



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

PATOFYZIOLOGIE, DIAGNOSTIKA A LÉČBA SEPTICKÝCH STAVŮ

Petr Svoboda, Peter Scheer, Ilona Kantorová,
Martin Radvan, Jana Radvanová, Ivana Scheerová

Projekt „Od fyziologie k medicíně“ CZ.1.07/2.3.00/09.0219 je spolufinancován
Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Od fyziologie k medicíně

Patofyziologie, diagnostika a léčba septických stavů

Doc. MUDr. **Petr Svoboda**, CSc., FRCS(T)

(p.svoboda@unbr.cz)

MVDr. **Peter Scheer**, Ph.D.

(scheerp@vfu.cz)

MUDr. **Iona Kantorová**, CSc.

(i.kantorova@unbr.cz)

MUDr. **Martin Radvan**

(mradvan@nem-tr.cz)

MUDr. **Jana Radvanová**

(jradvanova@nem-tr.cz)

Mgr. **Ivana Scheerová**

(ivana.scheerva@email.cz)

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

ISBN 978-80-7305-130-3



OD FYZIOLOGIE K MEDICÍNĚ - INTEGRACE VĚDY, VÝZKUMU, ODBORNÉHO VZDĚLÁVÁNÍ A PRAXE

CZ.1.07/2.3.00/09.0219

Projekt je určen pro:

- 1) **Akademické pracovníky VŠ** (školitele VŠ studentů na úrovni bakalářské, magisterské a doktorské)
- 2) **Studenty VŠ** (zpracovávající odbornou práci na úrovni bakalářské, magisterské nebo doktorské)
- 3) **Studenty a pedagogy SŠ** (s aktivním zapojením v SOČ)

Projekt nabízí:

- 1) Odborné vzdělávání formou **diskusních seminářů** se zaměřením na témata oceněná Nobelovými cenami za Fyziologii a medicínu
- 2) **Exkurze** na pracoviště vědy a výzkumu, aktivní **zapojení do experimentů**
- 3) Získání zkušeností s **atraktivní prezentací vlastních výsledků na odborných akcích** (konferencích)
- 4) Seznámení s možnostmi **mezinárodních kontaktů a uplatnění na světovém vědecko-výzkumném fóru**
- 5) Tiskněné a interaktivní **publikace**

<http://cit.vfu.cz/fyziolmed>

Projekt je financován Evropským strukturálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



PANEL 1: VĚDA-VÝZKUM- VZDĚLÁVÁNÍ-MEZINÁRODNÍ UPLATNĚNÍ



Aktuální
vědecké
poznatky
na úrovni
Nobelových cen
(věda)

Prezentace
vlastního
výzkumu
(vzdělávání)

Mezinárodní
možnosti
(mezinárodní
uplatnění)

Aktuální
výzkum
v oblasti
fyziologie
(výzkum)

PANEL 2: VĚDA-VÝZKUM-PRAXE

Fyziologie-
patofyziologie-
medicína
(humánní
medicína)

Fyziologie-
patofyziologie-
medicína
(diagnostika)

Studentská
odborná
konference

Fyziologie-
patofyziologie-
medicína
(veterinární
medicína)

OBSAH

ESF projekt „Od fyziologie k medicíně“	2
1. Úvod do problematiky	5
2. Definice	7
2.1. SIRS	7
2.2. Sepse	9
2.3. MODS	11
2.4. MOF.....	12
3. Patofyziologie septického šoku	13
3.1. Imunitní (zánětlivá) odpověď	13
3.2. Koagulační odpověď	17
4. Diagnostika	20
4.1. Klinické a laboratorní markery infekce	20
4.2. Monitorování.....	22
4.3. Vyšetřovací metody	33
5. Léčba	57
5.1. Chirurgické odstranění zdroje infekce	58
5.2. Resuscitace oběhu	62
5.3. Antibiotika	67
5.4. Umělá plicní ventilace	68
5.5. Pomocné léčebné metody.....	71

1. Úvod do problematiky

Slovo sepse pochází z řečtiny, kde znamenalo zkažené, hnijící maso; česky se většinou překládá jako otrava krve, což není přesné, jak dále uvidíme. Sepse se stala nejčastější a nejzávažnější komplikací v traumatologii, chirurgii a intenzivní péči obecně. Její progrese do septického šoku či multiorgánového selhání je zdaleka nejčastější příčinou úmrtí na nekoronárních jednotkách intenzivní péče a již předstihla i mortalitu na infarkt myokardu. V posledním půlstoletí chirurgové rozpoznali, že mimo již dávno známou nutnost odstranění zdroje infekce musí léčba zahrnovat i podávání antibiotik a orgánovou podporu. Vzdor velkým pokrokům v medicíně všeobecně a zejména v intenzivní péči se stále mortalita sepse s jedním selhávajícím orgánem pohybuje mezi 20-30 %, u dvou selhávajících orgánů dosahuje 30-40 % a při 3 selhávajících orgánech již přesahuje 70 %. Incidence sepse se v posledních letech stále dramaticky zvyšuje. Meziroční nárůst činil v USA 8,7 % mezi lety 1979-2000 a incidence sepse vzrostla ze 164 000 případů (82,7 na 100 000 obyvatel) v roce 1979 na 660 000 (240,4 na 100 000) v roce 2000. Dokonce se dá říci, že všeobecné pokroky v medicíně zvyšují četnost septických stavů. Stále častější používání implantátů, provádění invazivních procedur, agresivní chemoterapie u nádorových onemocnění a imunosupresivní léčba po transplantacích i v jiných indikacích zvyšují riziko vzniku virulentních infekcí a sepse. Na těžkou sepsi umírá jen ve vyspělých zemích přes 2000 pacientů denně a ročně postihuje mnoho milionů lidí. Nezanedbatelný je i zvyšující se podíl starých lidí v populaci, kteří v případě závažného úrazu či operace mají vysoké riziko pro vznik sepse. Jen v USA je ročně diagnostikováno na 750 000 případů těžké sepse, z nichž asi 30-40 % zmírá (Angus et al. 2001). Náklady na léčbu těžké sepse jsou obrovské - v našich podmínkách dosahují

většinou řádu statisíců Kč, ale vzácností nejsou ani náklady několikamilionové; v západních zemích či USA mohou být i násobně vyšší. Průměrné náklady na léčbu sepse byly v roce 2001 v Německu € 25 500 (Mörer et al. 2002).

Léčba těžké sepse je neobyčejně obtížná pro komplexnost obrazu nemoci. Vysoká mortalita a nepříznivá prognóza umožňuje nepřímo značný voluntarismus v léčbě. Nikdo se totiž příliš nediví, když pacient v septickém šoku zemře, což umožňuje lékařům beztretně zavádět nové a dosud neověřené postupy.

2. Definice

Vzhledem k tomu, že pro různé stavy související se sepsí byla používána zejména v anglosaské literatuře a převzata do jiných řečí včetně odborné češtiny řada názvů, které měly mnohdy vyjadřovat totéž (např. sepse, bakteriémie, septikémie, septický syndrom), navrhla konsensuální konference intenzivistů a plicních specialistů v Chicagu v roce 1991 nové definice a novou koncepci pro různá stadia rozvoje sepse (Bone et al. 1992). Přestože je o definicích stále kriticky diskutováno, není bez nich možné v současné době publikovat žádnou významnější studii. Podle konsensu SIRS, sepse, těžká sepse a MODS (MOF) reprezentují různá stadia jednoho patofyziologického procesu. Ten začíná infekcí, která může v případě, že se s ní organismus nevyrovná, vést k systémové odpovědi – sepsi, jež může dále progredovat do těžké sepse, septického šoku, orgánových selhání a případně skončit smrtí.

2.1. SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

SIRS je uniformní syndrom systémové zánětlivé odpovědi organismu na různé noxy. Ty mohou mít původ zevní, kam patří faktory fyzikální (mechanické, tepelné, radiační), chemické (toxiny organického a anorganického původu) či biologické (bakterie, viry, houby, plísně) nebo vnitřní (tkáňové nekrózy, trombózy, ischemické a hemoragické tkáňové infarzace, depozice soli ve tkáních apod.). Přestože známky zánětu jsou popsány již více než 2000 let, stále chybí přesná definice zánětu. Didakticky se uvádí, že zánět je základním ustáleným typem reakce vyšších organismů, kterou se přizpůsobují na poruchu rovnováhy, vyvolanou zásahem různých škodlivin. I když později u řady těchto stavů dojde k infekci, je nutné si uvědomit, že SIRS je celková zánětlivá reakce organismu na

nejrůznější noxy bez prokazatelné přítomnosti infekce v normálně sterilní tkáni pacienta. Zánětlivá reakce ke svému vzniku a průběhu infekci nepotřebuje. Pokud infekce překoná obranné bariéry organismu a je již prokazatelně přítomná, pojem SIRS se již použít nedá a jedná se pak o některé stadium sepse. K diagnostice SIRS je nutná přítomnost alespoň dvou z následujících příznaků, tyto změny musí být akutní změnou stavu a nesmí být projevem jiného onemocnění, které je známou příčinou těchto odchylek:

A. Teplota nad 38 °C nebo pod 36 °C

B. Srdeční frekvence >90/min

C. Tachypnoe s frekvencí >20/min nebo projevující se Pa CO₂ <4,3 kPa (32 mm Hg)

D. Leukocytóza >12.10⁹/l nebo <4.10⁹/l nebo více než 10 % nezralých neutrofilů (tyčků)

Vzhledem k nemožnosti splnit bod C při umělé plicní ventilaci se automaticky považuje tento bod za splněný, pokud je pacient mechanicky ventilován.

Definice SIRS patří k nejčastěji kritizovaným, protože její kritéria jsou podle většiny expertů příliš mírná a splní je prakticky každý pacient sledovaný na JIP či ARO (Vincent 1997). Mnozí autoři se však domnívají, že základní princip je správný a zpřísnění by šlo dosáhnout jednoduše nutností přítomnosti 3 (místo dosavadních 2) ze 4 kritérií pro diagnózu SIRS.

2.2. Sepsa

Sepsa je definovaná jako jeden ze specifických typů SIRS (tedy jsou splněna 2 či více výše zmíněných kritérií SIRS), při kterém je prokázána invaze patogenních nebo potenciálně patogenních mikroorganismů v normálně sterilní tkáni, tekutině nebo tělesné dutině hostitele. Průkaz může být dán bakteriologickou kultivací např. z krve, sterilně odebrané moči, punkcí dutin, patologických procesů či bronchoalveolární laváží. Průkaz infekce není k diagnóze sepsy nutný, pokud je situace klinicky jasná, jako např. přítomnost stolice či volného vzduchu v břišní dutině během operace, rána s hnisavou sekrecí nebo jasný nález bronchopneumonie. O sepsi nemluvíme, pokud má pacient známky infekce, ale nesplňuje kritéria SIRS.

Definice je dobře použitelná, i když v některých případech ne zcela vyhovuje. Při kolitidě (zánětu tlustého střeva) způsobené *Clostridium difficile* vzniká sepsa v důsledku přemnožení bakterií; střevo přitom samozřejmě za normálních okolností sterilní není. Kolitida v tomto případě není způsobena invazí bakterií do normálně sterilní tkáně, ale účinkem endotoxinu produkovaného mikrobenem. Často je také infekce jen s vysokou pravděpodobností předpokládána, aniž by byla mikrobiologicky ověřena.

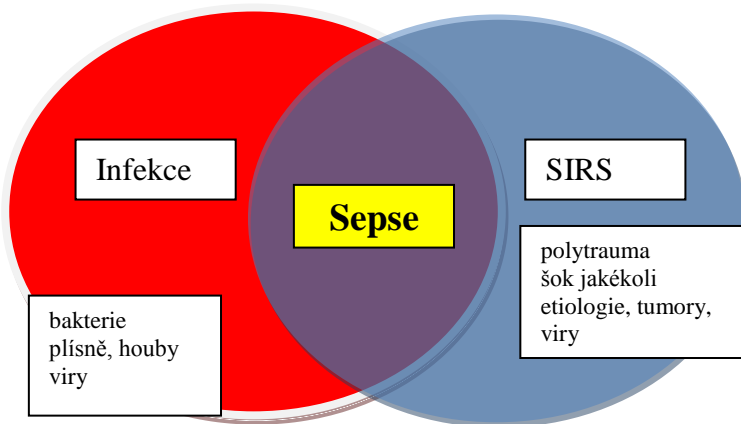
Těžká sepsa

Těžká sepsa je definována jako sepsa s orgánovou dysfunkcí a známkami hypoperfuze nebo sekundární hypotenze. Závadou této definice je, že bez bližšího upřesnění nic neříká. Proto jsou v klinických studiích i publikacích užívána zpřesňující kritéria. Hypoperfuze je charakterizovaná hypotenzí (snížením krevního tlaku, viz dále), laktátovou acidózou (pH <7,30, laktát >2,3 mmol/l, resp. nad horní hranici normy dané laboratoře) a/nebo oligurií

(množství moči $<0,5$ ml/kg/h po dobu nejméně 2 hodin) a/nebo poklesem počtu krevních destiček $<100 \cdot 10^9/l$ a/nebo plicní dysfunkcí hodnocenou poklesem indexu naměřeného kyslíku v tepenné krvi (PaO_2) ke kyslíku vdechovanému (FiO_2) <250 (33,3 při měření parciálního arteriálního tlaku kyslíku v kPa). Normálně je ve vzduchu 21 % kyslíku, tedy 0,21, ale v těchto stavech se měří většinou kyslík dodávaný při umělé plicní ventilaci, kdy se běžně užívá 40-50 %, může však být i 100 %. Hypotenze v dané souvislosti musí být následkem sepse a diagnostikujeme ji jako pokles systolického tlaku <90 mm Hg, pokles středního tlaku <60 mm Hg nebo pokles výchozího tlaku o více než 40 mm Hg po dobu minimálně 2 hodin. Pro diagnózu těžké sepse je potřebná dysfunkce alespoň jednoho orgánu. Velmi nepřesně jsou definovány známky mozkové hypoperfuze, která se může projevovat akutní zmateností nebo poruchami vědomí bez jiné příčiny. Právě pro vágnost kritérií a pro možnost ovlivnění vědomí medikací toto kritérium v praxi takřka používáno není.

Septický šok

Septický šok je považován za součást těžké sepse a vzniká její další progresí. Je definován jako těžká hypotenze, hypoperfuze a orgánová dysfunkce i přes adekvátní resuscitaci infuzní terapií. Jeden z nejzávažnějších nedostatků konsensu je, že pojem adekvátní resuscitace infuzemi nebyla nijak definována. Za těžkou hypotenzí je považován stav, kdy je nutno (po doplnění objemu) podávat k udržení systolického tlaku >90 mm Hg nebo středního tlaku $>60-70$ mm Hg noradrenalin v jakékoliv dávce nebo více než $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ dopaminu. Pokud je k udržení tlaku nutná dávka noradrenalinu $>0,6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ či dopaminu $>20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, hovoříme o septickém šoku s refrakterní hypotenzí.



