

INTENZIVNÍ MEDICÍNA

PŮVODNÍ PRÁCE

Časná resuscitace septického šoku na různé úrovni arteriálního tlaku

Suk P.¹, Hruša J.¹, Leverve X.², Šrámek V.¹

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

²LBFA-INSERM E221, Université J. Fourier, Grenoble, France

Souhrn

Cíl studie: Optimální cílový tlak (MAP) pro resuscitaci septického šoku je předmětem diskusí. Cílem studie je zhodnotit účinek různých hodnot MAP na perfuzi/funkci splanchnických orgánů a metabolismus laktátu.

Typ studie: Prospektivní randomizovaná klinická studie.

Název a sídlo pracoviště: Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně.

Materiál a metody: Pacienti v prvních 6 hodinách septického šoku byli rozděleni na 65 (G65) nebo 85 (G85) mm Hg MAP, který byl udržován infuzí tekutin a noradrenalinu. První skupina měření proběhla do 2 hodin od rozdělení (T1), kontrola za 6 hodin (T2). Metabolismus laktátu byl hodnocen pomocí exogenního laktátového testu (podáno 2,5 ml/kg 11,2% laktátu sodného). Byly sledovány tyto parametry: srdeční index (CI), SvO₂, gastrická tonometrie (pCO₂gap), clearance ICG (ICG-PDR) a kreatininová clearance, produkce a clearance laktátu. Data jsou uvedena jako medián (rozsah) a hodnocena odpovídajícími neparametrickými testy.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 16 pacientů – 8 v G65 a 8 v G85. Nebyl rozdíl v APACHE II a SOFA, pacienti v G65 byli vyššího věku než G85 ($p = 0,065$). Nebyly pozorovány rozdíly v dávce noradrenalinu, množství podaných tekutin, ani v hodnotách CI a SvO₂ mezi skupinami během celé studie. Hodnoty pCO₂gap, ICG-PDR a kreatininové clearance se nelišily mezi skupinami v časech T1 ani T2. Nebyly zaznamenány rozdíly v produkci ani eliminaci laktátu, ale pacienti v G65 měli sklon ke zvýšení obrátu laktátu mezi T1 a T2.

Závěr: Resuscitace nemocných v septickém šoku na dvě rozdílné hodnoty MAP (65 a 85 mm Hg) neovlivňuje parametry globální hemodynamiky, lokální perfuze a/nebo funkce orgánů ani metabolismus laktátu.

Klíčová slova: septický šok – noradrenalin – perfúzní tlak – laktát, hemodynamika

Abstract

Early resuscitation of septic shock to different levels of arterial blood pressure

Objective: The optimal target mean arterial pressure (MAP) in the resuscitation of septic shock is undetermined. The aim of this study was to assess the effect of different levels of MAP on splanchnic organ perfusion/function and lactate metabolism.

Design: Prospective, randomized, clinical trial.

Setting: St. Anna University Hospital, Brno, Department of Anaesthesia and Intensive Care.

Materials and methods: Patients in the first 6 hours of septic shock were randomized to target MAP of 65 (G65) or 85 (G85) mm Hg. The target MAP was achieved by the administration of fluids and norepinephrine. A set of measurements was taken during the first 2 hours of the study (T1) and repeated 6 hours later (T2). Lactate metabolism was assessed by the exogenous lactate challenge test (ELCT). Cardiac output (CO), SvO₂, gastric tonometry (pCO₂gap), clearance of ICG (ICG-PDR) and creatinine clearance were measured. The data are presented as median (range); appropriate non-parametric tests were used.

Results: 16 patients were included in the study – 8 in the G65 and 8 in the G85 groups. APACHE II and SOFA scores were comparable between the groups. Patients randomized to G65 tended to higher age than G85 ($p = 0,065$). No differences in the volume of infused fluids, norepinephrine dose, CI and SvO₂ were observed during the study. Values of pCO₂gap, ICG-PDR and creatinine clearance did not differ between the groups at T1 or T2. No differences in lactate production and elimination were recorded but the G65 patients tended to an increased lactate turnover between T1 and T2.

Conclusion: Resuscitation of septic shock patients to different MAP level (65 or 85 mm Hg) did not influence the global or splanchnic haemodynamics or lactate metabolism.

Key words: septic shock – norepinephrine – perfusion pressure – lactate – haemodynamics

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 3, s. 150–156.

Úvod

Septický šok (SŠ) je charakterizovaný hypotenzí nereagující na tekutinovou resuscitací. K udržení dostatečného středního arteriálního tlaku (mean arterial pressure, MAP) jsou proto používány vazopresorové látky, nejčastěji katecholaminy. Konkrétní cílová hodnota MAP, na kterou jsou vazopresorové látky titrovány, však není známa. Je jasné, že cílová hodnota MAP by měla ležet nad dolní hranicí autoregulace, za kterou se považuje 60 mm Hg. Podobně i Surviving Sepsis Campaign [1] doporučuje u pacientů v septickém šoku udržovat MAP > 65 mm Hg. Zda může zvýšení cílového tlaku nad tuto úroveň zlepšit, a nebo naopak nadměrnou vazokonstrikcí zhoršit perfuzi a funkci orgánů, není známo.

