

Pohľad na nové odporúčania na diagnostiku a liečbu sepsy – podporovanie krvného obehu, ventilácie a napĺňanie ostatných kritérií

Doc. MUDr. Jozef Firment, PhD.¹, MUDr. Vladimír Hudák¹, MUDr. JUDr. Peter Firment², MUDr. Matúš Maruniak¹

¹I. klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny UPJŠ LF a UNLP Košice

²Oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny FNŠP J. A. Reimana Prešov

V druhej časti pohľadu na nové odporúčania liečby sepsy sa venujeme ďalším krokom v podpornej liečbe septických pacientov. Väčšina týchto odporúčaní bezprostredne súvisí s postupmi všeobecne platnými pri liečbe kriticky chorých pacientov. Článok nadväzuje na publikáciu v predchádzajúcom čísle nášho časopisu: Pohľad na nové odporúčania na diagnostiku a liečbu sepsy – od definície cez identifikáciu k antimikrobiálnej liečbe (1).

Kľúčové slová: sepsa, septický šok, odporúčania

Review of new recommendations for diagnosis and treatment of sepsis – support of circulation, ventilation and implementation of the other standards in sepsis

In the second part of the review of new recommendations for diagnosis and treatment of sepsis we address article to the other components of supportive treatment of septic patients. Majority of these recommendations are taken out of guidelines related to diagnosis and treatment of critically ill patients generally. This article is continuation of the one from the last issue of this journal: Review of new recommendations for diagnosis and treatment of sepsis – from definition through identification to antimicrobial treatment (1).

Key words: sepsis, septic shock, guidelines

Anestéziol. intenzívna med., 2017; 6(2): 51–56

Hodnotenie sily odporúčaní a kvality štúdií

Terminológia klasifikovania sily odporúčaní a kvality štúdií je uvedená v tabuľke 1, kde sú slovné vyjadrené jednotlivé stupne.

Odporúčania expertnej skupiny americkej (SCCM) a európskej spoločnosti intenzívnej medicíny (ESICM), ktoré sú štruktúrované v abecednom poradí a v číslovaných odsekoch autori komentujú v nasledujúcom texte (2, 3).

Tabuľka 1. Terminológia klasifikovania sily odporúčaní a kvality štúdií nových odporúčaní z roku 2016 (3)

Sila odporúčaní	Silná
	Slabá
Kvalita štúdií (stupne)	Vysoká
	Stredná
	Nízka
	Veľmi nízka
Neodstupňované silné odporúčanie	Najlepšie skúsenosti z praxe (BPS) – best practice statement

F. Liečba tekutinami

1. Odporúčame vykonávať techniku tekutinovej nálože priebežným podávaním tekutín, až do zlepšenia hemodynamických ukazovateľov (BPS).
2. Na iniciálnu resuscitáciu a následnú objemovú liečbu sepsy a septického šoku od-

porúčame uprednostniť kryštaloidy (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).

3. Na tekutinovú liečbu pacientov so sepsou alebo septickým šokom odporúčame použiť balansované roztoky alebo izotonický roztok soli (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
4. Ak pacienti so sepsou alebo septickým šokom potrebujú v iniciálnej resuscitácii a následnom dopĺňaní intravaskulárneho objemu značné množstvá kryštaloidov, na ich doplnenie odporúčame podať albumín (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
5. Sme proti podávaniu hydroxyetylškrob (HES) na dopĺňovanie intravaskulárneho objemu u pacientov so sepsou alebo septickým šokom (silné odporúčanie, vysoká kvalita dôkazov).
6. Ak resuscitujeme pacientov so sepsou alebo septickým šokom, odporúčame uprednostniť kryštaloidy pred želatínovými roztokmi (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov). Kauzálna, čiže antiinfekčná liečba spolu so symptomatickou, podpornou liečbou tekutinami, v praxi prebiehajú súbežne. Tekutinová liečba je stále považovaná za jeden z dvoch základných pilierov liečby sepsy a septického šoku, a to aj napriek nedostatku dôkazových štúdií podporujúcich túto teóriu a aktuálnu prax.

