

Aktualizácia medzinárodných odporúčaní pre manažment sepsy a septického šoku (2021)

Doc. MUDr. Jozef Firment, PhD., MUDr. Vladimír Hudák, PhD., MUDr. Judita Capková, PhD.,
MUDr. Jana Šimonová, PhD., MPH, MUDr. Monika Grochová, PhD.

I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny UPJŠ LF a UNLP Košice

Približne vo štvorročných intervaloch od roku 2008 sú publikované odporúčania pre liečbu sepsy a septického šoku, ktoré v odbornej komunite vyvolávajú vždy mohutné diskusie. Autori predkladajú aktualizované odporúčania s komentovaním niektorých zmien pre súčasnú prax na Slovensku. Tieto odporúčania obsahujú spolu 93 bodov. V 19 bodoch ide o silné odporúčanie, no zároveň s vysokou úrovňou dôkazov sú len tri body. V prvom, že u dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa na objemovú resuscitáciu neodporúča používať škroby. V druhom sa u dospelých so septickým šokom odporúča použiť noradrenalin ako liek prvej línie pred inými vazopresormi. A v treťom sa uvádza, že u dospelých so sepsou vyvolaným ARDS sa odporúča použiť stratégiu ventilácie s nízkym dychovým objemom (6 ml/kg) oproti postupu s veľkým dychovým objemom (> 10 ml/kg). Silných odporúčaní so strednou úrovňou dôkazov je 9, s nízkou 4 a s veľmi nízkou 3. Ostatné odporúčania sú ako návrhy a opierajú sa o dôkazy nižšej úrovne.

Kľúčové slová: sepsa, septický šok, odporúčané postupy, medicína založená na dôkazoch

Update of international recommendations for sepsis and septic shock management (2021)

Recommendations for the treatment of sepsis and septic shock have been published at approximately four-year intervals since 2008, which always provoke huge discussions in the professional community. The authors present updated recommendations commenting on some changes for current practice in Slovakia. These recommendations contain a total of 93 points. In 19 points it is a strong recommendation, but at the same time with the high quality of evidence there are only three points. First, the use of starches for volume resuscitation is not recommended in adults with sepsis or septic shock. In the second, in adults with septic shock, it is recommended to use norepinephrine as a first-line drug before other vasopressors. And the third states that in adults with sepsis-induced ARDS, it is recommended to use a ventilation strategy with a low tidal volume (6 ml/kg) as opposed to a procedure with a large tidal volume (> 10 ml/kg). There are 9 strong recommendations with medium quality of evidence, 4 with low quality and 3 with very low. Other recommendations are suggestions and are based on lower quality evidence.

Key words: sepsis, septic shock, guidelines, evidence based medicine

Anestéziol. intenzívna med., 2021;10(2):76-84

Úvod

Sepsa a septický šok sú dôležité ochorenia, ktoré každoročne postihujú milióny ľudí na celom svete, nevynímajúc Slovensko (1). Úmrtnosť na septický šok sa pohybuje okolo 17 až 34 % (2). Včasná identifikácia a primeraná liečba v prvých hodinách po rozvinutí sepsy zlepšujú výsledky starostlivosti o pacientov. Odporúčania pre liečbu sepsy sú vydávané za tým účelom, aby dochádzalo k minimalizácii úmrtí alebo ťažkých následkov po prekonaní septického stavu. Sepsa sa vyskytuje naprieč všetkými medicínskymi odbormi, preto sa zdôrazňuje jej včasné odhalenie, identifikácia stavu pacienta a iniciácia liečby ešte pred prijatím na pracovisko intenzívnej medicíny. Následne má cieľená diagnostika a liečba pokračovať v podmienkach intenzívnej starostlivosti. Aj keď je na tomto mieste potrebné uviesť, že v kli-

nickej praxi sa relatívne často kritický stav rieši symptomatickou intenzívnicou liečbou, v podstate ABCD prístupom. Paralelne sa však vykonáva diagnostika, prípadne sa vytvára časový priestor pre exaktnú diagnostiku a liečbu v spolupráci s ostatnými medicínskymi odborníkmi.

Najnovšie odporúčania pre diagnostiku a liečbu sepsy prinášajú viaceré upresnenia na základe nových vedeckých poznatkov. Veľkou zmenou súčasných odporúčaní je aj venovanie pozornosti následnej starostlivosti o pacienta a jeho príbuzných po prekonaní septického stavu. Vo formuláciách odporúčaní sa v článku používajú pojmy **odporúčanie** alebo **navrhovanie dodržiavania postupu** (3). V praxi je potrebné hľadiť na problematiku tak, že silné odporúčania s vysokou kvalitou dôkazov je nutné aplikovať, a s klesajúcou intenzitou odporúčaní smerom k navrhovaniu a nízkym úrovňam

dôkazov možno považovať informácie ako rady pre naše praktické postupy. V odporúčaní sa objavujú aj postuláty, ktoré sa neopierajú o klinické štúdie, ale o skúsenosti z praxe a vyjadrené sú pojmom „postup osvedčený v praxi“. Vo všeobecnosti možno na odporúčania pozeráť ako na kroky, ktoré je potrebné alebo vhodné vykonať vtedy, ak nevieme, ako to urobiť lepšie. Avšak postup, ktorý sa odchyľuje od oficiálnych odporúčaní, je potrebné v dokumentácii pacienta písomne odôvodniť.

Odporúčania zohľadňujú aj dostupnosť diagnostických a liečebných postupov v menej rozvinutých krajinách, preto je potrebné interpretovať ich aj z toho pohľadu.