Naší hypotézou bylo, že resuscitace časného stadia SŠ na dvě různé hodnoty MAP neovlivní parametry systémové hemodynamiky, regionální perfuze a funkce nitrobřišních orgánů ani metabolismus laktátu, a tudíž arteficiální zvyšování MAP katecholaminy nad současně doporučenou hodnotu není indikováno.

Pacienti a metody

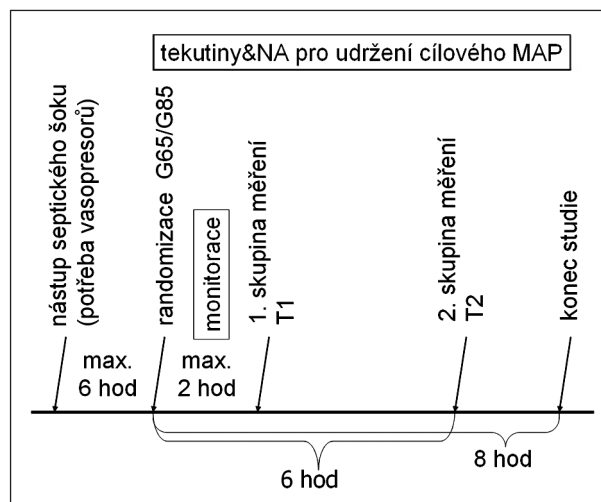
Protokol prospektivní randomizované studie byl schválen nemocniční etickou komisí, která souhlasila, že studie srovnává dva rozdílné postupy resuscitace septického šoku, které lze hodnotit jako *lege artis*. Z důvodů poruchy vědomí nemocných a proto, že z časových důvodů nebylo možné kontaktovat rodinu, nebyl písemný souhlas se studií vyžadován.

Pacienti

Do studie byli zařazeni pacienti na umělé plicní ventilaci splňující kritéria SŠ [2] během prvních 6 hodin od nasazení katecholaminů, u kterých nedošlo k normalizaci tlaku po podání 500 ml 6% hydroxyethylškrobu (HES) 130/0,4. V průběhu celé studie byl cílový tlak udržován podáváním tekutin a titrováním dávky noradrenalinu (NA). Dobutamin mohl být použit při poklesu tepového indexu pod 30 ml/m², dopamin nebyl povolen. Pokud došlo k oběhové stabilizaci a vysazení NA, MAP nebyl uměle snižován na cílovou hodnotu. Všem nemocným bylo podávána udržovací dávka tekutin – krystaloidní roztok nebo parenterální výživa 50–100 ml/hod. Objemová resuscitace byla titrována na základě údajů získaných invazivním měřením hemodynamiky. Vzhledem k heterogenitě měřených dat nebyl stanoven striktní protokol. Jako náhradní roztok pro objemovou náhradu byl použit HES 130/0,4. Všem nemocným byla poskytnuta standardní léčba septického šoku.

Protokol studie

Průběh studie je uveden na obrázku 1. Při zařazení do studie byli nemocní rozděleni obálkovou meto-

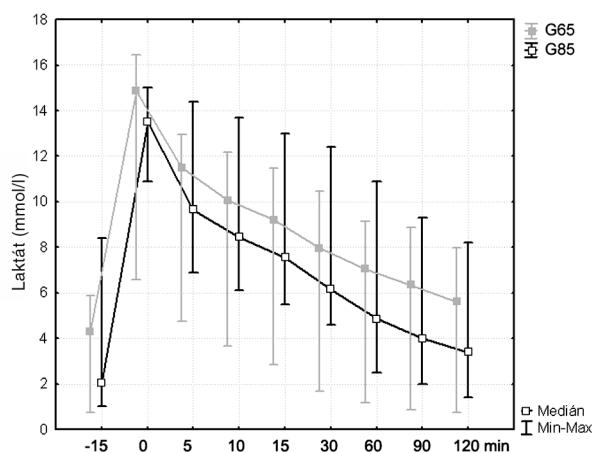


Obr. 1. Protokol studie

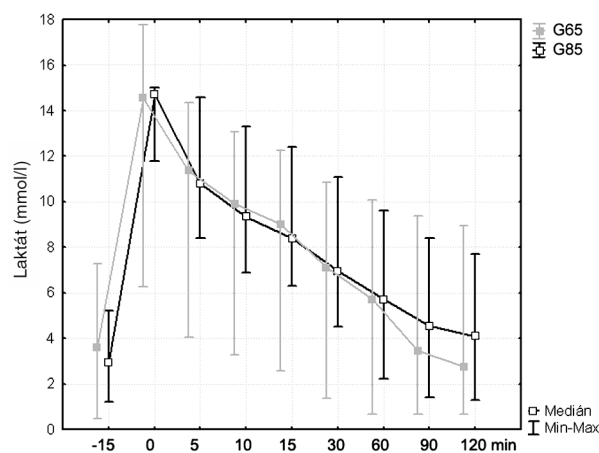
dou na dvě cílové hodnoty MAP – 65 mm Hg (G65) nebo 85 mm Hg (G85), které byly udržovány podáním tekutin a titrací dávky NA během celého průběhu studie. Během následujících nejvýše 2 hodin byly za pokračující resuscitace pacientům zavedeny katétry pro invazivní měření. Následovala 1. skupina testů (T1 – detailní popis níže) a stabilizační fáze. S odstupem 6 hodin od rozdělení byly všechny testy zopakovány (T2). Po dalších 2 hodinách měření (diuréza, kreatininová clearance, laktátový test) byl protokol ukončen.