Tekutinovú liečbu septických stavov všeobecne, si netreba zamieňať za úvodnú tekutinovú resuscitáciu septického pacienta, hoci táto je jej prvá fáza. Je dostatok prác, ktoré poukazujú na fakt, že udržiavanie pozitívneho trendu tekutinovej bilancie u kriticky chorých pacientov je škodlivé. Odporúča sa, aby prístup k tekutinovej liečbe, a to nielen u septických pacientov, nebol paušalizovaný a rigidný, ale dynamický vo všetkých jeho komponentoch, ako v spôsobe diagnostikovania, tak aj v agresivite podávania a vo voľbe roztokov. Na začiatku vo fáze resuscitácie bilancia tekutín musí byť pozitívna, nevyžadujúca príliš sofistikované diagnostické prístupy. Ukázalo sa, že pôvodne odporúčaný protokolárny postup (EGDT – early goal-directed therapy) podávania tekutín, krvných prípravkov a dobutamínu využívajúci meranie a dosahovanie určitých hodnôt CVT, hemoglobínu alebo hematokritu a centrálnej saturácie venózne krvi nevedie k zlepšeným klinickým výsledkom a zbytočne predražuje liečbu (4). Avšak s postupnou stabilizáciou pacienta diagnostika stavu cirkulácie a jej liečba sa stáva veľmi komplexnou a komplikovanou a cieľom lekárov by mala byť vyrovnaná bilancia.

Keďže štúdie nepreukázali žiaden pozitívny efekt koloidov oproti kryštaloidom a albumínové prípravky môžu byť ekonomickým problémom, v úvodnej resuscitácii septických stavov sú jed-

Tabuľka 2. Lieky s vplyvom na hemodynamiku používané pri sepe (3)

Inotropikum/ vazopresor	Dávka	Spôsob účinku	Akcia srdca	Systolická funkcia	Diastolická funkcia	Spotreba O ₂ myokardom	Systémová vaskulárna rezistencia	Pľúcna vaskulárna rezistencia
dopamín	1 – 5 µg/kg/min	dopamínergický agonista	↑	↑	bez zmeny	mierne ↑	Dilatácia renálnych artérií	bez zmeny
	6 – 10 µg/kg/min	β1 agonista	↑	↑	bez zmeny	↑	↑	bez zmeny
	11 – 20 µg/kg/min	α1 agonista	↑	↑	bez zmeny	↑	↑ ↑	↑
dobutamín	1 – 10 µg/kg/min	β1 agonista β2 agonista	↑ ↑	↑ ↑	bez zmeny	↑	↓	minimálne ↓
adrenalin	0,01 – 0,05 µg/kg/min	β1 agonista β2 agonista	↑ ↑	↑ ↑	bez zmeny	↑	↓	bez zmeny
	0,06 – 1 µg/kg/min	α1 agonista	↑	↑	bez zmeny	↑	↑	↑
noradrenalin	0,01 – 1 µg/kg/min	α1 agonista β1 agonista	↑	↑	bez zmeny	↑	↑ ↑	↑
milrinón	0,3 – 0,7 µg/kg/min	PDE3 inhibitor	bez zmeny	↑	↑	bez zmeny	↓	↓
fenylefrín	0,1 – 2 µg/kg/min	α1 agonista	bez zmeny	bez zmeny	bez zmeny	bez zmeny	↑ ↑	bez zmeny
vazopresín	0,0003 – 0,008 U/kg/min	V1 receptorový agonista	bez zmeny	bez zmeny	bez zmeny	bez zmeny	↑ ↑	bez zmeny

noznačne odporúčané roztoky kryštaloidov. Expertné skupiny pri nedostatku štúdií porovnávajúcich jednotlivé kryštaloidy sa zhodli, že v praxi je možné použiť ako roztoky NaCl, tak aj balansované roztoky, za predpokladu monitorovania hladiny chloridov a vyhýbania sa škodlivej hyperchlorémie.

Ľudský albumín sa javí ako prirodzená alternatíva k syntetickým koloidom, ktoré ako je už známe, po sérii randomizovaných štúdií sa ukázali ako potenciálne nebezpečné pri liečbe septických pacientov. Avšak mnohé doterajšie štúdie, ktoré sú vo väčšine prípadov buď nízkej kvality alebo veľmi heterogénne, alebo sú navzájom neporovnateľné, nám nepriniesli definitívnu odpoveď na účinok albumínu v liečbe sepsy v porovnaní s kryštaloidmi. Avšak ukázali, že nie sú škodlivé a preto pri stavoch s potrebnou nadmernou kryštaloidovou resuscitáciou sú vhodnou alternatívou.

Dokázané negatívne výsledky (zvýšené riziko úmrtia a zvýšená potreba eliminačných metód) používania HES roztokov u septických pacientov oproti kryštaloidom alebo albumínu, viedli k silnému odporúčaní proti používaniu HES roztokov pri septických stavoch (5).

