

UNIVERZITA OBRANY BRNO
FAKULTA VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ
HRADEC KRÁLOVÉ

Autoreferát dizertační práce

**MIKRODIALÝZA KOSTERNÍHO SVALU
V PRŮBĚHU TEKUTINOVÉ RESUSCITACE
SEPSE**

MUDr. Jaromír Kočí

Školitel: prof. MUDr. Alexander Ferko, CSc.

Vojenská chirurgie

Hradec Králové

2012

1. ÚVOD

Sepse a její komplikace jsou nejčastější příčinou smrti pacientů intenzivní péče. Její incidence stoupá meziročně o 1,5 procenta [1]. Některé studie však udávají meziroční stoupající incidenci až 10 procent [2, 3]. Jako příčiny stoupající incidence jsou uváděny zvyšující se věk populace, větší množství diagnostických a léčebných procedur, zvýšené užívání imunosupresiv a vzrůstající počet multirezistentních bakteriálních infekcí [3]. Smrtnost sepse je popisována mezi 19,6-59 % [1, 4].

Intaktní a správně fungující mikrocirkulace je základní podmínkou pro adekvátní dodávku kyslíku do tkání. Úkolem mikrocirkulace je dodávka kyslíku a živin do tkání, udržování dostatečné imunitní funkce a v případě nemoci dodávka léků přímo k buňkám. Mikrocirkulace se sestává z cév o průměru menším jak sto mikrometrů – arterioly, kapiláry a venuly. Hlavními buňkami mikrocirkulace jsou hladké svalové buňky ve stěně cév, erytrocyty, leukocyty a komponenty plasmy. Struktura a funkce mikrocirkulace je značně heterogenní v různých orgánových systémech. Porucha mikrocirkulace je klíčovým patofyziologickým mechanismem charakteristickým pro orgánovou dysfunkci u sepse [5-12]. Celá řada patogenetických mechanismů, které probíhají během sepse, přímo atakuje hlavně buněčné komponenty mikrocirkulace včetně endoteliálních buněk, buněk hladkého svalstva, leukocytů, erytrocytů a tkáňových buněk. Dochází k dysfunkci endotelu, zvýšené adhezenci neutrofilů a jejich prostupu do intersticia. Dále dochází ke zvýšené adhezenci erytrocytů a trombocytů a následné aktivaci koagulace. Aktivace koagulace hraje pravděpodobně hlavní roli při dalších změnách mikrocirkulace [13-15]. Jestliže nedojde k rychlé nápravě, dochází k respiračnímu distresu buněk, tzv. cytopatické hypoxii [16, 17] a následně k buněčné smrti. Mikrocirkulace je tedy cílovým „orgánem“ při léčbě sepse.

Časná tekutinová resuscitace patří k základnímu terapeutickému postupu sepse. Historicky byla tekutinová resuscitace sepse poprvé použita během epidemie cholery v Evropě v roce 1831. Irský lékař O'Shaughnessy publikoval použití vody se solí intravenózně jako podpůrné léčby [18]. V moderní medicíně má prioritní místo Riversova studie „Early goal-directed therapy“ [19]. Tato prospektivní randomizovaná studie jednoznačně prokázala efekt časně resuscitace na snížení morbidit a smrtelnosti. Studie byla koncipována na dvě větve pacientů, přičemž pro intervenční větev byla indikována iniciální masivní tekutinová resuscitace s co nejčasnějším dosažením (do 6 hodin) stanovených cílů, tedy centrálního venózního tlaku 8-12 mm Hg, středního arteriálního tlaku 65-90 mm Hg, saturace smíšené venózní krve 70 %. Pokud nepostačovalo podání tekutin, eskalovala terapie podáním katecholaminů, respektive transfúze erytrocytů. Snížení letality bylo statisticky signifikantní, 30,5 % pro intervenční skupinu vs. 46,5 % pro skupinu se standardním postupem ($p=0,009$). Princip agresivní resuscitace a časně dosažení stanovených cílů rezultuje v signifikantní redukci morbidit, letality, potřeby vazopresorů a konzumpce prostředků pro zdravotní péči [20-22]. Cílem tekutinové resuscitace je zajištění dostatečného perfúzního tlaku a obnovení dodávky kyslíku do tkání [23-25]. Nadměrná expanze plazmatického objemu je však v terénu patologické mikrovaskulární propustnosti spojena s rizikem vzniku tkáňového edému, který nadále zhoršuje tkáňovou distribuci kyslíku [26-28]. Dalším potenciálním negativem pozitivní tekutinové bilance je zhoršení střevní absorpce, ledvinného vylučování a zvýšení nitrobřišního tlaku, což může v konečném důsledku vést k břišnímu kompartment syndromu [29].

Excesivní podávání tekutin u zdravých dobrovolníků vedlo ke zhoršení plicních funkcí 24 hodin po podání infúze [30]. Nadměrná tekutinová resuscitace u velkých

operačních výkonů v dutině břišní je oproti strategii restriktivní spojena s vyšším výskytem paralytického ileu, zhoršením ventilačních funkcí, delším pobytem na JIP [31, 32]. Wiedemannova studie [33] prokázala přínos časnějšího dosažení negativní tekutinové bilance u pacientů s ARDS. Výsledky však nebyly statisticky signifikantní. Jejím negativem je, že zde byli rekrutováni pacienti v průměru až po 30-ti hodinách od přijetí, tedy bez možnosti ovlivnění iniciální dávky tekutin. Dále je velmi zajímavým faktem, že „liberální skupina“, tedy skupina s vyšší pozitivní tekutinovou bilancí dosáhla statisticky signifikantního snížení kardiovaskulárního selhání o 0,3 dne [34]. A pokud zpětně pohlédneme na studii Reverse [19], zjistíme, že obě skupiny pacientů dostali v prvních 72 hodinách stejnou dávku tekutin. U intervenční skupiny ale vlivem agresivnější (masivnější) úvodní resuscitace došlo k časnější stabilizaci stavu [35, 36]. Wiedemannova studie ukázala, podobně jako studie Murphyho a spol. [31], že velmi důležitým faktorem je správné načasování tekutinové resuscitace. Tedy iniciálně jistě masivní náhrady, v pozdějších fázích (během jednoho týdne) je již prospěšnější restriktivní přístup. Současná praxe tekutinové resuscitace u pacientů je značně široká. Restriktivní (konzervativní) přístup má za cíl restriktivní přívod intravenózních roztoků s cílem co nejčasnějšího dosažení negativní kumulativní tekutinové bilance a snahou o snížení plicního edému, kratší dobu artificiální ventilace a zlepšení prognózy. Potenciálním rizikem je však snížení srdečního výdaje a zhoršení mimoplicních orgánových funkcí. Naproti tomu liberální přístup principiálně odvrací tyto potenciální komplikace. Ovšem přesná definice (dávka intravenózních roztoků) restriktivní terapie dosud není stanovena [33, 38].

