

Biochemické monitorování kriticky nemocných.

Kriticky nemocný-definice stavu

- Dekompenzovaný stav organismu po nadhraničním inzultu, vedoucí bez terapeutické intervence k selhání vitálně důležitých orgánů systému a ke smrti organismu.

Strategie přístupu ke kriticky nemocnému

- zabezpečení základních životních funkcí.
- stabilizace pacienta
- podpora selhávajících orgánů , prevence hrozícího selhávání
- správná diagnóza
- adekvátní terapie

Diagnostika kriticky nemocného

- klinická data
- přístrojová monitorace/ÚPV,TK,P../
- zobrazovací metody /RTG,CT../
- bakteriologie
- hematologie,imunologie
- biochemie

Laboratorní testy

- Vliv na 70 - 80 % zdravotnických rozhodnutí v nemocnici
- Tvoří 3 - 5 % nákladů
ve zdravotnictví

Možnosti biochemického monitorování

- On-line monitoring (kardiochirurgie, -pH, K..)
- bed side, point of care testing (ABR glykemie, moč chem., saturace O₂, drogy..)
- laboratorní analýzy (VI, statim, rutinní)

Rozsah a frekvence biochem.monitorování- stav pacienta

- Diagnostické vyšetření-přijem pacienta
- Standardní vyšetření u relat. kompenzovaného pacienta
- Náhlé zhoršení stavu
- Perioperační monitoring

Indikace vyšetření

Co od toho očekávám ?

- potvrzení klinické suspekce (ak.pankreatitis, AIM, hyperkalemie při ARI)
- Monitorace úspěšnosti terapie (ionty,glykemie,CRP, PCT,bilance.)
- Zdůvodnění nejasného stavu pacienta-(třeba tam něco bude)
- Automatizmus

Dostupnost, rychlost biochem.monitorace

- Vitální indikace – Na, K, Cl, Ca, P, glykémie, kreatinin, CB urea, albumin, Astrup- 3 minuty
ALT, AST, AMS, CRP 10 minut,
myoglobin, CKMB mass, troponin 20 minut měření, TSH 30 minut
Vychladnutí, doručení do laboratoře, centrifugace 15 minut
Statimové soubory do 90 minut x POCT

Vyšetřované biochem.parametry-základní soubor.

- Na,K,Cl,Ca,P,Mg,-sérum,moč
- ABR,laktát.
- urea,kreatinin, clearance kreat. N- bilance, kys.močová
- bili, ALT, AST, GMT, LD, amylasa, lipáza, amoniak
- cholesterol,TG,glukóza
- CK,CK-MB,Troponin I, myoglobin,CK-.MBmass
- CB,albumin,prealbumin,CHE
- CRP,prokalcitonin.
- TSH, b-HCG.digoxin, teofylin
- Likvorová diagnostika, moč chemicky

Další vyšetřované biochemické parametry

- Stopové prvky(Zn,Se.)
- Vitaminy
- Léky (metotrexat, antiepileptika, antibiotika....)
- Drogy (amfetamin, metadon,opiáty..)

- Interleukiny,TNF, cyklosporin...
- Hormony (kortizol,glukagon,adrenalin..)

Na, K, Cl, Ca, P, Mg- vyšetření v séru

- Hyponatremie-nad150mmol/l
- sek.aldosteronismus (snížený intravas. objem)
- poškození hypothalamu
- hypertonická hyperhydratace
- diabetes insipidus
- smrt mozku
- kontaminace při odběru (ATB, chemo)

Na, K, Cl, Ca, P, Mg vyšetření v séru

- Hyponatremie-pod 130mmol/l
- Srdeční, jaterní selhání-zvýšený objem ECT hypervolemická hypoNa
- Výrazem úplného energetického vyčerpání organismu je pokles aktivity Na⁺K⁺ ATPázy s hromaděním Na⁺ intracelulárně a K⁺ extracelulárně a rozvojem terminální hyponatrémie.
- aplikace bezelektrolytových roz.
- DM dekomp. (5,5 gly...1,6Na)
- Nepřiměřená sekrece ADH-retence vody
- Hypokorticalismus

Na, K, Cl, Ca, P, Mg- vyšetření v séru

- Hyperkalemie-nad 5,0-5,5mmol/l-hodnocení závisí na pH,při poklesu pH o 0,1 vzestup K o 0,6mmol/l
- akutní renální selhání
- rozpad tkání
- výrazná akutní acidóza
- masivní přívod K

Na, K, Cl, Ca, P, Mg-vyšetření v séru

- Hypokalémie-pod 3,5mmol/l
- zvracení, průjmy
- K nešetřící diuretika
- chemoterapie, antimykotická terapie
- anabolismus
- hyperaldosteronismus
- výrazná akutní alkalóza

Kontaminace inf.roztokem /FR/

	25.4./7.11	26.4./7.48	26.4./9.00
Na	139	145	141
K	4,1	3,3	4,5
Cl	97	117	104
urea	42,9	28	43
krea	212	138	238
bili	53	39	76
AST	0,4	4,1	10,9
CB	62	31	59
CRP	162	92	193

Mentální anorexie, 163cm 34 kg

	12.55	20.47	7.05	7.15
Na	121	128	132	135
K	1,5	1,8	2,3	3,9
Cl	53	74	88	104
Ca	2,3		2.0	1,9
urea	10,1 (krea 77)		6,5	3,9 (krea 43)
AST	0,6			
Alb	45		30	25
CB	77.9		61	53
glykémie	8.9		4,7	4,3
pH		7,555	7,467	
pCO2		6,0	7,0	
BE		15,4	12,8	
chol	8,9		6.8	
TG	3,1		0,8	
U-Cl		< 15		108

Pseudohyperkalémie u pacienta s významnou leukocytózou

Měření	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
K+ CL	6,6	4,7 P-	6,2	7,8	6,4	6,0	5,2	3,0 P -	5,8 P +	6,0 P +	3,7 P -	4,2		
K+ ABL					3,2	2,5	3,4							

Na, K, Cl, Ca, P, Mg-vyšetření v séru

- **Ca**-celkové-vazba na bílkovinu 40%, 12% vazba na fosfáty, hydrouhličitan, ionizované 48%-vyvázaný heparin, .
- **Ioniz.Ca** jediná biologicky aktivní forma/kontraktilia, hemokoag. ./.
- Hypoalb. -10g /-0,2mmol/l, pH +0,1/ +0,03 mmol/l na bílkovinu /terapie bicarb.-snížení iCa-tetanie/