Je extrémne málo porovnateľných štúdií používania želatínových roztokov oproti kryštaloidom alebo albumínu a preto odporúčanie uprednostnenia kryštaloidov oproti želatínovým roztokom je slabé. Je otázkou, ako sa postavia lekári v nemocniciach so závažnými ekonomickými problémami k septickému pacientovi v čase úvodnej resuscitácie, ak ten nereaguje dostatočne na kryštaloidovú resuscitáciu. Je želatínový roztok počas resuscitačnej fázy septického šoku bezpečnou alternatívou pri rezistencii na

kryštaloidy, ak zdroje albumínu sú obmedzené a evidencia o škodlivosti želatínových roztokov chýba? Tu treba podotknúť, že v polovici štúdií, ktoré dokázali škodlivosť HES roztokov počas sepsy, podávali pacientom tieto koloidy nie v úvodnej resuscitačnej fáze, ale v druhej optimalizačnej fáze, keď ich indikácia bola možno otázná (6). Na základe výsledkov FEAST štúdie sa takisto natíska otázka, či náhodou nie práve správne načasovanie a rýchlosť podávania tekutín sú dôležitejšími faktormi úspešnej liečby, ako druh podávanej tekutiny. V tejto pediatrickej skupine afrických pacientov s infekciou bola zistená vyššia úmrtnosť v skupine, ktorá dostávala v resuscitačnej fáze nálož albumínu alebo NaCl roztoku (7).

G. Vazoaktívne lieky

1. Za prvú voľbu vazopresorov odporúčame noradrenalin (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
2. Na dosiahnutie cieľového MAP navrhujeme pridať vazopresín (do 0,03 U/min) (slabé odporúčanie, stredná kvalita dôkazov) alebo adrenalin (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov) alebo pridať vazopresín (do 0,03 U/min) (slabé odporúčanie, stredná kvalita dôkazov) na zníženie dávky noradrenalinu.
3. Ako alternatívu vazopresora k noradrenalinu navrhujeme u vysokoselektovaných pacientov (t. j. s nízkym rizikom tachyarytmií a absolútnou alebo relatívnou bradykardiou) podať dopamín (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
4. Odporúčame nepodávať nízke dávky dopamínu na ochranu obličiek (silné odporúčanie, vysoká kvalita dôkazov).

5. Pacientom, ktorí majú pretrvávajúce hypoperfúzie napriek adekvátnemu dodaniu objemovej nálože a použitiu vazopresorov, navrhujeme podať dobutamín (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).

6. Navrhujeme, aby všetci pacienti, ktorí vyžadujú vazopresory, a podmienky to umožňujú, mali zavedený artériový katéter (slabé odporúčanie, veľmi nízka kvalita dôkazov).

V prípade začatia vazopresorickej alebo inotropnej podpory je potrebné si stanoviť cieľové hodnoty určitých parametrov reflektujúcich adekvátnu perfúziu. Za neustáleho upravovania dávky daného lieku je potrebné snažiť sa tieto hodnoty dosiahnuť. Tieto sa však môžu v priebehu ochorenia meniť alebo prispôbovať potrebám stavu pacienta. Adekvátne promptná titrácia je najideálnejšia v prípade invazívneho monitorovania krvného tlaku s možnosťou analýzy artériovej krivky. Invazívne monitorovanie môže lekárov okamžite informovať a upozorniť na možné technické komplikácie v súvislosti s infúznym podávaním katecholamínov striekačkovými dávkovačmi a predísť katastrofálnym následkom neadekvátnej rýchlosti vazopresorov. Vzhľadom na nízky výskyt komplikácií zavedenia artériovej linky je tento postup odporúčaný aj pri nedostatku štúdií o efektívnosti a bezpečnosti merania invazívneho krvného tlaku.

Štúdie porovnávajúce rôzne vazopresory navzájom dokázali, že noradrenalin je najefektívnejší v úprave hypotenzie pri septickom šoku a rutinné používanie ostatných vazopresorov sa v prvej línii manažmentu septického šoku neodporúča (8, 9, 10, 11).

Okrem štúdií dokazujúcich zníženú úmrtnosť a nižší výskyt arytmií pri noradrenaliné v porovnaní s dopamínom, ten môže cestou

hypotalamickej osi negatívne ovplyvniť endokrinnú odpoveď organizmu na stres a mať imunosupresívny efekt. Podávanie dopamínu by mohlo byť akceptovanou alternatívou u niektorých pacientov s poškodenou systolickou funkciou srdca a nízkym rizikom tachyarytmií a/alebo bradyarytmií (3, 11).

Dostupné štatistické dáta nepodporujú využitie nízkej dávky dopamínu na podporu obličkového prekrvenia (12).

