

Vnitřní lékařství II

Přístup k pacientovi se sepsí – teorie, definice, rozpoznání a léčba (dle Surviving Sepsis Campaign SSC 2021)

MUDr. Pavel Škořepa, Ph.D., MUDr. Joao Fortunato, Ph.D.

(interní JIP A+B, III, interní gerontometabolická klinika FNHK)

Úvod – doplnění kontextu

Sepse je jednou z nejzávažnějších akutních diagnóz a patří mezi nejčastější příčiny úmrtí v nemocnicích. Celosvětově postihuje desítky miliónů pacientů ročně; nemocniční mortalita se pohybuje desítky procent a u septického šoku často přesahuje 40 %. Data z českého multicentrického projektu EPOSS ukazují hospitalizační mortalitu kolem 40 % a poukazují na to, že mortalita u těžké sepsy převyšuje akutní infarkt myokardu i cévní mozkovou příhodu. Hospitalizace pro sepsi se ve vyspělých zemích v poslední dekádě výrazně zvýšily a zátěž pro zdravotní systém je značná. Kromě bezprostředního rizika úmrtí jsou časté dlouhodobé následky (fyzické, kognitivní, psychické) a zvýšené riziko smrti i po propuštění. Sepse musí být vnímána jako ‚**medical emergency**‘ s důrazem na rychlou triáž a zahájení léčby.

Tři klíčové kroky: (1) rychle potvrdit/pravděpodobně stanovit infekci a zahájit léčbu (odběry včetně hemokultur před ATB), (2) posoudit akutní orgánovou dysfunkci k odhadu rizika, (3) rozpoznat a okamžitě léčit hypotenzi.

Bedside ‚red flags‘ periferní hypoperfuze: mramoráč, prodloužený kapilární návrat, výrazný teplotní gradient aker.

Laktát má zásadní roli: i mírná elevace zvyšuje riziko; u tzv. okultního šoku může být krevní tlak normální, ale laktát zvýšený.

qSOFA slouží k rychlé orientaci mimo JIP ($RR \geq 22/\text{min}$, $STK \leq 100 \text{ mmHg}$, alterace vědomí), pozitivita značí vyšší riziko a nutnost dalšího postupu. Koreluje s mortalitou.

1) Teoretické východisko a patofyziologie vzniku sepsy

Sepse vzniká, když infekce vyvolá deregulovanou odpověď hostitele, která poškozují vlastní tkáň a orgány. Patogenem asociované molekulární vzorce (PAMP) a poškozením uvolněné signály (DAMP) aktivují vrozenou imunitu přes pattern-recognition receptory. Následuje uvolňování cytokinů, endoteliální aktivace, zvýšená kapilární permeabilita, porucha mikrocirkulace, mitochondriální dysfunkce a koagulopatie (až diseminované intravaskulární koagulopatie - DIC).

2) Definice (Sepsis-3) a vymezení pojmů

Infekce – lokální či systémové pomnožení patogenu v organismu.

Sepse – život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená deregulovanou odpovědí hostitele na infekci.

- Septický šok – **podskupina sepsy**, při které jsou oběhové, buněčné a metabolické abnormality natolik závažné, že jsou **spojeny s podstatně zvýšeným rizikem mortality** ve srovnání se samotnou sepsí. Klinicky lze pacienty se septickým šokem identifikovat, pokud mají **sepsi** a současně splňují **obě** následující kritéria (i přes adekvátní objemovou resuscitaci):

- **Přetrvávající hypotenze** vyžadující aplikaci **vazopresorů** k udržení **středního arteriálního tlaku (MAP) ≥ 65 mmHg** a
- Hladina **sérového laktátu ≥ 2 mmol/l**

3) **Orgánová dysfunkce – co to je a jak ji poznat (SOFA ≥ 2 body)**

Respirační: hypoxémie (pokles $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), potřeba oxygenoterapie či ventilace.

Kardiovaskulární: hypotenze a nutnost vazopresorů.

Renální: vzestup kreatininu, oligurie/anurie.

Hepatická: vzestup bilirubinu, cholestáza.

Koagulační: trombocytopenie (až DIC fenotyp).

Neurologická: porucha vědomí (nižší GCS), delirium.

Rychlý bedside screening mimo JIP je možný pomocí qSOFA (dechová frekvence $\geq 22/\text{min}$, systolický tlak ≤ 100 mmHg, změna vědomí). Pozitivní qSOFA zvyšuje riziko nepříznivého průběhu a má vést k urgentnímu dovyšetření a zahájení léčby.