Monitorování

Arteriální tlak byl měřen kontinuálně pomocí arteriálního katétru v *a. radialis* nebo *a. femoralis*. Srdeční výdej (cardiac output, CO) byl měřen termodiluční metodou buď pomocí plicnicového katétru, nebo transpulmonálně systémem PiCCO po 1 hodině. CO byl měřen nezávisle na dechovém cyklu, tlak v zaklínění (pulmonary artery occlusion pressure, PAOP) byl měřen na konci expirace. Hodnota srdečního indexu (cardiac index, CI) byla vypočtena jako průměr ze 3 měření s odchylkou do 10 % (chybná měření nebyla započtena) vydělená tělesným povrchem. Pro stanovení krevních plynů, iontů, acidobazické rovnováhy, laktátu v arteriální krvi a saturace hemoglobinu kyslíkem ve smíšené venózní krvi (SvO₂) byl použit bed-side analyzátor (GEN Premier 3000, Instrumentation Laboratory, USA). Všichni nemocní měli zavedený močový katétr, diuréza byla měřena po 1 hodině. Během obou laktátových testů byla změřena 2hodinová clearance kreatininu. Tonometrická nazogastriká sonda byla zavedena do žaludku. Poloha byla ověřena aspirací žaludečního obsahu. Pacientům nebyla podávána enterální výživa a profylaxe stresových vředů byla zajištěna inhibitory protonové pumpy. Balonek propustný pro CO₂ na konci sondy byl napojen na tonometrický modul patientského monitoru (S5, Datex-Ohmeda, Finsko). Měření pCO₂ žaludeční sliznice probíhalo automaticky v 10minutových intervalech. Pro vyloučení vlivu ventilace



Graf 1. Hodnoty laktátu v arteriální krvi v průběhu 1. laktátového testu (T1)



Graf 2. Hodnoty laktátu v arteriální krvi v průběhu 2. laktátového testu (T2)

(paCO_2) byla pro hodnocení vypočtena hodnota pCO_2gap jako gastrické pCO_2 – arteriální pCO_2 [3]. Rychlost eliminace indocyaninové zeleně (indocyanine green, ICG) byla měřena neinvazivně přístrojem LIMON (Pulsion, Německo). Po intravenózní aplikaci 25 mg ICG byla pomocí prstového senzoru spektrofotometricky měřena rychlost poklesu koncentrace ICG v krvi [4, 5]. Výsledky jsou uvedeny jako podíl eliminované ICG za 1 minutu (%/min).

Metabolismus laktátu byl hodnocen exogenním laktátovým testem (grafy 2 a 3). Po stanovení bazální hladiny laktátu v arteriální krvi bylo podáno 2,5 ml/kg 11,2% laktátu sodného (1 molární roztok, tj. 2,5 mmol/l) během 15 minut. Následně byla měřena hladina laktátu v krvi 0., 5., 10., 15., 30., 60., 90. a 120. minutu od konce infuze laktátu. Po stanovení plochy pod křivkou byla vypočtena clearance a endogenní produkce laktátu [6].

Výsledky jsou uvedeny jako medián (rozsah) s výjimkou hodnot MAP, které jsou ve formě průměr $\pm$ směrodatná odchylka. Rozdíly mezi skupinami byli

analyzovány pomocí Mannova-Whitneyova U testu, vývoj hodnot v čase pomocí Wilcoxonova párového testu. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

Výsledky

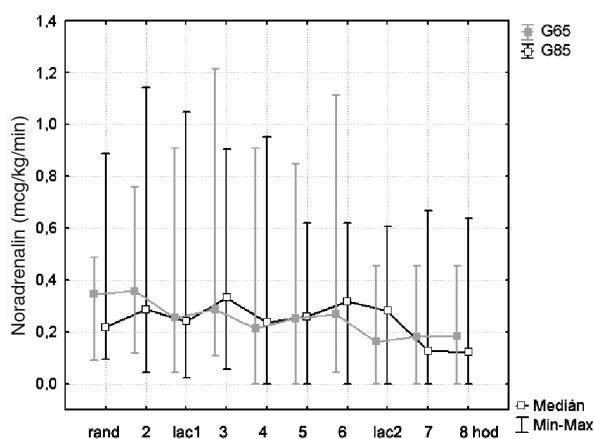
Do studie bylo zařazeno 16 pacientů – 8 ve skupině G65 a 8 v G85. Charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 1. Pacienti ve skupině G65 měli sklon k vyššímu věku než v G85 ($p = 0,065$). Hodnoty APACHE II ($p = 0,878$) a SOFA ($p = 1,0$) byly srovnatelné v obou skupinách. Pět nemocných v G85 a 4 pacienti v G65 byli zařazeni po akutním operačním výkonu. U jednoho nemocného (č. 15) byla studie předčasně (po 7 hodinách) ukončena pro akutní operaci, hodnoty laktátového metabolismu a kreatininová clearance v T2 nejsou dostupné. Hospitalizaci na JIP nepřežili 4 pacienti (25 %).