V štúdiách porovnávajúcich adrenalín s noradrenalinom neboli zistené žiadne významné zmeny v úmrtnosti, ale pre podozrenie z nežiaducich účinkov adrenalínu na splanchnickú cirkuláciu a zvýšenú aeróbnú produkciu laktátu stimuláciou svalových β_2 -adrenergických receptorov sa adrenalín v prvej línii alebo ako samotný vazopresor neodporúča. V prípade kombinácie septického a kardiogénneho šoku, keď pridanie dopamínu alebo dobutamínu pôsobí arytmogénne, adrenalín sa javí ako vhodný vazopresorický a inotropný doplnok k noradrenalinu (13).

Veľké štúdie porovnávajúce vazopresín a noradrenalin alebo porovnávajúce kombináciu vazopresínu s noradrenalinom a noradrenalin nedokázali výrazné rozdiely v úmrtnosti a veľké štúdie porovnávajúce vazopresín s ďalšími vazopresormi nie sú k dispozícii. Vzhľadom na to, že prognóza pacientov s noradrenalinovou podporou vyššou ako 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$ je horšia a pacienti liečení s kombináciou noradrenalinu a vazopresínu mali nižšie riziko potreby využitia eliminačných metód, skupina expertov odporúča využitie vazopresínu v dávke do 0,03 U/min, ako doplnok k vazopresorickej podpore noradrenalinu za účelom dosiahnutia adekvátneho MAP alebo zníženia vysokej noradrenalinovej podpory (3).

Zatiaľ je absolútny nedostatok štúdií o efektívnosti využitia fenylefrínu pri septickom šoku a preto jeho využitie v tejto indikácii je limitované (3).

V niektorých klinických situáciách môže byť ako prvý liek na zlepšenie cirkulácie pri septickom šoku použitý dobutamín. Ide predovšetkým o pacientov s nízkym srdcovým výdajom, za predpokladu adekvátnych plniacich tlakov ľavej komory a teda adekvátnej tekutinovej resuscitácie. Klinické pokusy využívajúce postupy EGDT neidentifikovali okrem známej zvýšenej arytmogénnej aktivity žiadne nežiaduce účinky pri použití dobutamínu a takisto práce porovnávajúce adrenalín a noradrenalin spolu s dobutamínom nezistili žiadne významné rozdiely (13, 14, 15).

Nie je dostatok prác, ktoré by potvrdili účinnosť fosfodiesterázového inhibítora milrinónu u pacientov so septickým šokom (3). Takisto práce porovnávajúce levosimendan s placebom

alebo dobutamínom sú buď nedostatočné, alebo nepreukázali výhodu levosimendanu a preto dobutamín stále ostáva liekom voľby pri sepe s nízkym srdcovým výdajom (16, 17, 18).

H. Kortikosteroidy

1. Navrhujeme nepodávať i. v. hydrokortizón pri liečbe septického šoku, ak je možné udržať hemodynamiku podaním tekutín a vazopresorov. Ak to nie je možné dosiahnuť, navrhujeme podať i. v. hydrokortizón v dávke 200 mg/deň (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).

Dané odporúčanie vychádza z dosť nepresvedčivých alebo protichodných záverov multicentrických randomizovaných štúdií a metaanalýz. V každom prípade, kortikosteroidy nie sú určené na prevenciu rozvoja septického šoku u septických pacientov. Ak sa rozhodneme použiť kortikosteroidy pri šoku rezistentnom na tekutiny a vazopresory, po stabilizácii cirkulácie nie je nutné postupné znížovanie dávky kortikosteroidov. SSCM a ESICM vydali v roku 2017 odporúčanie ohľadom používania kortikosteroidov v liečbe pacientov so septickým šokom a predpokladaným CIRCI (kortikosteroidová nedostatočnosť u kriticky chorých pacientov). V nich sa uvádza odporúčaná dávka menej ako 400 mg i. v. hydrokortizónu denne v trvaní viac ako tri dni, ak pacient nereaguje na adekvátnu tekutinovú resuscitáciu a podporná dávka noradrenalinu presahuje 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ (19).

I. Krvné deriváty

1. Odporúčame podať transfúziu EM len vtedy, keď koncentrácia hemoglobínu u dospelých klesne na $< 70 \text{ g/l}$, pri neprítomnosti okolností, akými sú ischémia myokardu, ťažká hypoxémia alebo akútne krvácanie (silné odporúčanie, vysoká kvalita dôkazov).
2. Odporúčame nepoužívať erytropoetín na liečbu anémie, ktorá je v súvislosti so sepsou (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
3. Odporúčame nepoužívať čerstvú zmrazenú plazmu na úpravu porúch krvného zrážania, ak nie je krvácanie alebo plánovaný invazívny zákrok (slabé odporúčanie, veľmi nízka kvalita dôkazov).
4. Navrhujeme profylaktické podanie krvných doštičiek, ak ich počet poklesne $< 10 \times 10^9/\text{l}$ v neprítomnosti zjavného krvácania a ak ich počet je $< 20 \times 10^9/\text{l}$ ak má pacient signifikantné riziko krvácania. Pri vyšších počtoch trombocytov ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$) sa odporúča iba pri aktívnom krvácaní, operačnom výkone

alebo invazívnom zákroku (slabé odporúčanie, veľmi nízka kvalita dôkazov).

