

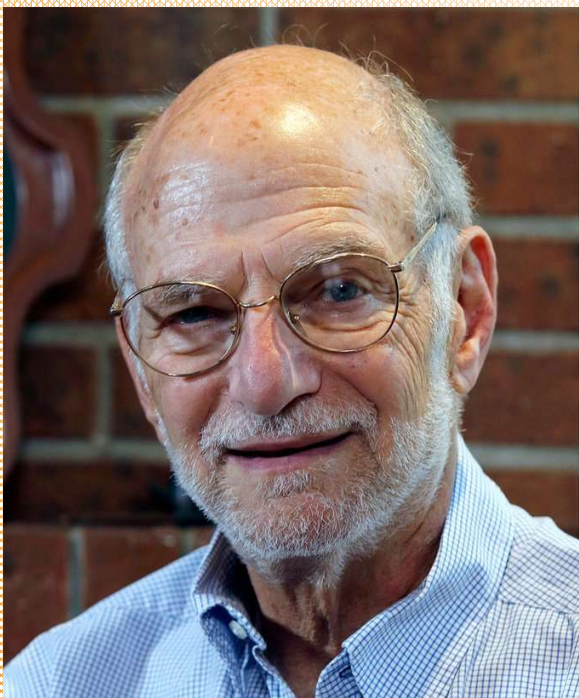
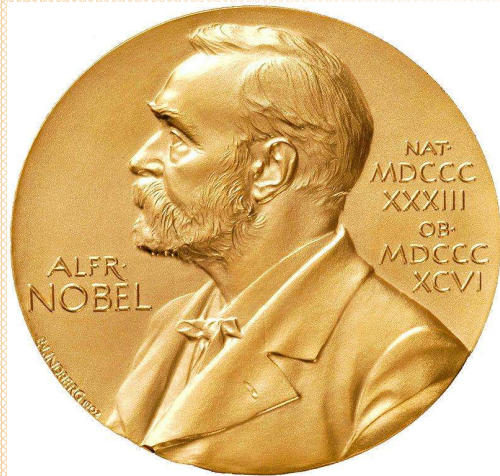