Definície sepsy a septického šoku

Ako z definície vyplýva, je sepsa život ohrozujúce zlyhávanie orgánov,

ktoré je spôsobené neprímeranou odpo-vedou hostiteľa na infekciu (4). Septický šok je podmnožinou sepsy, pri ktorej došlo k poruchám krvného obehu s potrebou použitia vazopresorických liekov (napr. noradrenalinu) a k metabolickým zmenám, ku ktorým dochádza v dôsledku nedostatku kyslíka v tkanivách. Prejavuje sa to aj vzostupom laktátu. Jeho hladina predstavuje vo všeobecnosti stupeň závažnosti šoku a možno ho využiť aj ako monitor liečby šoku. Poruchy krvného obehu a metabolizmu zvyšujú riziko úmrtia.

Skríning a včasná liečba

Skríning pacientov so sepsou/ septickým šokom

01. V nemocniciach sa odporúča u akútne chorých, vysokorizikových pacientov využiť programy zlepšovania skríningu sepsy a v liečbe uplatniť štandardné prevádzkové postupy (tzv. balíčky). Pre skríning sa uvádza silné odporúčanie a dôkazy strednej úrovne, pre štandardné postupy silné odporúčanie a dôkazy veľmi nízkej úrovne.

V predchádzajúcich odporúčaníach z roku 2016 to bolo iba na úrovni postupov osvedčených v praxi.

02. Pri sepse alebo septickom šoku sa odporúča nepoužívať qSOFA ako jediný skrínigový nástroj, v porovnaní s inými, ako sú SIRS, NEWS a MEWS. Silné odporúčanie a dôkazy strednej úrovne.

qSOFA je veľmi zjednodušený prístup, ktorý má vysokú senzitivitu, ale veľmi nízku špecifickosť pre identifikáciu sepsy. Môže byť prejavom začínania mnohých akútnych stavov, nielen sepsy. Z toho dôvodu nie je možné obmedzovať pohľad na pacienta len cez qSOFA, ale využívať širšiu škálu hodnotiacich kritérií.

03. U dospelých s podozrením na sepsu sa navrhuje zmerať v krvi laktát. Slabé odporúčanie a dôkazy nízkej úrovne.

Zvýšená laktatémia je prejavom anaeróbného metabolizmu, avšak nie vždy obrazom stupňa septického šoku. Tak, ako môže vyjadrovať závažnosť šoku neseptického pôvodu, môže byť aj obrazom iných porúch metabolizmu.

Iniciálna resuscitácia

04. Sepsa a septický šok sú urgentné stavy, preto sa odporúča okamžite začať ich liečbu a resuscitáciu. Postup osvedčený v praxi.

05. Pacientom s hypoperfúziou v dôsledku sepsy alebo septického šoku sa navrhuje v prvých 3 hodinách resuscitačnej fázy podať kryštaloidy i. v. minimálne 30 ml/kg. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

V predchádzajúcich odporúčaných z roku 2016 to bolo silné odporúčanie s dôkazmi nízkej úrovne. Diskutuje sa najmä o primeranosti objemovej náhrady kryštaloidmi a rizika poddávkovania, ale najmä predávkovania tekutinami.

06. Pri objemovej resuscitácii dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa navrhuje uprednostniť dynamické ukazovatele pred hodnotením klinického stavu alebo samotnými statickými ukazovateľmi krvného obehu. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Ako **dynamické ukazovatele** možno využívať napr. odozvu pacienta na pasívne zdvihnutie nôh alebo na bolus tekutiny hodnotením kolísania vývrhového objemu ľavej komory (SVV) alebo kolísania invazívne meraného artériového systolickeho tlaku pod vplyvom pozitívne tlakovej ventilácie (PPV), čo je dôsledkom zmien jednorazového objemu ľavej komory. Iná možnosť dynamického monitorovania krvného obehu je sledovanie zmien na krivke exspirovaného CO₂, ktoré sú dôsledkom zmien vyvrhovaného objemu pravej komory srdca. Medzi **statické fyziologické premenné** patria klasické metódy, akými sú frekvencia srdca, neinvazívny krvný tlak, artériové pO₂, počet dychov, diuréza, telesná teplota a iné ukazovatele (5).

07. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom so zvýšenou hladinou laktátu sa navrhuje orientovať sa pri resuscitácii podľa sérového laktátu v porovnaní s nepoužívaním vyhodnocovania laktátu. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Laktát však skresľuje pohľad na závažnosť šoku v situácii, keď sa podáva adrenalin. Adrenalin stimuláciou beta₂ receptorov v kostrových svaloch zvyšuje uvoľňovanie laktátu aj bez ich hypoxie. Môže to byť napríklad po KPR, počas ktorej bol podávaný adrenalin.

08. Na vedenie resuscitácie u dospelých so septickým šokom sa navrhuje ako doplnok k iným meraniam perfúzie merať kapilárny návrat. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Ide o postup, ktorý sa v klinickej praxi bežne používa, lebo je jednoduchý, dostupný a považuje sa za veľmi vhodné, že je zaradený medzi odporúčania ako pomocný parameter.

Stredný artériový tlak

09. U dospelých so septickým šokom liečeným vazopresormi sa odporúča počiatočný cieľový stredný artériový tlak (MAP) 65 mmHg pred cieľmi vyššieho MAP. Silné odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

Stanovenie cieľového MAP nad 65 mmHg s podporou vazopresorov, ako to bolo v predchádzajúcich odporúčaníach, nemalo vplyv na mortalitu. Pri MAP 65 mmHg chronickí hypertonici však majú väčšie riziko výskytu potreby substitučnej liečby (RRT). Pri vyššom MAP nad 65 mmHg naopak častejšie sa vyskytuje fibrilácia predsiení, preto sa akceptuje „permissívna hypotenzia“ s MAP 65 mmHg.

