

Léčba sepse 2004 – souhrn aktuálních doporučení

Černý V.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 1, s. 21–23.

Léčba sepse prošla v posledních 3 letech dramatickým vývojem a výsledky řady studií dovolují považovat některé postupy za jednoznačně doporučené a snižující morbiditu/mortalitu. Cílem práce je přehled současných doporučení v léčbě sepse a septického šoku.

Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [1]

Iniciální resuscitace

Základní princip: resuscitaci oběhu začít co nejdříve u všech pacientů s hypotenzí nebo zvýšenou hladinou laktátu.

- Cílové hodnoty iniciální resuscitace u pacientů v sepsi s projevy tkáňové hypoperfuze.
 - Centrální žilní tlak (CVP) = 8–12 mm Hg.
 - Střední arteriální tlak (MAP) $\geq$ 65 mm Hg.
 - Diuréza $\geq$ 0,5 ml/kg/h.
 - Saturace smíšené žilní krve (SvO₂) nebo krve z centrální žíly (SvcO₂) $\geq$ 70 %.

Pokud není dosaženo cílové hodnoty SvO₂ nebo SvcO₂ při doplnění objemu (viz cílové hodnoty CVP uvedené výše), je doporučeno podání transfuze s cílem dosažení hematokritu nad 30 % a podávání dobutaminu v dávce až do 20 μ g/kg/min.

Diagnóza

- Odběr hemokultur a ostatních vzorků na mikrobiologické vyšetření by měl být proveden vždy ještě před zahájením antibiotické terapie.
- Minimálně jedna hemokultura by měla být odebrána z nového vpichu, druhou lze odebrat z centrálního žilního katetru, pokud není zaveden déle než 48 hodin.

Léčba antibiotiky

- Léčba antibiotiky (ATB) by měla být zahájena včas (během první hodiny diagnostiky sepse).
- Iniciální volba ATB by měla pokrývat všechny předpokládané patogeny.
- Léčba ATB by měla být přehodnocena po 48–72 hodinách na základě výsledků mikrobiologického vyšetření a podle potřeby „zúžena“.
- Kombinace ATB by měla být zvážena u neutrope-

nických nemocných a u infekcí kmeny *Pseudomonas*.

- Při zjištění neinfekční příčiny stavu by měla být ATB terapie ukončena.

Kontrola zdroje infekce

Úsilí o nalezení a kontrolu potenciálního zdroje infekce musí být prioritou u každého nemocného.

Vazopresory

- Indikovány vždy při nemožnosti dosažení cílů terapie (tj. dosažení „adekvátní“ hodnoty krevního tlaku nebo zvratu známek orgánové hypoperfuze).
- Iniciální farmaka volby jsou noradrenalin nebo dopamin.
- Podávání nízkých dávek dopaminu s cílem prevence renální dysfunkce není doporučeno.
- Vazopresin je možno zvážit u nemocných s refrakterní hypotenzí.

Inotropika

- Podávání dobutaminu zvážit u pacientů se známkami nízkého srdečního výdeje i přes podávání tekutin.
- Snaha o dosažení předem definovaných „supranormálních“ hodnot srdečního výdeje není doporučena.

Steroidy

- U pacientů s přetrvávajícím septickým šokem a současnou nutností podávání vazopresorů je doporučeno podání hydrokortizonu 200–300 mg, i. v., rozdělených do 3–4 dávek po dobu 7 dní.

Tekutinová terapie

- Krystaloidy nebo koloidy jsou ekvivalentní z pohledu dosažení cílů resuscitace.
- Test s tekutinami (tzv. fluid challenge): 500–1000 ml krystaloidu nebo 300–500 ml koloidu během 30 minut, poté zhodnocení dosažení cílů resuscitace (viz výše).

Podání krve a krevních derivátů

- Podání krevní transfuze je doporučeno při poklesu hodnoty hemoglobinu pod 70 g/l.

- Rutinní podávání erythropoetinu v indikaci „sepsis-related anaemia“ není doporučeno.
- Rutinní podávání plasmy s cílem korekce laboratorních abnormalit při absenci klinických známek krvácení není doporučeno.
- Podávání antitrombinu v léčbě septického šoku není doporučeno.
- Transfuze destiček je doporučena při hodnotě $< 5\,000/\text{mm}^3$ i při absenci klinických známek krvácení nebo při hodnotě $5\,000\text{--}30\,000/\text{mm}^3$ u nemocných s rizikem krvácení, vyšší hodnota trombocytů (nad $50\,000/\text{mm}^3$) může být indikována před operací či jiným invazivním výkonem.