MAP dosažený ve skupině G65 byl 67 ± 4 mm Hg

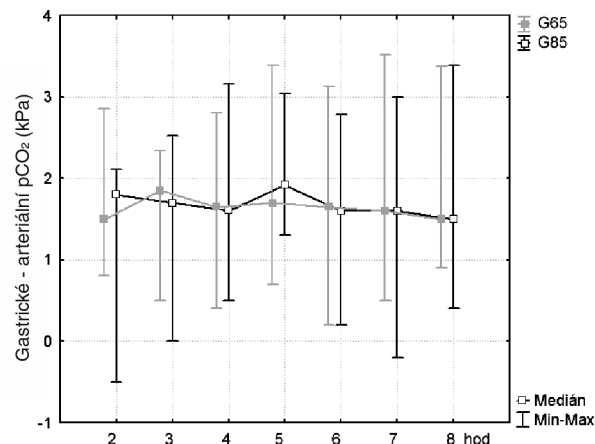
Tabulka 1. Popis souboru

Pořadí	MAP	Věk	Pohlaví	APACHE II	SOFA	Zdroj sepse	Přežití
1	85	28	M	30	14	VAP	1
2	85	60	M	29	13	peritonitida	1
3	65	73	Ž	25	10	VAP	0
4	85	43	M	36	13	VAP	0
5	65	76	M	39	18	Fournierova gangréna	1
6	85	27	Ž	24	13	peritonitida	1
7	65	69	M	38	16	flegmóna DK	1
8	85	54	Ž	32	16	peritonitida	1
9	65	51	Ž	23	11	peritonitida	1
10	85	50	Ž	19	12	peritonitida	0
11	65	64	Ž	25	14	peritonitida	1
12	85	59	M	31	9	infekce cévní protézy	1
13	65	57	Ž	30	12	katéetrová seps	1
14	85	80	M	27	15	pyelonefritida	1
15	65	59	M	31	11	flegmóna DK	0
16	65	61	Ž	27	15	peritonitida	1

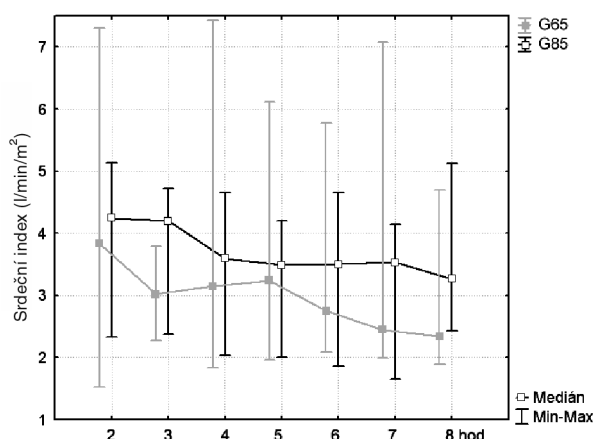
MAP – střední arteriální tlak, M – muž, Ž – žena, VAP – ventilátorová pneumonie, DK – dolní končetina



Graf 3. Dávky noradrenalinu v průběhu studie



Graf 5. Vývoj hodnot gastrické tonometrie



Graf 4. Vývoj hodnot srdečního indexu

a ve skupině G85 87 ± 5 mm Hg. Dávka NA k dosažení požadovaného MAP se nelišila mezi skupinami (graf 3). Dobutamin byl podáván celkem u 3 pacientů – dva v G65 a jeden v G85. Vývoj hodnot CI uvádí

graf 4, v žádném čase nebyl zaznamenán rozdíl mezi skupinami.

Objem tekutin podaných při tekutinové resuscitaci (tj. mimo úvodních 500 ml koloidního roztoku, udržovací infuze a laktátu sodného) byl srovnatelný u obou skupin: G65 540 (0–1400) ml; G85 500 (0–2750) ml; $p = 0,798$). Hodnoty PAOP (měřené u 10 nemocných) v průběhu celé studie byly 15 (4–21) mm Hg. Všichni pacienti s nízkým PAOP (< 9 mm Hg) měli CI minimálně 3,69 l/min/m². CVP bylo dostupné u všech nemocných, hodnoty 9 (2–20) mmHg.

Hodnoty acidobazické rovnováhy, gastrické tonometrie, clearance ICG a renálních funkcí jsou uvedeny v tabulce 2. Nebyly pozorovány významné rozdíly mezi skupinami v žádném ze sledovaných parametrů v čase T1 ani v čase T2. Mezi testy nastal vzestup pH a BE v obou skupinách ($p < 0,01$), u ostatních parametrů nedošlo k vývoji. Hodnoty pCO₂gap znázorňuje graf 5. Z důvodu špatné periferní perfuze chybějí 3 hodnoty ICG-PDR v T1 a 2 hodnoty v T2.