Prijatie na pracovisko intenzívnej medicíny

10. U dospelých pacientov so sepsou alebo septickým šokom, ktorí vyžadujú prijatie na pracovisko intenzívnej medicíny, sa navrhuje prijatie do 6 hodín. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Infekcia

Diagnostika infekcie

11. V prípade dospelých s podozrením na sepsu alebo septický šok, ale s nepotvrdenou infekciou, sa odporúča nepretržite prehodnocovať a hľadať alternatívne diagnózy a vysadiť empirické antimikrobiálne látky, ak sa ukazuje alebo existuje silné podozrenie na alternatívnu príčinu ochorenia. Postup osvedčený v praxi.

12. Dospelým s možným septickým šokom alebo s vysokou pravdepodobnosťou sepsy sa odporúča okamžite podať antimikrobiálne látky, ideálne do 1 hodiny od rozpoznania. Silné odporú-

rúčanie, dôkazy nízkej úrovne, ak ide o septický šok. Silné odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne pri sepsu bez šoku.

13. U dospelých s možnou sepsou bez šoku sa odporúča rýchle posúdenie pravdepodobnosti infekčných a neinfekčných príčin akútneho ochorenia. Postup osvedčený v praxi.

14. U dospelých s možnou sepsou bez šoku sa navrhuje urobiť v krátkom čase rýchle vyšetrenie a ak pretrváva podozrenie na infekciu, podať antimikrobiálne lieky do 3 hodín od prvého podozrenia na sepsu. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

15. U dospelých s nízkou pravdepodobnosťou infekcie bez šoku sa navrhuje odložiť podávanie antimikrobiálnych látok a pokračovať v starostlivom monitorovaní pacienta. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Hodnoty biomarkerov pre začatie podávania antibiotík

16. U dospelých s podozrením na sepsu alebo septický šok sa navrhuje nepoužívať prokalcitonín a klinické hodnotenie na rozhodnutie, kedy začať s antimikrobiálnymi látkami, v porovnaní so samotným klinickým hodnotením. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Prokalcitonín sa považuje za pomerne citlivý marker zápalu spôsobeného predovšetkým pôvodcom baktériovej infekcie. V praxi sa používa v komplexe hodnotiacich parametrov pri začínaní antiinfekčnej liečby. V odporúčaní sa ale uvádza, že na indikáciu podávania antibiotickej liečby pneumónie v komunitných podmienkach postačuje klinický stav pacienta. Tieto kritériá možno uplatniť najmä v krajinách s menej rozvinutým zdravotníckym systémom (6).

Výber antibiotika

17. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom s vysokým rizikom prítomnosti *Staphylococcus aureus* rezistentného na meticilín – oxacilín (MRSA) sa odporúča používať empirické antimikrobiálne látky s pokrytím MRSA oproti používaniu antimikrobiálnych látok bez pokrytia MRSA. Postup osvedčený v praxi.

18. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom s nízkym rizikom MRSA sa navrhuje nepoužívať empirické antimikrobiálne látky s pokrytím MRSA v porovnaní s používaním antimikrobiálnych látok bez pokrytia MRSA. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

19. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom a vysokým rizikom multirezistentných kmeňov (MDR) sa navrhuje empiricky použiť dva antimikrobiálne lieky účinné voči gramnegatívnym kmeňom oproti jednému lieku. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Empiricky kombinovanú liečbu (používanie najmenej dvoch antibiotík rôznych antimikrobiálnych skupín) najpravdepodobnejšie účinnú na predpokladaný baktériový patogén je vhodné podať pri počiatkovej liečbe septického šoku bez identifikovaného pôvodcu. Potrebné je rozlišovať nozokomiálny a komunitný pôvod suspektných kmeňov, zohľadniť prítomnosť a rezistenciu možných nozokomiálnych kmeňov pracoviska a anatomickejšiu lokalizáciu pravdepodobného zdroja sepsy u pacienta.

20. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom a nízkym rizikom prítomnosti MDR mikroorganizmov sa navrhuje nepoužívať na empirickú liečbu dva antimikrobiálne lieky na gramnegatívne kmene v porovnaní s jednou látkou na gramnegatívne kmene. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

21. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa navrhuje nepoužívať dvojnásobné pokrytie gramnegatívneho kmeňa, akonáhle je známy patogén a jeho citlivosť. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Antimykotická liečba

22. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom s vysokým rizikom plesňových infekcií sa navrhuje použiť empirickú antifungálnu liečbu v porovnaní so žiadnou antifungálnou terapiou. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

23. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom s nízkym rizikom plesňových infekcií sa navrhuje nepoužívať empirickú antifungálnu liečbu. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Antivírusová liečba

24. Nie je žiadne odporúčanie na používanie antivírusových liekov.

Spôsob podávania antibiotík

25. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa po počiatkovej boluse betalaktámov navrhuje použiť na udržanie ich hladín predĺženú infúziu v porovnaní s len konvenčným bolusovým dávkovaním. Slabé odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

Farmakokinetika a farmakodynamika

26. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa odporúča optimalizovať stratégie dávkovania antimikrobiálnych látok na základe prijatých farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) princípov a špecifických vlastností lieku. Postup osvedčený v praxi.