Na, K, Cl, Ca, P, Mg-vyšetření v séru

- Cl-hodnotíme s Na a ABR
- **Hypofosfatémie**-pod 0,6mmol/l
- overfeeding sy
- **Hyperfosfatemie**-nad 1,9mmol/l
- renální selhání
- buněčný rozpad

Na, K, Cl, Ca, P, **Mg** vyšetření v séru

- **Mg** - 50% absorpce v tenkém střevě, vyluč. ledvinami podle plasmatické hladiny a filtrace
- Mg význam pro metabolismus K, Ca, deplece Mg zhoršení sekrece a působení PTH, zvýšení ren. ztrát K a jeho IC def.-rezist. na podání K
- bez Mg se K nedostane do bb, a proto vážné využití AA
- Poškození tub. bb - zvýš. Mg urie - cis platina, amfoB
- Příčiny - malnutrice, dlouhodobá PN, malabsorpce, GIT ztráty, kličková diuretika

Overfeeding syndrom (chron. malnutrition, vysoké dávky glukózy bez minerálů K,Mg,P)

	21.3. 9,30	21.3. 15,30	22.3. 9,30
Na	136	137	138
K	3,7	2,4	4,1
P		0,15	0,9
Mg		0,3	0,8
glykémie	5,4	12,6	5,1
laktát	1,1	2,8	1,3
urea	0,6	4,6	2,0

Na, K, Cl, Ca, P, Mg-vyšetření v moči

- Hypernatriurie-nad 200mmol/l
- vysoký přísun Na solí /léky/
- mobilizace Na z intersticia při zlepšení stavu
- hyponatriurie-pod 20mmol/l
- hyperaldosteronismus, známka hypovolémie
- rozlišení pre a renálního selhání

Na, K, Cl, Ca, P, Mg - vyšetření v moči

- Hyperkaliurie-při aldosteronismu-výměna za Na
 - hypokaliurie
 - hypokortikalismus
 - hrozící hypokalemie
-
- Bilanční sledování-PN substituce/24hod
 - výpočty FE,clearance Na,K,

Monitorace vnitřního prostředí, ABR

- Klinická data
- Iontogram
- Plasmatické proteiny, hydratace
- Renální a hepatální funkce
- Kompenzace glykemie
- Astrup

ABR, laktát

- Komplexní hodnocení
- Poruchy respirační složky RAL, RAC
- Poruchy metabolické složky MAL, MAC
- Metabolická acidóza-KPCR,DM,renální insuf.,hypoxie,hypoperfuze
- metabolická alkalóza- hypoproteinémie,hyperaldosteronismus, ztráty žaludeční šťávy

ABR, laktát

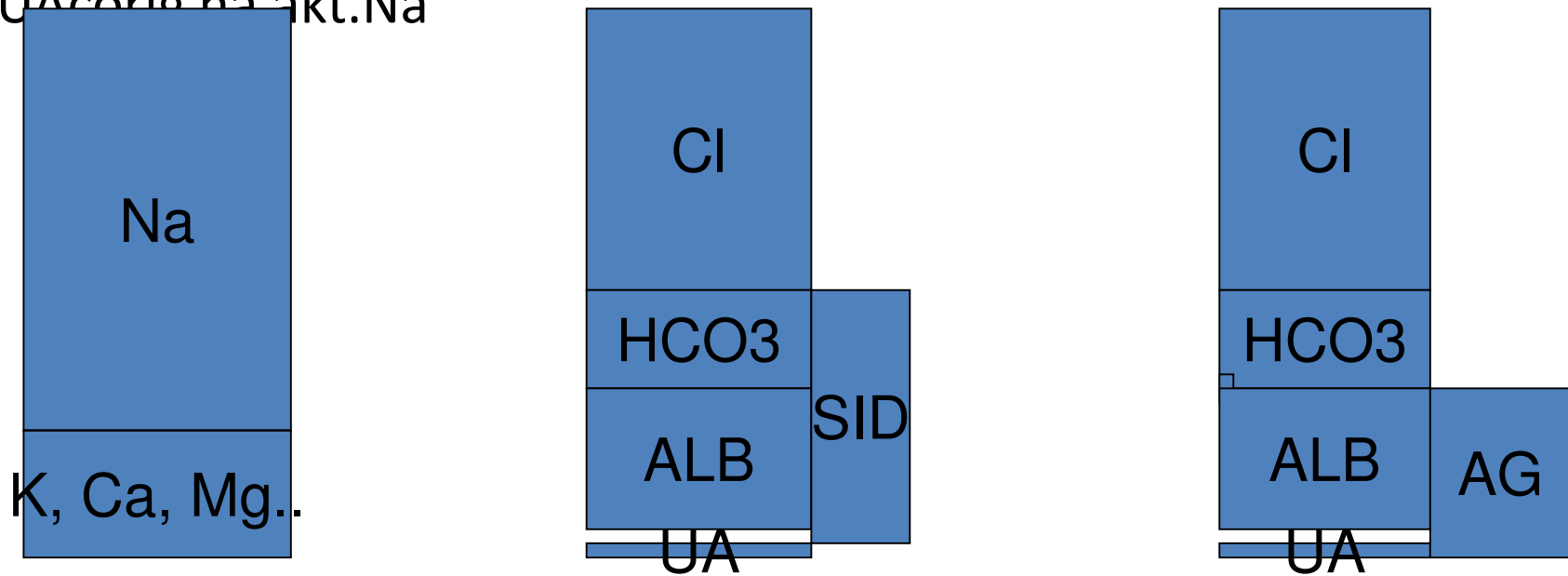
- Respirační acidóza- CHOBP, úbytek dýchacího svalstva, pleurální výpotky, nadměrný přísun glukózy v PN
- respirační alkalóza- při hypoxii, časná známka mikroembolizace, šok, iatrogeně při kranio-cerebrálních poraněních

Nové trendy v hodnocení ABR - Steward-Fencel

- Dekompozice nálezů ABR na jednotlivé poruchy- možnost kauzální terapie /90%smíšené poruchy ABR/
- pH, pCO₂, HCO₃, BE....
- SID, Cl corig., UA, P, Alb., AG corig.
- Alb 44, P 0.9-1.1, Na 140