Hladina laktátu se před prvním testem se nelišila mezi G65 4,2 (0,6–5,7) mmol/l a G85 2,1 (1,0–8,4)

Tabulka 2. Porovnání skupin během obou testů (p vždy $> 0,1$)

Skupina/Test	G65 T1	G65 T2	G85 T1	G85 T2
SvO ₂ (%; n = 10)	69 (39–93)	65 (36–89)	73 (64–77)	69 (63–79)
pH	7,36 (7,04–7,46)	7,43 (7,31–7,51)	7,45 (7,15–7,54)	7,47 (7,39–7,56)
BE (mmol/l)	-7,9 (-16,1–0,4)	-0,3 (-5,3–6,3)	-1,8 (-12,7–6,5)	2,5 (-5,7–6,5)
Laktát (mmol/l)	4,2 (0,6–5,7)	3,7 (0,5–7,3)	2,1 (1,0–8,4)	3,0 (1,2–5,2)
pCO ₂ gap (kPa)	1,8 (0,9–2,3)	2,3 (1,0–3,4)	1,5 (0,3–2,1)	1,5 (0,0–3,2)
ICG-PDR (%/min)	19,3 (5,9–40,4)	20,9 (13,4–52,7)	30,2 (11,1–64,0)	16,7 (7,4–26,5)
Clearance kreatininu (ml/s/1,73 m ²)	1,05 (0–2,24)	0,83 (0–1,38)	0,61 (0–2,30)	0,63 (0–2,34)
Diuréza (ml/h)	80 (0–225)	45(0–120)	90 (0–360)	100 (0–220)

Tabulka 3. Clearance a endogenní produkce laktátu

	Clearance (ml/kg/hod)		Endogenní produkce (μmol/kg/hod)	
	T1	T2	T1	T2
G65	283 (224–920)*	345 (213–917)*	1039 (293–1924)#	1398 (320–2637)#
G85	331 (135–384)	323 (154–521)	702 (242–3223)	761 (423–2708)
p	0,46	0,60	0,29	0,34

Vývoj v čase: * $p = 0,08$, # $p = 0,07$

mmol/l ($p = 0,46$). Průběh laktátového testu znázorňují grafy 1 a 2. Hodnoty clearance a endogenní produkce laktátu jsou uvedeny v tabulce 3. Ve skupině G65 byl zaznamenán trend ke zvýšení produkce i eliminace laktátu, v G85 jsme nezaznamenali vývoj metabolismu laktátu.

Diskuse

Hlavním zjištěním této studie je, že resuscitace nemocných v časně fázi septického šoku na dvě rozdílné hodnoty MAP (65 a 85 mm Hg) nijak neovlivňuje parametry globální hemodynamiky, lokální perfuze a/nebo funkce orgánů ani metabolismus laktátu.

Hemodynamika

Naše studie potvrzuje a doplňuje údaje klinické studie LeDoux [7] a Bourgoina [8]. Ve studii LeDoux byl u 10 nemocných v septickém šoku postupně titrován MAP z 65 na 85 mm Hg. To vedlo ke zvýšení CI, ostatní parametry (pCO_2 gap, diuréza, kapilární průtok kůže) se neměnily. Ve studii Bourgoina bylo 28 nemocných se septickým šokem rozděleno do dvou skupin: u 14 nemocných byl MAP nadále udržován na 65 mm Hg, ve druhé skupině byl MAP titrací NA zvýšen na 85 mm Hg. Obě skupiny se lišily opět pouze v CI, další parametry byly srovnatelné (arteriální laktát, diuréza, hladina kreatininu a kreatininová clearance). Na vysokých hodnotách CI má podíl i betamimetický účinek vyšších dávek NA, který zvyšuje CI i při vzestupu MAP (afterloadu) [7, 9].

Naše studie je odlišná v tom, že se jednalo o časnou fázi septického šoku (prvních 6 hodin) – tedy období, kdy je jeho resuscitace nejdůležitější. Časnou fází septického šoku si částečně vysvětlujeme nižší hodnoty CI měřené v naší studii než ve studiích předchozích. Stejně vysvětlení se nabízí i pro nižší potřebu NA – v časně fázi septického šoku není vazodilatace ještě plně vyjádřena [10]. Zajímavé je, že se obě skupiny v naší studii nelišily v dávce podávaného NA, což může signalizovat těžší postižení skupiny G65 – skutečně tato skupina byla starší ($p = 0,065$).

Nižší dávka NA také svědčí pro to, že naši nemocní nebyli během studie hypovolemičtí.

Surviving Sepsis Campaign [1] i většina studií u nemocných v septickém šoku řídí tekutinou resuscitaci na základě plicních tlaků pravého (CVP) nebo levého (PAOP) srdce. Tyto parametry však nejsou spolehlivými prediktory odpovědi na podání tekutin [11]. Z tohoto důvodu a současně z důvodu heterogenního monitorování (plicnicový katetr a PiCCO), nebyl stanoven striktní protokol pro podání tekutin. Tekutinová strategie byla řízena lékařem provádějícím studii na základě plicních tlaků, srdečního výdeje, SvO_2 , ale i dynamických parametrů preloadu a odpovědi na předchozí podání tekutin (laktátový test). Přesto nemocní s nízkým PAOP (< 9 mm Hg) měli hodnoty CI nad $3,69$ l/min/m² a SvO_2 u našich nemocných nekleslo pod 63 %, s výjimkou 2 pacien-

tů na vysokých dávkách NA a dobutaminu. Také uvedené množství podaných tekutin, které se významně liší mezi jednotlivými nemocnými, bylo nad rámec udržovací infuze, úvodních 500 ml koloidního roztoku před začátkem studie a dvakrát podaným hypertonickým roztokem laktátu sodného.