Vo farmakoterapii u kriticky chorých sa stále viac využívajú poznatky z PK/PD štúdií, kde sa uvádzajú významné zmeny metabolizmu a eliminácie liekov. Dávky antibiotík je potrebné obvyčajne navýšiť. Avšak u pacientov s postihnutím funkcií obličiek alebo pečene je potrebné rozlišovať lieky podľa cesty ich eliminácie. Hydrofilné antimikrobiálne lieky (betalaktámy, aminoglykozidy, glykopeptidy, linezolid či kolistín) sa eliminujú predovšetkým renálnou cestou, lipofilné (fluorochinolóny, makrolidy, linkozamidy a tigecyklín) sa vylučujú hepatálnou cestou. Ich dávkovanie je potrebné redukovať pri podávaní pacientom, u ktorých sú oslabené funkcie vyššie uvedených orgánov zodpovedných za elimináciu (7).

Ošetrovanie zdroja infekcie

27. Dospelým so sepsou alebo septickým šokom sa odporúča rýchlo identifikovať alebo vylúčiť špecifický anatomický zdroj infekcie, ktorý vyžaduje rýchle ošetrovanie, a vykonať jeho ošetrovanie hneď, ako je to možné po medicínskej a organizačnej stránke. Postup osvedčený v praxi.

Na tomto mieste je potrebné zdôrazniť včasnú a primeranú komunikáciu s chirurgom, ktorý po oboznámení sa so stavom pacienta je zodpovedný za indikáciu chirurgického výkonu.

28. Dospelým so sepsou alebo septickým šokom sa odporúča po tom, ako bol vytvorený iný cievny prístup, urýchlene odstrániť cudzí materiál z intravaskulárnych vstupov, ktoré sú možným zdrojom sepsy alebo septického šoku. Postup osvedčený v praxi.

V súčasnej dobe dostupnosti ultrazvukových prístrojov a iných zobrazovacích metód, je lepšou cestou zabezpečiť vaskulárny prístup pod USG kontrolou, napr. aj u pacienta s hemoragickou diatézou. Nie je náležité, aby sme katéetrovú infekciu preliečovali antibiotikami a riskovali progres septických komplikácií.

De-eskalácia antibiotík

29. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa navrhuje denne prehodnotiť možnú de-eskaláciu antimikrobiálnych látok, oproti fixnému trvaniu liečby bez denného prehodnocovania de-eskalácie. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Dĺžka podávania antibiotík

30. U dospelých s počiatočnou diagnózou sepsy alebo septického šoku a adekvátnou kontrolou zdroja sa navrhuje používať kratšiu oproti dlhšej dobe podávania antimikrobiálnej terapie. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Biomarkery a ukončovanie antibiotickej liečby

31. U dospelých s počiatočnou diagnózou sepsy alebo septického šoku a adekvátnou kontrolou zdroja, kde nie je jasné optimálne trvanie terapie, sa navrhuje použiť prokalcitonín a zároveň aj klinické hodnotenie, na rozhodnutie, kedy ukončiť podávanie antimikrobiálnych liekov oproti rozhodovaniu len na základe klinického hodnotenia. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

V tomto prípade ukončovania antibiotickej liečby sa prokalcitonín (PCT) dostáva do silnejšej pozície pri rozhodovaní v porovnaní so začínaním antibiotickej liečby. Najsilnejším stimulom tvorby PCT a jeho uvoľňovania do obehu je baktériový endotoxín. Stúpa pri systémovej zápal. Koreluje so závažnosťou stavu. Lokalizované zápaly veľmi PCT

nezvyšujú. Vzostup je po 2 – 3 hodinách, približne 3 hodiny skôr ako C-reaktívny proteín (CRP). Pokles PCT počas 24 hodín je paralelne s poklesom SOFA a teda zlepšením stavu, čo má aj prognostický význam. Pokles hladiny PCT o 80 % z maximálnej hodnoty poukazuje na možnosť ukončenia podávania antibiotika. PCT rozlišuje baktériovú a vírusovú etiológiu. Pri cirhóze aj pri zníženej proteosyntéze nie je ovplyvnená tvorba PCT. Pri ťažkom renálnom zlyhaní môže byť PCT falošne zvýšený. Tiež pri karcinóme štítnej žľazy, karcinóme pľúc, pri popáleninách a pri ARDS (8).

Manažment hemodynamiky

Manažment liečby tekutinami

32. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa ako tekutiny prvej línie na resuscitáciu odporúča použiť kryštaloidy. Silné odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

33. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa na objemovú resuscitáciu namiesto izotonického roztoku NaCl navrhuje použiť balansované kryštaloidy. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

34. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom, ktorí dostávajú veľké množstvo kryštaloidov sa navrhuje používať albumín v porovnaní s použitím len samotných kryštaloidov. Slabé odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

35. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa odporúča na objemovú resuscitáciu nepoužívať škroby. Silné odporúčanie, dôkazy vysokej úrovne.

36. U dospelých so sepsou a septickým šokom sa na objemovú resuscitáciu navrhuje nepoužívať želatínu. Slabé odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

Vazoaktívne lieky

37. U dospelých so septickým šokom sa odporúča použiť noradrenalín ako liek prvej línie pred inými vazopresormi. Silné odporúčanie. Pre používanie dopamínu sú dôkazy vysokej úrovne, pre vazopresín dôkazy strednej úrovne, pre adrenalín dôkazy nízkej úrovne, pre selepresín dôkazy nízkej úrovne a pre angiotenzín II dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Na pracoviskách, kde nie je dostupný noradrenalín, možno ako alternatívu použiť adrenalín alebo dopamín, ale nabáda sa urobiť noradrenalín na týchto miestach dostupným. Pri použití dopamínu a adrenalínu treba venovať osobitnú pozornosť pacientom s rizikom arytmií.