CIRKADIÁNNÁ DYSRYTMIA NA ICU

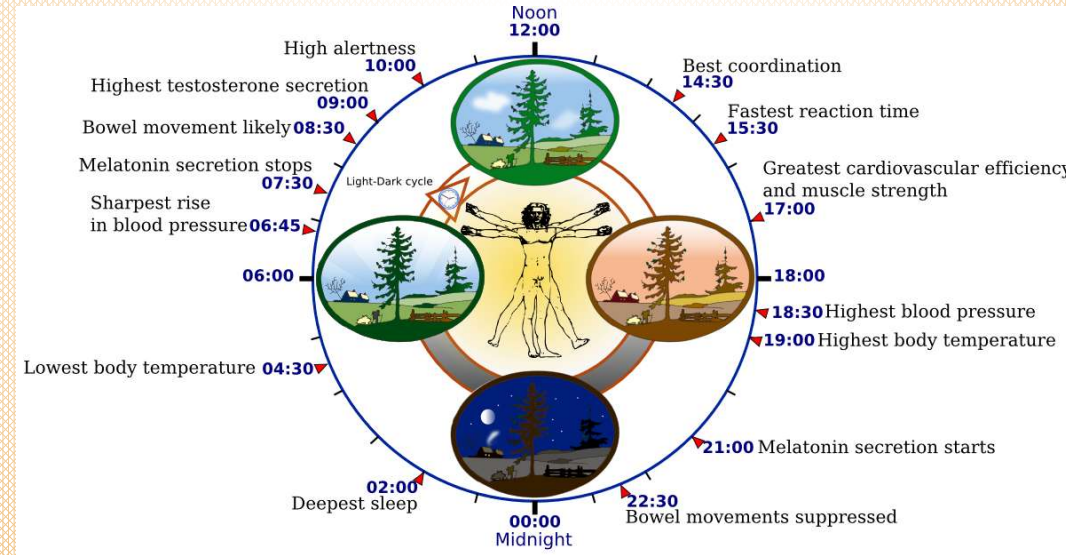
Jozef Köppl

DKAIM NÚDCH Bratislava

20. Colours of Sepsis, Ostrava 2018



Cirkadiánna fyziológia

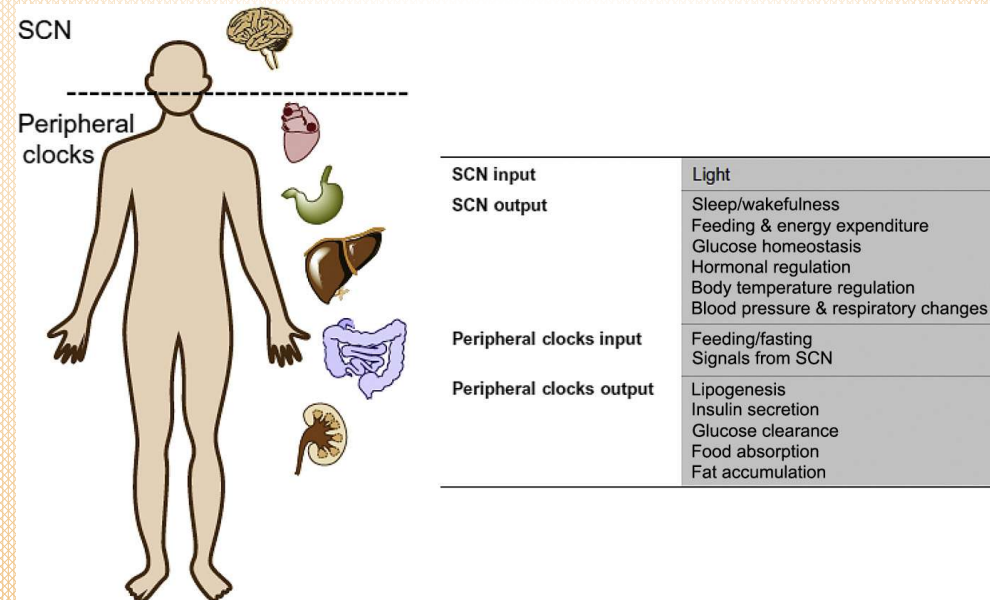


- Cirkadiánny rytmus (CR) je jedným z biorytmov s periódou 20 – 28 hodín – kolísanie bdelosti a spánku
- Všetky fyziologické funkcie majú endogénny rytmus modulovaný neuroendokrinnými signálmi a riadný týmito cirkadiánnymi hodinami

Cirkadiánna fyziológia - SCN

- **V plnej miere ovplyvňovaná prostredím – svetlo, príjem potravy, sociálne podnety, pričom najdôležitejší faktor je svetlo**
- **U cicavcov riadená suprachizmatickými jadrami v prednom hypotalame → priame prepojenie so sietnicou → synchronizácia so svetlom a podnetmi z vonkajšieho prostredia**
- **Neurčuje len spánok a bdenie, ale reguluje aj iné od spánku nezávislé procesy – hladinu kortizolu, teplotu telesného jadra a uvoľňovanie melatonínu**

Cirkadiánna fyziológia - SCN



- Cez neurohormóny koordinujú činnosť periférnych oscilátorov objavených v každom orgáne a tkanive, čím synchronizujú ich činnosť s centrálnym rytmom
- Na bunkovej úrovni je až 15 % génových expresií pod cirkadiánnou kontrolou

Cirkadiánna patofyziológia

- Hoci sú cirkadiálne variácie krvného tlaku, centrálnej telesnej teploty, diurézy, pľúcnych funkcií, koagulácie a imunitnej odpovede dobre známe, ich klinické implikácie na manifestáciu ochorení sa prehliadajú
- Vzorec výskytu srdcových záchvatov, astmy, zápalovej odpovede pľúcneho tkaniva môže odzrkadľovať cirkadiálne zmeny – uvoľňovanie cytokínov, migráciu leukocytov do tkanív, aktivitu T-helperov, kolísanie tonusu sympatika, etc.