Veľké štúdie TRISS a ProCESS nedokázali výrazný rozdiel v úmrtnosti alebo štatisticky nevýznamnú výhodu, ak indikáciou na transfúziu bola nižšia hodnota hemoglobínu ($< 70 \text{ g/l}$) oproti vyšším hodnotám (pri TRISS $< 90 \text{ g/l}$, pri ProCESS hematokrit $< 30 \%$ alebo $S_{\text{cvO}_2} < 70 \%$) (15, 20).

Neočakáva sa odlišný účinok erytropoetínu pri septických stavoch v porovnaní s ostatnými kriticky chorými pacientmi a preto, ak anémia je sekundárna pre sepsu, erytropoetín nie je indikovaný. Podávanie erytropoetínu u kriticky chorých je spojené so zvýšeným rizikom trombózy. Použitie erytropoetínu však nie je vylúčené u septických pacientov s koexistenciou iného ochorenia, kde je jeho podanie indikované (3).

Transfúzia čerstvej mrazenej plazmy iba zriedkavo upraví protrombínový čas u nekrvácajúcich pacientov s miernymi laboratórnymi odchýlkami.

Neexistujú žiadne štúdie týkajúce sa profylaktického podávania krvných doštičiek pri septických stavoch a súčasné odporúčanie týkajúce sa tejto liečby pri septických stavoch vychádza zo štúdií u liečbou indukovaných trombocytopenií.

J. Imunoglobulíny

1. Navrhujeme nepodávať i. v. imunoglobulíny pacientom so sepsou a septickým šokom (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).

K. Purifikácia krvi

1. Na základe chýbajúcich kvalitných dôkazov skupina expertov sa rozhodla nepublikovať žiadne odporúčanie na používanie purifikačných metód u septických pacientov.

L. Antikoagulancia

1. Odporúčame nepoužívať antitrombín v liečbe sepsy a septického šoku (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
2. Nemáme odporúčanie týkajúce sa používania trombomodulínu alebo heparínu v liečbe sepsy a septického šoku.

Použitie antitrombínu v liečbe u septických pacientov je spojené so zvýšeným rizikom krvácania, hoci u septických pacientov s DIC podanie antitrombínu zlepšilo prežívanie.

M. Umelá ventilácia

1. U dospelých pri sepsou vyvolanom ARDS odporúčame používať ako cieľový dychový objem 6 ml/kg predpokladanej telesnej

- hmotnosti oproti 12 ml/kg (silné odporúčanie, vysoká kvalita dôkazov).
- U dospelých pri sepsou vyvolanom ťažkom ARDS odporúčame používať ako hornú hranicu platô tlakov 30 cmH₂O (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
 - U dospelých pri sepsou vyvolanom strednom až ťažkom ARDS navrhujeme používať viac vyšší ako nižší PEEP (slabé odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
 - U dospelých pri sepsou vyvolanom ťažkom ARDS navrhujeme používať otváracie manévry (slabé odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
 - U dospelých pri sepsou vyvolanom ARDS a PaO₂/FiO₂ pomere < 150 odporúčame používať viac pronačnú ako supinačnú polohu (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
 - U dospelých pri sepsou vyvolanom ARDS odporúčame nepoužívať vysokofrekvenčnú oscilačnú ventiláciu (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
 - Pri sepsou vyvolanom ARDS nemáme odporúčanie týkajúce sa neinvazívnej ventilácie.
 - U dospelých pri sepsou vyvolanom ARDS a PaO₂/FiO₂ pomere < 150 navrhujeme použiť nervovo-svalové blokátory na 48 hodín (slabé odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
 - Pri stanovení sepsou vyvolaného ARDS u pacientov bez príznakov tkanivovej hypoperfúzie odporúčame konzervatívnu tekutinovú stratégiu (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
 - Pri sepsou vyvolanom ARDS bez prítomnosti bronchospazmu odporúčame nepoužívať v liečbe β₂-agonisty (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
 - Pri sepsou vyvolanom ARDS odporúčame nepoužívať rutinne pľúcnicový katéter (silné odporúčanie, vysoká kvalita dôkazov).
 - U dospelých pri sepsou vyvolanom zlyhaní dýchania bez ARDS navrhujeme používať nízke dychové objemy oproti vyšším (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
 - Odporúčame, aby na zníženie rizika aspirácie a prevenciu rozvoja ventilátorovej pneumónie mechanicky ventilovaní septickí pacienti boli udržiavaní s hlavovou časťou postele zdvihnutou medzi 30 až 45 stupňov (silné odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
 - U mechanicky ventilovaných pacientov so sepsou, ktorí sú pripravovaní na odpájanie,