38. U dospelých so septickým šokom s noradrenalínom s neadekvátnymi hladinami MAP sa navrhuje namiesto zvýšenia dávky noradrenalínu pridať vazopresín. Slabé odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

V praxi sa obvykle začína s vazopresínom, keď je dávka noradrenalínu v rozmedzí 0,25 – 0,5 µg/kg/min.

39. U dospelých so septickým šokom a neadekvátnymi hladinami MAP napriek podávaniu noradrenalínu a vazopresínu sa navrhuje pridať adrenalín. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

40. U dospelých so septickým šokom sa navrhuje nepoužívať terlipresín. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Noradrenalín je silný agonista α -1 a menej β -1 adrenergických receptorov, čo vedie k vazokonstrikcii a zvýšeniu frekvencie. Ako vazokonstriktor je účinnejší než dopamín. Dopamín pôsobí na dopamín-1, β -1 a α -1 adrenergické receptory spôsobom závislým od stúpajúcej dávky. Pri nižších dávkach dopamín spôsobuje vazodilatáciu prostredníctvom aktivity receptora dopamínu-1 v obličkových, splanchnických, cerebrálnych a koronárnych cievach. Pri vyšších dávkach prevažuje aktivita dopamínového α -adrenergického receptora, čo vedie k vazokonstrikcii a zvýšeniu systémovej vaskulárnej rezistencie (SVR). Hoci β -1 aktivita dopamínu môže byť užitočná u pacientov s dysfunkciou myokardu, pri zvyšovaní dávky stúpa riziko arytmií, čo obmedzuje jeho použitie. Vasopresín je endogénny peptidový hormón produkovaný v hypotalame, skladovaný a uvoľňovaný zadnou hypofýzou. Jeho mechanizmus vazokonstriktornej aktivity je multifaktoriálny a zahŕňa väzbu V1 receptorov na vaskulárne hladké svalstvo, čo vedie k zvýšeniu artériového krvného tlaku. Koncentrácia vazopresínu je pri skorom septickom šoku zvýšená, ale u väčšiny pacientov medzi 24 a 48 hodinami klesá a hypotenzia pretrváva. Toto zistenie sa

nazýva „relatívny nedostatok vazopresínu“, pretože v prítomnosti hypotenzie by sa očakávalo zvýšenie vazopresínu. Na liečbu septického šoku sa zvyčajne podáva dávka 0,03 jednotiek/min. V klinických štúdiách sa vazopresín používa do 0,06 jednotky/min. Vyššie dávky vazopresínu môžu spôsobiť ischemiu srdca, prstov, palcov a splanchnickej oblasti (9).

Inotropné lieky

41. U dospelých so septickým šokom a srdcovou dysfunkciou s pretrvávajúcou hypoperfúziou napriek adekvátnemu objemu a artériovému krvnému tlaku sa navrhuje buď pridať dobutamín k noradrenalínu, alebo použiť samotný adrenalín. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

42. U dospelých so septickým šokom a srdcovou dysfunkciou s pretrvávajúcou hypoperfúziou napriek adekvátnemu objemu a artériovému krvnému tlaku sa navrhuje nepoužívať levosimendan. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Monitorovanie a i. v. prístup

43. U dospelých so septickým šokom sa navrhuje použiť invazívne monitorovanie artériového krvného tlaku oproti neinvasívnemu monitorovaniu. Prístup k tomu čím skôr, keď sa invazívne monitorovanie stane dostupné. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Možnosť kanylácie artérie sa na všetkých pracoviskách intenzívnej medicíny na Slovensku musí stať štandardom. Využitie artériového prístupu neslúži len na aktuálne a presné meranie krvného tlaku aj v nižších hladinách, ale aj ako prístupová cesta na odber vzoriek krvi na vyšetrenie krvných plynov, glykémie a iných dôležitých parametrov.

44. U dospelých so septickým šokom sa navrhuje začať podávať vazopresory aj do periférnej žily, aby sa obnovil MAP, a nie odkladať začiatok ich podávania, kým nie je zaistený prístup do centrálnej žily. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Podávanie vazopresorov do periférnej žily má byť iba na krátky čas a to do žily v kubitálnej jamke alebo v jej blízkosti. Dlhšie podávanie vazopresorov spôsobuje lokálnu ischemiu až nekrozu kože.

Tekutinová bilancia

45. Nie je dostatok dôkazov na to, aby bolo možné odporučiť používanie reštriktívnych alebo liberálnych stratégií podávania tekutín počas prvých 24 hodín resuscitácie u pacientov so sepsou a septickým šokom, ktorí majú po počiatkovej resuscitácii stále príznaky hypoperfúzie a nedostatku objemu. Tekutinová resuscitácia sa má podať iba vtedy, ak má pacient príznaky hypoperfúzie.

Ventilácia

Ciele liečby kyslíkom

46. Neexistuje dostatok dôkazov na to, aby bolo možné odporučiť používať konzervatívne ciele hladín kyslíka u dospelých s hypoxemickým respiračným zlyhaním vyvolaným sepsou.