Monitorace pacienta je důležitým vodítkem pro správnost a dostatečnou účinnost resuscitace. „Centrální“ monitorace (střední arteriální tlak, centrální žilní tlak, tlak v zaklínění, saturace smíšené venózní krve apod.) však přesně neodráží stav

periferních tkání a nemůže tak podchytit okultní tkáňovou hypoxii [39, 40]. Jednou z metod, které umožňují studium metabolismu a průtoku v intersticiu tkání, je mikrodialýza. Mikrodialýza je metoda umožňující kontinuální sledování změn koncentrací nízkomolekulárních látek v extracelulárním prostoru tkání. Tato minimálně invazivní metoda umožňuje sledování kinetiky vybraných analytů přímo v tkáni, rovněž jako tkáňovou perfúzi. Mikrodialýza je prováděna pomocí speciální mikrodializační sondy, která je zavedena přímo do cílové tkáně.

V experimentu je metoda používána již od sedmdesátých let minulého století, kdy byla představena Ungerstedtem a Pycockem v rámci výzkumu metabolismu mozku [41]. V experimentu byla mikrodialýza použita k detekci regionální střevní ischemie [42, 43], ke zmapování metabolismu jejunu, peritonea, svalů a mozku během srdeční zástavy [44] nebo metabolické změny svalů, podkoží, jater a peritoneální dutiny během hypoxie a reoxygenace [45]. V klinice se začala využívat v průběhu let devadesátých [46-48]. Velmi málo studií se zabývá mikrodialýzou a metabolizmem při sepsi [39, 49-51]. Žádná studie se nezabývá vlivem masivní tekutinové resuscitace sepse na tkáňový metabolismus.

2. CÍL A HYPOTÉZA STUDIE

Cílem studie bylo zjistit vliv pozitivní tekutinové bilance na tkáňový metabolismus kosterního svalu v průběhu tekutinové resuscitace sepse. Naší hypotézou je, že pozitivní tekutinová bilance v úvodu tekutinové resuscitace sepse nevede ke zhoršení tkáňového metabolismu a případné nekrózy buněk.

3. MATERIÁL A METODIKA

Protokol experimentu byl schválen Komisí pro práci s laboratorními zvířaty při Fakultě vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Brně.

Jednalo se o experimentální studii na samicích prasete domácího s průměrnou hmotností 49 kg, stáří 2 měsíce, doba ustájení před experimentem vždy minimálně dva týdny.

Deset zvířat bylo náhodně rozděleno do kontrolní (n=5) a septické (n=5) skupiny. Zvíře bylo po dvanáctihodinovém lačnění premedikováno podkožním podáním ketaminu 4 mg/kg (Narkamon 4% Zentiva, Česká republika) a atropinu 0,025 mg/kg (Atropin Biotika 0,5mg inj. Hoechst-Biotika, Slovenská republika). Byl zaveden periferní žilní vstup. Poté bylo zvíře uvedeno do celkové anestézie podáním thiopentalu 200 mg intravenózně (Thiopental ICN, ICN Czech Republic, Česká republika). Následovala orotracheální intubace a umělá plicní ventilace (Siemens- Elema 900B (Siemens, Švédsko), FiO_2 0.4, dechový objem 12ml/kg, dechová frekvence 16/min. Analgosedace byla udržována kontinuálním podáváním sufentanilu (Sufentanil Torrex, Torrex, USA) intravenózně tak, aby zvíře neinterferovalo s ventilátorem [52]. Poté byl zaveden centrální žilní katétr cestou pravé jugulární žíly, Swan-Ganzův katétr (Edwards Life Science, USA) cestou levé jugulární žíly, katétr do pravé femorální tepny, dva mikrodialyzační katétr CMA-60 (CMA, Švédsko) do obou stehenních svalů. První mikrodialyzační katétr byl promýván fyziologickým roztokem rychlostí 200 μ l/hod., druhý katétr byl promýván standardním roztokem lithia pro plamenový fotometr s koncentrací lithia 2 mmol/l (Eppendorf, Hamburg, Německo). Následně byla provedena epicystostomie. Po instrumentaci bylo zvíře ponecháno po nezbytný čas ke stabilizaci stavu.

Sepse byla iniciována intravenózním podáním bolusu suspenze *E. coli* (koncentrace 10^9 CFU/ml) do projevů plicní hypertenze nebo systémové hypotenze. Následně bylo pokračováno v kontinuální infúzi bakteriální suspenze rychlostí 1ml/hod. Kontrolní skupině byl aplikován fyziologický roztok ve stejném množství. Současně byla započata tekutinová resuscitace Hartmanovým roztokem (B. Braun Melsungen AG, Německo) rychlostí 20 ml/kg/hod. Zvíře bylo kontinuálně monitorováno. Mikrodialyzační vzorky byly odebírány v hodinových intervalech. V mikrodialyzátech promývaných fyziologickým roztokem byly stanovovány hladiny glycerolu, laktátu a pyruvátu (analyzátor ISCUS, CMA Švédsko). Koncentrace lithia byla stanovena pomocí plamenového fotometru EFOX 5053 (Eppendorf, Hamburg, Německo). Každé tři hodiny byly sledovány hladiny laktátu a saturace hemoglobinu, každých šest hodin byly sledovány hodnoty urey, natria, ALT, AST, GMT, ALP a kreatinkinázy. Rovněž byla sledována kumulativní tekutinová bilance. Po 24 hodinách bylo zvíře utraceno intravenózním podáním eutanatika T 61[®] (Intervent Ltd., Kanada).

Statistická analýza byla prováděna pomocí programu SigmaStat 3.1. (Systat Software, USA). Data byla hodnocena nepárovým t-testem a Mann-Whitney testem podle typu dat, jako statisticky signifikantní byly považovány výsledky s $P < 0,05$.