Obr. 1. Vztah mezi SIRS, infekcí a sepsí

2.3. MODS (Syndrom multiorgánové dysfunkce)

Důsledkem nových postupů v intenzivní medicíně bylo zjištění, že hlavní hrozbou pro nemocného v kritickém stavu není základní onemocnění nebo jeho jednoduchá komplikace, ale právě proces progresivních změn na sobě závislých orgánových systémů. Dysfunkci dnes hodnotíme jako stav, při kterém činnost orgánu nebo orgánového systému není schopna zajistit homeostázu bez terapeutické intervence. Dalším rozvojem těžké sepsy může dojít k orgánové dysfunkci až selhání, které může postihnout kterýkoliv nebo všechny orgánové systémy. Typickým příkladem je selhání ledvin nebo jater, stresový vřed, diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC), syndrom akutní respirační tísně (ARDS).

Kritéria pro stanovení abnormalit jednotlivých orgánových funkcí jsou hodnocena podle různých schémat. Patrně nejčastěji se používá Marshall et al. (1995) zavedeného Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) nebo v Evropě Vincentem et al. (1996) zavedené Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Oba systémy

hodnotí nepříliš odlišným způsobem 6 základních orgánových systémů.

For each organ system, please record the CODE for the WORST VALUE corresponding to subject's condition for each evaluation period.

Study Day	Date (dd-mm-yyyy)	Cardio-vascular System	Pulmonary System*	Central Nervous System**	Coagulation System	Renal System	Hepatic System
		<input type="checkbox"/> if without ABC	<input type="checkbox"/> if without ABC	<input type="checkbox"/> if absent or transiently present	<input type="checkbox"/> if present (predefined score table)	<input type="checkbox"/> if given only form of device	
1	19-00-2000	5	2	2	5	2	3
2	21-00-2000	5	2	2	5	1	3
3	23-00-2000	4	2	2	5	1	4
4	26-00-2000	5	3	2	5	2	4
5	Unscheduled						

A. Mean Arterial Pressure (mmHg) OR Vasopressor dose (Catecholamines given for at least 1 hour):
 5 = MAP \geq 70
 4 = MAP < 70
 3 = dopamine \leq 5 μ g/kg/min
 2 = dopamine > 5 μ g/kg/min or norepinephrine \leq 0.1 μ g/kg/min or any dose of phenylephrine
 1 = dopamine > 5 μ g/kg/min or norepinephrine \geq 0.1 μ g/kg/min

B. PaO₂ / FiO₂:
 *If no ABC, see O₂ Saturation Conversion Table to calculate PaO₂ / FiO₂ (mmHg/kg)
 5 = \geq 400 (≥ 53.2)
 4 = 300 - 399 (39.9-53.1)
 3 = 200 - 299 (25.6-39.8)
 2 = 100 - 199 (13.2-25.5) (with respiratory support)
 1 = < 100 (< 13.3) (with respiratory support)

C. Glasgow Coma Score:
 **If sedated, estimate GCS without sedation
 5 = 15
 4 = 13-14
 3 = 10-12
 2 = 9
 1 = \leq 8

D. Platelets (10^3 / mm³):
 5 = \geq 150
 4 = 100 - 149
 3 = 50 - 99
 2 = 30 - 49
 1 = < 30

E. Serum Creatinine, mg/dL (μmol/L):
 5 = < 1.2 (< 110)
 4 = 1.2 - 1.9 (110 - 170)
 3 = 2.0 - 3.4 (171 - 299)
 2 = 3.5 - 4.9 (300 - 440) or urine output < 500mL/24 hrs.
 1 = \geq 5.0 (≥ 441) or urine output < 250 mL/24 hrs.

F. Total Bilirubin, mg/dL (μmol/L):
 5 = < 1.2 (< 20)
 4 = 1.2 - 1.9 (20 - 32)
 3 = 2.0 - 5.9 (33 - 101)
 2 = 6.0 - 11.8 (102 - 204)
 1 = \geq 12 (≥ 205)

INVESTIGATOR RETAINS YELLOW COPY

Obr. 2. Příklad skórování v klinické studii

2.4. MOF (Syndrom multiorgánového selhání)

MOF je extrémní forma MODS. Nemá však všeobecně uznávaná diagnostická kritéria. Pro diagnózu multiorgánového selhání se dá použít např. Moorovy klasifikace, spočívající v hodnocení poruchy funkce 8 základních systémů (plicní, GIT, ledvinový, srdeční, jaterní, metabolický, hematologický a CNS) body 1 pro minimální, 2 pro střední a 3 pro těžké postižení. Jednotlivé bodové hodnoty jsou přesně definovány. MOF je posuzováno jako součet nejhorších skóre pro jednotlivé orgány (s vyloučením chronického postižení) a diagnostikováno, pokud součet přesáhne 8. Systém je podobný SOFA, ale nebyl obecněji přijat. MOF je tedy opět nejčastěji diagnostikován „citem“ s tím, že selhávají alespoň 2 orgány. MOF nepatří do termínů stanovených konsenzuální konferencí, ale je stále všeobecně používán, protože nejlépe vyjadřuje tento nejzávažnější klinický stav často vedoucí ke smrti nemocného.

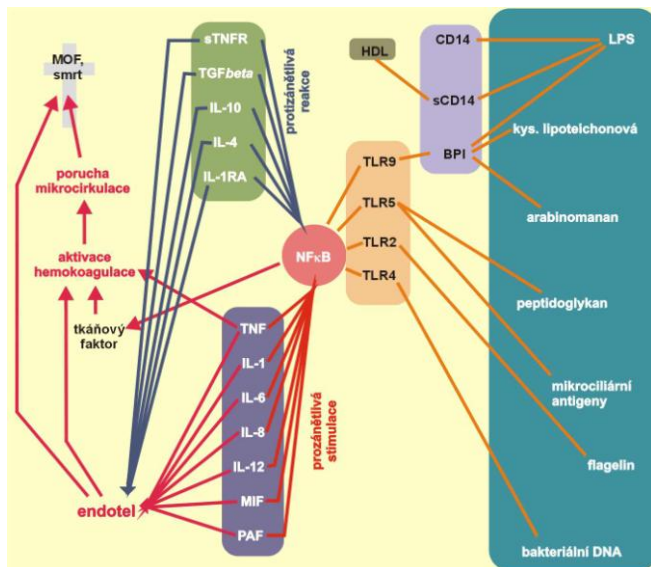
3. Patofyziologie septického šoku

Dnes je prokázáno, že zásadní roli v rozvoji těžké sepse hrají faktory imunitní (zánětlivé) a hemokoagulační odpovědi organismu na infekci.

3.1. Imunitní (zánětlivá) odpověď

Prvním krokem ve vzniku SIRS a sepse je aktivace receptorů, které rozpoznávají průnik patogenních mikroorganismů. Základní roli hraje patrně endotoxin G^- bakterií, dnes většinou označovaný jako lipopolysacharid (LPS). Endotoxin je nalézán v krvi velké většiny pacientů v septickém šoku. Jeho přítomnost není závislá na druhu vyvolávajícího mikroorganismu, ačkoliv endotoxin je specifickou součástí zevní membrány pouze G^- bakterií (Opal a Glück 2003). Mimo to může být zánětlivá odpověď organismu modifikována specifickými součástmi G^+ mikrobů (peptidoglykany a kyselina teichoová), antigeny z buněčné stěny hub a virovými antigeny či exotoxiny jako např. toxinem A a toxic shock syndrome toxinem G^+ bakterií či heat shock proteinem 90 kandid. Klíčovými molekulami jsou sérový protein akutní fáze Lipopolysacharid Binding Protein (LBP) a rozpustný - solubilní sCD14. Po mnohaletém zkoumání, které receptory jsou odpovědné za přenos signálu intracelulárně, byly v roce 1998 identifikovány Toll-like receptory (TLR) (Poltorak et al. 1998). TLR patří do rodiny receptorů rozpoznávajících bakteriální komponenty, které jsou rozhodující pro vyvolání zánětlivé reakce buněk, zejména makrofágů a endotelií. V lidském genomu bylo identifikováno 10 TLR, z nichž je důležitý zřejmě zejména TLR4. Zprostředkují odpověď na různé komponenty včetně lipopolysacharidu (endotoxinu) G^- bakterií, lipopeptidů buněčné stěny G^+ mikrobů, bakteriální DNA či prvků (Read a Wyllie 2001). TLR4 „vidí“ endotoxin, TLR2 peptidoglykan

a TLR9 bakteriální DNA (Beutler a Poltorak 2001). TLR jsou fylogeneticky velmi starý systém signálních cest rozpoznávajících mikroby, protože se vyskytují nejen u savců, ale i u hmyzu a dokonce i u rostlin (Lien a Ingals 2002).



Obr. 3. Schéma interakce mezi mikrobiálními antigeny a monocylem/makrofágem

Toll-like receptory spouštějí intracelulární signální cesty, které vedou k aktivaci nukleárního faktoru kappaB, pod jehož vlivem dochází k transkripci řady genů zahrnutých do zánětové odpovědi. Imunitní odpověď na akutní bakteriální či mykotickou infekci zprostředkovávají zejména neutrofilů a monocytů s makrofágy, ve kterých se tvoří mediátory a regulátory zánětu. Hlavním prozánětlivým mediátorem je tumor necrosis factor α (TNF- α), který je zřetelně zvýšený již za 30-90 minut. TNF- α stimuluje uvolnění cytokinu interleukinu (IL) 1, destičky aktivujícího faktoru (PAF),

metabolitů kyseliny arachidonové, posiluje adhezivní molekuly, dále zvyšuje aktivaci koagulace, produkci bradykininu, zapřičiňuje depresi myokardu a je odpovědný za zvýšení tělesné teploty. Mezi další prozánětlivé cytokiny patří IL-6, IL-2 a IL-8, ale vývoj a rozpoznání těchto mediátorů zdaleka není ukončen.

Pacient většinou tuto fázi přežije a dochází ke kompenzační protireakci v důsledku aktivace protizánětlivě působících látek – solubilních receptorů, antagonistů receptorů a protizánětlivých cytokinů, např. IL-4, IL-10, antagonistů receptoru IL-1, kortizolu a adenosinu (Zanotti et al. 2002). Tato fáze se nazývá kompenzační protizánětlivá reakce - CARS (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome). Obě reakce jsou odpovědné za cyklický průběh sepse. Na dalším průběhu sepse se pak podílí SIRS i CARS a stav je popisován jako MARS (Mixed Antagonistic Response Syndrome). Cílem těchto procesů je udržet zánět pod kontrolou. Přestřelí-li SIRS, vznikne zjednodušeně řečeno septický šok a multiorgánové selhání, dominuje-li naopak CARS, vzniká nedostatečná protiinfekční obrana.

Horečka je základní klinickou odpovědí organismu na infekci. Většinou je u kriticky nemocných léčena antipyretiky, aniž je však k tomu jakýkoli významnější podklad z hlediska medicíny založené na důkazech. Horečka vyvolává tvorbu proteinů teplotního šoku (HSP), což je skupina bílkovin kritická pro přežití buněk během stresu. HSP jsou fylogeneticky velmi starou strukturou, vyskytující se u všech živočišných druhů. V současné době se klasifikují podle své přibližné molekulové hmotnosti pohybující se od 10 do 150 kDa, např. HSP 70, HSP 90 znamená protein s molekulovou hmotností 70 či 90 kDa. Jejich hlavní funkce spočívají v ochraně buněk. Působí prostřednictvím obnovení redox potenciálů, opravují iontové kanály, snižují tvorbu prozánětlivých cytokinů a zabraňují aktivaci cest

apoptózy. Nové práce poukazují na jejich příznivý protizánětlivý účinek. HSP a tepelná šoková odpověď zřejmě inhibují aktivaci nukleárního faktoru kappaB a v důsledku toho snižují hladiny prozánětlivých cytokinů a celou prozánětlivou odpověď. Předpokládá se, že HSP sám nebo v kombinaci s jinými faktory odpovědi na stres může snížit následky poranění a urychlit obnovení funkce postižených orgánů (Christians et al. 2002).

Původní zánětlivá odpověď na mikrobiální invazi je užitečná, mobilizuje obranu proti infekci a umožňuje hojení ran. Pokud však kontrolní mechanismy, které omezují odpověď organismu, jsou nedostačující nebo je jejich kapacita překročena závažností infekce, odpověď organismu může být nadměrná, produkce mediátorů se vymkne kontrole, vzniká sepse, která se může prohloubit do těžké sepse, septického šoku a pacient může zemřít. Pro přežití pacientů je z imunitního hlediska rozhodující rovnováha mezi pro- a protizánětovou reakcí (Takala et al. 2002).

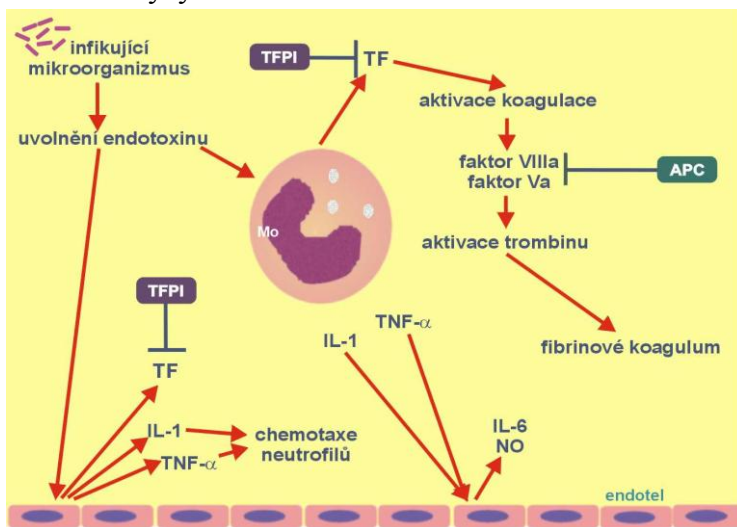
Kardiovaskulární změny

Hemodynamické změny u těžké sepse a septického šoku se skládají z hypovolemie, poruchy distribuce krve a poruchy funkce srdce. V počáteční fázi vede zvýšená propustnost kapilár a zvýšená kapacita žilního řečiště ke snížení žilního návratu do srdce. Současně uvolňované cytokiny mohou také způsobit přímé postižení funkce myokardu. Důsledkem těchto změn je pokles ejekční frakce a tepového objemu, což vede ke kompenzační tachykardii a vzestupu arteriolární rezistence. Terapie tekutinami zvyšuje žilní návrat kompenzací vyvolávajících příčin, tedy kapilárního leaku a zvýšení žilní kapacity. Pokud po objemové resuscitaci oběhu přetrvává hypotenze, je závislá na snížené systémové cévní rezistenci a na poruše kontraktility myokardu. Znamky tkáňové hypoperfuze mohou

přetrvávat, i když dojde k úpravě krevního tlaku a srdečního výdeje, což je nazýváno distribuční šok. Krevní tlak sám o sobě je však nedostatečným kritériem přítomnosti nebo nepřítomnosti nedostatečného prokrvení tkání.