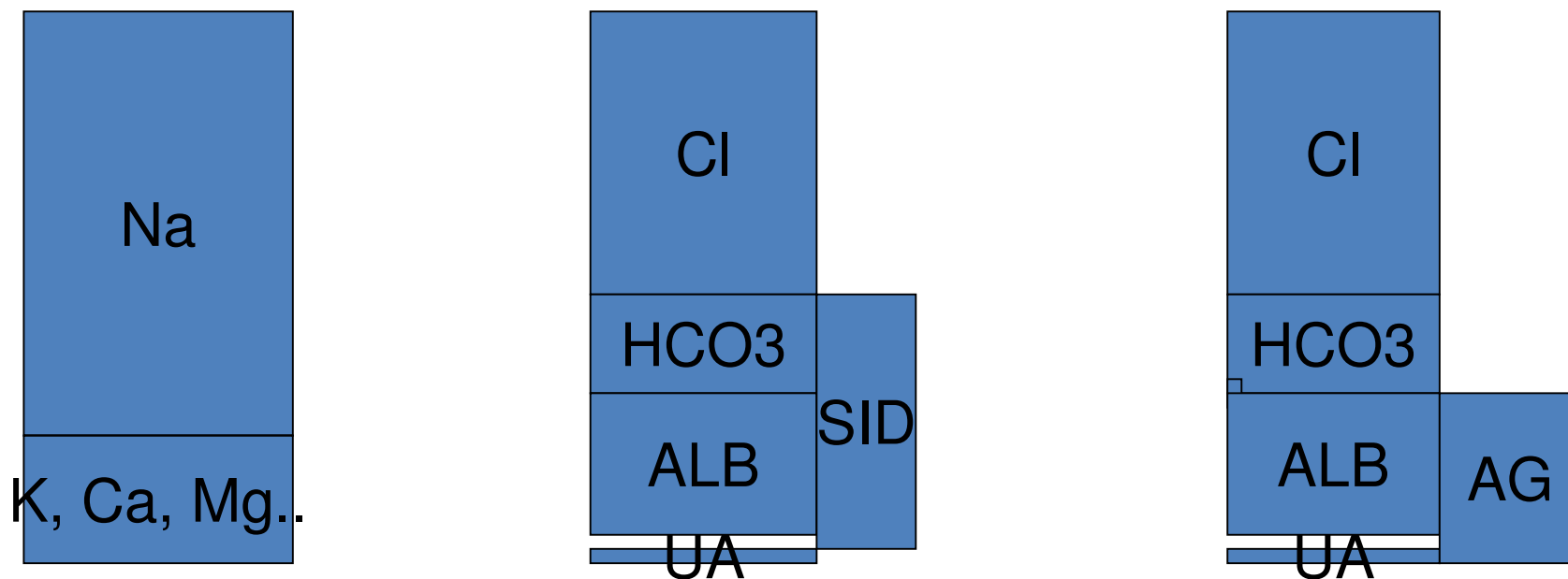
Nové parametry

- $SID = \frac{Na+K+..}{-} \frac{Cl+UA}{38-40 \text{ mmol/l} \dots HCO_3+Alb.+P}$
- $Cl \text{ corrig.} = Cl \text{ akt.} \times \frac{Na \text{ akt.}}{Na \text{ norm.}}$ 104-108 mmol/l
- $AG = Na + K - \frac{Cl + HCO_3}{..} RA$
- AGcorig na akt.albumin
- $UA = \frac{Na+ K+ Ca+Mg}{-} \frac{Cl+ SID}{}$
- UAcorig na akt.Na



Interpretace nových parametrů

- Změny SID – snížení MAC / zvýšení Cl, UA, diluce vodou.. /
- Zvýšení SID- MAL / snížení Cl, ztráta vody.. /
- UA zvýšení- MAC / laktát, hydroxybutyrát, sulfát.. /
- AG zvýšení MAC- UA, hyperfosfatémie, snížení- MAL hypoproteinémie



Kauzální terapie

- Zlepšení perfúze (hydratace, O₂)
- Úprava koncentrace iontů Na,Cl,K
- Kompenzace renálních funkcí, diabetu, jaterních funkcí
- Úprava hypoproteinémie
- Korekce laktátové MAC
- Korekce respirační složky

ABR, laktát

- Hyperlaktatémie-nad 2,2mmol/l /1,0/
- typ A: tkáňová hypoxie-KPCR,porucha transportu,hypoxie
- typ B: poruchy metabolismu-DM
koma,intoxikace,hepatopatie,leukemie,nedostatek B1...
- vrozené poruchy metabolismu-mitochondriální myopatie
- kombinace všech typů

- Nadprodukce- posun rovnováhy laktát-pyruvát (nahromadění red.ekv.)
- Snížené odbourávání (ledviny, játra)

Monitorace renálních funkcí

- Urea- aktuální hydratace, přísun N, míra katabolismu
- Kreatinin- množství svalové hmoty, stav renálních funkcí
- Bilance, vylučování iontů močí-hyponatriurie, clearance kreatininu

Monitorace renálních funkcí

- Žena, 79 let
 - Urea 41,1...45
 - Kreatinin 132....138
 - Ckrea 0,49..0,46
 - Na 150...154
- Žena 52 let
 - Urea 1,2...1,6
 - Kreatinin 65...22
 - Ckreat 1,19...2,0
 - Na 135...140
- **kreat. 44-104umol/l**

Renal function after attacks of sepsis (2 month in ICU)

	3.11.	1.11.	11.09.	Ref.rozmezí
K	6,4	5,1	4,3	3,8- 5,0 mmol/l
P	2,6	1,4	1,8	0,65-1,61ug/l
urea	24	2,3	3,7	2,0-6,7 mmol/l
krea	91	25	65	44-104umol/l
glykémie	12,0	4,5	6,5	3,9-5,6mmol/l
TG	2,5	1,5	1,3	0,68-1,6mmol/l
CRP	230	13	122	<7 mg/l
PCT	18	0,2	0,3	<0,5 ng/l
U-Na	N	113	116	
CCrea	0,8	2,5	1,9	1,58-2,67

