

1. Srdeční výdej je součinem srdeční frekvence a tepového objemu. Lze ho normalizovat na tělesný povrch (srdeční index).
2. Srdeční výdej je funkcí předtížení (preload), dotížení (afterload), kontraktility myokardu (inotropní stav) a srdeční frekvence.
3. Systémová vaskulární rezistence (poměr tlakového gradientu k srdečnímu výdeji) je nejčastěji používaným nelineárním vyjádřením periferní rezistence. Je ovlivňována hlavně aktivitou autonomního nervového systému.
4. Inotropní stav je vnitřní síla kontrakce myokardu nezávislá na změnách preloadu, afterloadu a srdeční frekvence.
5. Hlavním faktorem určujícím spotřebu kyslíku v myokardu je srdeční frekvence, protože čím častěji vykonává srdce tlakově objemovou práci, tím více kyslíku musí spotřebovat. Při vysokých srdečních frekvencích, zvláště u pacientů s onemocněním



OBRÁZEK 10.2

Schematické zobrazení aktinových vláken a jejich jednotlivých monomerů a aktivních míst pro vazbu myozinu (m; levý panel). Myozinová hlava se odděluje od aktinu vazbou s adenosintrifosfátem (ATP). Následná hydrolyza ATP a uvolnění anorganického fosfátu (P_i) natahuje myozinovou hlavu do napnutého uspořádání. Připojení myozinové hlavy k aktinu dovoluje, aby hlava přenesla své napětí na myozinové táhlo a vlákně aktinu. Právě panel zobrazuje vazbu vápníku na troponin C, což vede ke snížení afinity troponinu I k aktinu. Tím dojde k posunu polohy tropomyozinu (viz text), čímž se na monomerech aktinu odhalí sedm vazebných míst (ADP – adenosindifosfát).

srdce, nemusí doba plnění v diastole stačit k udržení srdečního výdeje a průtoku koronárními tepny (který je velmi závislý na trvání diastoly). Takové události mohou vyvolat akutní ischemii nebo infarkt myokardu.

D. Ukazatele srdeční funkce

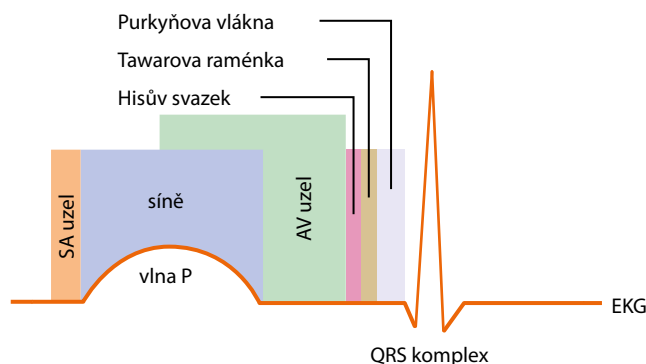
1. Ke klinickým ukazatelům kontraktilní výkonnosti patří srdeční výdej, ejekční frakce, frakční zkrácení nebo frakční změna plochy v krátké ose levé komory a systolické ztlusťování stěny levé komory.
2. Tyto indexy kontraktility jsou závislé na srdeční frekvenci, preloadu a afterloadu, ale lze je s dostatečnou spolehlivostí měřit echokardiografickými technikami, takže zůstávají užitečnými indexy kontraktilní funkce.

II. BUNĚČNÁ A MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE FUNKCE SRDEČNÍHO SVALU

- Ultrastruktura srdeční svalové buňky.** Srdce provede během průměrné délky života téměř tři miliardy tepů (kontrakce a relaxace při srdeční frekvenci 70 tepů/min a očekávané době dožití 75 let). Přehled ultrastruktury srdeční svalové buňky poskytuje důležité poznatky o tom, jak srdce dosahuje tohoto ohromujícího výkonu.
- Proteiny kontraktilního aparátu.** Myozin, aktin, tropomyozin a troponinový komplex složený ze tří proteinů tvoří šest hlavních složek kontraktilního aparátu.
- Interakce vápník-myofilamenta.** Vazba vápníku na troponin C vyvolává sérii konformačních změn troponin-tropomyozinového komplexu, které na molekule aktinu odhalují místa pro vazbu s myozinem.
- Biochemie kontrakce aktinu a myozinu.** Biochemie kontrakce srdečního svalu se nejčastěji popisuje s použitím zjednodušeného čtyřsložkového modelu (obr. 10.2).