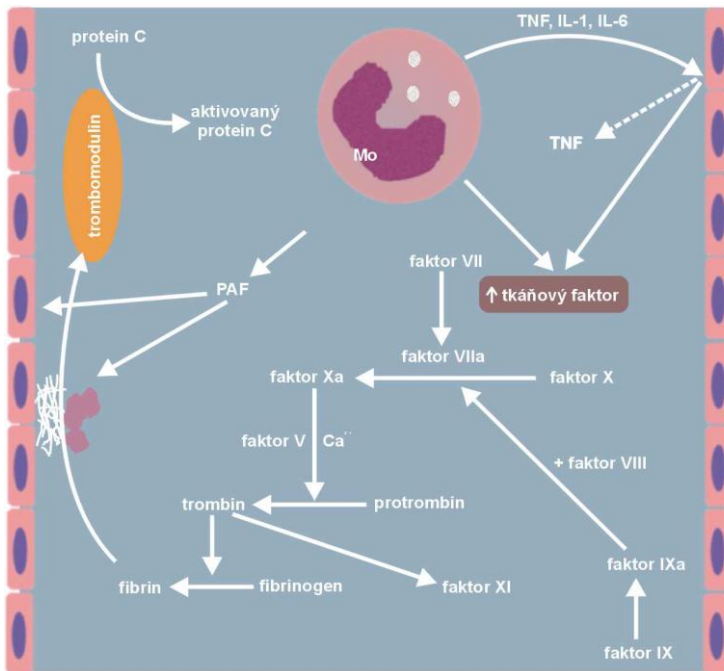
3.2. Koagulační odpověď

Jedním ze základních poznatků měnících náš pohled na patofyziologii a ve svých důsledcích i léčbu septických pacientů je, že akutní zánětová odpověď je provázena aktivací koagulace (Opal a Esmon 2002, Marshall 2001). Místem, které oba systémy spojuje, je endoteliální buňka (Vallet a Wiel, 2001, Aird 2001). Na endoteliální buňky působí prozánětlivé cytokiny, aktivují je a tím dochází k uvolňování tkáňového faktoru. Ten je klíčovým spouštěčem koagulační kaskády zevní cestou aktivací faktoru VII. Dochází také k uvolňování destičky aktivujícího faktoru. Aktivované monocyty dále vytvářejí inhibitor-1 aktivátoru plazminogenu (PAI-1), čímž dochází k inhibici fibrinolýzy.



Obr. 4. Souvislosti při aktivaci koagulační a zánětlivé odpovědi

Regulační mechanismy, které zabraňují tomu, aby se koagulace u zdravých osob generalizovala, jsou tři: inhibitor tkáňového faktoru (TFPI), aktivovaný protein C (APC) a antitrombin (AT). Koagulace je zahajována působením tkáňového faktoru na faktor VIIa. TFPI mohutně váže faktor VIIa a Xa na povrch endoteliálních buněk a monocytů, čímž zabraňuje zejména nadměrné koagulaci. Za fyziologických podmínek následuje po aktivaci koagulace kompenzační reakce - protein C je po aktivaci komplexem trombinu a trombomodulinu a vazbě na kofaktor protein S silná antikoagulační látka. Působí vazbou na faktor VIIIa a Va a účinně brání další tvorbě trombinu. APC má dále řadu příznivých vlastností, jako snížení aktivace a adheze neutrofilů, snížení produkce prozánětlivých cytokinů blokadou aktivace nukleárního faktoru kappaB a dále narušuje interakci endotoxinu s monocytárním receptorem CD 14 (Faust et al. 2001, Joyce a Grinnel 2002). Antitrombin reaguje s heparinem na buněčném povrchu a/nebo s plazmatickým heparinem a tvoří komplex, který inaktivuje různé prokoagulační enzymy, zejména trombin a faktor Xa. Snížené hladiny všech těchto tří látek u sepse korelují se zvýšenou mortalitou. Za normálních podmínek tyto přirozené inhibitory udržují koagulaci lokalizovanou v místě poranění endotelu. U sepse se však předpokládá, že tkáňový faktor je uvolňován soustavně a že dochází k inaktivaci těchto inhibitorů a/nebo jejich účinky jsou natolik převýšeny prokoagulačními procesy, že inhibitory nejsou schopny zabránit generalizované DIC. Mikrotromby se pak šíří do vzdálených orgánů, vyvolávají jejich dysfunkci až selhání a jsou hlavní měrou odpovědné za MODS či MOF. Dosavadní názory podceňovaly úlohu zvýšené koagulace a snížené fibrinolýzy ve srovnání s imunitní reakcí. Dnes se dokonce zdá, že aktivace koagulace má pro další osud pacienta větší význam než imunitní odpověď (Healy 2002).



Obr. 5. Průběh aktivace koagulace

4. Diagnostika

Stanovení správné diagnózy sepse může být velmi těžké, pokud pacient nemá klasické známky, zejména změny v tělesné teplotě, leukocytózu a tachykardii. Moderní léčba např. betablokatory, ivabradynem a dalšími může tachykardii celkem spolehlivě odstranit. Příznaky sepse jsou zcela nespecifické a jen velmi málo senzitivní. Mohou se objevit u úrazů, popálenin, srdečního selhání, pankreatitidy, tyreotoxikózy, nádorových onemocnění, mozkových krvácení či v transplantační chirurgii. Často je tedy velmi obtížné odlišit pacienty v různých stadiích sepse s orgánovou dysfunkcí či selháním od pacientů v prakticky stejném stavu, ale bez přítomnosti infekce. Takřka nemožné je pak posouzení, pokud se u některého z těchto stavů objeví infekce. Klinické známky sepse se mohou vyvinout bez mikrobiologického průkazu infekce a negativní výsledek kultivace sepsi nevylučuje. Naopak pozitivní mikrobiologický nález nemusí být nutně způsoben sepsí, ale může jít o kontaminaci vzorku nebo může jít o prostou kolonizaci. Běžné laboratorní testy nejsou pro sepsi dostatečně senzitivní ani specifické a jejich prediktivní hodnota je malá. Z těchto důvodů byly a jsou hledány testy, které by byly časným markerem infekčního původu generalizované zánětové reakce organismu, čímž by umožnily časnou diagnostiku a účinný terapeutický zázrak.

4.1. Klinické a laboratorní markery infekce

Základní 4 podmínky pro diagnózu SIRS (teplota, tepová frekvence, dechová frekvence a leukocyty) jsou také klinickými projevy infekce či sepse a jsou popsány výše.

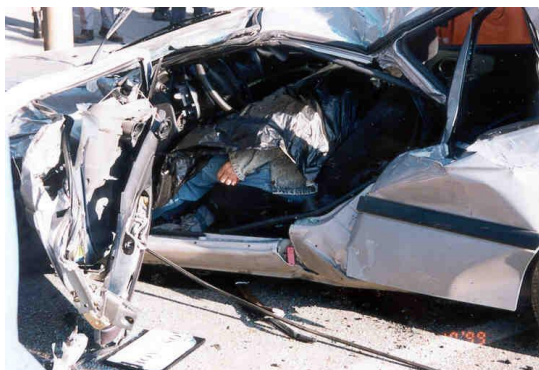
C-reaktivní protein (CRP) je dnes spolu s prokalcitoninem (PCT) asi nejužitečnějším laboratorním markerem u pacientů s podezřením na sepsi. CRP je protein akutní fáze, uvolňovaný z jater jako reakce na zánět nebo na poškození tkání. Jeho úloha v organismu je zatím zcela nejasná. CRP je dnes nejčastěji používanou metodou v diagnostice zánětové reakce organismu. Vyšetření je totiž široce dostupné, stanovitelné prakticky ve všech laboratořích a ve srovnání s prokalcitoninem levné. Dnes již byly vyvinuty přístroje, které vyšetření provádějí v ordinaci praktického lékaře a jsou hrazeny pojišťovny. Odráží do značné míry závažnost klinického stavu, ale je poměrně velmi málo specifický pro infekci. PCT je v současnosti bezesporu markerem číslo 1 z hlediska specifčnosti pro sepsi. PCT je za normálních okolností produkován C buňkami štítné žlázy a jeho plazmatické koncentrace jsou velmi nízké – $<0,1-0,2$ $\mu\text{g/l}$. U pacientů se sepsí je PCT vytvářen mimo štítnou žlázu, ale není známo kde. Zvýšení PCT u sepse bývá 100- až 1000násobné a dosahuje běžně desítek a někdy i stovek $\mu\text{g/l}$. Vysoké hodnoty jsou nalézány zejména u pacientů s cirkulujícími patogeny v krvi, tedy s pozitivní hemokulturou. PCT je nepochybně lepší v identifikaci pacientů se sepsí než klasické známky zánětu jako počet leukocytů, teplota, ale i CRP, IL-6 nebo TNF- α (Cheval et al. 2000, Oberhofer et al. 2000). Jeho mírné zvýšení může být nespecifické, ale hodnoty přes 5 $\mu\text{g/l}$ se vyskytují prakticky výlučně u sepse. Je možné ho použít jako ukazatel sepse i u neutropenických pacientů. Rychle klesá po úspěšném chirurgickém zákroku či po správné změně antibiotik. Nevýhodou je poměrně vysoká cena a náročnost laboratorního vyšetření. Ostatní vyšetření (např. IL-6, IL-8, TNF a další) větší význam v klinice nemají a používají se spíše ve výzkumu.

V průběhu sepse dochází, jak bylo výše uvedeno, k aktivaci koagulace. Sepse je nejčastější příčinou DIC. Přestože změny koagulačních parametrů (pokles hladin inhibitorů koagulace, hladiny antitrombinu, proteinu C, pozitivita D-dimerů) jsou u sepse velmi významné, pro diagnostiku se nepoužívají. Pokles trombocytů je u sepse častý a je tedy jedním z kritérií těžké sepse.

Rozhodující pro průkaz patogenu a následně pro vedení antibiotické léčby je mikrobiologická kultivace. Je třeba provést příslušné odběry z míst podezřelých jako zdroj infekce a/nebo z krve ihned při podezření na sepsi, v každém případě před nasazením antibiotika, v takovém případě takřka vždy „na slepo“.

4.2. Monitorování

Možnost trvalého sledování pacienta zdravotnickým personálem a okamžitá reakce na změnu jeho zdravotního stavu byla základní ideou, která vedla ke vzniku a rozvoji jednotek intenzivní péče (JIP) začátkem 70. let minulého století. Dnes je jejich role v léčbě kritických stavů nezastupitelná a umožnila výrazné snížení úmrtnosti a daří se vrátit do života i pacienty s dříve neodvratně smrtelnými úrazy.



Obr. 6. Někdy už toho moc nenaděláme

Základní monitor

Kontinuální monitorování EKG, tlaku a tepové frekvence je rutinní postup na každé JIP. U pacientů v sepsi se nesnažíme o získání některého klasického svodu; po nalepení elektrod na hrudník pouze dbáme, aby převažující kmit komplexu QRS měl pozitivní výchylku (tedy aby hlavní kmit směřoval nahoru) a aby byly dobře diferencovatelné P a T vlny. Samozřejmostí u monitorů je nastavitelný alarm pro nízké a vysoké hodnoty. Základní úlohou monitorace EKG je, že upozorní na závažné poruchy rytmu vyžadující někdy i neodkladnou léčbu. Rovněž vývoj změn – např. narůstající tachykardie v průběhu několika hodin může znamenat pokračující nebo obnovené krvácení. Hodnoty tepové frekvence z monitoru zapisuje sestra každou hodinu do zdravotní dokumentace pacienta.

Další samozřejmostí na JIP je trvalé sledování krevního tlaku. U méně závažných pacientů vystačíme s neinvazivním měřením, od stadia těžké sepse výše je nutné měření invazivní, nejčastěji katétrem zavedeným do *arteria radialis*. Na zakanylovanou arterii se připojí trojcestný kohout, který umožňuje odběry krve. Jeho volný konec je spojen pokud možno krátkou hadičkou s převodníkem dodávaným k monitoru, měnícím tlakové změny na elektrické, které jsou monitorem vyhodnocovány. Převodník musí být před použitím vynulován na atmosférický tlak a umístěn do výše srdce. Celý systém je třeba kontinuálně proplachovat malou dávkou infuze s heparinem, protože i částečná obturace může získané informace zkreslit.



Obr. 7. Základní monitor - zeleně EKG křivka a číslem tepová frekvence, červeně arteriální tlaková křivka a číslem tlak, žlutě křivka saturace krve kyslíkem a číslem je výše v procentech

Centrální žilní přístup

Nezbytností pro intenzivní péči je zajištění vstupu do velké „centrální“ žíly. Katétr v centrální žíle umožňuje základní hemodynamické monitorování, se kterým ve velké většině případů vystačíme, ale i zavedení dočasné kardiostimulace či katétru do plicnice. Současně slouží k rychlému podání roztoků v počátečních fázích sepse, k podávání veškerých léků, správnému dávkování katecholaminů bezprostředně do centra oběhu. U těžkých stavů rutinně volíme trojcestné katétry, které dovolí podávat léky separovaně a vyčlenit jednu cestu pro parenterální výživu. Katétry s širším průsvitem (12-13 F) slouží k urgentním hemodialyzačním postupům. I v takovém případě používáme katétr trojcestný, obě silnější lumen vyhraďujeme pro dialýzu a středním průsvitem aplikujeme léky. Nezřídka je indikací katetrizace centrální žíly i jen

prostá nutnost zajistit si žilní vstup u pacientů, kde jsou periferní žíly nedostupné.

K zavedení slouží 2 techniky – zavádění průsvitem jehly nebo zavádění Seldingerovou metodou. Teoreticky je sice jednodušší zavést lumen punkční jehly katétru, ale naprosto zásadní nevýhody spočívají v tom, že takto lze zavést jen tenký katétru s jedním lumenem. Naopak punkční jehla má poměrně velký průsvit, takže hrozí vznik pneumotoraxu či poranění tepny nebo žíly. Seldingerova technika (Seldinger 1953) spočívá v tom, že se punkční jehlou zavede vodič, jehla se odstraní a vodič ponechá v cévě; pak se v případě potřeby při zavádění širších katétrů vstupní dráha dilataje dilatátorem dodávaným v setu. Nakonec se zavede katétru s větším počtem lumenů či zvláštní úpravou (dialyzační, s volným vstupem pro stimulaci či katetrizaci plicnice) podle potřeby. Jako místo vstupu je dnes jednoznačně preferována podklíčková nebo jugulární žíla.