Monitorace renálních funkcí

- NGAL neutrofilní s gelatinázou asociovaný lipokalin
- v renálních tubulech- tvorba se zvyšuje při ischemii a nefrotox.poškození (elevace během 2 hodin)
- moč i krev
- časný,citlivý a neinvazivní parametr akutního renálního poškození
- Elevace nad 350-400ng/ml pozitivní predikce ARI (90%)

bilirubin, ALT, AST, GMT, ALP, LD, amoniak, amylasa, lipáza

- Bilirubín konjugovaný, nekonjugovaný
- zvýšení-novorozenecká hyperbilirubinémie, masivní krevní převody, hepatocelulární poškození /léky, zánět, hypoperfuze, nekróza/,obstrukce-intra,extrahepatální

bilirubín, ALT, AST, GMT, ALP, LD, amoniak, amyláza, lipáza

- ALT-zvýšení-hypoperfúze,městnání,zánět,nekróza bb.,léky
- AST zvýšení-hypoperfúze,zánět,nekróza bb.,léky
- obě aminotransferázy se zvyšují i při poškození kosterních svalů,myokardu...-jiná dynamika

bilirubín, ALT, AST, GMT, ALP, LD, amoniak, amyláza, lipáza

- ALP-zvýšení intra ,extrahepatální obstrukce, izoenzymy střevní, kostní, placentární
- GGT zvýšení-obstrukce intra, extrahepatální, novotvorba bb.- intoxikace alkohol, amanita..
- Zvýšení obou enzymů při déletrvající parenterální výživě

bilirubín, ALT, AST, GMT, LD, amoniak, amyláza, lipáza

- amoniak-zvýšení při hepatálním selhání
- amyláza-hodnotíme současně hladiny v séru, moči,event.drén
- pankreatický izoenzym
- zvýšení-makroamylasémie, hypoperfuze pankreatu, opiáty,iritace pankreatu,pankreatitida
- lipáza- specifická pro pankreas

Cholesterol, TG, glukóza

- TG-zvýšení- při sepsi, monitorace při parenterální výživě- nad 5 mmol/l kontraindikace podání tukových emulzí
- hodnocení glukózy- krev, moč.,
- Hypoglykémie pod 2,5 mmol/l- vitální ohrožení!
- hyperglykémie- inzulín. rezistence, dop. glykémie 4,5-8,2 /2006/ lepší přežití

Biochemická kritéria nutričního stavu:

- Stanovení plazmat.proteinů s různým biologickým poločasem.
- Albumin
 - -syntetizován v játrech, biolog.poločas 21 dní.
 - Fyziolog.hodnota 35-45g/l. Pokles hladiny typický pro malnutrici kwashiorkor. Trendy změn hladiny během realimentace-kriterium úspěšnosti. Prudký pokles-v akutních stavech, při zánětu-změna kapilární permeability, únik do extravazálního prostoru. Hypalbuminémie-známka těžkého stavu.

Biochemická kritéria nutričního stavu II:

- Transferin-syntetizován v játrech, biolog. poločas 8 dní. Fyziolog. hodnota 2-4 g/l, pokles hladiny při nadbytku Fe - hemosideroze, hemochromatoze, při snížené proteosyntéze, následek malnutrice. Při souč. snížení Fe při malnutrici - žádné změny.
- Prealbumin-syntetizován v játrech, biolog. poločas 1,5 dne. Fyziolog. hodnota 0,15-0,4 g/l. Pokles při poruše proteosyntézy - indikátor akutní proteinové malnutrice.
- RBP - biolog. poločas 12 hod., fyziolog. hodnota 0,03-0,006 g/l.

CK, CK-MB ,Troponin T, I, Myoglobin, CK-MB mass

- Myoglobin-2-12 hod, je nespecifický pro myokard, zvýšení u renálního selhání, kosterní svaly
- CK monitorace rozsahu poškození
- CK-MB mass-3-36 hod- není-li dostupný troponin- dobrá alternativa, méně specifický
- Troponin T, I-4h-7dní, absolutní specifita pro myokard
- dg. AIM kombinace 3 markerů
- BNP, proBNP k vyloučení dušnosti nonkardiálního původu

Kardiomarkery - doporučení

- Obtíže 2-6 hod- myoglobin
- Obtíže >6 hod CK MB mass, cTnl
- Obtíže 4-6 hod, potřeba rychlého potvrzení leze- myoglobin, CK MBmass, cTnl / normál.hodnoty CKMB mass a cTnl nevylučují lezi-nutno po 6 hod od začátku obtíží.opakovat,
- Další vyš.při trvání dg.nejistoty- 6+-2hod.od prvního náběru CK,CKMBmass, cTnl
- Při potvrzení AIM jen monitorace CK-rozsah

Rabdomyolysis

	25.11.	26.11.	1.12.	Ref.rozmezí
bili	11,8	12,6	12,1	2-17 umol/l
ALT	7,4	7,6	3,0	0,1-0,78 ukat/l
AST	30,2	24,3	1,7	0,1-0,72 ukat/l
GGT	0,2	0,3	0,1	0,1-0,7 ukat/l
CK	1641	915	14,9	19-92 ug/l
CK-MB	12,8	8,1	0,3	0,0-0,42 ukat/l
Myoglobin	5946	1304	92	0,2-2,6 ukat/l
Troponin	0,02	0,01	-	<0,04
CRP	2	3	2	<7mg/l
Blood in urine	+	+	-	-

Markery zánětu

- 3370 studií, 178 biomarkerů
- 18 jen experimentálně, 58 obojí a 101 klinické studie.
- 34 specifické pro dg sepse, jen 5 senzitivitu a specifitu > 90%(CD64,CD11b,IL12,IP10,PLA-2)
- Laktát (rozdíl v 28 denním přežití), koagulační parametry aPTT, FDP (negat.predilekce), cholesterol, HDL (rozdíl v 28 denním přežití)

Závěry:

- Nejčastěji použito CRP a PCT
- Neexistuje “ zlatý standart“, vhodná kombinace markerů s klinickými parametry, zvyšuje se tak dg.výtěžnost

CRP, prokalcitonin, IL 6., leuko

CRP vysokou negativní predilekci, při normálních hladinách je sepsis nepravděpodobná

- Dynamika je mnohem důležitější než jedna naměřená hodnota, růst hodnot signalizuje zhoršení stavu, neúčinnost terapie.
- Nediferencuje typy zánětu, nemá vztah k mortalitě.
- Sérové hladiny CRP vždy interpretovat v kontextu s klinikou.

Biomarkers in Critically ill Patients C-reactive protein J-L. Vincent, K.Donadello, X.Schmidt Crit.Care Clin.27 (2011)241-251

PCT nejčastěji používaný marker k časně diagnóze sepsis.