4. VÝSLEDKY

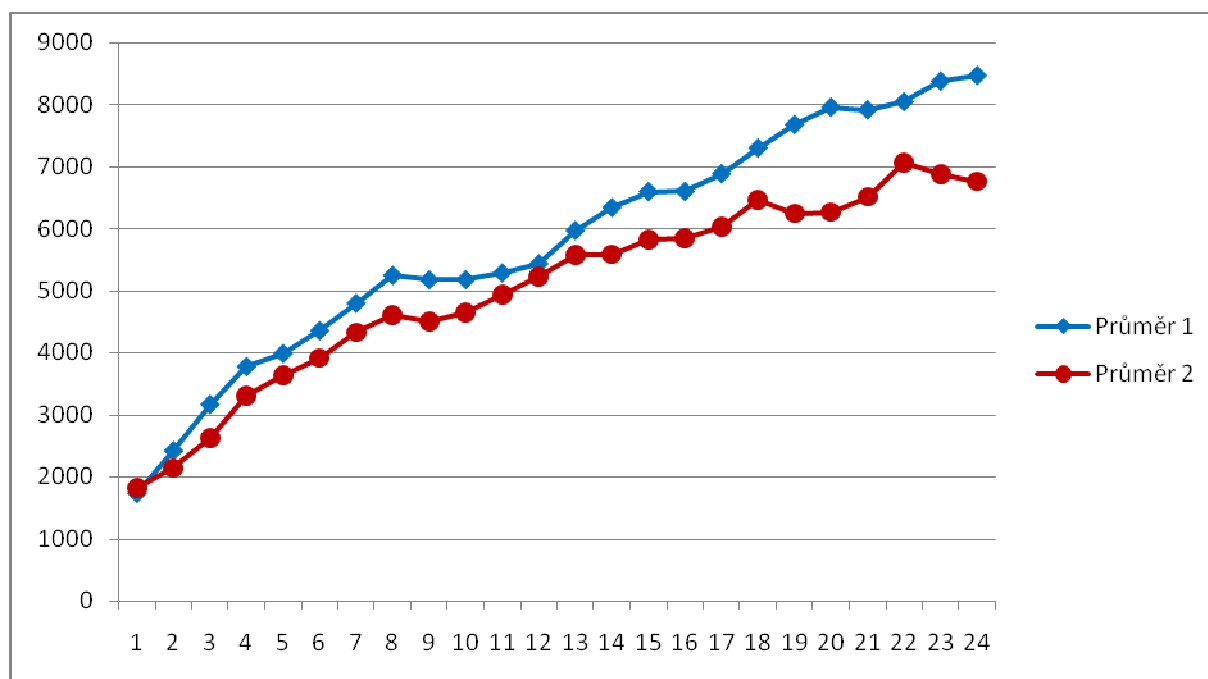
V kontrolní skupině došlo k úhynu jednoho zvířete před ukončením experimentu v osmé hodině. Toto zvíře nebylo do výsledků experimentu zařazeno. U žádného zvířete nebyly použity katecholaminy.

Septická skupina zvířat měla vyšší průměrnou kumulativní tekutinovou bilanci. Nebyl však zjištěn statisticky signifikantní rozdíl, septická skupina 8472 ml, resp. kontrolní skupina 6770 ml ($p=0,721$, graf 1).

Při použití Pearsonovy metody lineární regrese byla zjištěna pozitivní korelace mezi kumulativní tekutinovou bilancí a laktáto/pyruvátovým poměrem u septické skupiny ($R=0,292$, $P<0,001$, graf 2) a naopak negativní korelace u skupiny kontrolní ($R=-0,279$, $P<0,05$, graf 3). Hladiny glycerolu vykazovaly velké interindividuální rozdíly. Při porovnání hodnot v časovém průběhu však docházelo ke statisticky signifikantnímu kontinuálnímu poklesu hladin glycerolu ($p<0,05$, graf 4) u obou skupin.

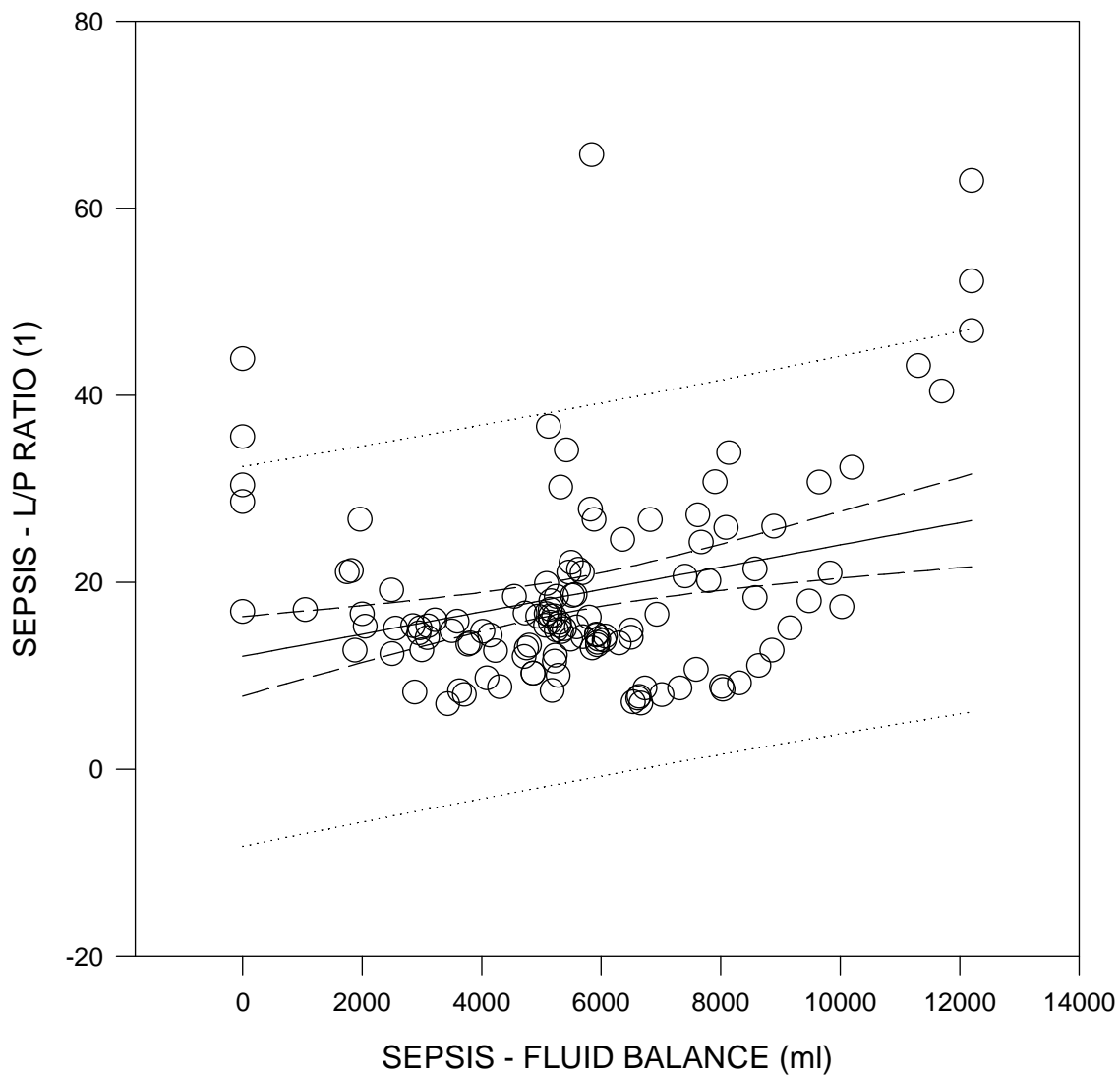
Monitorovaná perfúze prokazuje, že tekutinová resuscitace vedla k vyšší tkáňové perfúzi u septické skupiny – viz graf 5 a 6 s výtěžky lithia v mikrodialyzátu. Opět je patrná velká interindividuální variabilita (Graf 5), proto jsou výsledky dále uvedeny v podobě klouzavého průměru (Graf 6).