Orgánové funkce

Podle práce Belloma [12] je dolní hranice autoregulace ledvin 90 mm Hg a u renovaskulárního onemocnění dokonce až 110 mm Hg. To je ve shodě s experimentálními daty, kdy infuzí NA navozené zvýšení MAP a CI u zdravých ovcí zvýšilo průtok ledvinami, diurézu i kreatininovou clearance [13]. Data pro průtok krve a funkci ledvin v experimentální sepsi nejsou jednotná. Při experimentu u ovcí v sepsi došlo k vzestupu CI a průtoku ledvinami, tyto změny však nevedly k zlepšení renálních funkcí – naopak nastal pokles diurézy a vzestup sérového kreatininu [10]. V další studii zvýšení MAP infuzí NA vedlo u septických ovcí k vzestupu CI, ale to již neovlivnilo renální průtok, i když se zvýšily diuréza i clearance [9].

Vliv sepse na perfuzi ledvin shrnuje metaanalýza experimentálních a klinických studií, ze které vyplývá, že nejlepším prediktorem renální perfuze je CI [14]. I v případě zachování renálního průtoku, dochází v sepsi k poklesu kreatininové clearance a diurézy, hypoteticky na základě konstriktory *vas afferens* a snížení tonu *vas efferens* vedoucímu k poklesu filtrační frakce [10]. Pro tento fakt by mohlo svědčit, že vazopresin (cestou V_2 receptorů) snižuje vazokonstrikci *vas afferens* vyvolanou NA [15].

Zvýšení MAP nevedlo u našich nemocných ke zvýšení clearance kreatininu ani produkce moči. Naše poznatky jsou v souladu s výše zmiňovanými studiemi [7, 8], kde přes vyšší MAP a CI nebyl rozdíl v diuréze a clearance kreatininu. Pozitivní efekt NA na renální funkce u pacientů v septickém šoku prokázal Albanese [16], ovšem výchozí MAP byl 51 ± 3 mm Hg, což je výrazně pod doporučovanou hranicí 65 mm Hg.

Přestože NA má příznivé účinky na splanchnickou perfuzi v porovnání s ostatními vazopresory [17, 18], neovlivnilo zvýšení perfuzního tlaku podáním NA hodnoty gastrické tonometrie ani clearance ICG. Perfuze splanchnické oblasti, konkrétně tenkého střeva, byla předmětem experimentální práce Kroužeckého et al. [19] u prasat v sepsi. Zvýšení MAP o 10–15 % (přibližně na původní hodnoty MAP před rozvojem septického šoku) navozené podáním NA nevedlo ke zvýšení průtoku v *a. mesenterica* ani ke zlepšení perfuze sliznice ilea hodnocené laserovou dopplerometrií a kapnometrií. Ani v podobné práci na ovčích neovlivnilo zvýšení MAP a CI podáním NA průtok *a. mesenterica superior* [9].

Ačkoliv gastrická tonometrie nekoreluje s průtokem splanchnickou oblastí [20], dokáže zachytit poruchy perfuze nebo metabolickou nerovnováhu ve splanchnické oblasti [21, 22]. Většina hodnot (55 %) naměřených u našich nemocných se pohybuje nad patologickou hranicí 1,5 kPa [23], přesto nebylo

zaznamenáno ovlivnění hodnotou MAP. Podobně i ve studii LeDoux [7], kde většinou pCO_2 gap nedosahoval patologických hodnot (medián od 1,0 do 1,3 kPa), nebyla prokázána závislost MAP a prokrvení sliznice žaludku.

Clearance ICG (medián 19–30 %/min) nesignalizuje ve většině případů závažné poškození jater (normální hodnota > 18 % [24]). To je v jistém rozporu se sníženou clearance laktátu (viz níže). Je však nutné si uvědomit, že obě metody hodnotí jinou složku jaterní funkce a navíc fakt, že clearance laktátu není pouze jaterní záležitostí.

Metabolismus laktátu

U našich nemocných jsme zjistili celkově vysoké hodnoty laktátu při začátku studie. To je v souladu s diagnózou septického šoku a jeho tíží, charakterizovanou vysokým APACHE II a SOFA [25].

Obvykle se za příčinu vzestupu sérového laktátu pokládá zvýšená produkce laktátu ve tkáních. Tato teorie byla potvrzena u pacientů v kardiogenním šoku [26, 27], který je charakteristický nízkým srdečním výdejem, tkáňovou hypoperfuzí a hypoxií. Nedostatek O_2 ve tkáni umožňuje získání ATP pouze anaerobní glykolýzou spojenou s produkcí laktátu.

Také u pacientů v septickém šoku [28], přestože nedochází ke tkáňové hypoxii (vysoké tkáňové pO_2), byla pozorována zvýšená tvorba laktátu v kosterním svalstvu. Příčinou je pravděpodobně katecholaminy (β_2 -receptory) aktivovaná Na^+/K^+ -ATPáza, která spotřebou ATP na ADP vede k aktivaci cytosolové glykolýzy a produkci laktátu [29].