Zavedeným katétreem je možné nejen podávat léky, ale důležité je též měření centrálního žilního tlaku (CVT), se kterým v 95 % vystačíme i v léčbě těžkých pacientů. Za normálních podmínek CVT odráží předtížení levé komory. CVT můžeme měřit jednoduchým postupem – trojcestným kohoutem, jímž prochází venózní linka a na němž je trubička asi 30 cm dlouhá, označená měřítkem po 1 cm, naplněná vodou nebo solným roztokem. Kohout musí být umístěn do úrovně srdce a pacient na dobu měření ve standardní poloze vleže. Po spojení pacienta s měřicí trubičkou se za několik sekund hladina vyrovná a rovnou odečteme CVT v cm vodního sloupce. Ukazatelem správného měření je, že se hladina v trubičce mírně pohybuje v souvislosti s dechem. Výhodou tohoto systému je naprostá jednoduchost a obtížná možnost omylu; časté rozpojování katétru však může být spojeno se vznikem infekce. S

rozvojem monitorů a tlakových převodníků se ovšem stalo rutinou i měření elektronické.

Normální CVT se pohybuje kolem 5 mm Hg, což odpovídá 6-7 cm vodního sloupce (specifická hmotnost rtuti je $13,6 \text{ g/cm}^3$, tedy 1 mm Hg = 1,36 cm vodního sloupce), přičemž za fyziologické rozmezí lze považovat hodnotu 1-10 mm Hg. U ventilovaných pacientů je třeba zhodnotit režimy, které CVT mohou ovlivňovat. Zejména PEEP (pozitivní endexpirační tlak) režim je používán takřka u všech pacientů a CVT i plicní tlaky zvyšuje. V chirurgii, traumatologii a u septických stavů nás CVT zhruba orientuje o naplnění řečiště. Ve většině případů lze totiž předpokládat (na rozdíl od pacientů přijatých na interní JIP), že před úrazem či plánovanou operací byl stav pacienta z hlediska oběhu vcelku normální. Nejdůležitější příčinou poklesu CVT je hypovolemie. Zvýšené hodnoty CVT mohou být v důsledku hypervolemie, insuficience pravého srdce či pozdní fáze insuficience levého srdce, plicní embolie (i vzduchová), tamponády srdeční nebo obstrukce horní duté žíly. I když je absolutní hodnota CVT důležitou veličinou zejména pro první vyšetření, v dalším sledování je užitečnější trend změn než jejich absolutní výše.

Zavedení balónkových plicnicových katétrů Swanem et al. (1970) umožnil provádět pravostrannou katetrizaci u lůžka pacienta, čímž došlo v 70. a 80. letech v souvislosti s rozvojem JIP k jejímu velkému rozmachu. Metoda dokáže měřit tlaky v pravém srdci, plicnici, tlak v zaklínění plicnice, odpovídající ve většině situací (mimo mitrální vady) nepřímou plicnímu tlaku levého srdce a odebírat vzorek smíšené žilní krve. Ze získaných údajů umožňuje vypočítat řadu hemodynamických parametrů jako tepový objem, minutový objem srdeční, srdeční index, systémovou i plicní cévní rezistenci, práci spojenou s jedním stahem levé i pravé komory srdeční,

dodávku a spotřebu kyslíku a další. V posledních letech je však užití výsledků získaných katetrizací zpochybňováno, protože je jen minimum publikací, které by prokázaly jejich přínos u kriticky nemocných nebo při operaci (Cooper et al. 1996). Naopak některé studie v poslední době naznačily, že léčebná rozhodnutí, přijatá na základě výsledků získaných při pravostranné katetrizaci, celkový stav pacientů zhoršují (Dalen 2001, Polanczyk et al. 2001). Mezi klasické indikace pravostranné katetrizace patří velké chirurgické výkony u pacientů se závažným srdečním onemocněním nebo s významnou oběhovou instabilitou (sepsa, polytrauma), jinak neověřitelné podezření na embolii plicnice, ARDS, akutní poškození plic (ALI) či akutní selhání plic.



Obr. 8. Centrální monitor - zeleně EKG křivka a tepová frekvence, žlutě křivka saturace tepenné krve kyslíkem a výsledná saturace v procentech, červeně křivka arteriálního tlaku a tlak číselně

Nové neinvazivní metody

Ultrazvukový Doppler

Spektrální analýza posunů v dopplerovské frekvenci ascendentní aorty vytváří hrotnaté trojúhelníkovité vlnovité obrazce s hrotem nahoře, jejichž plocha odpovídá vzdálenosti, o kterou se sloupec krve posune za jeden srdeční stah. Násobek této vzdálenosti a současně zjištěné plochy aortální chlopně je objem jednoho stahu = tepový objem (SV – stroke volume). Tepový objem násobený srdeční frekvencí pak dá minutový objem. Hlavními výhodami metody jsou rychlost, bezpečnost, neinvazivita a dostatečná přesnost. Nevýhodou je, že vyšetření při klasickém provedení není kontinuální a že poměrně hodně závisí na zkušenostech vyšetřujícího.

Transezofageální Doppler

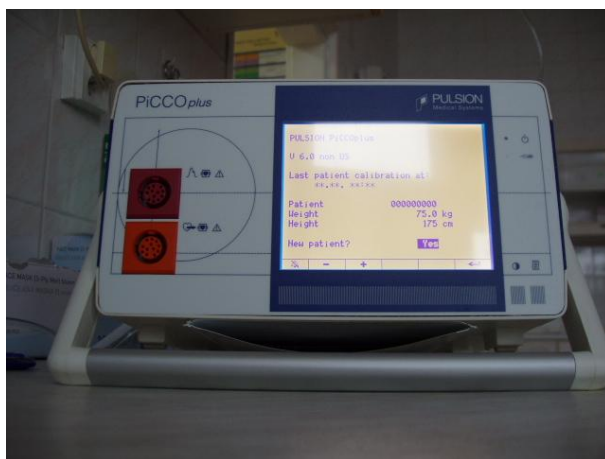
Novou metodou, odstraňující některé nedostatky klasického dopplerovského měření tepového a minutového objemu, je umístění sondy do jícnu. Její zásadní výhodou je, že umožňuje kontinuální sledování zvoleného parametru. Rovněž její přesnost a použitelnost je vzhledem k umístění sondy do zcela těsné blízkosti aorty ve srovnání s klasickou sonografií vyšší. Zásadní nevýhodou metody je, že ji není možno použít při současně zavedené žaludeční sondě, přičemž značná část pacientů nazogastrickou či nazojejunální sondu vyžaduje až již k odsávání žaludku, nebo časné enterální výživě.

PiCCO

PiCCO technologie je založena na kombinaci transpulmonální termodiluce a analýzy kontury tepenného pulsu. Pojem transpulmonální znamená, že bolus studeného roztoku, vstříknutý do centrální žíly, projde plicemi a ve velké tepně (femorální, brachiální nebo axilární) je měřena termodiluční křivka.

Metoda umožňuje stanovovat průběžně (po každém tepu) srdeční výdej, nitrohrudní objem krve (enddiastolický objem všech 4 komor - objemovou hodnotu předtížení), extravaskulární plicní vodu (zvyšuje se při plicním edému) a další parametry (Zollner et al. 2000). Nevýhodou je nutnost umístění tepenného katétru do velké artérie; většina intenzivistů totiž dává přednost a. radialis pro menší riziko infekce a menší nebezpečí závažných komplikací; další nevýhodou je špatná validita výsledků měření nemožnost při nepravidelné srdeční akci, např. při fibrilaci síní. Výhodná je naopak malá invazivita a jednoduchost metody, která poskytuje opravdu průběžné hodnoty srdečního výdeje a to jak u intubovaných, tak i u spontánně dýchajících pacientů. Metoda dává přímou informaci o objemu, na rozdíl od např. katetrizace plicnice, kde objemové veličiny získáváme výpočty zatíženými větší nebo menší chybou. Dalším zdokonalováním této metody bude patrně možné úplně katetrizaci plicnice opustit (Pinsky 2003).

Existuje ještě celá řada dalších metod, ale jejich výčet by přesáhl účel a rozsah této publikace.



Obr. 9. Monitor PiCCO

Monitorování dýchání

Dechovou frekvenci spontánně dýchajícího pacienta zjistíme orientačně fyzikálním vyšetřením. U již přijatých pacientů vidíme její hodnotu jako jeden ze základních údajů monitoru. Normálně se u dospělých pohybuje mezi 10-20 dechy za minutu. Při zrychlení frekvence nad asi 30 dechů je třeba vyhodnotit příčinu (algická reakce, hysterická reakce, Kussmaulovo dýchání kompenzující metabolickou acidózu apod.) a podle příčiny zasáhnout.

Dostatečná saturace arteriální krve kyslíkem je nezbytná pro přežití organismu. Obecně se dá říci, že $\text{PaO}_2 < 4 \text{ kPa}$ (30 mm Hg) ohrožuje funkci orgánů a $< 2,7$ (20 mm Hg) akutně ohrožuje život. Průběžné a nepřetržité monitorování saturace arteriální krve kyslíkem (pulsní oxymetrie) patří k nejzákladnějším postupům u septických pacientů. Jde o vyšetření zcela neinvazivní a lze ho provádět každým v současné době používaným monitorem (pokud má ve vybavení příslušný modul, což je však dnes nezbytností). Jeho princip spočívá v barevných vlastnostech hemoglobinu, který při dobré saturaci kyslíkem méně pohlcuje světlo v červené oblasti (650 nm). Saturace je měřena spektrofotometricky diodou střídavě vysílající červené a infračervené světlo o vlnové délce 940 nm. Na druhé straně svorky proti diodě přikládáné na prst nebo na ucho, méně často na nosní septum, je detektor světla. Poměr intenzit emitovaného světla a světla přijatého detektorem se automaticky přepočítává na číslo odpovídající procentům saturace arteriální krve kyslíkem.

Přesnost pulzní oxymetrie při hodnotách $> 70 \%$ je vysoká; chyba se pohybuje do 2 %. Metoda však umí odlišit jen mezi hemoglobinem bez kyslíku - deoxyhemoglobinem a ostatními hemoglobiny. Za normálních okolností jsou „ostatní“ hemoglobiny tvořeny z více než 98 % oxyhemoglobinem a zbytek současně

detekovaný tvoří karboxylhemoglobin a methemoglobin. Významně zvýšené hodnoty karboxylhemoglobinu se objevují u silných kuřáků nebo u dopravních policistů, řídících silně frekventované křižovatky, kdy mohou dosáhnout podílu až 20 %. V případě otravy CO nebo ve výše zmíněných situacích tedy pulsní oxymetrie dává falešně vysoké hodnoty. Při špatné periferní perfuzi (v měřeném místě) nebo v důsledku periferní vazokonstrikce není metoda spolehlivá; v tom případě je přesnější výsledek při umístění čidla na ušním lalůčku. V případě pochyb je vždy důležité ověřit hodnotu oxymetrie současně provedeným odběrem arteriální krve s vyšetřením acidobazického statusu. Normální hodnoty SaO_2 se pohybují >90-95 %. Při nižších hodnotách (ověřených laboratorní analýzou krevních plynů) zvážíme podávání kyslíku nosními brýlemi či maskou, případně umělou plicní ventilaci. Pro podrobnou analýzu podílu jednotlivých druhů hemoglobinu slouží tzv. CO-oxymetr, což je ovšem už složitější laboratorní přístroj.

Kapnometrie měří většinou spektrofotometricky procentuální podíl CO_2 ve vydechovaném vzduchu. Kapnometrické hodnoty jsou důležité zejména v anesteziologii; analyzátory jsou většinou součástí moderních anesteziologických přístrojů. V běžném monitorování na JIP význam nemají a nejsou standardní součástí monitorovacího protokolu.

Monitorování umělé plicní ventilace (UPV)

Většina pacientů v těžké sepsi a septickém šoku vyžaduje umělou plicní ventilaci. Dnes se na rozdíl od doby nedávno minulé i při UPV přidržujeme nižších dechových objemů, odpovídajících spontánnímu dýchání, tedy 6-7 ml/kg a vdech. Dříve užívané zhruba dvojnásobné objemy se při déletrvající plicní ventilaci již nepoužívají, protože vedly k významně vyšší mortalitě pacientů

(ARDS-Network 2000). Pokud je pacient na UPV, zjistíme dechový objem z příslušného ukazatele ventilátoru. Minutová ventilace se vypočítá jako součin dechového objemu a dechové frekvence. Za normálních okolností je pro dospělé asi 100 ml/min/kg hmotnosti, tedy 7 litrů pro 70 kg osobu. U pacientů na UPV je hodnota přímo měřena elektronickým průtokoměrem ventilátoru, což odstraňuje chyby spojené s nestejným objemem vdechů.

Jednou z nejdůležitějších součástí ventilátoru je monitor apnoe (zástavy dýchání). Monitor vydává zvukový a světelný signál, pokud tlak v dýchacích cestách nebo v okruhu ventilátoru nedosáhne předem zvolené hodnoty. Rychlá reakce na signál u uměle ventilovaného pacienta je bezpodmínečně nutná, protože přerušení dodávky kyslíku již na jednu minutu může u kriticky nemocného způsobit nezvratné poškození. U spontánně dýchajících pacientů není třeba monitorovat apnoe a na případnou zástavu dechu nás upozorní ostatní monitorované veličiny - nejdříve SaO₂.

Poslední z hodnot, která nás při monitorování septických pacientů zajímá a je důležitá z hlediska celkového stavu i z hlediska některých sledovaných veličin, představuje hodnota pozitivního endexpiračního tlaku (PEEP). Celkový PEEP se součtem hodnot tlaku, který působí na úrovni vstupu do dýchacích cest (extrinsic PEEP - PEEP_e) a vnitřního endexpiračního tlaku (dynamic PEEP - dynamický PEEP, PEEP_{dyn}). Dynamický PEEP vzniká, pokud nádech začne v době, kdy ještě neskončil výdech. Projevuje se zejména u nemocných s obstrukcí dýchacích cest v situacích s vysokými požadavky na minutovou ventilaci. PEEP se uplatňuje i u spontánně dýchajících zdravých osob. Za normálních okolností je malý PEEP 2-3 cm H₂O vytvářen uzavřeným hrtanem. Tento tlak se ztrácí při intubaci či tracheostomii, ale i u spontánně dýchajícího při zavedeném T tubusu bez CPAP chlopně. Jeho hlavní význam

spočívá v prevenci kolapsu plicních sklípků jejich návratem k atmosférickému tlaku během výdechu. Za běžných okolností při UPV se pohybuje mezi 5-10 cm H₂O; vhodnou hodnotu je však vždy třeba nastavit titračně.