Kumulativní tekutinová bilance

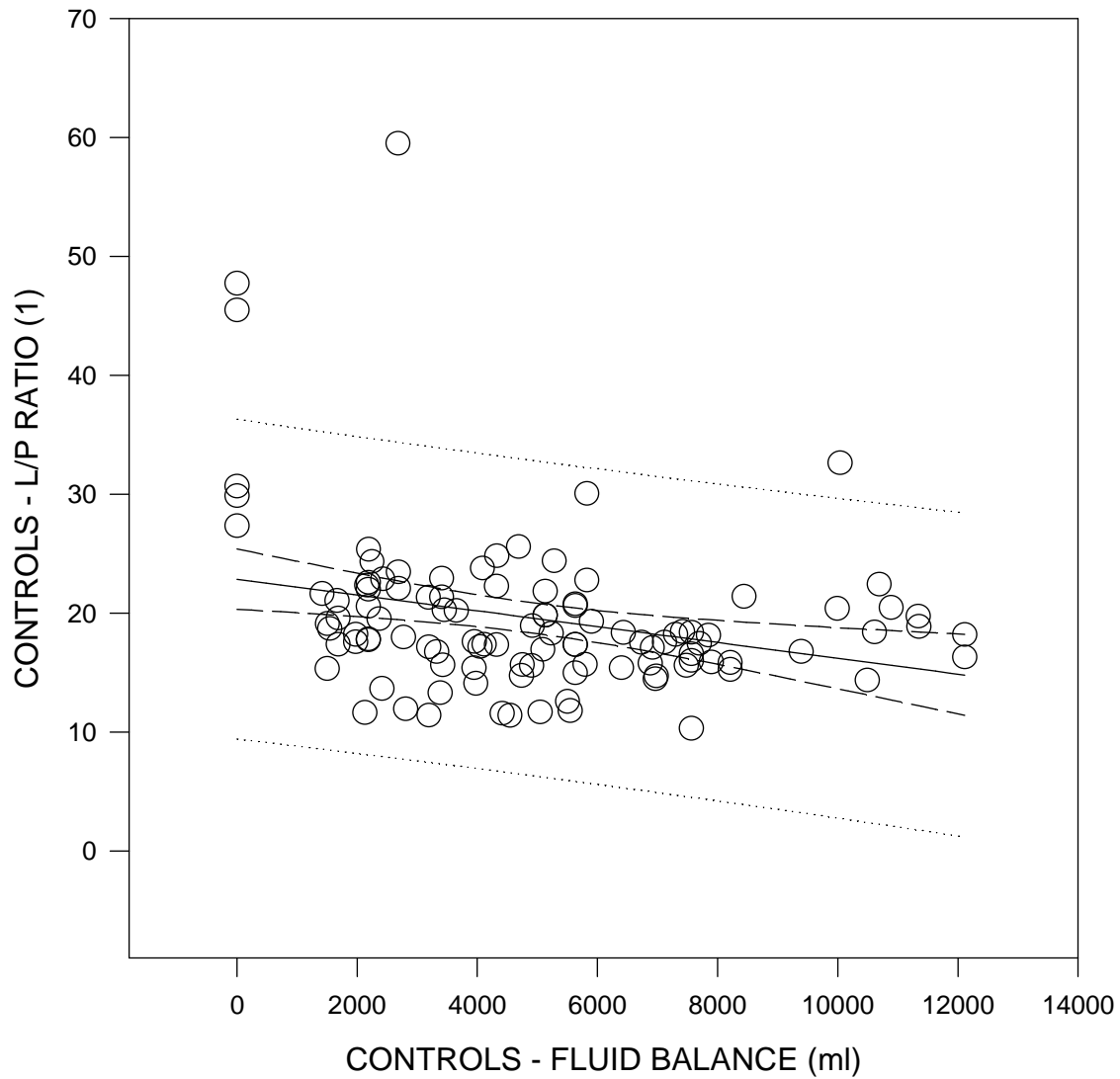


Graf 1: Časový vývoj kumulativní tekutinové bilance u obou skupin.