- Při odlišení infekčního od neinfekčního systémového zánětu má na rozdíl od CRP vyšší senzitivitu 88% vs 75% i specifitu 81% vs 67%
- Hodnocení tíže stavu u bakteriálního systémového zánětu. Dynamika vztah k prognóze
- Pomáhá při indikaci ATB terapie
- Nespecifické elevace

Biomarkers in Critically ill Patients Procalcitonin Reinhardt K, Meisner M Crit.Care Clin. 27 (2011)253-263

IL obtížná interpretace, krom IL-6 (perinatální sepsis) nelze statim

- Diferenciál poměr neutro/lymfo+mono, limitace u hematolog.imunosupres.pacientů

Sepsis biomarkers ,, Review Pierrakos Ch, Vincent J-L. 2010

	CRP	leukocyty	orosomukoid	PCT
APACHE	0,580	0,596	0,571	0,605 ●
hemokultura	0,545	0,475	0,663 ●	0,520
bakteriologický nález	0,492	0,539	0,575	0,627 ●
MODS	0,490	0,569	0,540	0,683 ●
SIRS	0,564	-	0,512	0,694 ●
SOFA	0,557	0,657	0,523	0,756 ●
zjevný infekt	0,528	0,588	0,476	0,598 ●
přežití	0,546	0,610	0,472	0,716 ●

Hodnoty plochy pod křivkou pro sledované parametry pro definované stavy při ROC analýze ve skupině pacientů s prokázaným SIRS.

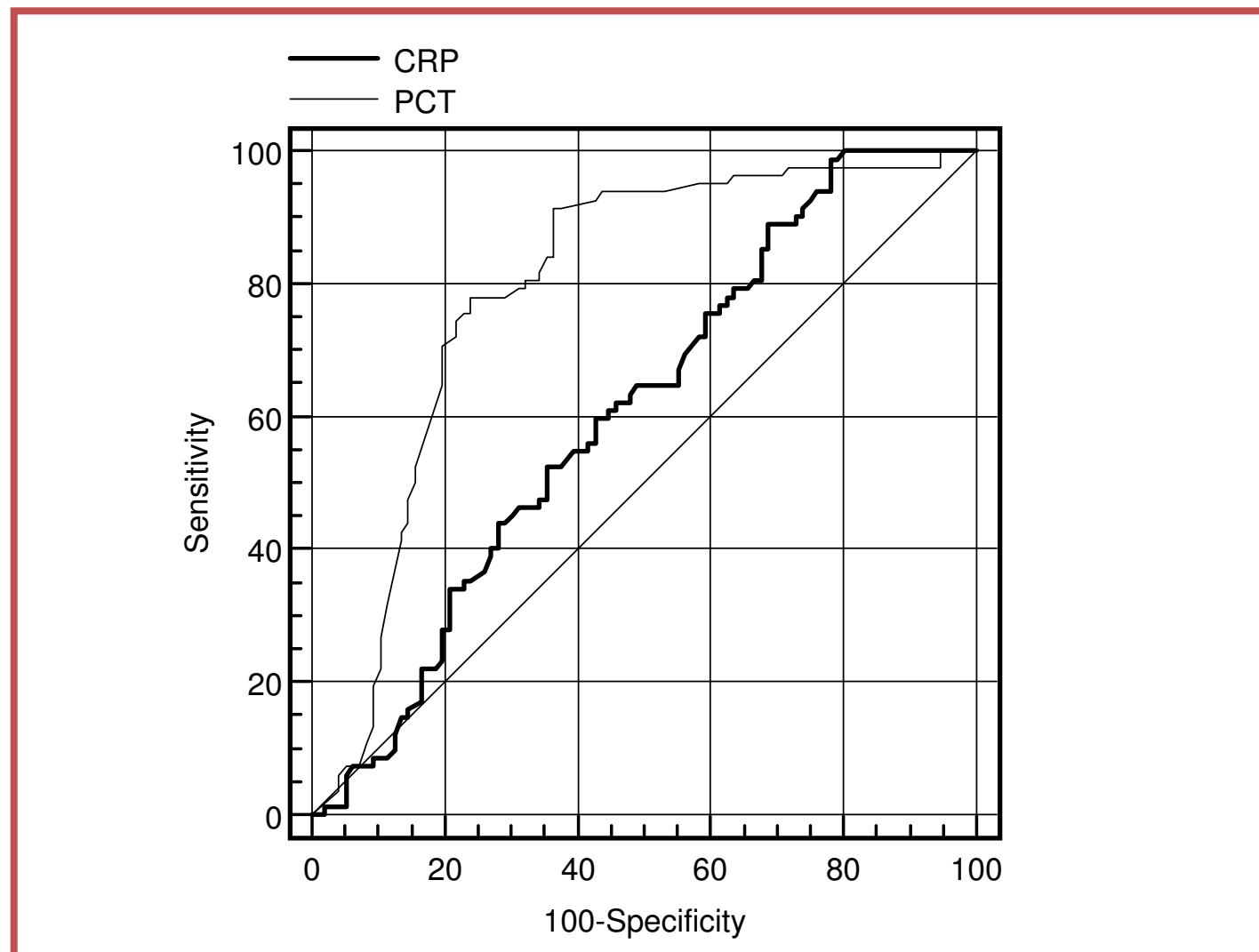
*Valenta J., Jabor A., Brodská H., Stach Z., Kazda A., Stříteský M.
Anest. a intenz. Medicína 2006, 17, č. 3, s. 164-170*