Cirkadiánna dysrytmia a ICU pacient

- **Narušenie CR môže viesť k porušeniu fyziologickej homeostázy a ovplyvniť kritické ochorenie**
- **Hodnotenie TT, BP, metabolizmu, pľúcnych funkcií počas monitorovania pacienta na ICU sa nedáva do súvisu s CR**
- **Efektivita medikácie môže variovať v závislosti od načasovania jej podávania s ohľadom na cirkadiánnu variabilitu imunitnej odpovede, hladín hormónov, metabolických funkcií a dokonca farmakokinetiky – adresná chronofarmakológia**

Cirkadiánna dysrytmia a ICU pacient

- Navyše pacient s narušeným CR má vyššie riziko rozvoja delirantného stavu, prolongovanej hospitalizácie na ICU a morbidity
- Cirkadiánny fyziologický princíp má závažný vplyv na kriticky chorého pacienta
- Narušenie prirodzeného cirkadiánneho rytmu kriticky chorého pacienta na ICU má závažné klinické konsekvencie

Weinhouse et al., Crit Care 2009

Cirkadiánna dysrytmia na ICU

- **Narušenie spánku v zmysle načasovania, architektúry a dĺžky trvania**
- **Štúdie s použitím polysomnografie (PSG) potvrdili absenciu cirkadiánneho vzorca spánku s podielom 50 % spánku počas dňa**
- **Vnímanie spánku ošetrojúcim personálom je chybné a väčšinou celkovo preceňované**
- **Abnormálna architektúra spánku → chýba REM a N3 pomalo-vlnová fáza spánku s častou a závažnou fragmentáciou a depriváciou**

Cirkadiánna dysrytmia na ICU

- Tento vzorec bol pozorovaný u pacientov po rozsiahlych chirurgických výkonoch, neseďovaných pacientoch na UVP a detských pacientov s popáleninami

Aurel et al., Brit Med J 1985

Freedman et al., Amer J Respir Crit Care Med 2001

Kudchadkar et al. Sleep Med Rev 2014

- Využitie PSG na ICU je výzvou, lebo pomocou EEG je takmer nemožné tieto poruchy odhaliť
- Navrhujú sa aj alternatívne metódy sledovania spánku – spektrálna analýza EEG delta aktivity, či nový skórovací systém klasifikácie atypických EEG vzorcov u kriticky chorých seďovaných pacientov

Príčiny cirkadiánnej dysrytmie

- **Prostredie ICU je jednoznačne nepriaznivé pre prirodzené cirkadiánne rytmy**
 - **Excesívne umelé osvetlenie / nedostatok prirodzeného svetla**
 - **Hluk**
 - **UVP – ventilačný režim a asynchrónia**
 - **Psychosociálny stres a fyzická bolesť**
 - **Kritické ochorenie**
 - **Medikácia**

Príčiny cirkadiánnej dysrytmie

- **Excesívne umelé osvetlenie / nedostatok prirodzeného svetla**
 - **minimálne alebo žiadne slnečné svetlo**
 - **umelé osvetlenie aj počas noci**
 - **štúdie, ktoré merali svetelnú expozíciu na ICU počas noci zistili síce vysokú variabilitu, ale potvrdili jej vplyv ako spúšťača cirkadiánnej dysrytmie**
- **Hluk spôsobený personálom a alarmami prístrojov**
 - **štúdie, ktoré merali hluk na ICU potvrdili hladiny presahujúce odporúčené denné i nočné limity**

Príčiny cirkadiánnej dysrytmie

- **UVP – ventilačný režim a asynchrónia**
 - základný atribút poruchy spánkového cyklu a cirkadiánneho rytmu na ICU
 - pre kriticky chorého pacienta má síce jednoznačný prínos znížením dychovej práce, zlepšením výmeny plynov, minimalizovaním strachu spojeným s dusením
 - avšak asynchrónna ventilácia a alarmy narúšajú spánkový vzorec → väčšie množstvo denného spánku, fragmentácia a nízky výskyt hlbokého spánku
 - iné faktory narúšajúce CR sú u pacienta s UVP minoritné → napr. hluk 17 % vs 68 % u neventilovaných pacientov