Korelační graf mezi tekutinovou bilancí a L/P poměrem u septické skupiny

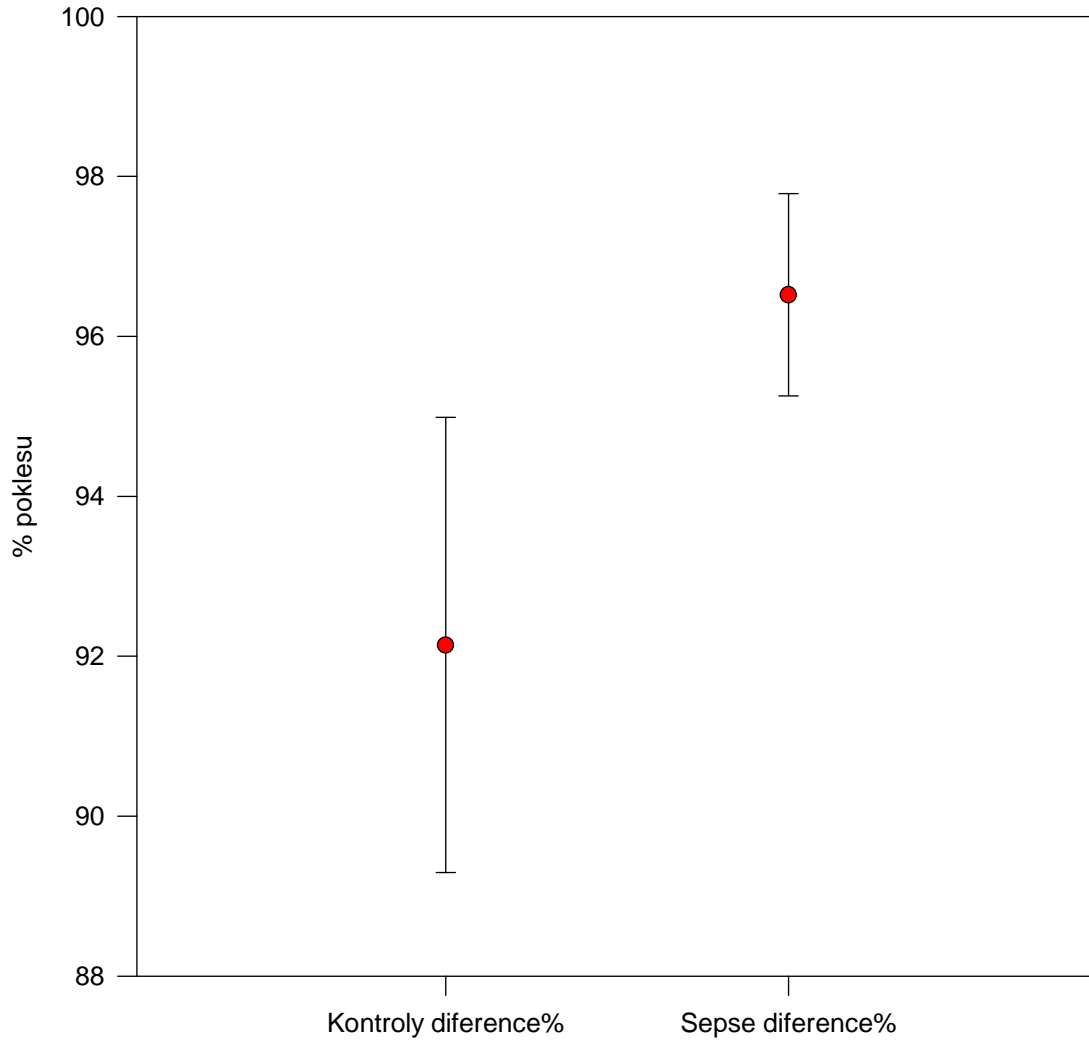


Korelační graf mezi tekutinovou bilancí a L/P poměrem u kontrolní skupiny



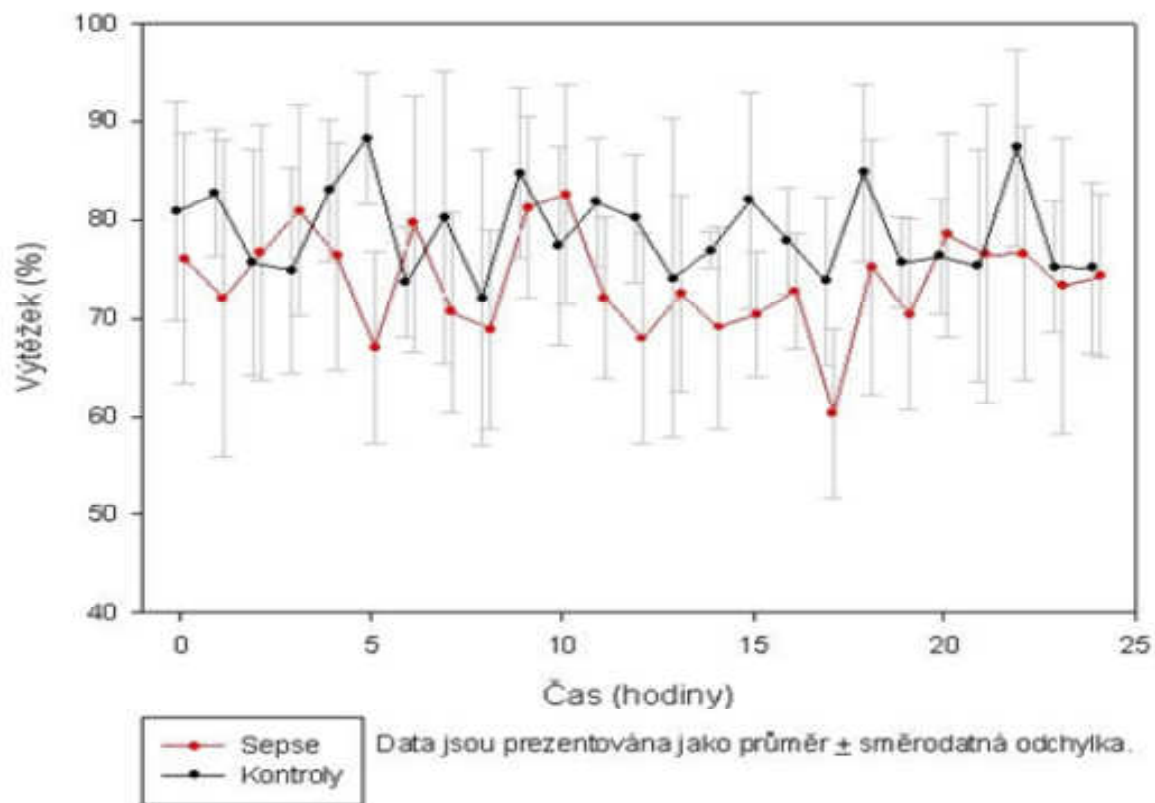
Graf 3: Korelace mezi laktáto/pyruvátovým poměrem a kumulativní tekutinovou bilancí u kontrolní skupiny.

Percentuální pokles glycerolu



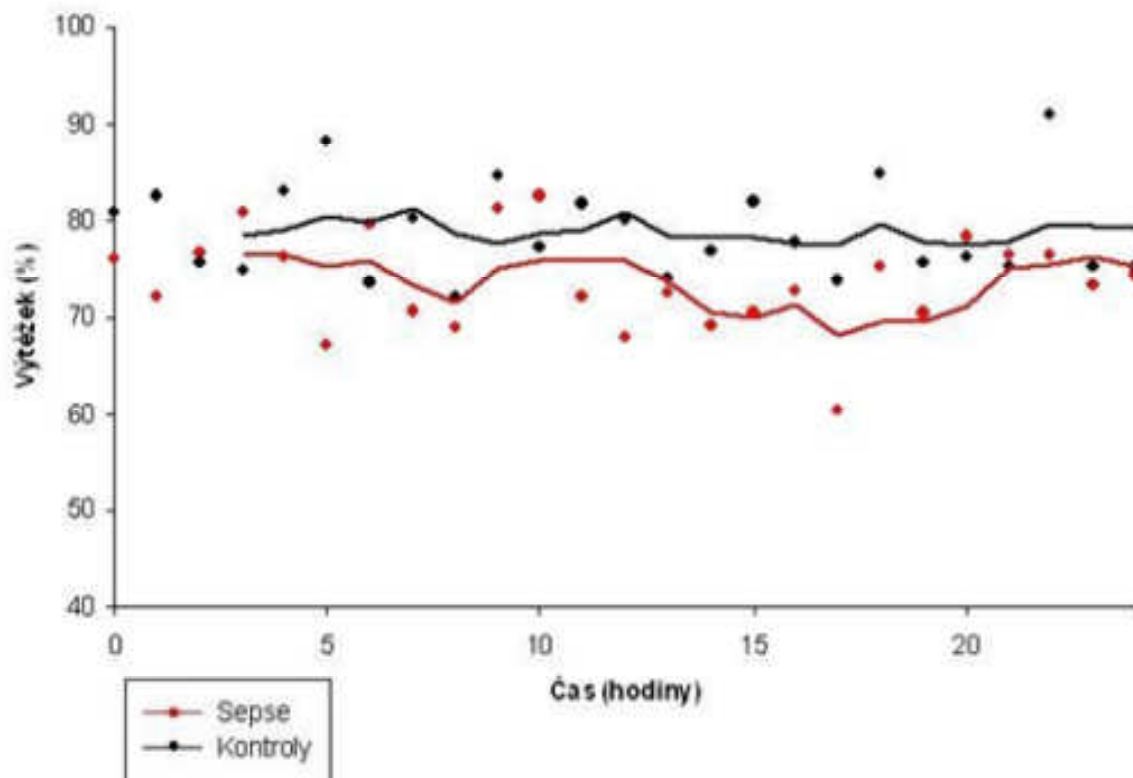
Graf 4: Percentuální pokles hladin glycerolu v intersticiu u septické a kontrolní skupiny ($P < 0,05$).