Přesto jsou hodnoty endogenní produkce laktátu u většiny septických nemocných v naší studii jen mírně vyšší ($884 \pm 745 \mu\text{mol/kg/hod}$) v porovnání se zdravými dobrovolníky ($600\text{--}800 \mu\text{mol/kg/hod}$ [27, 30, 31]). Naopak laktátová clearance, která je u zdravých 670 ml/kg/hod [27, 30], klesla u našich septických pacientů na $323 \pm 171 \text{ ml/kg/hod}$. Na podkladě těchto dat vyplývá, že hyperlaktatémie u nemocných v časně fázi septického šoku je způsobena převážně sníženou eliminací laktátu. Tyto poznatky potvrzují závěry Levrautovy práce [6], který zkoumal příčinu hyperlaktatémie u méně závažně nemocných septických pacientů (APACHE 15–18). Nemocní s hyperlaktatémií (> 2 mmol/l) se nelišili v produkci laktátu ($1200 \mu\text{mol/kg/hod}$), ale clearance měli významně nižší (473 ml/kg/hod) než septičtí pacienti s normální hladinou laktátu (1002 ml/kg/hod).

Normálně se podílejí játra na clearance laktátu přibližně z jedné poloviny. Během Coriho cyklu probíhá z laktátu glukoneogenze za pomoci energie získané z aerobní oxidace mastných kyselin. Vzhledem ke snížené clearance u sledovaných septických nemocných se dá usuzovat na sníženou perfuzi splanchnické oblasti – je to v souladu s daty pCO_2 gap. Tato dysfunkce nebyla ovlivněna výší MAP. Ledviny se podílejí cca 25–30 % na clearance laktátu, při septickém šoku se podíl pravděpodobně zvyšuje. Naše studie však neumožňuje určit vzájem-

né vztahy metabolismu laktátu ve splanchniku (v játrech) a ledvinách.

V průběhu studie nebyla významně ovlivněna většina sledovaných parametrů. Na úrovni makrohemodynamiky se hlavně k závěru studie mírně (statisticky nevýznamně) snížil CI. Tento pokles však byl provázen i odpovídajícím snížením dávky NA. Upravila se také metabolická acidóza (pH, BE), což nemůže být připsáno pouze alkalizujícímu účinku laktátu, protože probíhala i mezi infuzemi laktátu. V G65 došlo ke zvýšení jak endogenní produkce, tak clearance laktátu. Tyto údaje svědčí pro zvýšení obratu laktátu u nemocných s nižším MAP. Data hodnotící regionální změny zůstala bez vývoje.

Limitace studie

Omezením naší studie je relativně malý počet nemocných. Nicméně ve studiích s podobnými počty pacientů byly zjištěny srovnatelné výsledky. Při randomizaci nebyl brán zřetel na demografické parametry nemocných a náhodně byli zařazeni starší nemocní do skupiny G65. Tento fakt však spíše zdůrazňuje, že resuscitace septického šoku na vyšší hodnoty MAP nepřináší – alespoň v měřených parametrech – žádný přínos. Podání laktátu sodného má významný alkalizující efekt a stěžuje sledování stabilizace nemocných během studie pomocí sledování vývoje ABR. Přesto vzestup BE i intervalech mezi infuzemi laktátu signalizuje celkovou stabilizaci vnitřního prostředí.

Závěr

Přes výše uvedená omezení se zdá, že současné doporučení Surviving Sepsis Campaign (MAP > 65 mm Hg) je dostatečné a pro připravovanou revizi (MAP > 70–75 mm Hg) chybějí data. Toto doporučení může vést ke zbytečně vyšší potřebě katecholaminů (hlavně NA) u nemocných, což je jistě nežádoucí. Na druhé straně si je však třeba uvědomit, že nelze na podkladě těchto malých „fyziologických studií“ dávat doporučení opačná. Nelze vyloučit, že u některých nemocných není zvýšení MAP prospěšné. Sledování mikrocirkulace (např. ortogonální polarizační spektroskopii) či sledování acidobazické rovnováhy na lokální úrovni (např. mikrodialýzou) by jistě přineslo další data nutná pro tvorbu terapeutických doporučení u septického šoku i jiných typech šoku.

Použité zkratky:

ABR – acidobazická rovnováha
BE – base excess
CI – cardiac index – srdeční index
CO – cardiac output – srdeční index
ICG – indocyaninová zeleň
MAP – mean arterial pressure – střední arteriální tlak
NA – noradrenalin
PAOP – pulmonary occlusion pressure – tlak v zaklínění
 pCO_2 gap – gastrické arteriální pCO_2
SI – stroke index – tepový index
SvO₂ – saturace smíšené venózní krve