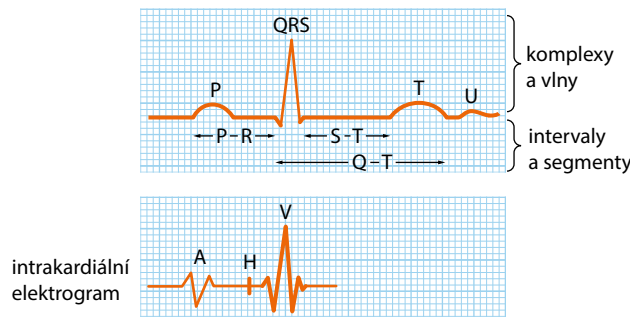
III. ELEKTRICKÉ VLASTNOSTI SRDCE

- Klinický elektrokardiogram (EKG)** se skládá z pravidelné série výchylek od izoelektrické linie. První výchylkou na EKG je vlna P (obr. 10.3 a 10.4). (Tvůrce tohoto systému – Einthoven – začal svůj popis EKG ve středu abecedy.) Interval QT je doba mezi začátkem depolarizace komor (znázorněným komplexem QRS) a dokončením repolarizace (což dokládá konec vlny T). Interval QT se mění nepřímo úměrně srdeční frekvenci. Je-li zkrácen, nebo prodloužen účinkem vazoaktivních léků (inhalační anestetika), nebo v přítomnosti onemocnění srdce (syndrom prodlouženého QT) se mohou objevit maligní komorové arytmie.



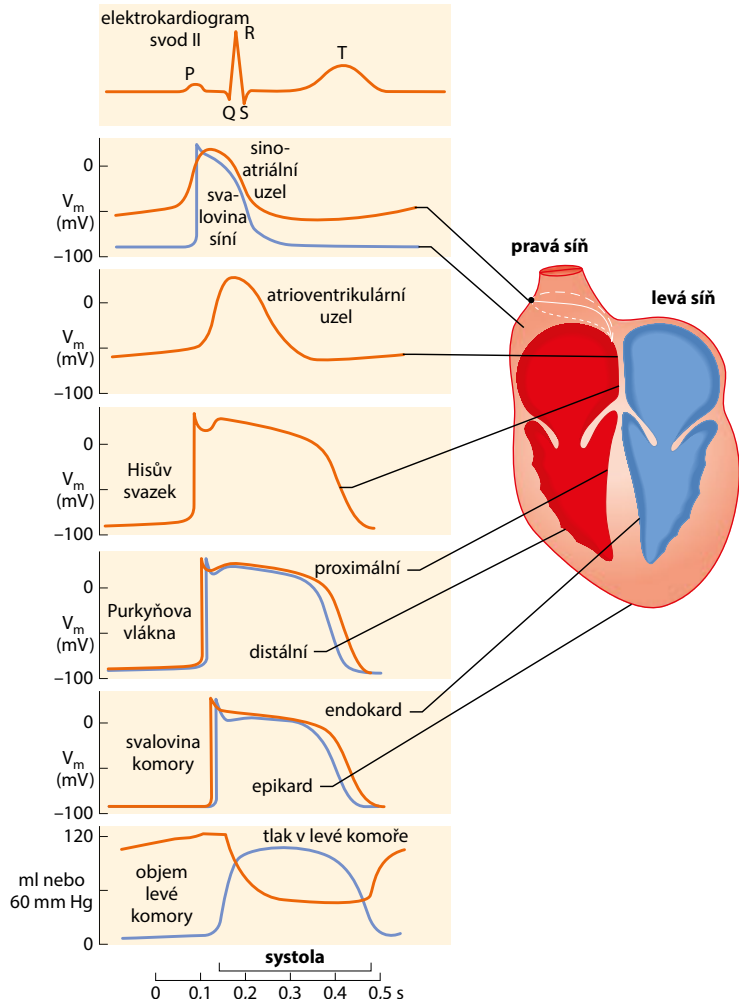
OBRÁZEK 10.3

Obrázek znázorňuje hlavní vlny a kmity elektrokardiogramu (P, QRS a T) a načasování aktivace některých klíčových struktur převodního systému (AV – atrioventrikulární, SA – sinoatriální).



OBRÁZEK 10.4

Nahoře – elektrokardiogram (EKG) zaznamenaný z povrchu těla; dole – intrakardiální EKG.



OBRÁZEK 10.5

Akční potenciály v celém převodním systému od sinoatriálního (SA) uzlu až do komorové svaloviny v průběhu jednoho srdečního cyklu. Všimněte si automatické aktivity pacemakeru (pomalá, spontánní depolarizace) v SA uzlu a v nodálních buňkách atrioventrikulárního (AV) uzlu a nepřítomnosti spontánní aktivity buněk v síních, v Purkyňových vláknech a ve svalovině komor