Obr. 10. Monitor dnešního ventilátoru - ukazuje řadu parametrů, prakticky všechny ventilační parametry je možné změnit

4.3. Vyšetřovací metody

Biochemické vyšetření a monitorování

Analýza krevních plynů je jedním z nejdůležitějších parametrů zejména u pacientů mechanicky ventilovaných, protože hladiny krevních plynů jsou rozhodujícím cílovým parametrem, podle kterého se řídíme při volbě ventilačního režimu. Vyšetření navíc doplňuje údaje o tom, zda metabolický stav organismu je vyrovnaný nebo zda dochází v důsledku sepse k acidóze (metabolická alkalóza je v této situaci poměrně vzácná, ale může se objevit při velkém odsávání kyselého obsahu ze žaludku). Monitorování krevních plynů

se u ventilovaných pacientů provádí obvykle 3x denně a dále asi 30 minut po každé významnější změně ventilačního režimu. Odběry jsou snadné, pokud má nemocný, jak je doporučeno, zakanylovanou arterii; u ostatních je nutná opakovaná punkce prakticky výlučně femorální arterie. U spontánně ventilujících pacientů stačí většinou odběr 1x denně. Dnes jsou již vyvinuty systémy vybavené čidly na konci katétru, zaváděného do *a. radialis*, které dokáží krevní plyny a acidobazickou situaci vyšetřovat průběžně v intervalu 20-30 s. Vyžadují pouze opakovat 2x denně kalibraci. Zásadnější léčebný přínos však nepřinášejí, protože po změně nastavení ventilátoru či medikace je nutné určitý čas vyčkat, aby se měl pacient čas vyrovnat s novým léčebným postupem. Příliš časté a dostatečně neuvážené změny jsou totiž pro pacienty na intenzivních odděleních největším nebezpečím, mnohdy větším než nemoc sama.



Obr. 11. Automatický analyzátor k vyšetření acidobazického statusu

Dalším důležitým parametrem je vyšetření *elektrolytů*. Nejdůležitějšími ionty, které je třeba sledovat v séru alespoň ve 24hodinových intervalech, je Na^+ a K^+ ; u závažných pacientů je obvyklé sledování 3x denně. Normální sérové hladiny jsou pro Na^+ 135-145 mmol/l, pro K^+ 3,5-5,3 mmol/l. Zatímco velké život ohrožující změny sodíku nebývají příliš časté, je nutno u septických pacientů bedlivě sledovat hladinu draslíku. U oligurie či anurie, ať již v důsledku crush syndromu v kombinaci s hypovolémií nebo jako jednoho z orgánových selhání u sepse, se může snadno vyvinout život ohrožující hyperkalemie. Celkem bezpečné jsou hodnoty K^+ 3,0-6,0 mmol/l. Za hranici vitální indikace k dialýze považujeme hodnotu K^+ 6,5 mmol/l, i když jsme viděli přežít (samozřejmě díky okamžité dialýze) i pacienty s hodnotou 10-11 mmol/l. Jelikož nitrobuněčná (a tedy i erytrocytární) hladina K^+ je 30-40x vyšší než sérová a hodnota K^+ v erytrocytech se pohybuje kolem 120 mmol/l (Svoboda a Koupil, 1986), je jeho vyšetření v séru velmi citlivé na hemolýzu. Díky vysokému obsahu K^+ v erytrocytech již 2% hemolýza může zvýšit sérovou hodnotu až o 100 %. Prvním opatřením při zjištěné hyperkalemii je opakování vyšetření. Pokud se toto potvrdí, je třeba při dostupnosti hemodialýzy na pracovišti zvážit její provedení. Iontoměniče (Resonium) dokáží v nouzi a za předpokladu, že pacient nemá ileus či úplnou střevní atonii, snížit hladinu K^+ o 0,5-1,0 mmol/l a poskytnout pracovištím nevybaveným dialýzou čas ke konzultaci dialyzačního střediska. Při acidóze dochází k vyplavování K^+ z buněk a je-li acidóza výrazná (pH <7,0-7,1) a akutní, může být jejím obrazem i vysoká hladina K^+ kolem 6 mmol/l i více. V takovém případě se kalemie upraví spontánně po korekci acidózy. Nízké hodnoty K^+ naopak doprovázejí alkalózu, mohou se objevit v polyurické fázi nebo mohou doprovázet anaboličké reparační pochody na začátku úpravy stavu. Hodnoty 2,5-

3,5 mmol/l mohou vyvolat srdeční arytmie, ale nejsou ještě životu nebezpečné, hodnoty $K^+ < 2,5$ mmol/l již vyžadují rychlou a pečlivou korekci.

Kalcium se vyskytuje v organismu ve dvou hlavních formách – ionizované (50-60 %) a neionizované, vázané na bílkoviny (40-50 %). Za normálních okolností panuje mezi oběma frakcemi rovnováha, která se však může vychýlit řadou vlivů. Nejdůležitější je vliv pH, kdy při acidóze ionizace stoupá a při alkalóze klesá. Biologicky aktivní je pouze ionizovaná forma. Kalcium je nutné pro kontrakci svalů včetně srdce a pro dráždivost nervů. Normální hodnota celkového Ca je 2,2-2,7 mmol/l, ionizovaného 0,95-1,2 mmol/l. Hladinu Ca je třeba udržovat ve zmíněných mezích; jeho hladinu může snížit opakované podávání transfuzí. Nebezpečná je hyperkalcemie $> 3,5$ mmol/l, která může vést k poruchám srdečním. Léčí se zastavením přívodu kalcia, diuretiky, infuzemi fyziologického roztoku s KCl a v urgentních (na rozdíl od hyperkalémie řídkých) případech dialýzou.

Většina hořčíku (90 %) je obsažena ve tkáních; část cirkulující v plazmě je podobně jako Ca z poloviny ionizovaná. Normální sérová koncentrace je 0,7-1,0 mmol/l. Klinický význam má zejména snížená hladina Mg u kardiaků, kdy je třeba ji substituovat.

Normální hladina fosforu se pohybuje mezi 0,7-1,4 mmol/l. U kriticky nemocných může dojít k jejímu poklesu. Ke zvýšení hladiny dochází při selhávání ledvin, k poklesu ve fázi anabolismu. Zvýšení hladiny fosforu vede ke zvýšení 2,3 bisfosfoglycerátu v erytrocytech, čímž dochází k posunu disociační křivky kyslíku doprava a snadnějšímu uvolňování kyslíku ve tkáních. Z těchto důvodů bývá fosfor léčebně dodáván ve formě roztoku KH_2PO_4 , nověji i NaH_2PO_4 . Denní monitorování hladiny fosforu není potřeba.

Funkce ledvin se nejčastěji posuzuje podle kreatininu a urey. Kreatinin je parametr značně specifický pro ledvinné funkce. Normální hodnoty v séru jsou 55-115 $\mu\text{mol/l}$ pro muže a 45-95 $\mu\text{mol/l}$ pro ženy. Výše hladiny v tomto rozmezí závisí na svalové hmotě, jejíž množství hladinu zvyšuje, při malnutrici je na dolní hranici normy. Změny hladiny kreatininu velmi dobře korelují s úrovní renálních funkcí a prakticky ničím jiným (na rozdíl od urey) nejsou ovlivněny.

Hladina urey v séru na rozdíl od kreatininu je mimo funkci ledvin závislá na stavu metabolismu, zejména u kriticky nemocných na rozpadu bílkovin, a na hydrataci pacienta. Normální rozmezí je 2,5-8,2 mmol/l . Při porušené funkci ledvin se její hladina zvyšuje. V kritické situaci je toto zvýšení závislé na aktuální katabolické situaci. Při velkém katabolismu pozorujeme značné zvýšení hodnot (20-30 mmol/l), zatímco hladina kreatininu je jen v horním rozmezí normálních hodnot. Naopak u pacientů v chronickém dialyzačním programu nejsou zvláštností hodnoty kreatininu kolem 1000 $\mu\text{mol/l}$, zatímco urea je jen lehce nad horní hranicí normy – kolem 10 mmol/l . Urea je rovněž na rozdíl od kreatininu klinicky významně osmoticky aktivní – její hladina v mmol/l zvyšuje o stejný počet mOsm/l osmolalitu, zatímco i vysoce zvýšená hladina kreatininu dosahuje maximálně 1000 $\mu\text{mol/l}$, tedy 1 mmol , což je z hlediska osmolality organismu zvýšení bezvýznamné. To je hlavní důvod, proč se při normální hladině K řídíme u intenzivních pacientů při indikaci dialýzy hodnotou urey. Dialyzovat pacienty v těžké sepsi začínáme při sérové hladině urey 35 mmol/l a s dialýzami přestáváme, pokud pacient nepřekračuje příliš v denních výkyvech hodnotu 25 mmol/l . K hodnotě kreatininu při akutní dialýze nepřihlížíme vůbec (vždy se dříve zvýší hladina urey). Oba parametry je nutno monitorovat nejméně jednou denně, při

zvýšených hodnotách 2-3x denně. Mimo to je stanovujeme rutinně po každé dialýze, aby bylo možno sledovat dynamiku nárůstu hodnot a tím posoudit, zda je potřeba dialyzovat denně nebo stačí ob den.



Obr. 12. Plynový chromatograf k soudně znaleckému vyšetření alkoholu v biologických tekutinách

Ukazatelé jaterního poškození (ALT, AST) - známkou jaterního postižení ať již úrazem, zánětem, hypoperfuzí, toxonutričně či jakkoliv jinak, jsou zejména alaninaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST). Normální hodnoty obou enzymů jsou pro ALT 0,1-0,8 $\mu\text{kat/l}$, pro AST 0,1-0,7 $\mu\text{kat/l}$. ALT je pro jaterní postižení specifitější než AST. Zvyšuje se dříve, protože je převážně v cytosolu jaterní buňky. AST není specifická pouze pro posouzení stavu jater; v minulosti sloužila např. i k diagnostice infarktu myokardu. V jaterní buňce je však obsažena v jejím jádře a zvýšení AST naznačuje větší postižení jaterní buňky než zvýšení ALT. Poměr mezi AST a ALT je tzv. DeRitisův kvocient a pokud je >1 , svědčí to pro nekrózu jaterních buněk. Pro postižení jater je

charakteristické a specifické vysoké zvýšení ALT i AST v řádu 10- i 100násobků normy. Při postiženích jiných orgánů k takto vysokému zvýšení nedochází.

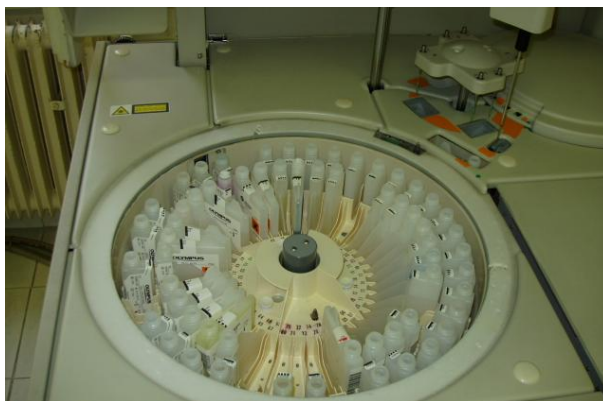
Ukazatelé cholestázy (bilirubin, ALP, GGT) - bilirubin v krvi je nekonjugovaný (nepřímý) a konjugovaný (přímý). Ke konjugaci s glukuronidem dochází v jaterní buňce. Konjugovaná forma je ve vodě rozpustná a dává přímou barevnou reakci; odtud přímý bilirubin. Normální hodnoty pro celkový bilirubin jsou 4-21 $\mu\text{mol/l}$, přímý 0-6 $\mu\text{mol/l}$. Bilirubin se zvyšuje u chirurgicky nemocných zejména při cholestáze intrahepatální či extrahepatální, kdy je zvýšený hlavně přímý bilirubin. Na omylem podvázaný *ductus choledochus* při operaci však jako první reagují vzestupem ALT a AST, které i o několik dní předcházejí vzestupu bilirubinu. Přímý i nepřímý bilirubin se zvyšuje při postižení jater úrazem, nekrózou, rozsáhlým abscesem, tumorem ale i nechirurgickým onemocněním, jejichž hlavním reprezentantem je zánět (virová hepatitida). Prehepatální zvýšení bilirubinu je způsobeno rozpadem krvinek – může se vyskytnout při hemolýze např. po inkompatibilní transfuzi. V menší míře může být i následkem rozpadu erytrocytů při masivních krevních převodech v řádu desítek transfuzí, kterým se někdy v počáteční fázi léčby polytraumatu nevyhneme. Alkalická fosfatáza (ALP) má 3 hlavní izoenzymy – kostní, jaterní a střevní; v těhotenství bývá ještě forma placentární. Normální hodnoty jsou 0,4-2,3 $\mu\text{kat/l}$. Gamaglutamyltransferáza (GGT) je vysoce senzitivní marker zejména toxického obstrukčního jaterního poškození. Zvyšuje se tedy u alkoholiků, medikací, působením toxinů na játra, ale i v rámci cholestatického postižení jater obstrukcí žlučových cest kamenem či tumorem. Normální hodnoty jsou pro muže 0,25-1,77 $\mu\text{kat/l}$, pro ženy 0,17-1,30 $\mu\text{kat/l}$.

Ukazatelé snížené syntetické funkce jater (albumin, koagulační faktory, cholinesteráza) - játra mají velkou funkční rezervu. Musí být akutně zničena více než 1/3 jejich parenchymu, než dojde k poruchám funkce. Normální hladina albuminu je 35-53 g/l. U závažných patologických stavů jeho hladina klesá v důsledku katabolismu bílkovin, poklesu syntézy, únikem z kapilár a jeho koncentrace je ovlivněna naředěním po aplikaci koloidních infuzních roztoků. V játrech je syntetizována řada koagulačních faktorů, zejména II, VII, IX a X. Porucha syntézy vede k jejich snížení, které můžeme zachytit vzestupem mezinárodního normalizovaného poměru (INR) nebo poklesem hodnoty Quickova testu. Plazmatická cholinesteráza je důležitá z pohledu anesteziologického, protože štěpí některá svalová relaxancia. Mimo to však slouží jako poměrně citlivý ukazatel jaterní funkce. Normální hodnoty jsou 76-230 $\mu\text{kat/l}$, postupné zvyšování je u kriticky nemocných známkou úpravy a pokles je naopak známkou nepříznivé prognózy.