Lithium v mikrodialyzátech



Graf 5: Výtěžek lithia v mikrodialyzátech u obou skupin.

Vyhlazené křivky Li v mikrodialyzátech (klouzavý průměr)



Graf 6: Výtěžek lithia v mikrodialyzátech u obou skupin – klouzavý průměr.

5. ZÁVĚR

Výsledky experimentální studie potvrzují efektivitu volumové resuscitace krystaloidy k dosažení hemodynamické stability u sepse za cenu pozitivní tekutinové bilance. Z výsledků lze usuzovat, že vlivem intersticiálního edému došlo k prodloužení dráhy kyslíku k buňkám. Toto však nevedlo při zachovalé, resp. zvýšené perfúzi ke zhoršení metabolismu svalové tkáně. Adekvátní tekutinová resuscitace v úvodních fázích (do 24 hodin) léčby sepse je adekvátní léčebnou metodou a pozitivní tekutinová bilance nevede ke zhoršení tkáňového metabolismu.

6. LITERATURA

1. ANGUS DC, LINDE-ZWIRBLE WT, LIDICKER J, CLERMONT G, CARCILLO J, PINSKY MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costi of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.
2. MCBEAN M, RAJAMANI S. Increasing rates of hospitalization due to septicemia in the US elderly population, 1986-1997. *J Inf Dis* 2001;183:596-603.
3. MARTIN GC, MANNINO DM, EATON S, MOSS M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
4. ANGUS DC, PEREIRA CA, SILVA E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006;6:207-212.
5. DE BACKER D, CRETEUR J, PREISER JC, DUBOIS MJ, VINCENT JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98-104.
6. SAKR Y, DUBOIS MJ, DE BACKER D, CRETEUR J, VINCENT JL. Persistent microvasculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1825-1831.
7. VINCENT JL, DE BACKER D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care* 2005;9(suppl 4):S9-S12.
8. CHIEREGO M, VERDANT C, DE BACKER D. Microcirculatory alterations in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:199-205.
9. TRZECIAK S, RIVERS E. Clinical manifestation of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Crit Care* 2005;9(suppl 4):S20-S26.
10. TRZECIAK S, DELLINGER RP, PARRILLO JE *et al.* Early microcirculatory derangements in patients with severe sepsis and septic shock. *Ann Emerg Med* 2007;49:88-98.

11. TRZECIAK S, MCCOY JV, DELLINGER RP *et al.* Early increases in microcirculatory perfusion during protokol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2008;34:2210-2217.
12. DE BACKER D, DONADELLO K, TACCONE FS, OSPINA-TASCON G, SALGADO D, VINCENT JL. Microcirculatory alterations: potential mechanism and implication for therapy. *Ann Intensive Care* 2011;1:27.
13. SECOR D, LI F, ELLIS CG *et al.* Impaired microvascular perfusion in sepsis requires activated coagulation and P-selectin-mediated platelet adhesion in capillaries. *Intensive Care Med* 2010;36:1928-1936.
14. CABRALES P, VAZQUEZ BY, TSAI AG, INTAGLIETTA M. Microvascular and capillary perfusion following glycocalyx degradation. *J Appl Physiol* 2007;102:2251-2259.
15. DE BACKER D, DONADELLO K, FAVORY R. Link between coagulations abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;22:150-154.
16. FINK MP. Bench to bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit. Care* 2002;6:491-499.
17. INCE C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005;9(Suppl 4):S13-S19.
18. O'SHAUGHNESSY WB. Proposal of a new method of treating the blue epidemic cholera by the injection of highly-oxygenised salts into venous system. *Lancet* 1832;18:366-371.

19. RIVERS E, NGUYEN B, HAVSTAD S *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med* 2001;345:1368-1377.
20. OTERO RM, NGUYEN B, HUANG DT *et al.* Early goal-directed therapy in sepsis and septic shock revisited. *CHEST* 2006;130:1579-1595.
21. BAGSHAW SM, BELLOMO R. The influence of volume management on outcome. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:541-548.
22. JONES AE, FOCHT A, HORTON JM, KLINE JA. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based Early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *CHEST* 2007;132:425-432.
23. ROSENTHAL MH. Intraoperative fluid management – chat and how much? *CHEST* 1999;115:106S-112S.
24. BOZZA FA, CARNEVALE R, JAPIASSU AM, CASTRO-FARIA-NETO HC, ANGUS DC, SALLUH JIF. Early fluid resuscitation in sepsis: evidence and perspectives. *Shock* 2010;34(Suppl 1):40-43.
25. SANTRY HP, ALAM HB. Fluid resuscitation: past, present and the future. *Shock* 2010;33:229-241.
26. MATĚJOVIČ M, NOVÁK I, ROKYTA R, KROUŽECKÝ A. Tekutinová resuscitace u stavů s narušenou kapilární permeabilitou. *Čas Lék Čes* 2002;141:540-545.
27. SINGH S, WINSLOVE CP, EVANS TW. Microvascular permeability in experimental sepsis: mechanism, modulation and management. In VINCENT JL. (ed.) *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin, Springer, Berlin 2000:80-92.

28. COTTON BA, GUY JS, MORRIS JA, ABUMRAD NN. The cellular, metabolic and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock* 2006;26:115-121.
29. KULA R, SZTURZ P, SKLIENKA P *et al.* A role of negative fluid balance in septic patients with abdominal compartment syndrome? *Intensive Care Med* 2004;30:2138-2139.
30. HOLTE K, JENSEN P, KEHLET H. Physiologic effect of intravenous fluid administration in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2003;96:1504-9.
31. NISANEVICH V, FELSENSTEIN I, ALMOGY G, WEISSMAN C, EINAY S, MATOT I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25-32.
32. HOLTE K, HAHN RG, RAVN L, BERTELSEN KG, HANSEN S, KEHLET H. Influence of „liberal“ versus „restrictive“ intraoperative fluid administration on elimination of postoperative fluid load. *Anesthesiology* 2007;106:75-9.
33. WIEDEMANN HP, WHEELER AP, BERNARD GR *et al.* Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564–2575.
34. RIVERS EP, COBA V, VISBAL A, WHITMILL M, AMPONSAH D. Management of sepsis: early resuscitation. *Clin Chest Med* 2008;29:689-704.
35. DONNINO M, SHIRAZI E, WIRA C *et al.* Early goal-directed therapy in patients with end stage renal disease. *Crit Care* 2004;8:163.
36. RIVERS EP, JAEHNE AK, EICHHORN-WHARRY L, BROWN S, AMPONSAH D. Fluid therapy in septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:297-308.