Pacienti s umelou ventiláciou na pracoviskách intenzívnej medicíny majú často vysoké FiO_2 a majú aj vysoké PaO_2 . Zdržanlivé podávanie kyslíka môže znížiť riziko vystavenia tkanivových procesov kyslíka a znížiť tým riziko pľúcneho a systémového oxidačného poškodenia, avšak dôkazy o použití konzervatívnych kyslíkových cieľov (všeobecne definovaných ako PaO_2 7,3 – 9,3 kPa a SpO_2 88 – 92 %) v terapii pacientov so sepsou sú obmedzené.

Z uvedeného vyplýva, že stratégia snahy dosiahnutia $\text{PaO}_2 > 10$ kPa a $\text{SpO}_2 > 93$ % môže byť u septických pacientov akceptovateľná.

Liečba pomocou HFNO

47. U dospelých s hypoxemickým respiračným zlyhaním indukovaným sepsou sa navrhuje uprednostniť vysoko prietokovú nazálnu kyslíkovú liečbu (HFNO) pred neinvasívnou ventiláciou. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Neinvasívna ventilácia

48. Nie je dostatok dôkazov na to, aby bolo možné odporučiť používanie neinvasívnej ventilácie v porovnaní s invazívnou ventiláciou u dospelých s hypoxemickým respiračným zlyhaním vyvolaným sepsou.

Protéktívna ventilácia pri ARDS

49. U dospelých so sepsou vyvolaným ARDS sa odporúča použiť stratégiu ventilácie s nízkym dychovým objemom

(6 ml/kg) oproti postupu s veľkým dychovým objemom (> 10 ml/kg). Silné odporúčanie, dôkazy vysokej úrovne.

50. U dospelých so závažným ARDS vyvolaným sepsou sa odporúča použiť hornú hranicu platô tlakov 30 cmH_2O , oproti vyšším tlakom. Silné odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

51. U dospelých so stredne závažným až závažným ARDS indukovaným sepsou sa navrhuje použiť skôr vyšší PEEP ako PEEP nižší. Slabé odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

PEEP má významný podiel na zväčšovaní výmennej plochy alveolo-kapilárnej membrány pre výmenu plynov, predovšetkým kyslíka. Limitujúcim faktorom býva obmedzený perfúzný tlak v pľúcnych kapilárach pri kompromitovanej perfúzii pľúc. V kritických situáciách pri ARDS je práve hypoxia tkanív smrtiacim momentom pre pacienta.

Nízky dychový objem pri respiračnom zlyhaní bez ARDS

52. U dospelých s respiračným zlyhaním indukovaným sepsou (bez ARDS) sa navrhuje použiť nízky dychový objem v porovnaní s ventiláciou s veľkým dychovým objemom. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Veľký dychový objem vyžaduje vysoký rozpnací tlak pľúc (driving pressure), o ktorom je známe, že je zodpovedný za významnú zložku traumatizujúcej ventilácie.

Recruitment manévre

53. U dospelých so stredne závažným ARDS indukovaným sepsou sa navrhuje použiť tradičné recruitment manévre. Slabé odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

54. Pri použití recruitment manévrov sa odporúča nepoužívať stratégiu postupne zvyšovaného PEEP. Silné odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

Recruitment s postupne zvyšovaným PEEP je spojený so zvýšenou 28-dňovou mortalitou (10).

Ventilácia v pronačnej polohe

55. U dospelých so sepsou indukovaným stredne závažným ARDS sa odporúča používať ventiláciu v pronačnej polohe dlhšie ako 12 hodín denne. Silné odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

U responderov dochádza ku skóremu zlepšeniu oxygenačných pomerov a účinky sú prolongované pri opakovanom polohovaní pacientov do pronačnej polohy (11).

Podávanie svalových relaxancií

56. U dospelých so sepsou indukovaným stredne závažným ARDS sa navrhuje používať prerušované bolusy nervovosvalových blokátorov (NMBA) oproti kontinuálnej infúzii NMBA. Slabé odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

Mimotelová oxygenácia krvi – ECMO

57. Ak u dospelých so závažným ARDS indukovaným sepsou zlyhá konvenčná mechanická ventilácia, navrhuje sa použiť veno-venózne (VV) ECMO, ak pracovisko má vybudovanú infraštruktúru a skúsenosti s jeho použitím. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Doplnková liečba

Kortikosteroidy

58. U dospelých so septickým šokom a pretrvávajúcou potrebou vazopresorickej liečby sa navrhuje používať kortikosteroidy intravenózne. Slabé odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

Typickým kortikosteroidom používaným u dospelých so septickým šokom je i. v. hydrokortizón v dávke 200 mg/deň podávaný 50 mg intravenózne každých 6 hodín alebo ako kontinuálna infúzia. S kortikoidom sa odporúča začať, ak dávka noradrenalínu alebo adrenalínu je $\geq 0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ najmenej 4 hodiny od začiatku podávania.

Purifikácia krvi

59. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa navrhuje nepoužívať hemoperfúziu polymyxínom B. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

60. Neexistuje dostatok dôkazov na to, aby bolo možné odporučiť použitie iných techník purifikácie krvi.

Ciele transfúzií červených krviniek (RBC)

61. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa odporúča použiť reštriktívnu (oproti liberálnej) transfúziu

stratégiu. Silné odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

Reštriktívna transfúzna stratégia typicky zahŕňa spúšťací mechanizmus transfúzie koncentrácie hemoglobínu 70 g/l. Transfúzia červených krviniek by sa však nemala riadiť iba koncentráciou hemoglobínu. Vyžaduje sa posúdenie celkového klinického stavu pacienta a zváženie poľahčujúcich okolností pre transfúziu, ako je akútna ischémia myokardu, závažná hypoxémia alebo akútne krvácanie.