Obr. 13. Automatický univerzální analyzátor všech biochemických parametrů

Zvýšená hladina laktátu ($>2,3$ mmol/l) je jedním ze znaků těžké sepsy. Je následkem anaerobního metabolismu v důsledku hypoperfuze tkání. Problém ovšem je, že hypoperfuze je v různých tkáních vyjádřena různě a v krvi je distribuce laktátu nehomogenní. Některé orgány, např. plíce při ARDS, mohou navíc produkovat podstatně více laktátu než jiné. Na zvýšených hladinách se také podílí snížené zpracování laktátu v játrech. Přes všechny tyto problémy je zvýšená hodnota laktátu, zejména pokud její zvýšení přetrvává, negativní prognostickou známkou pro pacienty v septickém šoku (Friedmann et al. 1995). Hladinu laktátu měříme nejvýše 1x denně a sledujeme její vývoj; pokles původně zvýšených hodnot je dobrým prognostickým ukazatelem.



Obr. 14. Jednotlivé vzorky se vloží do karuselu, pomocí počítače se určí, jaké parametry mají být u kterého vzorku vyšetřeny, a pak už se jen čeká na výsledek



Obr. 15. Pohled do přístroje

Hematologické vyšetření a monitorování

Monitorování krevního obrazu (KO) i jeho jednotlivých součástí je u septických stavů i všeobecně v chirurgii samozřejmostí. Sledovat hodnoty je nezbytné nejméně 1x denně, většinou se však vyšetření provádí častěji. Normální hodnoty jsou: hemoglobin 130-170 g/l u mužů, 120-160 g/l u žen; hematokrit 38-49% u mužů, 35-46% u žen, erytrocyty $4,2-5,8 \cdot 10^{12}/l$ u mužů a $3,8-5,2 \cdot 10^{12}/l$ u žen, z toho retikulocytů 0,5-2%.

Hemoglobin a erytrocyty

Zvýšený hemoglobin a počet erytrocytů mají za normálních okolností pacienti s polycytemií, kterých není mnoho, ale větší část tvoří pacienti s chronickou hypoxií, tedy pokročilejší chronickou obstrukční plicní nemocí. Pro tyto pacienty není zvláštností hodnota hemoglobinu kolem 200 g/l a pokles na 120-130 g/l může být známkou již veliké krevní ztráty. Anémie bývá u chirurgických

pacientů kombinací krevní ztráty a hemodiluce. Těžká anémie (i sepsa sama o sobě) vede k hyperdynamické cirkulaci, která může zejména při současně přítomné ischemické chorobě srdeční progredovat do srdečního selhání. V takových případech je nutná velká opatrnost při podávání krve, aby nedošlo k přetížení oběhu; přednost dáváme erytrocytárnímu koncentrátu. Monitorujeme centrální venózní tlak; při jeho zvyšování rychlost podávání erymasy zpomalíme. Tolerována je hladina hemoglobinu nad 75-80 g/l.

Leukocyty

Vzestup *leukocytů* je jedním ze základních diagnostických znaků SIRS či sepsy a doprovází prakticky všechny stavy, se kterými se v chirurgii setkáváme. Zvýšení leukocytů z jiných příčin pozorujeme u chirurgické sepsy či polytraumat zřídka a prakticky vždy jsou tato onemocnění známa z anamnézy. U septických stavů se však může vyskytnout i snížení leukocytů, což je rovněž jedním z kritérií SIRS. Neutropenie se může objevit i po léčbě sulfonamidy nebo v rámci útlumu kostní dřeně. Lymfopenie bývá po léčbě kortikoidy, u některých kolagenóz (*lupus erythematoses*) či u nás naštěstí stále ještě vzácného AIDS. Při těžké neutropenii $<1.10^9/l$ je již potřeba bariérový způsob ošetřování, jinak hrozí nezvládnutelná infekce.

Trombocyty

Počet *trombocytů* je závislý na technice odběru. Správný je odběr z čerstvé venepunkce, alternativou je nechat nakapat krev do zkumavky nebo vacutaineru ze zakanylované centrální žíly. Arteriální krev, jinak užívaná k odběrům při zakanylované arterii, není pro tento účel ideální. K trombocytopenii dochází při snížené tvorbě destiček (útlum dřeně, nedostatek vitamínu B₁₂ nebo kyseliny

listové), zkráceném přežití (infekce, hypersplenismus, léčba heparinem) nebo při zvýšených ztrátách (krvácení, DIC). U sepsy bývá nedostatek destiček kombinací všech poruch. Snížení trombocytů <100 (někdy až <80). $10^9/l$ bývá považováno za hematologickou část orgánové dysfunkce/selhání a samotné zjištění tohoto parametru mění definičně sepsi na těžkou sepsi. Je však třeba poznamenat, že organismus trombocytopenii dobře toleruje; ke spontánnímu krvácení dochází až při hodnotách $<20.10^9/l$.



Obr. 16. Přístroj k vyšetření krevního obrazu

Koagulace

Monitorování *hemokoagulace* má u septických stavů, zejména v chirurgii a traumatologii, kde jsou doprovázeny krvácením nejrůznější geneze, velký význam. Alespoň základní vyšetření je u pacientů v těžké sepsi třeba provádět minimálně 1x denně, protože mimo pomoci při sledování průběhu onemocnění nás informuje o tom, co si můžeme z invazivních postupů dovolit (zavést centrální žilní katétr na druhou stranu nebo přetáhnout po vodiči, provést

tracheostomii nebo ještě vyčkat, kolik heparinu přidávat do dialýzy atd.). Za základní lze považovat stanovení počtu trombocytů, protrombinový (Quick) čas a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT). K doplňkovým vyšetřením patří stanovení fibrinogenu, antitrombinu III (AT III), fibrindegradačních produktů (FDP) a D-dimerů.



Obr. 17. Přístroj k vyšetření koagulace

Tromboplastinový čas (protrombinový čas - PT, Quick) je normálně 11-14 s a informuje o zevním koagulačním systému. Nejvíce zachycuje nedostatek faktoru VII a X. Dříve se vyjadřoval prostý poměr naměřeného času pacienta a času naměřeného v normální plazmě jako Quickův test. Toto vyjadřování bylo nahrazeno o něco složitějším exponenciálním poměrem obou časů a nyní se udává jako INR. Test se běžně užívá ke kontrole antikoagulační léčby dikumariny, kde se udržuje v terapeutickém rozmezí podle trombofilní situace, většinou mezi 2-3. Na antikoagulační léčbu je třeba myslet; v dnešní době je indikovaná u stále se rozšiřujícího

spektra zejména interních diagnóz a nežádka se setkáváme s pacientem, který ji má zavedenu. Při nutnosti urgentně operovat takového pacienta je třeba reagovat podle situace: rychle ale značně nákladně lze obnovit koagulaci podáním koncentráту faktorů za současného zajištění heparinem. Pomalejší a fyziologičtější úpravy v řádu několika hodin lze dosáhnout podáním mražené plazmy. Nejlepší je ovšem vyčkat, až se antikoagulační léčba spontánně eliminuje; během asi 2-4 dní se pacient dostane na pro operaci únosnou hladinu Quicka 0,5-0,6 (INR 1,5). Podání K vitamínu velký význam nemá, protože klinicky se jeho účinek projeví až za 36 hodin. Pokud můžeme tak dlouho čekat, je lépe nepodávat K vitamín, aby nedošlo k přestřelení do hyperkoagulačního stavu.

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT) je normálně 24-36 s a informuje o změnách ve vnitřním systému aktivace tromboplastinu. Podobně jako protrombinový čas se dnes udává jako APTT-R (ratio), tedy poměr mezi časem naměřeným u pacienta a časem naměřeným v normální plazmě; normální hodnoty jsou 0,8-1,2. Používá se jako kontrolní test při léčbě heparinem (nízkomolekulární hepariny však jeho pomocí sledovat nelze).

Fibrinogen je jedna ze základních látek, které jsou nutné pro koagulaci. Jeho normální hodnota je 2-4 g/l. V septických stavech se chová různě, může být normální, snížený, ale i zvýšený. U silně snížených hodnot je při pokračujícím krvácení mnohdy nutná substituce, ale rozvaha není u septických pacientů jednoduchá – jeho přidání může podobně jako podávání jiných prokoagulačních substancí potencovat tvorbu mikrotrombů a tedy zhoršovat orgánová selhání. Přítomnost *fibrinových degradačních produktů (FDP)* je odrazem zvýšené fibrinolytické aktivity. Zvýšená koncentrace FDP se objevuje při DIC či plicní embolii a doprovází léčbu trombolitiky.

Metoda bývá hodnocena semikvantitativně, přičemž za normálních okolností se FDP v krvi nevyskytují.

D-dimery vznikají působením plazmy na fibrinové koagulum a rovněž se zvyšují při plicní embolii a DIC. Vyšetření je velmi podobné FDP, protože D-dimery jsou jedním z degradačních produktů fibrinu. Za normální se považuje hodnota do 0,2 mg/l.

V posledním desetiletí se dostala díky rozvoji techniky i do té doby čistě laboratorní metoda *tromboelastografie* do pozice vyšetření, které je možno dělat u lůžka a často opakovat. Rozborem křivky na monitoru získáme informace, v kterém stadiu se aktuální stav krevní koagulace nachází, je „vidět“ vliv heparinu, funkce trombocytů atd. Zda znalost aktuálního stavu koagulace umožní cílenější léčbu a zlepši naději pacientů na přežití, však nikdy zkoumáno nebylo, ale je známo, že odlišením chirurgického od nechirurgického krvácení zabrání neindikovaným operačním revizím.

Radiologické vyšetřovací metody

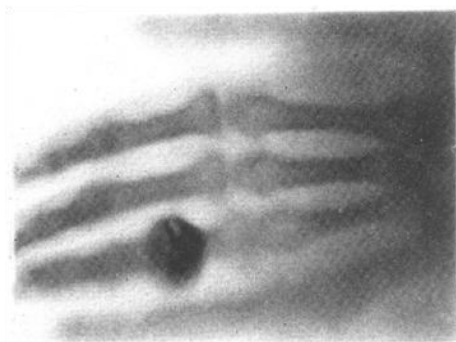
Tyto metody slouží u septických pacientů zejména k nalezení definovaného ložiska infekce, ale některé z nich jsou vhodné i k posouzení funkčního stavu některých orgánů, tedy např. srdce. V řadě případů je možné radiologické metody využít i léčebně, např. pro zástavu krvácení.

Historicky nejstarší jsou metody rentgenové, jejichž vznik se datuje do roku 1895, kdy Wilhelm Conrad Röntgen, profesor fyziky na universitě ve Würzburgu, provedl první snímek, později po něm nazvaný rentgenový.

Klasické RTG metody

Mezi základní rentgenové metody patří nejčastěji používaná *skiografie* (se záznamem, původně na foto snímek, dnes již takřka

vždy digitální), *skiaskopie* (prohlížení orgánů na obrazovce monitoru v reálném čase) a v poslední době nenahraditelná, od klasických metod odvozená, počítačová tomografie. Společným znakem je, že při jejich použití je vyšetřovaný vystaven škodlivému záření. Je však nutno konstatovat, že moderní přístroje již září jen velmi málo. Všechny tyto metody je možné doplnit aplikací kontrastní látky k diagnostice. Dále mohou sloužit k léčným metodám, ať už je to zástava krvácení v traumatologii a chirurgii, tak zejména rozšíření koronárních cév.

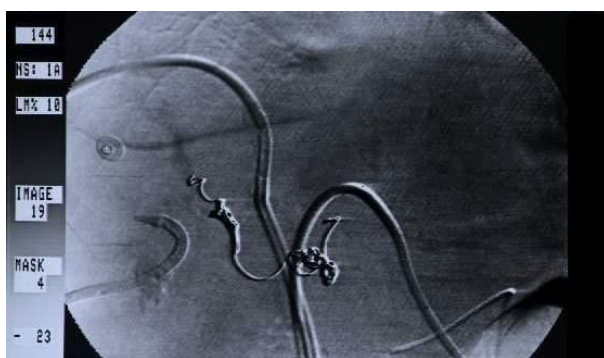


Obr. 18. První historický snímek – ruka manželky W. Röntgena, exponováno tehdy 15 minut (převzato z Wikipedia)

Angiografie je specializované rentgenové vyšetření tepen a žil. Na klasickém rentgenovém obrázku nejsou cévy viditelné. Při podání kontrastní látky do cévy, která je kontrastní na snímku, můžeme celé cévní řečiště zviditelnit. Moderní přístroje mají k dispozici počítačové - digitální zpracování obrazu, tzv. digitální subtrakční angiografie. Její výhodou je výrazné zlepšení získaného výsledného obrazu včetně možnosti jeho dalšího počítačového zpracování (3D rekonstrukce, zobrazení podobné CT, navádění katétru ve 3rozměrném prostoru apod.).



Obr. 19. Moderní RTG přístroj

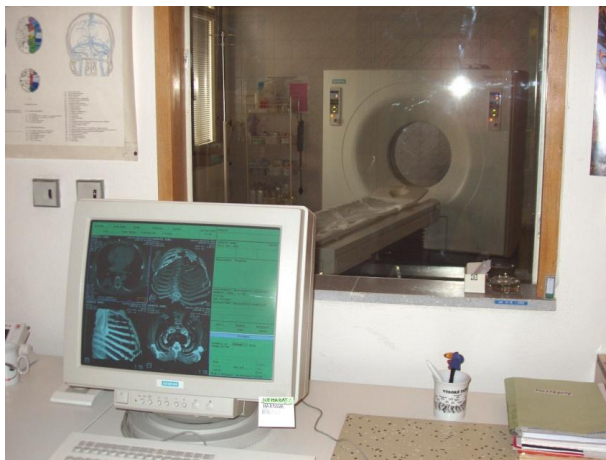


Obr. 20. Aplikace „coils“ do tepny při krvácení (digitální subtrakční angiografie)

Počítačová tomografie (CT)

Asi nejcennější zobrazovací metodou v diagnostice je dnes CT. Většinou následuje po sonografii, která je jednodušší, ale méně přesná. Moderní CT přístroje už mají natolik dokonalé zobrazení, že umožňují provést po podání kontrastu arteriografii, koronarografii a

podobně. Takřka vždy dokáže odhalit ložisko infekce, pokud je dostatečně velké (alespoň 1 cm).