37. MURPHY CV, SCHRAMM GE, DOHERTY JA *et al.* The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *CHEST* 2009;136:102-109.
38. BUNDGAARD-NIELSEN M, SECHER NH, KEHLET H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy – a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:843-51.
39. DE BOER J, POTTHOFF H, MULDER POM *et al.* Lactate monitoring with subcutaneous microdialysis in patients with shock: a pilot study. *Circ. Shock* 1994;43:57-63.
40. LEDOUX D, ASTIZ ME, CARPATI CM, RACKOW EC. Effect of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit. Care Med* 2000;28:2729-2732.
41. UNGERSTEDT U. Microdialysis: principles and applications for studies in animals and man. *J Intern Med* 1991;230:365-373.
42. UNGERSTEDT J, NOWAK G, ERICZON B, UNGERSTEDT U. Intraperitoneal microdialysis: A new technique for monitoring intestinal ischemia studied in a porcine model. *Shock* 2003;20:91-96.
43. SOMMER T, LARSEN JF. Intraperitoneal and intraluminal microdialysis in the detection of experimental regional ischemia. *Br. J. Surg* 2004;91:855-861.
44. KORTH U, KRIETER H, JANKE C *et al.* Intestinal ischemia during cardiac arrest and resuscitation: comparative analysis of extracellular metabolites by microdialysis. *Resuscitation* 2003;58:209-217.
45. KLAUS S, HERINGLAKE M, GLIEMROTH J, PAGEL H, STAUBACH K, BAHLMANN L. Biochemical tissue monitoring during hypoxia and reoxygenation. *Resuscitation* 2003;56:299-305.

46. MULLER M. Microdialysis. Science, medicine, and the future. *BMJ* 2002;324:588-591.
47. ROOYACKERS O, THORELL A, NYGREN J, LJUNGQVIST O. Microdialysis methods for measuring human metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:515-521.
48. KLAUS S, HERINGLAKE M, BALHMANN L. Bench-to-bedside review: Microdialysis in intensive care medicine. *Crit Care* 2004;8:363-368.
49. KLAUS S, HERINGLAKE M, BLOCK K, NOLDE J, STAUBACH K, BALHMANN L. Metabolic changes detected by microdialysis during endotoxin shock and after endotoxin preconditioning. *Intensive Care Med* 2003;39:634-641.
50. MARTINEZ A, CHIOLERO R, BOLLMAN M, REVELLY JP, BERGER M, CAYEUX C, TAPPY L. Assessment of adipose tissue metabolism by means of subcutaneous microdialysis in patients with sepsis or circulatory failure. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003;23:286-292.
51. MARTIKAINEN TJ, TENHUNEN JJ, GIOVANNINI I, UUSARO A, RUOKONEN E. Epinephrine induces tissue perfusion deficit in porcine endotoxin shock: evaluation by regional CO₂ content gradients and lactate-to-pyruvate ratios. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G 586-92.
52. SVINDLE MM. Surgery, anesthesia & experimental techniques in swine. *Iowa State, University Press* 1998.

PUBLIKAČNÍ AKTIVITA

Publikace v časopisech s IF

1. Drahota Z, Rauchova H, Sedlak V, **Koci J**, Cervinkova Z. The effect of triiodothyronine on changes of membrane fluidity in regenerating rat liver. *Physiological Research* 1999;48:167-170. **IF 1,7**
2. Ferko A, Lesko M, Subrt Z, Melichar B, Hoffman P, Dvorak P, Vacek Z, Liao IR, Habib NA, **Koci J**, Motycka P. A modified radiofrequency-assisted approach to right hemihepatectomy. *European Journal of Surgical Oncology* 2006;32:1209-1211. **IF 3,082**
3. Trlica J, Dědek T, Šmejkal K, **Kočí J**, Lochman P, Frank M. Diafyzární zlomeniny bérce - technika a klinické výsledky s použitím Expert Tibial Nail (ETN) v klasických a rozšířených indikacích. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae echoslovaca* 2010;77:235-41. **IF 1,628**
4. **Koci J**, Slanina M. Peracute manifestation of fat embolism. *ANZ Journal of Surgery* 2010;80:757-58. **IF 1,38**
5. Lochman P, Paral J, **Koci J**. Gentamicin bound to the nanofibre microdispersed oxidized cellulose in the treatment of deep surgical site infections. *Journal of Applied Biomedicine* 2011;9:143-149. **IF 1,689**
6. **Koci J**, Oberreiter M, Hyspler R, Ticha A, Valis M, Lochman P, Havel E, Ferko A. A positive fluid balance does not deteriorate tissue metabolism during fluid resuscitation in sepsis. *Neuroendocrinological Letters* 2011;32:345-348. **IF 1,621**
7. **Koci J**, Dedek T, Havel E, Trlica J. Recombinant activated factor VII – „Lifesaving or surgeon correcting“? *Journal of Trauma* 2011;70:523-524. **IF 3,129**

8. Smejkal K, Lochman P, Dedek T, Trlica J, **Koci J**, Zvak I. Surgical treatment of proximal humerus fracture. *Acta Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca* 2011;78:321-327. **IF 1,628**

Monografie

1. Žvák I, Brožík J, **Kočí J**, Ferko A. Traumatologie ve schématech a RTG obrazech. 1.vyd., Grada Publishing, Praha 2005. 205 s. ISBN 80-247-1347-0

Recenzované publikace

1. **Kočí J**, Hladík P. Kvalita života pacientů po nízké přední resekci rekta pro tumor. *Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové* 1999;44:41-47.
2. Dedek T, Počepcov I, Folvarsky J, Zahradnicek J, Trlica J, Holecek T, **Koci J**. Outcome of tibial shaft fractures with severe soft tissue injury treated by unreamed interlocking nailing versus external fixation. *Úrazová chirurgie* 2000;8:54-55.
3. **Kočí J**, Dědek T, Žvák I, Trlica J, Počepcov I, Zahradníček J, Folvarský J, Holeček T. Problematika zlomenin proximálního femuru. In Zadák et al: *Akutní péče v geriatrii a možnost napojení na specializovanou domácí péči*. PRINT Hradec Králové 2002.
4. **Koci J**, Dedek T, Trlica J. Preventable trauma death in Level I Trauma Center in Czech Republic. *Proceedings of the 7th European Trauma Congress*. Medimont Vienna 2006,123-125. ISBN 88-7587-241-4.
5. Dedek T, **Koci J**, Trlica J, Holecek T, Havel E. Triage of injury severity – for Trauma Center sort, but time cut short! *Proceedings of the 7th European Trauma Congress*. Medimont Vienna 2006,99-102. ISBN 88-7587-241-4.