Srovnání diagnostické efektivity PCT a CRP ve vztahu k SOFA skóre

ROC křivka pro CRP: plocha pod ROC křivkou = 0,608

ROC křivka pro PCT: plocha pod ROC křivkou = 0,792

Hladina významnosti: $P = 0,000$

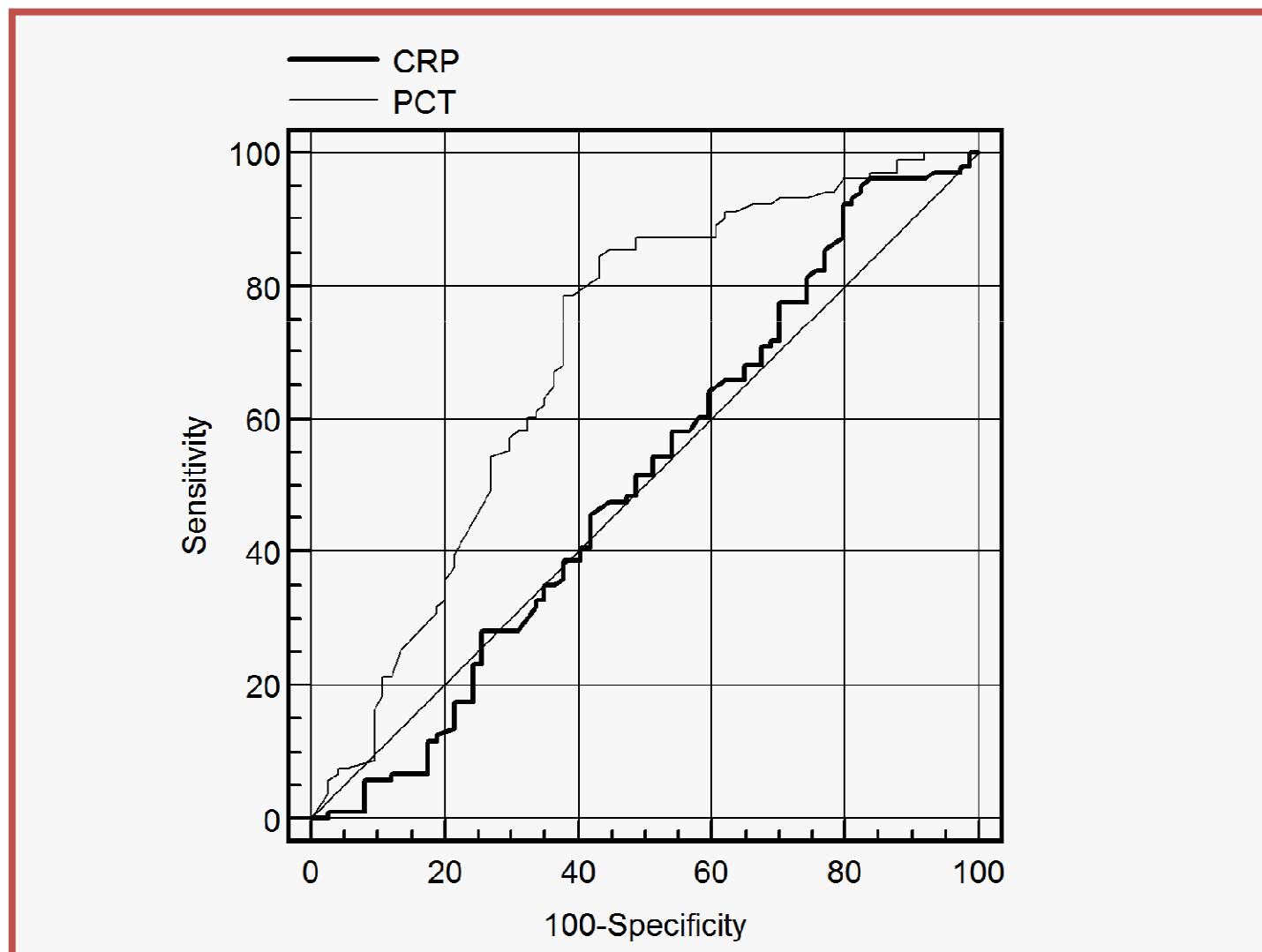


Srovnání diagnostické efektivity PCT a CRP ve vztahu k MODS

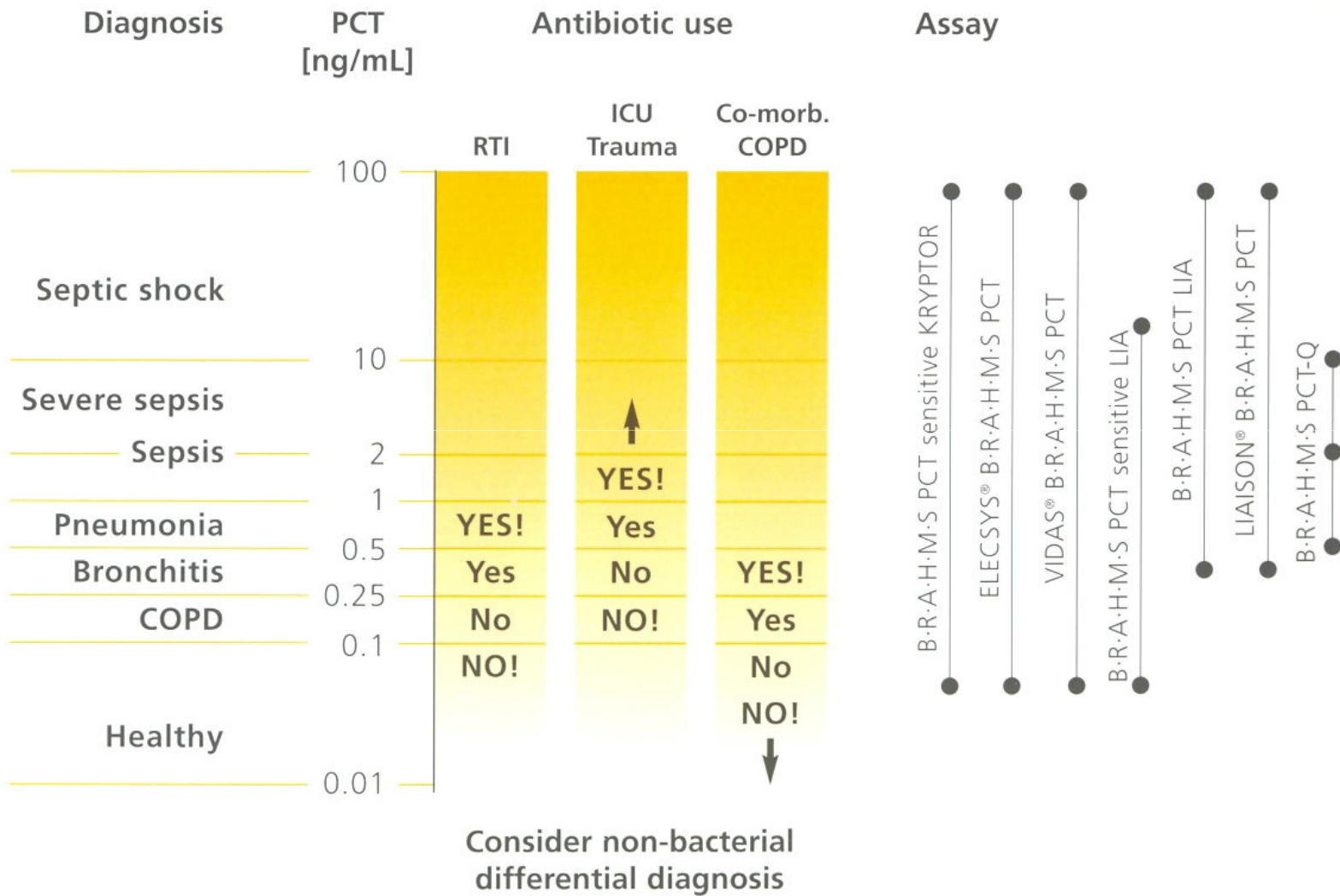
ROC křivka pro CRP: Plocha pod ROC křivkou = 0,511