Sedace, analgezie, svalová relaxace

- Titrace analgosedace je doporučena k dosažení cílového stupně sedace.
- Používání škály sedace je doporučeno.
- Denní přerušení analgosedace je doporučeno.
- Vyhybat se použití svalových relaxancií (je-li možno), při jejich použití je doporučeno monitorování hloubky nervosvalové blokády.

Umělá plicní ventilace u nemocných s ALI/ARDS při sepsi

- Vyhybat se nadměrným dechovým objemům (DV).
- DV kalkulovat na ideální tělesnou hmotnost, nikoliv aktuální.
- Cílem je dosažení velikosti DV cca 6 ml/kg při udržení platů tlaků do $30\text{ cm H}_2\text{O}$.
- Tolerovat hyperkapnii, je-li nutná k udržení DV a platů tlaků v „bezpečném“ pásmu.
- Použití PEEP je doporučeno s cílem prevence kolapsu plic na konci výdechu.
- Udržování zvýšené polohy horní části těla 45° je doporučeno jako prevence tzv. ventilátorové pneumonie.
- Denní zhodnocení schopnosti spontánní ventilace je doporučeno.

Kontrola glykémie

- Udržování glykémie pod hodnotou $8,3\text{ mmol/l}$ je doporučeno.
- Používání kontinuálního podávání inzulínu a glukózy je doporučeno.
- Po stabilizaci je doporučeno monitorovat glykémii po 4 hodinách.

Aktivovaný protein C (APC)

- Podání APC je doporučeno u nemocných s vysokým rizikem smrti (definováno např. jako hodnota Apache II skóre ≥ 25 , sepsí vyvolané orgánové selhání nebo sepsí vyvolaný syndrom akutní dechové tísně dospělých, ARDS) bez rizika krvácení.

Náhrada renálních funkcí

- Kontinuální techniky jsou považovány za ekvivalentní intermitentním.
- Kontinuální hemofiltrace umožňuje snazší kontrolu tekutinové bilance u oběhově nestabilních nemocných v sepsi.

Léčba bikarbonátem

- Podávání bikarbonátu není doporučeno v terapii laktátové acidózy s $\text{pH} < 7,15$.

Profylaxe hluboké žilní trombózy (DVT)

- Profylaxe DVT heparinem (UH nebo LMWH) je u nemocných v sepsi doporučena.
- U nemocných s kontraindikací heparinu je doporučeno používat mechanické způsoby prevence DVT.

Profylaxe stresových ulcerací

- Profylaxe je doporučena u všech nemocných v sepsi.
- Blokátory H_2 receptorů jsou preferovány.

Practice parameters for haemodynamic support of sepsis in adults patients: 2004 update [2]

Vybraná doporučení pro klinickou praxi

1. Základní principy

- Resuscitace oběhu pacientů v sepsi musí být zahájena co nejčasněji.
- Zavedení arteriálního katetru je doporučeno.
- Základní klinické a laboratorní cíle resuscitace oběhu jsou: krevní tlak, srdeční frekvence, diuréza, prokrvení kůže, stav vědomí, laktát a saturace smíšené žilní krve.
- Posouzení plicních tlaků vyžaduje zavedení centrálního žilního nebo plicnicového katetru.
- Echokardiografie je přínosná v posouzení srdečních objemů a výkonnosti myokardu.

2. Resuscitace tekutinami

- Tekutiny jsou výchozím krokem resuscitace oběhu a měly by být titrovány podle dosažení klinických cílů.
- Izotonické roztoky krystaloidů jsou identické s koloidy pro dosažení hemodynamických cílů.
- Invazivní monitorování by mělo být zahájeno u nemocných nereagujících na iniciační resuscitaci oběhu tekutinami.
- Cílová hodnota PCWP je $12\text{--}15\text{ mm Hg}$.
- Hemoglobin by měl udržován v pásmu $8\text{--}10\text{ g/l}$.

3. Terapie vazopresory

- Dopamin a noradrenalin jsou stejně efektivní při zvýšení krevního tlaku.
- Dopamin zvyšuje srdeční výdej více než noradrenalin.
- Noradrenalin může být u některých pacientů efektivnější.
- Fenylefrin je doporučená alternativa u nemocných s tachyarytmií.
- Adrenalin je doporučen pro refrakterní hypotenzi.
- Podávání nízké dávky dopaminu s cílem udržení renálních funkcí není doporučeno.
- Nemocní s hypotenzí refrakterní na katecholaminy mohou mít prospěch z podání steroidů.

- Nízká dávka vazopresinu podaná po 24 hodinách indikace substituce může být efektivní při zvýšení krevního tlaku u nemocných s hypotenzí refrakterní na katecholaminy.