4) **Klinický obraz – jak vypadá pacient se sepsí**

Horečka/hypotermie, třesavka, tachykardie, tachypnoe, hypotenze, alterace vědomí, mramoráž a studená akra, oligurie. Laboratorně elevace laktátu, kreatininu, bilirubinu a trombocytopenie. U seniorů a imunokompromitovaných mohou chybět horečky; dominuje zmatenost a oběhová nestabilita.

5) **Závažnost onemocnění a dopad**

Sepse patří mezi nejčastější příčiny úmrtí v nemocnicích a je jedním z nejzávažnějších akutních stavů. Úmrtnost roste se závažností; u septického šoku běžně přesahuje 40 %.

6) **Odběr vzorků ke kultivaci – odkud a jak**

Hemokultury (párově z různých míst, adekvátní objem, aerobní a anaerobní, ideálně 60 ml. tj.

3x2 hemokultury (aerobní a anaerobní) každá a10ml) – výrazně roste šance na pozitivní výsledek

Dále z místa, kde je infekce suspektní:

- Moč (střední proud / katetrizační vzorek).
- Dýchací cesty - sputum; tracheální aspirát, bronchoalveolární laváž (BAL), kartáčová biopsie
- Stolice – antigeny virů (rotavírus, norovirus), kultivace (Salmonella, Shigella, E.coli), antigen a toxin C. difficile
- Absces/hnis (preferovat punkci/chirurgický odběr před stěrem).
- Likvor (urgentně při suspekci na meningitidu/encefalitidu – rychlotesty aglutinace, mikroskopie)
- Ascites a jiné tělní tekutiny (pleurální, synoviální) – kultivace, mikroskopie, biochemie, KO.

Vždy odebírat před první dávkou antibiotika, pokud to nezpůsobí podstatné zpoždění (ATB MUSÍ být zahájena do 1h od přijetí do nemocnice); dodržovat aseptiku, vhodné nádoby a transport.

7) Počáteční resuscitace a kontrola zdroje

Antibiotika: při septickém šoku bezodkladně (do 1 hodiny); u „možné sepse“ bez šoku do 3 hodin po rychlém vyšetření. Vhodné baktericidní, širokospektré, prvotní (empirická) ATB terapie dle předpokládaného zdroje, patogenu a ATB rezistence na regionální/národní úrovni.

Tekutiny: krystaloidy (preferenčně balancované, vyvarovat se fyziologickému roztoku), úvodně ~30 ml/kg u hypoperfuze/šoku; dále dle dynamických ukazatelů a laktátu.

Cíl: **MAP \geq 65 mmHg**; včasná hemodynamická podpora a hodnocení perfuze.

Kontrola zdroje: drenáž, odstranění infikovaného katétru, chirurgický zákrok.

8) Hemodynamická podpora

První volba vazopresoru: noradrenalin; lze dočasně zahájit periferně ve velké proximální žíle.

Při nedostatečném MAP: přidat vasopresin ($\approx 0,03$ U/min).

Při kardiální dysfunkci přidat inotrop: zvážit dobutamin, levosimendan.

Invazivní monitorace arteriálního tlaku je doporučena, je-li dostupná.

9) Antibiotika a stewardship

Empirii volit dle zdroje, lokální epidemiologie a rizik ATB rezistence.

MRSA krýt jen u vysokého rizika a individuálně.

Denní re-evaluace; při adekvátní kontrole zdroje preferovat kratší délku léčby.

U beta-laktámů zvažovat prodloužené/kontinuální infuze po nasycovací dávce.

10) Tekutiny, ventilace a další podpůrná léčba

Tekutiny: krystaloidy (preferenčně balancované, fyziologický roztok ideálně nepoužívat); zvážit albumin při vysokých objemech; škroby nepodávat, gelatiny nedoporučeny.

Respirační podpora: u hypoxemie preferovat HFNO = High-Flow Nasal Oxygen

(vysokoprůtoková nazální oxygenoterapie) před NIV = Non-Invasive Ventilation (neinvazivní ventilace); u ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome (akutní respirační distress syndrom) plicně protektivní ventilace a pronace (minimálně 18 hodin).

Kortikosteroidy: hydrokortizon při přetrvávající potřebě vazopresorů (stav relativní adrenální insuficience)

Restriktivní transfuzní strategie; profylaxe hluboké žilní trombózy (podáním LMWH); stresové vředy – profylaxe u rizikových.