ROC křivka pro PCT: Plocha pod ROC křivkou = 0,698

Hladina významnosti: $P = 0,000$



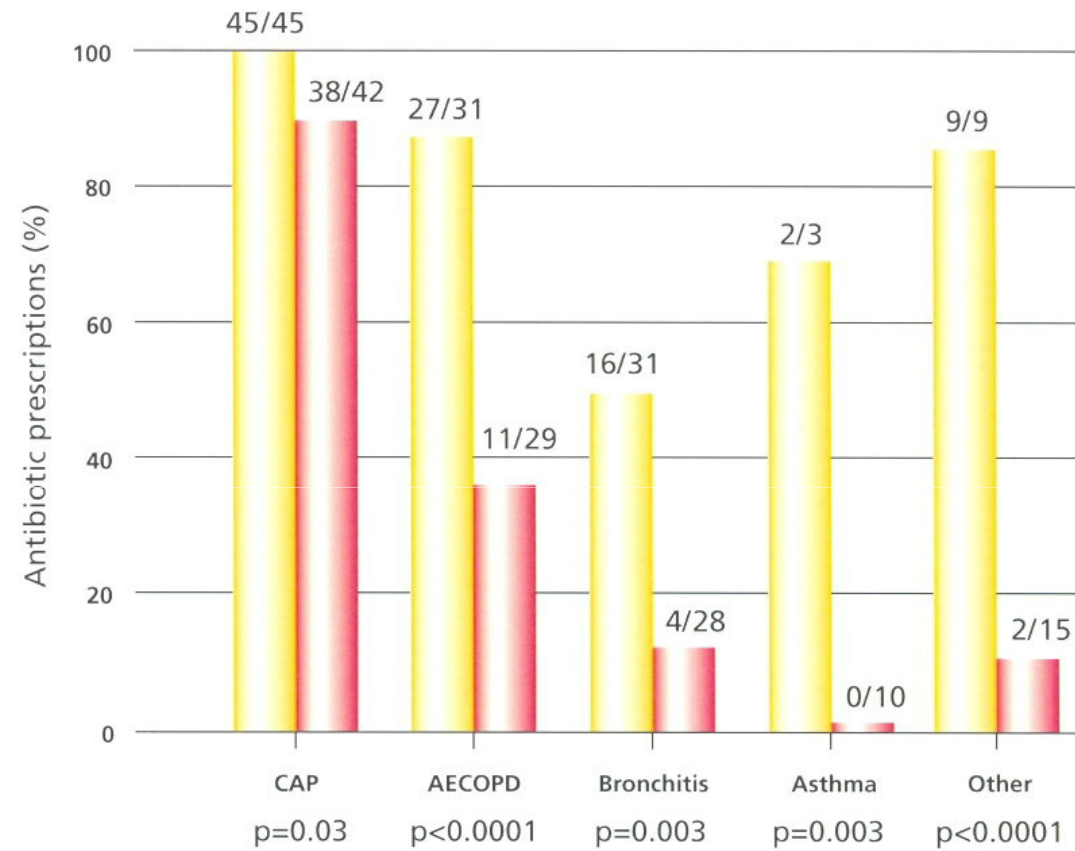
Potential use of the available PCT assays