Príčiny cirkadiánnej dysrytmie - UVP

- Sledovaním vplyvu UVP režimu na poruchy spánku a CR sa zaoberali mnohé štúdie
- PS ventilácia spôsobovala relatívnu hyperventiláciu vedúcu k centrálnemu apnoe → tento vplyv sa dal redukovať zväčšením mŕtveho priestoru
- PAV ventilácia viedla k zlepšeniu synchronnosti ventilácie v porovnaní s PS
- Oba typy však môžu počas noci navodiť periodické dýchanie a sú najviac odporúčané pre zlepšenie kvality spánku

Príčiny cirkadiánnej dysrytmie - UVP

- Štúdie u nesesedovaných tracheotomovaných pacientov s prolongovaným weaningom dokázali benefit nočnej ventilačnej podpory v porovnaní so spontánnym dýchaním, zlepšením kvality spánku a obnovou prirodzeného cirkadiánneho spánkového rytmu
- Rovnako tento typ ventilačnej podpory prináša benefit pri obštrukčnom „sleep apnoe syndróme“

Príčiny cirkadiánnej dysrytmie - UVP

• U dlhodobo ventilovaných akútnych, neseďovaných, tracheotomovaných, rehabilitovaných pacientov s bežnou dennou aktivitou, pravidelnou stravou, denným svetlom, sociálnymi a enviromentálnymi stimulmi schopných na ne reagovať, sa negatívny vplyv UVP nepreukázal → pacienti si dokázali vytvoriť nový prijateľný cirkadiánny rytmus

Koldobskiy et al., Respir Care 2014

Príčiny cirkadiánnej dysrytmie

- **Medikácia**
 - **najčastejšie podávané preparáty na ICU (sedatíva, analgetiká, vazoaktívne látky) negatívne ovplyvňujú normálny spánkový vzorec a cirkadiánny rytmus**
- **Psychický stres a fyzická bolesť**
 - **fyzické symptómy a psychický stres (dyspnoe, bolesť, anxieta) rovnako negatívne ovplyvňujú spánok a cirkadiánny rytmus**
- **Absencia ostatných sociálnych cirkadiánnych stimulov**
 - **kontinuálna 24 hodinová ošetrovateľská starostlivosť, kontinuálne kŕmenie sondou, močový katéter, etc.**

Príčiny cirkadiánnej dysrytmie

- Kritické ochorenie
 - **kritické ochorenie** či sepsa vedúca k neurohormonálnej dysregulácii
 - **malá observačná štúdia** nenašla typický cirkadiánny vzorec uvoľňovania kortizolu u týchto pacientov ani typickú variáciu kardiovaskulárnych parametrov
 - **v experimente bola dokázaná CR modulovaná odpoveď** na endotoxín
 - **molekulárne štúdie demonštrovali vzťah medzi imunitnou odpoveďou a cirkadiánny rytmom s jeho narušením pri kritickom ochorení**