- odporúčame používať pokusy spontánneho dýchania (SBT) (silné odporúčanie, vysoká kvalita dôkazov).
- U mechanicky ventilovaných pacientov pri sepsou vyvolanom zlyhaní dýchania, ktorí sú schopní tolerovať postupné odvykanie od ventilátora, odporúčame používať odpájací protokol (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
- Odporúčania týkajúce sa umelej ventilácie pri sepsou vyvolanom ARDS nie sú odlišné od odporúčaní pre ARDS u kriticky chorých pacientov všeobecne (21, 22, 23).

N. Sedácia a analgézia

- Odporúčame minimalizovať kontinuálnu alebo prerušovanú sedáciu mechanicky ventilovaných septických pacientov, zamerať sa na konkrétne ciele (BPS).
- Pre odporúčania týkajúce sa sedácie a analgézie platí to isté ako pri odporúčaníach pre umelú ventiláciu pľúc, platia tu tie isté pravidlá ako pre kriticky chorých pacientov všeobecne. Medzi odporúčané postupy patria: používanie sestrami riadených protokolov so sledovaním skóre sedácie, uprednostňovanie opioidov pred sedatívami a používanie krátkodobých liekov ako propofol alebo dexmedetomidín. Takisto včasné rozpoznanie a liečba či prevencia bolesti, rozrušenia a delíria sú prospešné pre skrátenie času závislého od umelej ventilácie pľúc a celkového pobytu na intenzívnych lôžkach (3).

O. Regulácia glykémie

- U pacientov so sepsou na ICU odporúčame pristupovať ku kontrole glykémie pomocou protokolu, začať podávať inzulín, ak dve nasledujúce glykémie sú > 10 mmol/l. Týmto postupom sa majú dosiahnuť horné hranice glykémie ≤ 10 mmol/l radšej, ako 6,1 mmol/l (silné odporúčanie, vysoká kvalita dôkazov).
- Odporúčame, aby sa hodnoty glykémie monitorovali každú 1 až 2 hodiny, kým sa neustália hladiny glykémie a dávky inzulínu u pacientov s kontinuálne podávaným inzulínom, potom každé 4 hodiny (BPS).
- Odporúčame, aby sa glykémie zmerané prístrojmi point-of-care (POC) z kapilárnej krvi interpretovali opatrne, pretože také merania nemusia presne vyjadrovať artériovú alebo plazmatickú hladinu glykémie (BPS).
- Ak má pacient artériovú linku, na POC testovanie glukomeri navrhujeme uprednostniť artériovú krv ako kapilárnu (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).

P. Nahradzovanie funkcie obličiek

- U pacientov so sepsou a akútnym zlyhaním obličiek navrhujeme použiť buď kontinuálnu alebo prerušovanú RRT (slabé odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
- U hemodynamicky nestabilných septických pacientov navrhujeme použiť kontinuálnu liečbu na uľahčenie manažovania tekutinovej rovnováhy (slabé odporúčanie, veľmi nízka kvalita dôkazov).
- Navrhujeme nepoužívať RRT u pacientov so sepsou a akútnym zlyhaním obličiek so zvýšením kreatinínu alebo oligúriou bez inej definitívnej indikácie pre dialýzu (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).

Q. Liečba bikarbonátom

- Navrhujeme nepoužívať v liečbe bikarbonát sodný na zlepšenie hemodynamiky alebo na zníženie potreby vazopresorov u pacientov s hypoperfúziou vyvolanou laktacidémiou s pH ≥ 7,15 (slabé odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).

R. Prevencia žilovej trombózy

- Odporúčame farmakologickú profylaxiu (nefrakcionovaný heparín – UFH alebo nízkomolekulový heparín – LMWH) proti vzniku venóznej tromboembólie (VTE) vtedy, ak nie sú kontraindikácie na použitie týchto látok (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
 - Odporúčame uprednostniť LMWH pred UFH na profylaxiu VTE pri neprítomnosti kontraindikácií na použitie LMWH (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
 - Odporúčame kombinovať farmakologickú VTE profylaxiu s mechanickou kedykoľvek je to možné (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
 - Keď farmakologická VTE je kontraindikovaná, odporúčame mechanickú profylaxiu VTE (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
- Žilová trombóza je zvlášť vysokým rizikom u pacientov so sepsou a používanie vazopresorov, ktoré sú nevyhnutné na podpornú liečbu septického šoku, sa ukázali ako nezávislý rizikový faktor vzniku VTE u kriticky chorých pacientov na intenzívnych jednotkách.