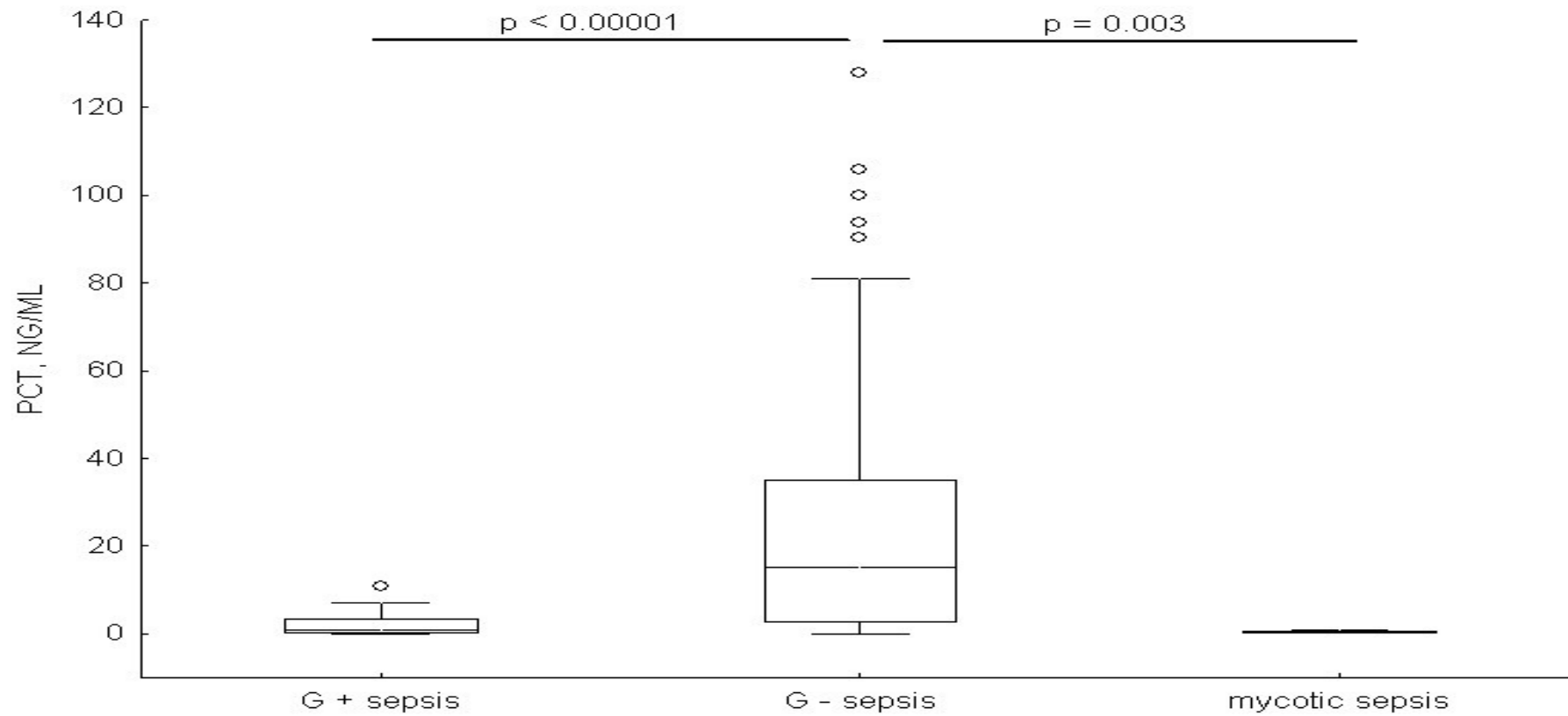
Standard group
PCT group

CAP = Community-acquired pneumonia

AECOPD = Acute exacerbation of COPD



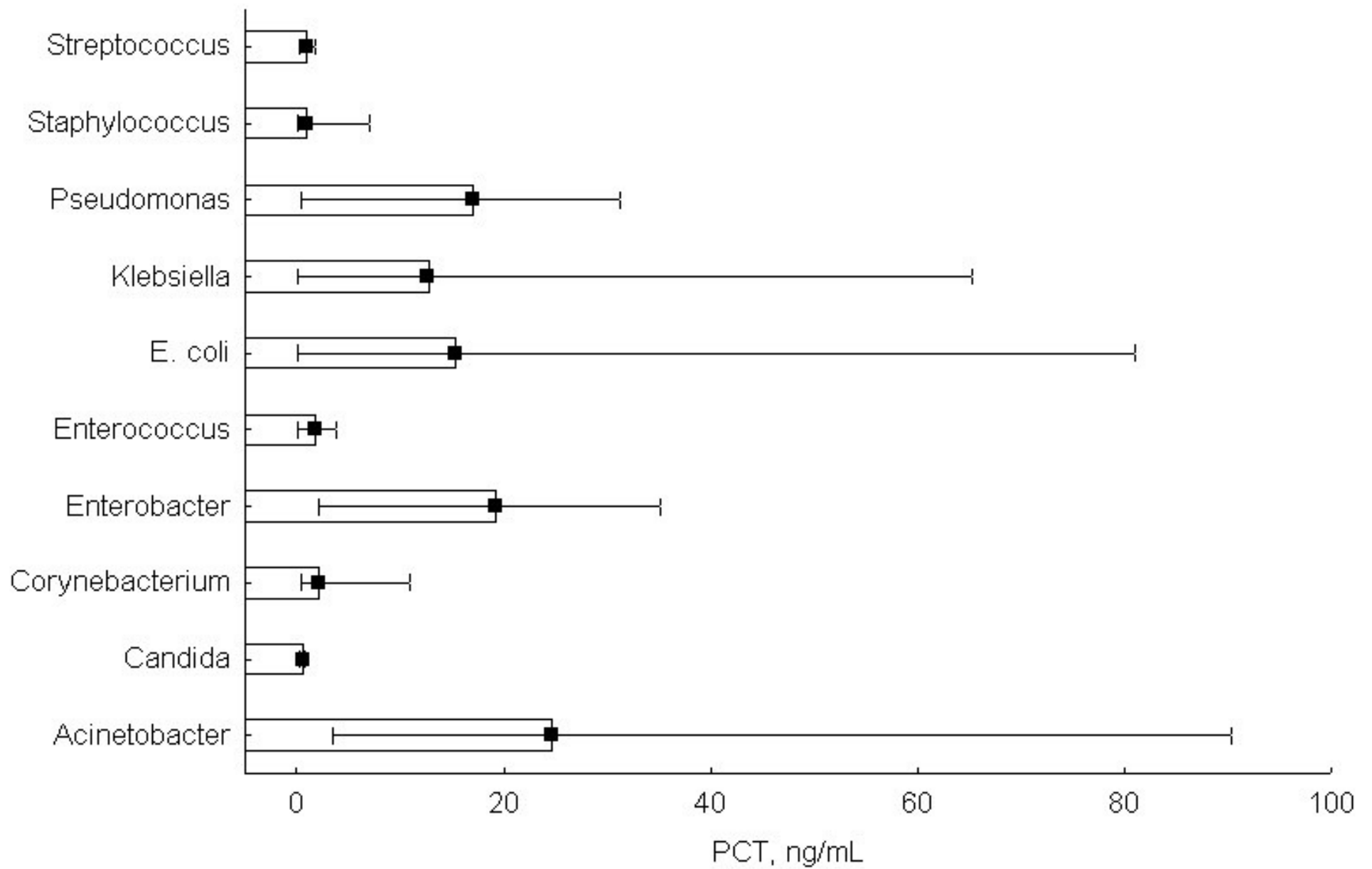
PCT concentrations in different cohorts according to haemoculture results



F-test: $F = 11.114$; $p = 0.00003$;
Kruskal-Wallis test: $KW-H = 53.7141$; $p < 0.00001$

Result of haemoculture

G + sepsis	119.00 (69.80;219.00)	0.81 (0.32;3.50)	
G - sepsis	129.90 (87;210)	0.92; NS	8.90 (1.88;32.60)
mycotic	149 (128;152)	0.58 (0.35;0.73)	$p < 0.00001$



F-test: $F = 2.4917$; $p = 0.0109$;
kruskal-Wallis test: $KW-H = 49.5885$; $p < 0.00001$

Závěry

- uvážlivá indikace
- respektování patofyziologie biochemických markerů
- správná preanalytická praxe
- spolupráce s laboratoří- konzultace, upozornění na nedostatky
- podněty pro nové laboratorní metody- vědecká spolupráce