Alamili et al., PLoS One 2014

Arjona et al., Trends Immunol 2012

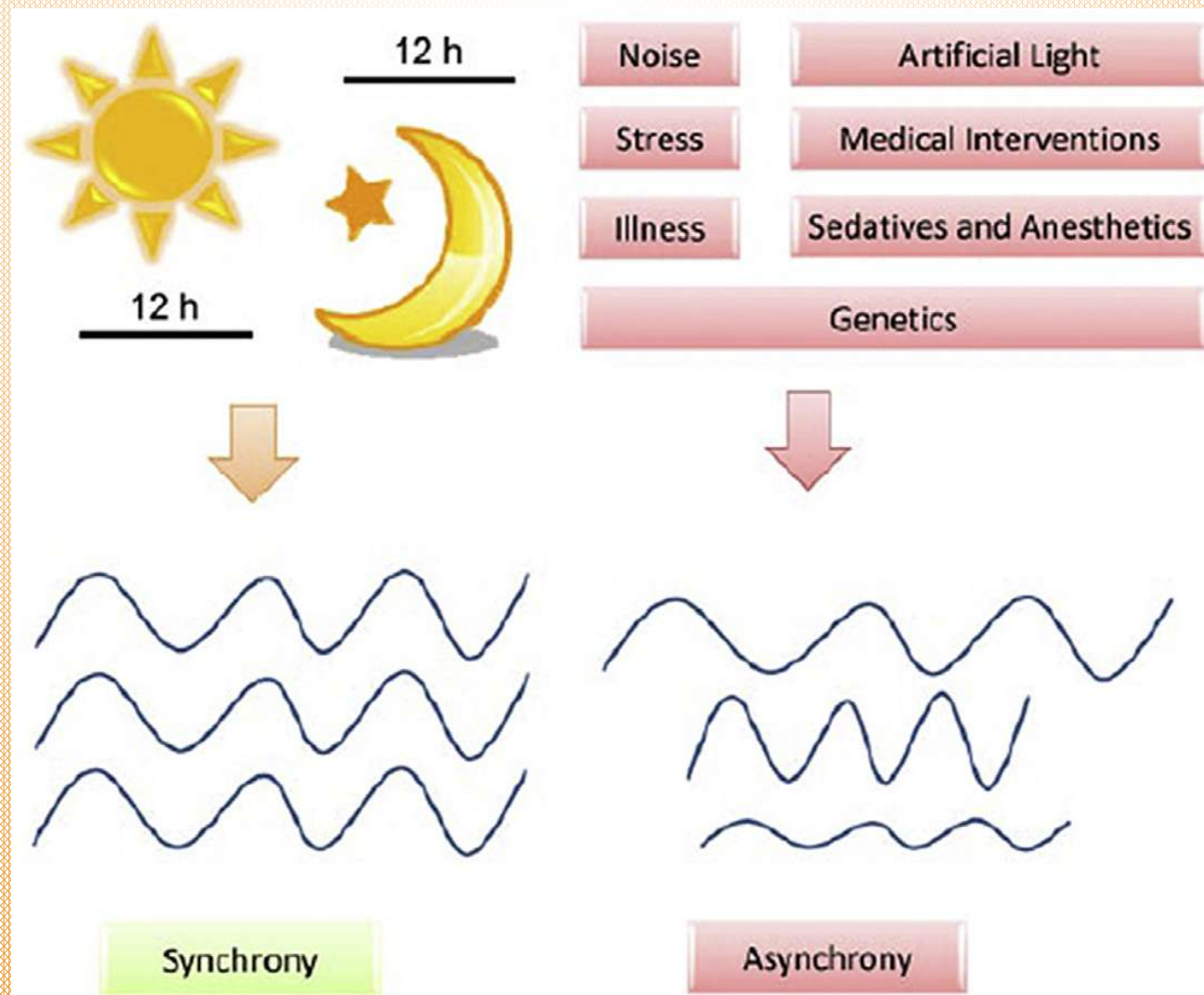
Príčiny cirkadiánnej dysrytmie

- **Centrálna telesná teplota**
 - **dosahuje najnižšiu hodnotu (nadir) skoro ráno, čo sa považuje za koniec noci v CR**
 - **rovnaký vzorec pretrváva aj u febrilného pacienta**
 - **jeho posun alebo chýbanie je asociovaný so závažnosťou stavu, čo bolo pozorované aj u experimentálnych modelov**

Barracchi et al., Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011

Li et al., Mol Med Rep 2013

Príčiny cirkadiánnej dysrytmie



Abnormality v sekrécii melatonínu

- Poruchy CR úzko súvisia aj s ovplyvnením uvoľňovania melatonínu ochorením, medikáciami a prostredím ICU
- Mnohé štúdie ICU pacientov preukázali narušenie cirkadiálneho vzorca melatonínu → najvýraznejším bolo úplné chýbanie alebo oslabenie maxima jeho produkcie počas noci
- Takmer úplne došlo k jeho vymiznutiu zo séra u kriticky chorých sedovaných pacientov najmä s KCP

Abnormality v sekrécii melatonínu

- Chýbanie cirkadiálneho vzorca melatonínu potvrdili i štúdie u sedovaných septických pacientov v porovnaní s neseptickými pacientami na ICU (17 vs 7 pacientov)
- Zároveň viaceré malé observačné štúdie ICU pacientov dokázali spomalenie vzorca vylučovania aMT6 (6-sulfatoxymelatoninu) bez výskytu pomalej vlnovej aktivity na zázname spektrálnej analýzy EEG
- Vzhľadom na výrazné metodologické rozdiely však nie je možné tieto štúdie porovnať ani metanalyzovať