Štúdie porovnávajúce LMWH s UFH nedokázali žiadne štatisticky výrazné rozdiely, hoci sa ukazuje, že LMWH sú výhodnejšie. Treba podotknúť, že v týchto štúdiách bol podávaný UFH dvakrát denne. Štúdie porovnávajúce UFH dvakrát a trikrát denne ukázali lepšiu účinnosť pri podávaní trikrát denne, ale aj s vyšším rizikom krvácania. Pri pooperačnom podávaní LMWH

sa zistilo menšie riziko vzniku HIT oproti UFH používaniu, avšak údaje u kriticky chorých pacientov chýbajú. Opatrnosti je treba pri používaní LMWH pri obličkovom zlyhavaní, hoci PROTECT štúdia nedokázala žiaden rozdiel v nežiaducich účinkoch a LMWH sa neukázal pritom účinnejší oproti UFH v prevencii VTE. Preto je LMWH u septickejch pacientov s obličkovým zlyhaním stále prijateľnou alternatívou (24).

S. Prevencia stresového vredu

1. Odporúčame, aby sa pacientom so sepsou alebo septickým šokom a s rizikom vzniku gastrointestinálneho (GI) krvácania robila profylaxia stresového vredu (silné odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
2. Ak je indikovaná profylaxia stresového vredu, navrhujeme používať buď inhibítory protónovej pumpy alebo histamínových receptorov (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
3. Neodporúčame vykonávať profylaxiu stresového vredu u pacientov bez rizikových faktorov GI krvácania (BPS).

Medzi známe rizikové faktory GI krvácania u septickejch pacientov patria: umelá ventilácia pľúc v trvaní dlhšom ako 48 hodín a koagulopatia. Medzi ďalšie nezávislé faktory GI krvácania patria: vysoké SOFA skóre, potreba eliminačných metód a predchádzajúce pečenné ochorenie.

Inhibítory protónovej pumpy sú účinnejšie ako histamínové receptory, ale je pri nich prítomné nevýrazne zvýšené riziko pneumónie a rovnako aj infekcie *Cl. difficile* (25, 26, 27).

Najnovšie odporúčania sa nevyjadrujú k selektívnej orálnej (SOD) alebo intestinálnej (SDD) dekontaminácii tráviaceho traktu, na rozdiel od odporúčaní z roku 2012.

T. Výživa

1. Kriticky chorým so sepsou alebo septickým šokom, ktorých je možné živiť enterálne, odporúčame nepodávať včasnú parenterálnu výživu samotnú alebo parenterálnu výživu v kombinácii s enterálnou (radšej začať včasnú enterálnu výživu) (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
2. Pacientom, kde včasná enterálna výživa nie je realizovateľná, odporúčame nepodávať parenterálnu výživu samostatne alebo v kombinácii s enterálnou výživou (ale radšej iniciovať i. v. glukózu a pokračovať s enterálnym živiením podľa tolerovania) počas prvých 7 dní u kriticky chorých so sepsou a septickým šokom (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).

3. U kriticky chorých so sepsou alebo septickým šokom, ktorí môžu byť živení enterálne, navrhujeme uprednostniť včasné začatie s enterálnou výživou pred kompletným hladovaním alebo len podávaním i. v. glukózy (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
4. U kriticky chorých so sepsou alebo septickým šokom navrhujeme buď včasnú trofickú/hypokalorickú alebo včasnú plnú enterálnu výživu. Ak je iniciálnou stratégiou trofická/hypokalorická, potom má enterálna výživa postupovať podľa tolerovania pacientom (slabé odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
5. Odporúčame nepodávať omega-3 mastné kyseliny ako imunologický doplnok u kriticky chorých so sepsou alebo septickým šokom (silné odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
6. Navrhujeme nemonitorovať rutinne reziduálny objem žalúdka u kriticky chorých so sepsou alebo septickým šokom (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov). Avšak navrhujeme monitorovať reziduálny objem žalúdka u pacientov s intoleranciou enterálneho príjmu alebo u tých, kde je vysoké riziko aspirácie (slabé odporúčanie, veľmi nízka kvalita dôkazov). *Poznámka: Toto odporúčanie sa týka nechirurgických kriticky chorých so sepsou alebo septickým šokom.*
7. U kriticky chorých so sepsou alebo septickým šokom s intoleranciou enterálnej výživy navrhujeme použiť prokinetika (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
8. U kriticky chorých so sepsou alebo septickým šokom s intoleranciou enterálnej výživy alebo s vysokým rizikom aspirácie navrhujeme zaviesť postpylorickú výživovú sondu (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
9. Pri liečbe sepsy a septického šoku neodporúčame i. v. podávanie selénu (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
10. Odporúčame nepoužívať arginín v liečbe sepsy a septického šoku (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).
11. Odporúčame nepoužívať glutamín pri liečbe sepsy a septického šoku (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).
12. Nemáme odporúčanie o používaní karnitínu pri liečbe sepsy a septického šoku.