Akutní poškození ledvin (AKI): nepoužívat diuretika „jen“ k dosažení vyšší diurézy, eliminační metody (RRT – *renal replacement therapy*, např. intermitentní hemodialýza, při oběhové nestabilitě preferována je kontinuální) nezahajovat bez jasné indikace

Glykémie: inzulinoterapie zahájit od glykémie ≥ 10 mmol/l (≥ 180 mg/dl).

IV vitamin C a intravenozní imunoglobuliny se rutinně nedoporučují.

11) Další management – ECMO a post-ICU péče

ECMO: U vybraných pacientů s refrakterním respiračním selháním (těžké ARDS navzdory optimální ventilaci a pronaci) lze zvážit VV-ECMO (*veno-venous extracorporeal membrane oxygenator*) v centrech se zkušeností.

Post-ICU: plán přechodu do následné péče, edukace pacienta/rodiny (ústně i písemně), rehabilitace, sledování PICS (fyzické, kognitivní, psychické následky – *post intensive care syndrome*) a zajištění ambulantního follow-upu u příslušných specialistů

12) Co je nového dle SSC 2021 – hlavní body

qSOFA nepoužívat jako jediný screening – v praxi SIRS/NEWS/MEWS dle prostředí.

Úvodně ~30 ml/kg krystaloidů během prvních 3 hodin (podmíněné doporučení); další tekutiny podle dynamických ukazatelů.

V prvních 24 h není dost důkazů pro preferenci liberální vs. restriktivní tekutinová strategie.

Hypoxemie: preferovat HFNO před NIV (slabé doporučení).

Vitamin C: rutinně se nedoporučuje.

Vazopresory lze dočasně zahájit periferně ve velké proximální žíle.

Kapilární návrat (CRT) zařazen mezi ukazatele perfuze; důraz na následnou post-ICU péči a edukaci.

13) Literatura







Surviving Sepsis Campaign (2021): International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock.



Singer M. et al. (2016): Sepsis-3. JAMA.

Matějovič M. (2017): Sepse a její nová definice. Postgraduální nefrologie.

Horák J, Harazim M, Karvunidis T, Raděj J, Novák I, Matějovič M. Sepse - jak ji poznat, na co se zaměřit aneb zpět k základům ve světle nové definice. Vnitr Lek. 2016;62(7-8):568-574.

Vasoactive Agent Management




	 Use norepinephrine as first-line vasopressor.
<i>For patients with septic shock on vasopressors</i>	 Target a MAP of 65 mm Hg.
	 Consider invasive monitoring of arterial blood pressure.
<i>If central access is not yet available</i>	 Consider initiating vasopressors peripherally.*
<i>If MAP is inadequate despite low-to-moderate norepinephrine</i>	 Consider adding vasopressin.
<i>If cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion is present despite adequate volume status and blood pressure</i>	 Consider adding dobutamine or switching to epinephrine.

-  Strong recommendations are displayed in green
-  Weak recommendations are displayed in yellow.

*When vasopressors are used peripherally, they should be administered only for a short period of time and in a vein proximal to the antecubital fossa.

Vazopresory u septického šoku – noradrenalin 1. volba; cíl MAP 65 mmHg; přidání vasopresinu při nedostatečném tlaku; dobutamin při kardiální dysfunkci.

Antibiotic Timing

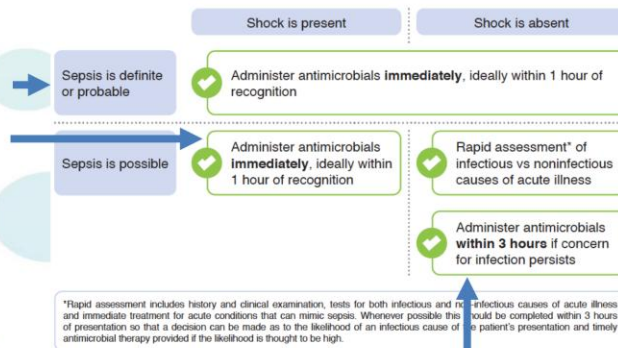
	 Shock is present	 Shock is absent
Sepsis is definite or probable	<input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials immediately , ideally within 1 hour of recognition.	<input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials immediately , ideally within 1 hour of recognition.
Sepsis is possible	<input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials immediately , ideally within 1 hour of recognition.	<input checked="" type="checkbox"/> Rapid assessment* of infectious vs. noninfectious causes of acute illness. <input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials within 3 hours if concern for infection persists.

*Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and noninfectious causes of acute illness, and immediate treatment of acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible, this should be completed within 3 hours of presentation so that a decision can be made as to the likelihood of an infectious cause of the patient's presentation and timely antimicrobial therapy provided if the likelihood is thought to be high.

Načasování antibiotik – ihned při septickém šoku; u „možné sepse“ bez šoku podat do 3 hodin po rychlém zhodnocení.

Initiation of antimicrobials

For adults with possible septic shock or a high likelihood for sepsis, we recommend administering antimicrobials immediately, ideally within 1 hour of recognition. (Strong recommendation, low QOE for shock, very low for sepsis without shock)



For adults with possible sepsis without shock, we suggest a time-limited course of rapid investigation and if concern for infection persists, the administration of antimicrobials within 3 hours from the time when sepsis was first recognized. (Weak recommendation, low QOE)

Hodnocení perfuze – kapilární návrat (CRT) jako praktický ukazatel mikrocirkulace; sledovat trend spolu s laktátem.

Evidence profile - Liberal or restrictive fluid strategy

No of studies	Study design	Quality assessment					Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision			restrictive fluid	non-restrictive fluid	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality													
5	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	69/236 (29.2%)	71/235 (30.2%)	RR 0.98 (0.76 to 1.28)	6 fewer per 1,000 (from 73 fewer to 85 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
Renal replacement therapy													
4	randomised trials	not serious ^c	not serious	serious ^a	serious ^b	none	92/229 (40.2%)	93/235 (39.6%)	RR 1.00 (0.91 to 1.10)	0 fewer per 1,000 (from 36 fewer to 40 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
New onset organ dysfunction - cardiovascular (vasopressor for shock)													
1	randomised trials	not serious ^c	not serious	serious ^a	very serious ^b	none	47/55 (85.5%)	43/54 (79.6%)	RR 1.07 (0.90 to 1.28)	56 more per 1,000 (from 80 fewer to 223 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	
New onset organ dysfunction - respiratory (new mechanical ventilation)													
1	randomised trials	not serious ^c	not serious	serious ^a	very serious ^b	none	15/53 (28.3%)	17/52 (32.7%)	RR 0.87 (0.49 to 1.55)	43 fewer per 1,000 (from 167 fewer to 180 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	
New onset organ dysfunction - new hemodialysis													
1	randomised trials	not serious ^c	not serious	serious ^a	very serious ^b	none	1/48 (2.1%)	2/53 (3.8%)	RR 0.55 (0.05 to 5.90)	17 fewer per 1,000 (from 36 fewer to 185 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	

Prvních 24 hodin – pro „liberální vs. restriktivní“ strategii chybí dostatek důkazů; postup individualizovat.

Evidence profile – HFNO

No of studies	Study design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	HFNO therapy	NIV	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ICU Mortality												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	12/106 (11.3%)	27/110 (24.5%)	RR 0.46 (0.25 to 0.86)	133 fewer per 1,000 (from 184 fewer to 34 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Mortality at Day 90												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	13/106 (12.3%)	31/110 (28.2%)	RR 0.44 (0.24 to 0.79)	158 fewer per 1,000 (from 214 fewer to 59 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Need for Intubation												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{a,b}	none	40/106 (37.7%)	55/110 (50.0%)	RR 0.75 (0.55 to 1.03)	125 fewer per 1,000 (from 225 fewer to 15 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Ventilator Free Days at Day 28												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	106	110	-	MD 5 higher (2.29 higher to 7.71 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Evidence profile based on single RCT comparing HFNO to NIV (FLORALI trial)

24

Respirační selhání – u hypoxemie preferovat HFNO před NIV (slabé doporučení); sledovat známky selhání a potřebu intubace.

Evidence profile* – Vitamin C

No of studies	Study design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	intravenous vitamin C	not	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
7	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	69/219 (31.5%)	88/207 (42.5%)	RR 0.79 (0.57 to 1.10)	89 fewer per 1,000 (from 183 fewer to 43 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Organ failure (follow up: 96 hours)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	83	84	-	SMD 0.1 SD lower (1.23 lower to 1.03 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Vasopressor use (follow up: 168 hours)												
1 ^c	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	16/72 (22.2%)	6/59 (10.2%)	RR 2.19 (0.91 to 5.23)	121 more per 1,000 (from 9 fewer to 430 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

*The VICTAS trial was published after the conclusion of the literature review period

26

Vitamin C – rutinní IV podání se nedoporučuje; soustředit se na ověřené postupy (ATB, tekutiny, vazopresory, kontrola zdroje).