Imunoglobulíny

62. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa navrhuje nepodávať intravenózne imunoglobulíny. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Profylaxia stresových vredov

63. Pre dospelých so sepsou alebo septickým šokom, ktorí majú rizikové faktory pre gastrointestinálne krvácanie, sa navrhuje použiť profylaxiu proti stresovému vredu. Slabé odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

V odporúčaní nie je preferovaná skupina liekov na profylaxiu stresového vredu. Pri podávaní inhibítorov protónovej pumpy je vyššie riziko opakovaných infekcií *Clostridium difficile* (12).

Profylaxia venózneho tromboembolizmu (VTE)

64. Pre dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa odporúča použiť farmakologickú profylaxiu VTE, pokiaľ neexistuje kontraindikácia takejto terapie. Silné odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

65. Dospelým so sepsou alebo septickým šokom sa odporúča podávať profylaxiu VTE viac použitím nízkomolekulárneho heparínu (LMWH) ako nefrakcionovaným heparínom (UFH). Silné odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

66. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa navrhuje nepoužívať okrem farmakologickej profylaxie aj mechanickú profylaxiu VTE, oproti samotnej farmakologickej profylaxii. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Ako vyplýva z odporúčania, na profylaxiu VTE postačuje farmakologická profylaxia, ak jej podanie nie je kontraindikované.

Renálna substitučná liečba

67. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom s akútnym obličkovým zlyhaním, ktorí vyžadujú substitučnú liečbu obličiek, sa navrhuje používať buď kontinuálnu alebo intermitentnú substitučnú liečbu obličiek. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

68. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom a akútnym obličkovým zlyhaním, bez jednoznačných indikácií pre obličkovú substitučnú liečbu, sa navrhuje nepoužívať náhradnú obličkovú terapiu. Slabé odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

U septických pacientov sa navrhuje nepoužívať obličkovú substitučnú liečbu profylakticky.

Kontrola hladín glukózy

69. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa odporúča začať inzulínovú terapiu pri hladine glukózy $\geq 10 \text{ mmol}/\text{l}$. Silné odporúčanie, dôkazy strednej úrovne.

Po začatí inzulínovej terapie je cieľová hladina glukózy v krvi 8 – 10 mmol/l.

Vitamín C

70. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa navrhuje nepoužívať i. v. vitamín C. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Terapia bikarbonátom

71. U dospelých so septickým šokom a laktátovou acidémiou vyvolanou hypoperfúziou sa na zlepšenie hemodynamiky alebo na zníženie požiadaviek na vazopresor navrhuje nepoužívať terapiu hydrogenuhličitanom sodným. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

72. U dospelých so septickým šokom, závažnou metabolickou acidémiou ($\text{pH} \leq 7,2$) a akútnym obličkovým zlyhaním (AKIN skóre 2 alebo 3) sa navrhuje použiť liečbu hydrogenuhličitanom sodným. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Výživa

73. U dospelých pacientov so sepsou alebo septickým šokom, ktorí môžu byť živí enterálne, sa navrhuje skoré (do 72 hodín) začatie enterálnej výživy.

Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Enterálnu výživu pri prekonávaní septického stavu je vhodné podávať. Potreba podávania noradrenalínu nie je kontraindikáciou aplikácie enterálnej výživy. Ak vazopresor kompenzuje patologickú vazodilatáciu a u pacienta neprebíha anaeróbny metabolizmus, ktorého praktickým ukazovateľom je zvýšená laktatémia, výživu je potrebné podať. Výhodou enterálnej výživy je aj prítomnosť tzv. nutričného antiinflamačného reflexu, do ktorého sa významne zapája stimulácia cestou n. vagus (13). Už dlhší čas je známe, že v oblasti tráviaceho traktu sa v GALT tvorí až 80 % celkového potenciálu IgA (14).

Dlhodobé výsledky a ciele starostlivosti

Ciele starostlivosti

74. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa odporúča radšej diskutovať s pacientmi a ich rodinami o cieľoch starostlivosti a prognóze, ako nediskutovať. Postup osvedčený v praxi.

75. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa navrhuje radšej riešiť ciele starostlivosti včas (do 72 hodín), ako neskôr. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

76. Neexistuje dostatok dôkazov na to, aby bolo možné odporučiť akékoľvek konkrétne štandardizované kritériá na spustenie cieľov diskusie o starostlivosti.

Paliatívna starostlivosť

77. Ak je to vhodné, u dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa odporúča integrovať do liečebného plánu princípy paliatívnej starostlivosti (ktorá môže zahŕňať konzultácie na základe posúdenia lekára), s cieľom riešiť symptómy a utrpenie pacienta a rodiny. Postup osvedčený v praxi.

78. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa navrhuje nevykonávať rutinné formálne konzultácie paliatívnej starostlivosti pre všetkých pacientov, ale konzultácie paliatívnej starostlivosti na základe posúdenia lekára. Slabé odporúčanie, dôkazy nízkej úrovne.

Skupiny partnerskej podpory

79. Dospelým, ktorí prežili sepsu alebo septický šok, a ich rodinám, sa navrhuje kontaktovať skupiny partnerskej podpory. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Odovzdávanie starostlivosti

80. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom sa navrhuje pri odovzdávaní do inej starostlivosti odovzdávať aj kriticky dôležité informácie. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

81. Neexistuje dostatok dôkazov na to, že by bolo možné odporučiť použitie akéhokoľvek štruktúrovaného nástroja odovzdávania oproti bežným spôsobom odovzdávania.