U. Stanovenie cieľov liečby

1. Odporúčame, aby sa ciele starostlivosti a prognóza prediskutovali s pacientmi a príbuznými (BPS).
2. Odporúčame, aby ciele starostlivosti boli začlenené do plánov liečby a v prípade potreby starostlivosť o umierajúcich s využíva-

ním princípov paliatívnej starostlivosti bola adekvátne indikovaná (silné odporúčanie, stredná kvalita dôkazov).

3. Navrhujeme, aby ciele starostlivosti boli formulované tak včas, ako je to vhodné, ale nie neskôr ako v priebehu 72 hodín od prijatia na ICU (slabé odporúčanie, nízka kvalita dôkazov).

Záver

Cieľom týchto odporúčaní je poskytnúť zdravotníkom návod na manažment liečby pacienta so sepsou alebo septickým šokom. Tieto odporúčania by nemali nahradzovať konečné rozhodnutia kvalifikovaného ošetrojúceho tímu, postavené na individuálnom klinickom priebehu konkrétneho pacienta. Tieto odporúčania odzrkadľujú doposiaľ známu a najoptimálnejšiu starostlivosť o septickejch pacientov, ale nereprezentujú štandardnú starostlivosť, ktorú musíme aplikovať za akýchkoľvek podmienok.

Literatúra

1. Firmont J, Firmont P, Maruniak M, Hudák V. Pohľad na nové odporúčania na diagnostiku a liečbu sepsy – od definície cez identifikáciu k antimikrobiálnej liečbe. *Anesteziol. intenzívna med.* 2017;6(1):19–23.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486–552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
4. PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock. A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2223–34. doi: 10.1056/NEJMoa1701380.
5. Haase N, Perner A, Hennings LI, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2016;353:f839. doi: 10.1136/bmj.f839.
6. Raghunathan K, Murray PT, Beattie WS, et al. Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus. *Br J Anaesth.* 2014;113(5):772–83. doi: 10.1093/bja/aeu301.
7. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2483–95. doi: 10.1056/NEJMoa1101549.
8. Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0129305. doi:10.1371/journal.pone.0129305.
9. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012;40(3):725–30. doi: 10.1097/CCM.0b013e31823778ee.
10. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(12):2226–34. doi: 10.1007/s00134-008-1219-0.
11. Pollard S, Edwin SB, Alaniz C. Vasopressor and Inotropic Management Of Patients With Septic Shock. *P T.* 2015;40(7):438–450.
12. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without

dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):115–21. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.276.

13. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007;370(9588):676–84. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61344-0.

14. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496–506. doi: 10.1056/NEJMoa1404380.

15. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683–93. doi: 10.1056/NEJMoa1401602.

16. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1638–48. doi:10.1056/NEJMoa1609409.

17. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):638–44. doi: 10.1007/s00134-005-2619-z.

18. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34(9):2287–93. doi: 10.1097/01.CCM.0000230244.17174.4F.

19. Annane D, Pastores SM, Rochwerf B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med.* 2017;45(12):2078–88. doi: 10.1097/CCM.0000000000002737.

20. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1381–91. doi: 10.1056/NEJMoa1406617.

21. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1253–63. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST.

22. Li Bassi G, Panigada M, Ranzani OT, et al. Randomized, multicenter trial of lateral Trendelenburg versus semirecumbent body position for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2017;43(11):1572–84. doi: 10.1007/s00134-017-4858-1.

23. Pfeilsticker FJA, Neto AS. 'Lung-protective' ventilation in acute respiratory distress syndrome: still a challenge? *J Thorac Dis.* 2017;9(8):2238–41. doi: 10.21037/jtd.2017.06.145.

24. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus Unfractionated Heparin in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1305–14. doi: 10.1056/NEJMoa1014475.

25. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013;41(3):693–705. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182758734.

26. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2016;20(1):120. doi: 10.1186/s13054-016-1305-6.

27. Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, et al. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):507–20. doi: 10.1038/ajg.2011.474.

Doc. MUDr. Jozef Firment, PhD.

I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny

UPJŠ Lekárska fakulta a UNLP Košice

Trieda SNP 1, 040 11 Košice

jozef.firment@upjs.sk