Literatura

1. Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 858–873.
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use innovative therapies in sepsis. *Chest*, 1992, 101, p. 1658–1662.
3. Heinonen, P. O., Jousela, I. T., Blomqvist, K. A. et al. Validation of air tonometric measurement of gastric regional concentrations of CO₂ in critically ill septic patients. *Intensive Care Med.*, 1997, 23, p. 524–529.
4. Sakka, S. G., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A. Comparison of invasive and non-invasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med.*, 2000, 26, p. 1553–1556.
5. Sakka, S. G., Koeck, H., Meier-Hellmann, A. Measurement of indocyanine green plasma disappearance rate by two different dosages. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 506–509.
6. Levraut, J., Ciebiera, J. P., Chave, S. et al. Mild hyperlactatemia in stable septic shock patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am. J. Respir. Crit. Care*, 1998, 157, p. 1021–1026.
7. LeDoux, D., Astiz, M., Carpati, C. et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, p. 2729–2732.
8. Bourgoin, A., Leone, M., Delmas, A. et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: Effects on oxygen variables and renal function. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 780–786.
9. Di Giantomasso, D., May, C. N., Bellomo, R. Norepinephrine and vital organ blood flow during experimental hyperdynamic sepsis. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, p. 1774–1781.
10. Di Giantomasso, D., May, C., Bellomo, R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest*, 2003, 124, 1053–1059.
11. Osman, D., Ridel, C., Ray, P., Monnet, X., Anguel, N., Richard, C., Teboul, J. L. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 64–68.
12. Bellomo, R., Di Giantomasso, D. Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Critical Care*, 2001, 5, p. 294–298.
13. Di Giantomasso, D., May, C. N., Bellomo, R. Norepinephrine and vital organ blood flow. *Intensive Care Med.*, 2002, 28, p. 1804–1809.
14. Langenberg, C., Bellomo, R., May, C., Wan, L., Egi, M., Morgera, S. Renal blood flow in sepsis. *Critical Care*, 2005, 9, R363–R374.
15. Tamaki, T., Kiyomoto, K., He, H., Tomohiro, A., Nishiya, A., Aki, Y., Kimura, S., Abe, Y. Vasodilation induced by vasopressin V2 receptor stimulation in afferent arterioles. *Kidney Int.*, 1996, 49, p. 722–729.
16. Albanese, J., Leone, M., Garnier, F., Bourgoin, A., Antonini, F., Martin, C. Renal effect of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest*, 2004, 126, p. 534–539.
17. Levy, B., Bollaert, P. E., Charpentier, C., Nace, L., Audibert, G., Bauer, P., Nabet, P., Larcan, A. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med.*, 1997, 23, p. 282–287.
18. Yang, Y., Qiu, H. B., Zhou, S. X., Tan, Y., Li, S. Q. Comparison of norepinephrine-dobutamine to dopamine alone for splanchnic perfusion in sheep with septic shock. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2002, 23, p. 133–137.
19. Kroužeký, A., Matějovič, M., Radej, J., Rokyta, R. Jr., Novák, I. Perfusion pressure manipulation in porcine sepsis: effects on intestinal hemodynamics. *Physiol. Res.*, 2006, 55, p. 527–533.
20. Creteur, J., De Backer, D., Vincent, J. L. Does gastric tonometry monitor splanchnic perfusion? *Crit. Care Med.*, 1999, 27, p. 2480–2484.
21. Hamilton-Davies, C., Mythen, M. G., Salmon, J. B. et al. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med.*, 1997, 23, p. 276–281.
22. Knichwitz, G., Rotker, J., Mollhoff, T., Richter, K. D., Brunsel, T. Continuous intramucosal PCO₂ measurement allows the early detection of intestinal malperfusion. *Crit. Care Med.*, 1998, 26, p. 1550–1557.
23. Levy, B., Gawalkiewicz, P., Vallet, B. et al. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 474–480.
24. Kuntz, H. D., Schregel, W. Indocyanine green: evaluation of liver function; application in intensive care medicine. In Lewis, F. R., Pfeiffer, U. J. (eds.) *Practical applications of fiber optics in critical care monitoring*. Berlin : Springer Verlag 1990, p. 57–62.
25. Friedman, G., Berlot, G., Kahn, R. J., Vincent, J. L. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 1995, 23, p. 1184–1193.
26. Chiolero, R. L., Revelly, J. P., Leverve, X. et al. Effect of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, p. 3784–3791.
27. Revelly, J. P., Tappy, L., Martinez, A. et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 2235–2240.
28. Levy, B., Gibot, S., Franck, P., Cravoisy, A., Bollaert, P. E. Relation between muscle Na/K ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*, 2005, 365, p. 871–875.
29. James, J. H., Wagner, K. R., King, J. K., Leffler, R. E., Upputuri, R. K., Balasubramaniam, A. et al. Stimulation of both aerobic glycolysis and Na(+)-K(+)-ATPase activity in skeletal muscle by epinephrine or amylin. *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, p. 176–186.
30. Chiolero, R. L., Revelly, J. P., Leverve, X. et al. Effect of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, p. 3784–3791.
31. Venkatesh, B., Morgan, T. J. *Tissue lactate concentrations in critical illness*. In Vincent, J. L. (Ed.) *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag 2002, p. 587–599.

Projekt podpořen grantem IGA MZ ČR 7794/3.

Došlo 8. 1. 2007.
Přijato 23. 4. 2007.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Pavel Suk
ARK FN u svaté Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: pavel.suk@fnusa.cz