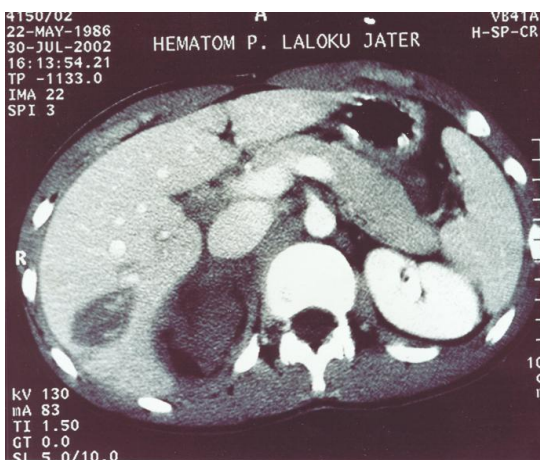
Obr. 21. CT přístroj (za sklem, v popředí monitor)

Pacient je zavezen k přístroji a přeložen na jeho vyšetřovací stůl. Ten pak automaticky podle předem naprogramovaného zadání vjede do přístroje, kde jej po kruhové ose obíhá zařízení složené z rentgenky a detektorů. Během vyšetření jsou, v závislosti na rozsahu, vytvořeny desítky až stovky obrázků, které jsou následně hodnoceny lékaři na speciálních pracovních stanicích.

CT pracuje na principu rentgenového záření, je tedy velký a těžký, takže pacient musí být vždy přivezen a přemístěn na stůl přístroje. Toto je mnohdy obtížné pro pacienty na ventilátoru, s řadou infuzí. Při manipulaci s pacientem z lůžka na vyšetřovací stůl může dojít k dislokaci cévních vstupů, poruše ventilace apod.



Obr. 22. Přehledný CT snímek (většina zobrazení je však v příčném řezu)



Obr. 23. Klasické CT zobrazení - v příčném řezu je zobrazen hematom pravého laloku jater - temný ovál zcela vlevo u žebra. Dobře je vidět např. páteř - bílý stín dole uprostřed

K transportu pacienta s umělou plicní ventilací slouží transportní ventilátor a monitor (obr. 24). U většiny pacientů probíhá transport bez problémů, pokud však pacient je pacient již na oddělení ventilován 100% kyslíkem, může někdy vzniknout problém, protože transportní ventilátor má přece jen nižší výkon než klasický ventilátor.



Obr. 24. Transportní ventilátor vpravo, částečně za transportním monitorem

Sonografie, vyšetření ultrazvukem

Vyšetření ultrazvukem je technicky jednoduché a i v terénu snadno dostupné (něco jiného je jeho správné hodnocení, to je naopak dosti složité a vyžaduje zkušenost lékaře). Ultrazukové zobrazení je bezbolestné neinvazivní vyšetření, při kterém jsou využívány vysokofrekvenční zvukové vlny (nevyužívá tedy ionizující rentgenové záření) k zobrazení tkání lidského těla, a pomocí kterého lékař může určit diagnózu a navrhnout další léčbu. Protože jsou při ultrazukovém vyšetření tkáně zobrazovány v reálném čase, je možné zachytit strukturu a pohyb jednotlivých

orgánů, stejně jako toky krve v cévách. Toky krve, směr a rychlost jejich proudění, jsou vyšetřovány dopplerovským ultrazvukovým vyšetřením. Je možné zjistit případné zúžení či uzávěr cév. Vyšetření je jen o něco málo méně přesné, než CT, ale na rozdíl od něj nemá žádné nežádoucí účinky na pacienta. Pro svou jednoduchost bývá metodou první volby, když hledáme patologický proces u septických pacientů a můžeme ho často opakovat i u lůžka pacienta. Není tedy třeba transportovat poměrně složitě ventilovaného pacienta na vyšetření. Mimo základní zobrazení zejména břišní a hrudní dutiny dokáže s pomocí Dopplerova efektu přesně posoudit stav srdce, neinvazivně změřit srdeční výdej a řadu dalších parametrů důležitých pro posouzení oběhu, stav chlopní atd.

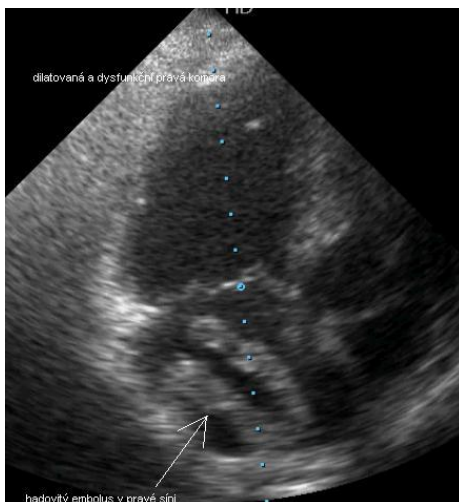
Ultrazvuk je velmi vhodnou metodou pro posouzení zvláště parenchymových orgánů břišní dutiny a také měkkých tkání (krk – štítná žláza, ale i jinde na těle), naopak je nepoužitelný pro posouzení kostní tkáně či plicního parenchymu.

Dopplerovský ultrazvuk umožňuje hodnotit cévy (tepny i žíly), pomocí UZ můžeme posoudit jejich průchodnost a eventuálně stupeň zúžení, které bývá nejčastěji u tepen na podkladě aterosklerózy, u žil na podkladě trombózy.

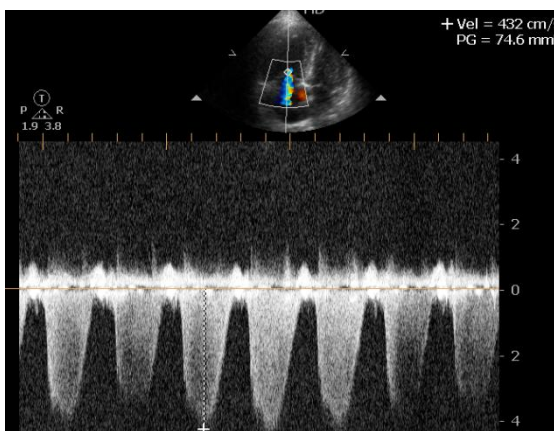
Kombinace klasické sonografie s dopplerovským ultrazvukem má obrovský význam v kardiologii i intenzivní péči, kdy dokáže neinvazivně posoudit nejen stav srdce a krevního oběhu, minutový objem srdeční, ale i stav chlopní.



Obr. 25. Sonograf



*Obr. 26. Sonografický nález
- embolus v pravé síni*



Obr. 27. Barevný doppler srdce

Magnetická rezonance (MR)

Princip vyšetření magnetickou rezonancí spočívá v zobrazení tkání měřením změn magnetických momentů atomových jader (především vodíku) při umístění pacienta do silného magnetického pole o intenzitě 1-3 tesly. Tyto změny jsou následně počítačově zpracovány a je z nich vytvořen obraz. V lidském těle je velké množství atomů vodíku především ve vodě, proto MR zobrazení ukazuje především rozdíly v množství a rozložení vody v různých tkáních. Na základě toho tedy mohou být v jednom orgánu rozlišeny i jednotlivé tkáně – například bílá a šedá hmota mozku. Při vyšetření magnetickou rezonancí tedy není využíváno ionizující rentgenové záření (na rozdíl od CT či klasického rentgenu).

Hodí se zejména pro posouzení procesů v měkkých tkáních (mozku, míše, ale i v kloubech). Výhodou je dobrý kontrast, rozlišení měkkých tkání a to, že vyšetření je bez radiační zátěže. Nevýhodou je dlouhý čas potřebný k získání výsledku, vysoké pořizovací i provozní náklady, složitá volba protokolu a možnost vzniku artefaktů. Vyšetření dále není možné provést za přítomnosti feromagnetických materiálů; pacient nesmí mít v sobě žádný podobný materiál ve formě implantátu, kostních hřebů apod., - dokonce ani v místnosti nesmí být například hodinky. Většina do pacienta zaváděných materiálů již s tímto počítá a nejsou vyráběny z magnetických materiálů, ale zase jsou o to dražší.

MR mozku je nejcitlivější metodou pro posouzení morfologie a případně i patologie mozku. Indikací jsou především zánětlivá onemocnění mozku – (zvláště ta demyelinizační – roztroušená skleróza mozkomíšní), záchvatovitá onemocnění – epilepsie, nádorová onemocnění a další.

MR vyšetření páteře jako jediné ze zobrazovacích metod zobrazí morfologii míchy i měkké komponenty páteře – ploténky,

vazy, míšní nervy - proto se využívá k vyšetření prakticky všech patologií v oblasti páteřního kanálu.

Vzhledem k vynikajícímu zobrazení měkkých tkání může vyšetření magnetickou rezonancí odhalovat i drobné léze v kloubech (poranění menisků, chrupavek, vazů), takže se někdy nazývá i MR artroskopie.



Obr. 28. Vyšetření magnetickou rezonancí

5. Léčba

Léčbě septických stavů se věnuje v odborné veřejnosti obrovská pozornost. Přední světoví odborníci, reprezentanti odborných společností, vedoucí zkoušející ve velkých studiích a odborníci z firem založili tzv. Surviving Sepsis Campaigne. V jejím rámci publikovali opakovaně přehled současných znalostí a soubor doporučení, jak postupovat podle medicíny založené na důkazech při jednotlivých klinických nálezech, naposled v roce 2008. Jakkoliv může být a je tato aktivita kritizovaná pro možné komerční zájmy firem, určitě je pro každého klinika důležité si tento přehled prostudovat a lze konstatovat, že celý svět se do značné míry podklady této kampaně řídí.

Cílem léčby je zajištění homeostázy (okysličení, prokrvení a výživy tkání)

Optimální léčba pacienta se sepsí podle dnešních poznatků kombinuje odstranění infekčních mikroorganismů ošetřením zdroje infekce, účinnou léčbou zaměřenou proti vyvolávajícímu mikroorganismu, agresivní a cílenou resuscitaci šoku včetně podpory oběhu a dalších orgánů ohrožených dysfunkcí nebo již selhávajících. V poslední době je tato léčba stále více doplňována snahou o modifikaci reakcí, ke kterým v organismu důsledkem infekce dochází.

Léčba má 3 teoretické základní kameny:

1. Cílená léčba vyvolávající a potencující příčiny
2. Podpora selhávajících systémů
3. Snaha o optimalizaci reakce na zánětovou aktivitu (snaha studií, zatím bez většího klinického významu)

V praxi je nutné odstranit zdroj sepse, podat antibiotika a provádět podpůrnou protišokovou léčbu.

5.1. Chirurgické odstranění zdroje infekce

Jeden z prvních medicínských poznatků je, že zdroj sepse má být odstraněn. Již takřka 4000 let ověřená zásada nutnosti drénovat zdroj hnisání a písemně podložená v Chamurabiho zákoníku je trvale uznávaným principem; přesto však pro něj nejsou z hlediska medicíny založené na důkazech dostatečné podklady. Ty však nebudou nejspíše ani v budoucnu, protože si lze těžko představit zorganizování studie, při které by u kontrolních pacientů absces v organismu zůstal.

Všeobecným principem je, že ošetření a eliminace zdroje infekce má být provedeno až poté, co je pacient hemodynamicky stabilizován, byť na nižších hodnotách (tlaku, hemoglobinu, ...) než udává norma. Je však třeba, aby resuscitace oběhu proběhla tak rychle, jak je možné. I kardiaci v této situaci dobře tolerují adekvátně velký parenterální přívod tekutin a dokonce i katecholaminy. V některých případech nelze dosáhnout úplné resuscitace oběhu bez odstranění zdroje infekce, která rychle postihuje nekrózou další tkáně, jako je střevní infarkt, klostridiová myonekróza nebo i sterkorální peritonitida. I v těchto případech však rychlá resuscitace oběhu snižuje riziko anestezie. Pro drtivou většinu infekcí, vyžadujících zákrok k tomu, aby mohl být zdroj odstraněn, platí, že výkon je urgentní, ale ne emergentní (Jimenez a Marshall, 2001). Výkon je tedy třeba provést brzy, co možná nejdříve, ale ne za každou cenu. Ve velké většině případů tedy odstraněním zdroje infekce začínáme, protože sepse není příliš rozvinutá, ale pokud pacienta vidíme až ve fázi septického šoku, je nutné prvně začít řešit šok, jak uvidíme v další kapitole.

V chirurgii se nejčastěji setkáváme s nutností řešit abscesy, odstraňovat devitalizované tkáně a odstraňovat fokusy, vzniklé z dutých břišních orgánů. Zvláštní kapitolu pak tvoří infikované

náhrady, implantované za léčebným účelem. Mimo centrální žilní katétrů se jedná o katétrů v močových cestách, ale i umělé srdeční chlopně, kardiostimulátory, cévní protézy, kloubní endoprotézy, syntetický materiál používaný ke stabilizacím zlomenin kostí či páteře. V pozdější fázi se objevují dva nejčastější typy infekcí na ARO/JIP – sepse z centrálního katétru a ventilátorová nebo na JIP získaná pneumonie.



Obr. 29. Cizí těleso je nutné odstranit



Obr. 30. ... ale opatrně

Absces

Absces je směs rozpadlé tkáně, mikroorganismů a leukocytů většinou rozpuštěných v tkáňové tekutině, opouzdřená a membránou dobře oddělená od okolní zdravé tkáně. Tekutý charakter abscesu umožňuje jeho spontánní (nebo léčebnou) drenáž navenek nebo do dutých orgánů; membrána zabraňuje průniku dalších mikrobů do abscesu a oběma mechanismy může dojít samovolně k jeho zhojení. Metodou volby v léčbě abscesu je terapeutická drenáž, která spočívá v tvorbě kontrolované píštěle. Hlavním cílem drenáže je odstranění ložiska infekce u septických stavů; vedlejší výhodou je snížení rizika kontaminace okolních tkání a usnadnění ošetrovatelské péče. Všeobecně je výhodné provádět drenáž perkutánní cestou jehlou nebo cévkou, nejlépe pod sonografickou kontrolou. U povrchních abscesů stačí jednoduché otevření abscesové dutiny. Drenáž cévkou lze použít i jako dočasné opatření k optimalizaci hemodynamicky nestabilního pacienta před operací. Operace je vhodnější pro pacienty, kde není jasně přítomná tekutá kolekce, kde je vedle drenáže potřeba provést odstranění mrtvých tkání, nebo kde po perkutánní drenáži zbývají kolekce tekutin, které jsou přetrvávajícím zdrojem sepse.

Devitalizované tkáně

Pro odstranění mrtvých tkání se v chirurgii stále používá francouzský pojem débridement. Základní princip vzniku neživé tkáně spočívá v tom, že postižená oblast nemá cévní zásobení, což dovoluje snadné pronikání a usídlování mikroorganismů, jejichž vývoj není nijak omezován imunitními reakcemi organismu, protože do mrtvé tkáně neproniknou právě v důsledku chybějícího krevního zásobení ani buněčné a humorální elementy obranné reakce. Rozsah débridementu závisí na hloubce infekce měkké tkáně. Débridement

musí odstranit všechny neživé tkáně a musí zasahovat až do tkání zdravých, aby byl spolehlivě odstraněn zdroj infekce.