4. Inotropní podpora

- Dobutamin je látka volby u nemocných s nízkým srdečním výdejem a/nebo sníženou hodnotou saturace žilní krve a absencí hypotenze po doplnění tekutin.
- U nemocných se známkami nedostatečné tkáňové perfuze může podání dobutaminu zvýšit srdeční výdej a zlepšit tkáňovou perfuzi.
- Strategie „supranormálních“ hodnot srdečního výdeje není doporučena.

5. Vybrané klinické poznámky

- Hodnocení středního arteriálního tlaku MAP je preferováno před hodnocením systolického tlaku (vztah MAP a autoregulace).
- Koncentrace laktátu má vyšší prognostickou hodnotu ve srovnání s vypočtenými hodnotami kyslíkového transportu.
- Trvalý nízká hodnota SvO₂ (pod 60 %) i při dosažení jiných (klinických) cílových hodnot resuscitace může být indikátorem inkompletní resuscitace oběhu (význam především v časných fázích resuscitace oběhu u nemocných v sepsi).
- Množství tekutin nutných pro dosažení cílů iniciální resuscitace může být až 6–10 l krystaloidů nebo 2–4 l koloidů během prvních 24 hodin.
- Tekutinová terapie samotná obnoví hemodynamickou stabilitu asi u 50 % nemocných v sepsi.
- Postup terapie je doporučován následovně: 250–500 ml po 15 minutách do doby dosažení klinických cílů (srdeční frekvence, diuréza, krevní tlak).
- Cílová hodnota PCWP je doporučována

12–15 mm Hg (dosažení vyšších hodnot většinou nevede k dalšímu zvýšení srdečního výdeje).

- Cílová hodnota CVP je 8–12 mm Hg.
- U nemocných na UPV je za vhodný indikátor hypovolémie považována variabilita krevního tlaku v průběhu dechového cyklu.
- Podání roztoků obsahující molekuly HES je spojeno s vyšším rizikem vzestupu kreatininu.
- Krystaloidy a koloidy jsou klinicky rovnocenné v dosažení definovaných plnicích tlaků.
- Doporučená hodnota hemoglobinu je 8–10 g/l, dosažení hodnot nad 10 g/l není spojeno s lepším klinickým výsledkem.
- Optimální cílová hodnota MAP z hlediska zlepšení perfuze ledvin není definována, v řadě studií byla stanovena na 75 mm Hg. Cílová hodnota by měla být určena individuálně, dávka vazopresoru by měla být titrována s cílem optimalizace výdeje moči při co nejnižší dávce farmaka.
- Dopamin zlepšuje kontraktilitu i pravého srdce u nemocných s pravostrannou kardiální dysfunkcí.
- Noradrenalin je účinnější při dosažení cílové hodnoty tlaku ve srovnání s dopaminem (93 % pacientů vs 31 %).
- Dostupná data preferují noradrenalin před dopaminem, dobutaminem či adrenalinem v hemodynamické terapii nemocných v septickém šoku.
- Adrenalin je doporučen pouze při selhání standardních postupů (noradrenalin, dopamin).
- Vazopresin může zvýšit krevní tlak u septického šoku rezistentního na katecholaminy, nicméně je jeho podání spojeno s rizikem snížení perfuze splanchniku.

Přehled výsledků vybraných postupů léčby sepse, označovaných za „evidence-based management in critically ill patients“ uvádí tabulka 1.

Tabulka 1. Vybrané postupy léčby sepse

Intervence	Mortalita kontrolní skupiny (v %)	Mortalita skupiny s intervencí (v %)	Statistická významnost	NNT
Goal directed resuscitation (a) [3]	46,5	30,5	p = 0,009	7
Small-dose corticosteroids (b) [4]	63	53	p = 0,02	10
Lung protective strategy (a) [5]	39,8	31	p = 0,007	12
Kontrola glykémie (a) [6]	10,9	7,2	p = 0,01	28
APC (b) [7]	30,8	24,7	p = 0,005	17

(a) = nemocniční mortalita, (b) = 28 denní mortalita, NNT = počet nemocných nutných léčit danou intervencí k dosažení přežití u jednoho nemocného

Literatura

1. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 536–555.
2. Practice Parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 1928–1948.
3. Alderson, P. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2004.
4. Annane, D. et al. Effect of treatment with low dose of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with

septic shock. *JAMA*, 2002, 288, p. 862–871.

5. The ARDS Network. *NEJM*, 2000, 342, p. 1301–1308.
6. Van den Berghe, G. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *NEJM*, 2001, 345, p. 1359–1367.
7. Bernard, G. R. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *NEJM*, 2001, 344, p. 699–709.

Adresa pro korespondenci:
 Doc. MUDr. Vladimír Černý, PhD., FCCM
 KAR FN Hradec Králové
 505 05 Hradec Králové
 e-mail: cernyvla@fnhk.cz