Manažment cirkadiánnej dysrytmie

• **Hľadať možnosti konsolidácie spánkového vzorca a obnovy CR na centrálnej i periférnej úrovni, prípadne sa vyhnúť ich narušeniu**

• **Hodnotenie spánku a stabilizácie CR je však v súčasnosti v bežnej klinickej praxi mimo výskumu zložité**

• **Snahou by malo byť dodržiavanie režimu prirodzených podnetov (denné svetlo, časovanie ošetrovateľských aktivít, podávania potravy, etc.), aktivity a nočného spánku**

Farmakologické stratégie

- Melatonín

- poruchy sekrécie melatonínu môžu prispievať k rozvoju delíria
- recentné štúdie sledujú vplyv jeho podávania na zlepšenie regulácie CR a zlepšenie spánku s pozitívnym výsledkom
- v experimentálnom animálnom medely sepsy sa preukázal pozitívny efekt melatonínu na modulácii imunitnej odpovede na endoxémiu → čo by v praxi znamenalo možnosť zlepšiť vlastnú imunitnú odpoveď

Farmakologické stratégie

- **Minimalizácia sedácie**
 - **sedácia síce navodzuje stav podobný spánku, ale bolo preukázané, že nie je rovnocenný prirodzenému spánku**
 - **prirodzený spánok zabezpečí obnovu pre život esenciálnych funkcií**
 - **benzodiazepíny redukujú REM a N3 fázu spánku, čo sú najviac „obnovujúce“ fázy**
 - **štúdie potvrdili, že pri takejto sedácii sa tieto fázy takmer nevyskytovali a bol zaznamenaný iba 2 – 3 hodinový interval ľahkého spánku v priebehu dňa, pričom pacienti sa javili ako „spiaci“**

Nefarmakologické stratégie

- **Denné svetlo resp. expozícia modrým svetlom**
 - **modré svetlo (459 – 483 nm) je najsilnejším signálom pre navodenie aktivity → suprimuje produkciu melatonínu, reguluje rytmus vylučovania kortizolu, zvyšuje TT a HR**
 - **rovnako subjektívne zlepšuje náladu, pozornosť a znižuje dennú ospalivosť**
 - **expozícia pacientov týmto svetlom redukovala výskyt delíria**
 - **prienik tohto svetla blokuje sklo; štúdie zistili, že za zlepšenie cirkadiánnej dysrytmie pozorovanej u pacientov v takýchto priestoroch môže iný mechanizmus**

Nefarmakologické stratégie

- **Minimalizácia hluku, hlavne v noci**
 - **jednoduchá intervencia – použitie zátoč do uší pacienta → dokázaná redukcia delíria**
 - **rovnako použitie akustickej peny v inkubátoroch na redukciiu šumu a hluku dokázalo zlepšiť priebeh spánku a malo pozitívny vplyv na novorodencov**
 - **zatiaľ však vplyv redukcie hluku na cirkadiánny rytmus nebol štúdiami sledovaný**

Nefarmakologické stratégie

- Podávanie potravy v prirodzených časoch, nie kontinuálne
 - zavedenie tejto stratégie do ošetrovateľského procesu môže zlepšiť CR
 - trávenie, lipidový metabolizmus podobne ako hepatálne a pankreatické funkcie majú úzky vzťah k CR
 - kontinuálne kŕmenie odstraňuje prirodzený rytmus v sekrécii inzulínu, syntéze žlče a produkcii glykogénu, ktoré sú typicky „dennými“ produktami
 - príjem potravy v prirodzených časoch a nočná prestávka môže zlepšiť periférny metabolizmus

Záver

- Cirkadiánnny fyziologický princíp má závažný vplyv na kriticky chorého pacienta
- **Narušenie prirodzeného CR u kriticky chorého pacienta na ICU má závažné klinické konsekvencie**
- Prostredie ICU je jednoznačne nepriaznivé pre prirodzené cirkadiánne rytmy
- **Počas liečby ICU pacienta by sa mali hľadať možnosti konsolidácie spánkového vzorca a obnovy CR na centrálnej i periférnej úrovni**



Nobel Prize in Physiology or Medicine

2017 Circadian Rhythm



Jeffrey C. Hall



Michael Rosbash



Michael Young