Vyhľadávanie ekonomickej alebo sociálnej podpory

82. Pre dospelých so sepsou alebo septickým šokom a ich rodiny sa odporúča vyhľadať ekonomickú a sociálnu podporu (vrátane podpory bývania, výživy, finančnej a duchovnej pomoci) a ak je to možné, využiť ich. Postup osvedčený v praxi.

Poučenie o sepse pre pacientov a rodiny

83. Dospelým so sepsou alebo septickým šokom a ich rodinám sa navrhuje ponúkať pred prepustením z nemocnice a v rámci následného sledovania písomné a verbálne poučenie o sepse (diagnostika, liečba a post-ICU/post-sepsis syndrómu). Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Spoločné rozhodovanie

84. Dospelým so sepsou alebo septickým šokom a ich rodinám sa odporúča, aby klinický tím poskytol príležitosť podieľať sa na spoločnom rozhodovaní pri plánovaní prepustenia z pracoviska intenzívnej medicíny a z hospitalizácie, aby sa zabezpečilo, že plány po prepustení sú prijateľné a uskutočniteľné. Postup osvedčený v praxi.

Plánovanie prepustenia

85. Pre dospelých so sepsou a septickým šokom a ich rodiny sa navrhuje pred prepustením program prechodu

z kritickej starostlivosti na domáci režim. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

86. Pre dospelých so sepsou a septickým šokom sa odporúča prehodnotiť lieky používané na pracovisku intenzívnej medicíny a po prepustení z nemocnice. Postup osvedčený v praxi.

87. Pre dospelých, ktorí prežili sepsu a septický šok a ich rodiny, sa odporúča zahrnúť informácie o pobyte na pracovisku intenzívnej medicíny, sepse a súvisiacich diagnózach, liečbe a bežných poruchách po sepse do písomného a ústneho súhrnu prepustenia z nemocnice. Postup osvedčený v praxi.

88. U dospelých so sepsou alebo septickým šokom, u ktorých sa vyvinuli nové poruchy sa odporúča, aby plány prepustenia z nemocnice zahŕňali následné vyšetrenie klinickými lekármi, ktorí budú schopní podporovať a zvládať nové a dlhodobé následky. Postup osvedčený v praxi.

89. V porovnaní s rutinným sledovaním po prepustení z hospitalizácie neexistuje dostatok dôkazov na to, aby bolo možné odporučiť včasné sledovanie po prepustení z nemocnice po prekonaní sepsy alebo septického šoku.

Kognitívna terapia

90. Neexistuje dostatok dôkazov na to, aby bolo možné odporučiť včasnú kognitívnu terapiu pre dospelých, ktorí prežili sepsu alebo septický šok.

Sledovanie po prepustení

91. U dospelých, ktorí prežili sepsu alebo septický šok, sa odporúča posúdenie a následné sledovanie fyzických, kognitívnych a emocionálnych problémov po prepustení z nemocnice. Postup osvedčený v praxi.

92. Ak je to dostupné, dospelým, ktorí prežili sepsu alebo septický šok, sa navrhuje zaradenie do programu sledovania po kritickom ochorení. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

93. U dospelých, ktorí prežili sepsu alebo septický šok a mali umelú ventiláciu dlhšie ako 48 hodín alebo boli na pracovisku intenzívnej medicíny > 72 hodín, sa navrhuje zaradiť ich do programu následnej rehabilitácie. Slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej úrovne.

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Návrh a implementácia pokročilých metód ventilačnej liečby a diagnostiky vírusových pneumónií vrátane Covid-19 s možnosťou ich rýchleho osvojenia, IPMVDCov, kód ITMS: 313011ASX1, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Literatúra

1. Záhorec R, Firment J, Straková J, Mikula J, Malík P, Novák I, Zeman J, Chlebo P. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic. *Infection*. 2005;33(3):122-8.
2. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1552-1562.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
4. 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.
5. Firment J, Firment P, Maruniak M, Hudák V. Pohľad na nové odporúčania na diagnostiku a liečbu sepsy – od definície cez identifikáciu k antimikrobiálnej liečbe. *Anestéziol. intenzívna med*. 2017;6(1):19-23.
6. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2012;40(8):2304-2309.
7. Grochová M, Firment J, Šimonová J, Takáčová V. Antibiotická liečba kriticky chorých pacientov. *Anestéziol. intenzívna med*. 2017;6(2):57-61.
8. Pierrakos Ch, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010;14:R15.
9. Firment J, Hudák V, Firment P, Maruniak M. Pohľad na nové odporúčania na diagnostiku a liečbu sepsy – podporovanie krvného obehu, ventilácie a napĺňanie ostatných kritérií. *Anestéziol. intenzívna med*. 2017;6(2):51-56.
10. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1156-1163.
11. Firment J, Chovan J, Grochová M, Firment P, Hudák V, Trenkler Š. Polohovanie pacientov do pronačnej polohy v intenzívnej starostlivosti o dospelých. *Anestéziol. intenzívna med*. 2021;10(1):35-43.
12. D'Silva KM, Mehta R, Mitchell M, et al. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021. doi: 10.1016/j.cmi.2021.01.008.
13. Rosas-Ballina M, Tracey KJ, et al. Cholinergic control of inflammation (Review). *J Intern Med*. 2009;265:663-679.
14. Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *British Journal of Nutrition*. 2005;93(Suppl. 1):S41-S48.

Doc. MUDr. Jozef Firment, PhD.

I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny UNLP Košice a UPJŠ Lekárska fakulta, Pracovisko SNP 1, Rastislavova 43, 041 90 Košice
jozef.firment@upjs.sk