6. Holecek T, Havel E, Dedek T, **Koci J**, Trlica J. Cumulated positive fluid balance in trauma patients..*Proceedings of the 7th European Trauma Congress*. Medimont Vienna 2006,111-114. ISBN 88-7587-241-4.
7. **Kočí J**, Dědek T, Trlica J, Havel E. Preventabilita úmrtí traumatizovaných pacientů. In: Zazula R: *Ročenka intenzivní medicíny 2006*, 46-48. PRINT Kroměříž 2006. ISBN 80-239-7259-6.
8. Ferko A, Leško M, Šubrt Z, Melichar B, Hoffman P, Dvořák P, Vacek Z, Motyčka P, **Kočí J**. Radiofrekvenčně asistovaná resekce v necirhotických játrech. První klinické zkušenosti. *Rozhledy v chirurgii* 2006;85:280-284.
9. Trlica J, Dědek T, Počepcov I, Folvarský J, Zahradníček J, Žvák I, Holeček T, **Kočí J**, Šmejkal K. Předvrtané a nepředvrtané hřebování diafyzárních zlomenin tibie. Vlastní soubor pacientů a přehled současného stavu problematiky. *Úrazová chirurgie* 2008;16:54-59.
- 10.**Kočí J**, Dědek T, Trlica J, Havel E. Preventabilita úmrtí traumatizovaných pacientů. *Úrazová chirurgie* 2010;18:1-3.
- 11.**Kočí J**. ATLS kurz v Jihoafrické republice – osobní zkušenosti. *Úrazová chirurgie* 2010;18:32-33.
- 12.**Kočí J**. Jak (ne)psat kazuistiku. *Úrazová chirurgie* 2010;18:34.
- 13.Vališ M, **Kočí J**, Tuček D, Krajíčková D, Plodr M, Kozelek V. Vyhodnocení managementu péče o CMP na oddělení urgentní medicíny Frakultní nemocnice Hradec Králové. *Urgentní medicína* 2011;14:20-23.

Anotace:

ÚVOD: Hypovolemie je v situaci sepse častá. Vlivem patologicky zvýšené propustnosti kapilár dochází k úniku tekutiny do intersticia. Adekvátní infúzní terapie je základním léčebným opatřením k dosažení oběhové stabilizace a dostatečné tkáňové perfúze, na druhou stranu je dle literárních údajů tkáňový otok spojen s rizikem zhoršení funkce tkání. Cílem studie bylo zjistit vliv pozitivní tekutinové bilance na metabolismus svalové tkáně.

MATERIÁL A METODY: V experimentální studii byl použit model sepse u prasete domácího. Deset zvířat bylo náhodně rozděleno na kontrolní a septickou skupinu. Mikrodialyzační katétry CMA 60 byly zavedeny do stehenního svalu před započítím experimentu. Sepse byla navozena intravenózním podáním suspenze *E. coli*. Následně byla zahájena tekutinová resuscitace Hartmanovým roztokem rychlostí 20 ml/kg/hod. Mikrodialyzační vzorky byly odebírány v hodinových intervalech po dobu 24 hodin. V mikrodialyzátech byly stanovovány hodnoty laktátu, pyruvátu a glycerolu. Dále hladiny lithia jako markeru perfúze. Současně byla sledována kumulativní tekutinová bilance. Statistické testy byly provedeny pomocí programu Sigmastat 3.1.

VÝSLEDKY: Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v kumulativní tekutinové bilanci u septické a kontrolní skupiny (8472 ml vs. 6770ml, $P=0,721$). Při použití Pearsonovy metody byla zjištěna pozitivní korelace mezi laktáto/pyruvátovým poměrem a kumulativní tekutinovou bilancí u septické skupiny ($R= 0,292$, $P<0,001$) a negativní korelace u skupiny kontrolní ($R=-0,279$, $P<0,05$). U obou skupin však docházelo k postupnému signifikantnímu poklesu hodnot glycerolu.

ZÁVĚR: Volumová resuscitace vede k pozitivní tekutinové bilanci u septických i kontrolních zvířat, což vede k oběhové stabilizaci septických zvířat, ale ne k poklesu

anaerobního podílu glykolýzy. Pozitivní tekutinová bilance u kontrolních zvířat nevede k alteraci svalové aerobní glykolýzy. Snižující se hladiny glycerolu v obou skupinách dokumentují, že pozitivní tekutinová bilance v časně fázi tekutinové resuscitace sepse nemá negativní dopad na metabolismus buněk.

Klíčová slova: sepse; tekutinová resuscitace; pozitivní tekutinová bilance; mikrodialýza; tkáňový metabolismus

SUMMARY

BACKGROUND: Hypovolemia has occurs frequently in sepsis. Due to pathologically increased permeability of the capillaries, the fluid leaks to the interstitium. An adequate fluid therapy is the corner stone to achieve circulatory stabilization and sufficient tissue perfusion; on the other hand, according to the data from the literature a tissue swelling is associated with a risk of deteriorated function of the tissues. The aim of study was to examine the effect of a positive fluid balance on muscular metabolism and does test the hypothesis, that positive cumulative fluid balance during the early stage of fluid resuscitation of sepsis has no detrimental effect on tissue metabolism of skeletal muscle.

MATERIAL AND METHODS: There was experimental study of sepsis in the domestical pig. Ten animals were randomly distributed into a control and a septic group. Sepsis was induced by intravenous administration of *E. coli*, followed by fluid resuscitation by crystalloids. Microdialysis samples were withdrawn at one-hour intervals for a period of 24 hours and values of lactate, pyruvate, glycerol and lithium respectively.

RESULTS: Pearson's method revealed positive correlations between the lactate/pyruvate ratio and cumulative fluid balance in the septic group ($R=0.292$, $P<0.001$) and negative correlations in the control group ($R=-0.279$, $P<0.05$). In both groups, however, there was a gradual significant decrease in glycerol values.

DISCUSSION: Fluid resuscitation results in positive cumulative fluid balance in both septic and control animals. This leads to circulatory stabilization of septic animals, but not a decrease in the anaerobic share of glycolysis. A positive fluid balance in control animals does not result in alteration of muscular aerobic glycolysis. Decreasing glycerol levels in both groups give evidence that a positive fluid balance does not

exert a negative impact on cell metabolism. We conclude, that positive cumulative fluid balance in the early stage of fluid resuscitation of sepsis does not deteriorate tissue metabolism.

Key words: sepsis; fluid resuscitation; positive fluid balance; microdialysis; tissue metabolism