Zdroj kontaminace z břišních orgánů

Pokud je zdrojem sepse perforace nebo porucha celistvosti stěny dutého břišního orgánu, kontaminace je kontinuální a pokračuje až do doby, kdy je anatomický problém odstraněn chirurgicky nebo než pacient zemře. Ideální ze všech těchto špatných situací je ta, kdy je možno zdroj infekce celý poměrně snadno odstranit (peritonitida při perforované apendicitidě, perforovaná gangréna žlučníku). Složitější je situace, kde postižený orgán nejde odstranit vůbec nebo je řešení nemožné v důsledku lokální situace při perforaci. Značně odlišná koncepce je v současné době u jediné nemoci – akutní pankreatitidy, kdy se neinfikované nekrózy v časně fázi neodstraňují.

Ostatní zdroje infekce

Z interních onemocnění je zdrojem sepse zdaleka nejčastěji zánět plic - *pneumonie*. S tou může pacient do nemocnice přijít, ale taky často vzniká při použití umělé plicní ventilace jako tzv. *ventilátorová pneumonie*. Dalšími možnostmi jsou meningitidy, pneumokokové sepse atd. Vzácností nejsou septické stavy ani při urologických onemocněních a docela běžná je septická reakce po operacích prostaty.

V intenzivní péči jsou vedle ventilátorových pneumonií velmi časté infekce z žilních vstupů; sepse může vzniknout z kanyly zavedené do periferní žíly, centrální žíly, tepny či jakéhokoli jiného vstupu, při kterém je porušena integrita kůže. Centrální žilní přístup je naprosto nevyhnutelnou součástí moderní intenzivní medicíny a nemůže být ničím nahrazen. Na druhé straně infekce související s

katétrem jsou nejčastější nozokomiální infekcí na ARO a JIP a jsou významnou příčinou nemoci, úmrtnosti i zvýšených ekonomických nákladů. Jsou příčinou až 20 % všech nozokomiálních infekcí na JIP a až 90 % nozokomiálních infekcí krevního proudu (Chugh a Khan, 2001). Ze všech cévních přístupů je z hlediska infekce zdaleka nejvýznamnější centrální žilní katétr, podstatně méně významné jsou periferní žilní přístupy a takřka bezvýznamná je infekce arteriálních přístupů. Výskyt bakteriémie zapříčiněné katétrem se pohybuje mezi 3-14 pacienty na 1000 dní použití katétru a infekce vznikne u 5-10 % zavedených katétrů. Kolonizace katétru může nastat v zásadě 2 cestami: extra- a intraluminózní. Infikování kožním vstupem je typické pro katetry používané krátkodobě – do 2-3 týdnů, zatímco infekce průsvitem je častější u dlouhodobě užívaných katétrů. Zdrojem infekce jsou v obou případech nejčastěji komensálové z vlastní kůže pacienta; nebezpečí je ovšem v tom, že patogenní nemocniční kmeny v mnoha případech mezitím již nahradily normální kožní flóru pacienta (Polderman a Girbes 2002). Na JIP je mnohonásobně častější extraluminózní cesta. Je třeba si však uvědomit, že i periferní žilní katétr může mít závažné komplikace včetně septických. Komplikace periferních katétrů se častěji objevují u žen a obecně u starších pacientů. Z hlediska místa zavedení žilní kanyly je nejhorší předloktí následované rukou, zápěstím a nejlepší je kubitální jamka (Kagel a Rayan 2004).

5.2. Resuscitace oběhu

Náhrada tekutin

Hypovolemie je u pacientů na JIP velice častá. Může být zapříčiněna skutečným deficitem tekutin po ztrátách zevně (průjemy, pocení, zvracení) nebo vnitřně (peritonitida). I pokud nejsou

přítomny přímé ztráty tekutin, objevují se u septických stavů ztráty sekundární, které jsou způsobeny vazodilatací nebo poruchami endoteliální bariéry, které ústí do difuzních úniků tekutin kapilárami. Sepse je charakterizovaná všeobecným poškozením endotelu, vedoucím k jeho zvýšené permeabilitě s následnými ztrátami bílkovin a otokem intersticia. Tím dochází k významným přesunům tekutin z intravaskulárního kompartmentu do intersticiálního (Boldt 2003). Klasickým časným nálezem je snížený centrální venózní tlak, a pokud je zavedený plicnicový katétr, nacházíme i snížený tlak v zaklínění. Vazodilatace vede ke snížení periferní cévní rezistence. Srdeční výdej většinou stoupá, protože je snížené dotížení a většinou je přítomna i tachykardie. Snížené předtížení a přímá deprese myokardu cytokiny však působí protichůdně, takže srdeční výdej může být nejen zvýšený, ale i normální nebo dokonce snížený.

Prvním opatřením po kanylaci centrální žíly, ale před všemi ostatními léčebnými postupy, je podání tekutin - *krystaloidů a koloidů*. Již dlouho je známo, že nejčastější chybou, vedoucí k úmrtí pacientů v léčbě iniciálního stadia polytraumatu, je nedostatečné podání tekutin v první fázi po přijetí (Deane et al. 1988). Podání tekutin musí být rychlé centrální žilou v dávce 20-40 ml/kg, tedy asi 1,5-3 litry k dosažení centrálního žilního tlaku 8-12 mmHg. Přitom je jedno, zda se použijí krystaloidy nebo koloidy. Tento postup je v současné době nazýván "early goal-directed therapy - EGDT" (Rivers et al. 2001). Nejasná je situace ohledně použití plicního katétru - může být užitečný, neutrální nebo dokonce škodlivý.

V situaci urgentního podání tekutin u sepse se dále zvažuje řada látek. Nejnadějnější se zdá být podání *hypertonického NaCl* (7,5%, izotonická je 0,9%). Jejich podaný objem může být jen poměrně malý a mobilizují velké množství vody z intersticiálního prostoru, kde jí není v dané situaci třeba a kam se naopak dostala

v důsledku patologických podmínek při sepsi. Je s podivem, proč je podávání hypertonických krystaloidů věnována tak malá literární pozornost a proč nejsou velké studie, které by jejich použití vyhodnocovaly. Vysvětlení je patrně dosti prozaické - hypertonické krystaloidy jsou velmi levné a nestojí tedy za drahým firemním výzkumem.

Albumin je možné rovněž použít, ale bylo zjištěno, že nemá žádné výhody proti krystaloidům a koloidům a přitom je mnohonásobně dražší. Albumin by se však podávat měl, pokud je jeho hladina v krvi nižší než 20 g/l.

Krevní transfuze mohou být užitečné u anemických pacientů nebo po krevních ztrátách, kdy mimo zvětšení intravaskulárního objemu vedou i ke zvýšení dodávky kyslíku. Tradičně bylo doporučováno upravovat krevní obraz na hodnoty hemoglobinu >100 g/l. První doporučení kampaně stanovila doporučenou hodnotu níže, indikací pro podání transfuze byla podle studie Heberta a spol. z roku 1999 hladina hemoglobinu 70 g/l. Nyní jsme opět více liberální, a pokud má pacient ischemickou chorobu srdeční, nízký srdeční výdej a/nebo hypoxemii, vracíme se opět k cílové hodnotě hemoglobinu 100 g/l, zejména pokud se při přípravě transfuze užívají deleukotizační postupy.



Obr. 31. Transfuzní vak skupiny 0

Správné léčebné ovlivnění *koagulace* je u septických pacientů velmi obtížné a mnohdy můžeme léčebným zásahem udělat více škody než užítku. Vždy je třeba vyhodnocovat celý krevní obraz dohromady, tj. červený krevní obraz spolu s počtem bílých krvinek, jeho diferenciálním počtem a s počtem krevních destiček. U septických stavů existuje současně řada kompetitivních faktorů, z nichž některé ovlivňují červené krvinky, jiné bílé krvinky nebo destičky, popřípadě jejich nejrůznější kombinace. U těžkých septických stavů zejména v traumatologii a chirurgii je běžné podávání *heparinu*. Přestože patrně není v účinnosti rozdíl mezi klasickým a nízkomolekulárním heparinem, je dnes běžné preventivní podkožní podávání nízkomolekulárních forem.

Dnes je snadno k dispozici čerstvě zmražená plazma. Její výhodou je, že obsahuje celé spektrum koagulačních faktorů. Běžně se k náhradě objemu nepoužívá pro svou cenu, určitá rizika spojená s její aplikací a pro relativně obtížnou přípravu (nutnost rozmrazení, dodržování krevních skupin). Mražená čerstvá plazma je výhodná u pacientů s koagulopatií a krvácením, kdy lze jejím prostřednictvím do jisté míry nahradit chybějící koagulační faktory ve vyrovnaném poměru, tedy jak s prokoagulačním, tak i antikoagulačním účinkem.



Obr. 32. Krevní plazma skupiny 0

Vazopresory

Pokud je podáním tekutin dosažen adekvátní centrální žilní tlak 8-12 mm Hg, je upraven krevní obraz na hodnotu alespoň 70 g/l hemoglobinu a stále není dosažena oběhová stabilita reprezentovaná středním arteriálním tlakem 60-75 mm Hg nebo systolickým tlakem >90 mm Hg, je na místě podat *katecholaminy*. Před jejich podáním by mělo být zavedeno invazivní přímé měření arteriálního tlaku, protože hodnoty získané manžetou nejsou u šokových stavů dostatečně přesné. Katecholaminy je třeba začít podávat neodkladně, jakmile je zřejmé, že tekutiny samy o sobě oběhovou stabilitu neobnoví. Mezi vazopresory první volby patří katecholaminy noradrenalin v dávce 2-20 µg/min nebo dopamin 40-300 µg/min. Noradrenalin je dnes považován za lepší a účinnější než dopamin a navíc nemá potenciální nežádoucí účinek dopaminu - tachykardii. Noradrenalin působí především na α -adrenergní receptory a částečně i na β_1 -receptory; zvyšuje střední arteriální tlak zvýšením periferní cévní rezistence vazokonstrikcí, přičemž neovlivňuje srdeční frekvenci, srdeční výdej ani zaklíněný tlak v plicnici (Vincent 2001). Zvýšení středního tlaku vede ke zvýšení glomerulární filtrace a často dojde ke zvýšení produkce moči na dostatečnou úroveň, aniž by bylo třeba použít diuretika. Dřívější obavy, že vazokonstrikce v oblasti splanchniku, jater a ledvin po noradrenalinu povede k nežádoucím účinkům v těchto oblastech, se nepotvrdily. Rovněž se neprokázalo zhoršení ischemické choroby srdeční nebo vznik koronárních příhod v důsledku zvýšení spotřeby kyslíku myokardem po použití noradrenalinu.

Pokud přetrvává hypotenze navzdory léčbě již vysokou dávkou katecholaminů nebo je dosaženo dávky, kdy se již stav považuje za refrakterní na léčbu katecholaminy (noradrenalin >0,6 µg.kg⁻¹.min⁻¹), je na místě uvažovat o podání *vazopresinu* nebo jeho

derivátu s menšími nežádoucími účinky *terlipresinu*, které jsou v řadě případů alespoň dočasně účinné i u takových pacientů.

5.3. Antibiotika

Jak už bylo řečeno, antibiotická léčba zůstává úhelným kamenem léčby. Doporučení Surviving Sepsis kampaně udávají, že intravenózní léčba antibiotiky by měla být zahájena co nejdřív, během první hodiny po rozpoznání těžké sepse nebo septického šoku, ale samozřejmě až po odběrech vzorků na mikrobiologické vyšetření. Toto doporučení však není založeno na důkazech ze studií, protože není možné dnes z etických důvodů randomizovat pacienty s těžkou sepsí do kontrolní skupiny, která by dostala antibiotika až po nějakém odkladu. Je jasné, že zahájení léčby antibiotiky musí být empirické, bez znalosti mikrobiologické citlivosti. První antibiotikum musí mít dostatečně široké spektrum, aby pokrylo všechny pravděpodobné patogeny, protože neadekvátní antibiotická léčba zvyšuje úmrtnost (Ibrahim et al. 2000, Montero et al. 2003). Na druhou stranu antibiotika by neměla mít příliš široké spektrum, abychom se vyhnuli následkům excesivního užívání antibiotik. Současná doporučení založená na prevalenci patogenů, citlivosti a výsledcích klinických pokusů doporučují ve většině případů vankomycin, jen u močového traktu a nitrobřišních infekcí pánve piperacilin (Nguyen et al. 2006). Nicméně i toto doporučení je kontroverzní, protože v našich podmínkách by měl být vancomycin rezervován pro infekce MRSA (meticilin rezistentní *S. aureus*).

Výsledky mikrobiologického vyšetření jsou k dispozici nejpozději po 48-72 hodinách. Po této době je nutno denně znovu zvažovat antibiotický režim s cílem zúžit spektrum antibiotik co nejvíce, aby se předešlo vzniku rezistence, redukovala toxicita i náklady na léčbu - tento přístup se dnes nazývá deescalace

antibiotické léčby. Trvání antibiotické léčby nemá přesáhnout 7-10 dní. Pokud jsou výsledky prvních kultivací negativní, je třeba klinického rozhodnutí, zda pokračovat v léčbě nasazeným antibiotikem, změnit antibiotikum nebo ukončit empirickou léčbu. Jakmile je identifikován patogen, není kombinace antibiotik lepší než užití jeho antibiotika, na něž je identifikovaný mikrob citlivý.



Obr. 33. Transport kritických pacientů se většinou děje vrtulníky; někdy jich přiletí i více najednou

5.4. Umělá plicní ventilace

Mnoho pacientů potřebuje podporu dýchání přístrojem - umělou plicní ventilaci pro sepsí vyvolanou ALI nebo ARDS. Bylo prokázáno, že je bezpečnější a pro pacienty výhodnější užívat nižší dechové objemy (6 ml/kg odhadované hmotnosti) ve srovnání s do té doby tradičními objemy 12 ml/kg, protože tento postup snížil statisticky významně úmrtnost ze 40 na 31 % (ARDS network, 2000). Dnes je tedy jasné, že dechové objemy mají být menší, ale jestli to má být právě 6 ml/kg, tedy dechový objem u 70-80kg člověka asi 400-500 ml, jasné není. Pokud by tento objem vyžadoval větší medikamentózní tlumení pacienta, objemy 7-8 ml/kg mohou být užity. V těchto případech je tolerována permissivní hyperkapnie, tedy zvýšení hladiny oxidu uhličitého nad horní hranici normy a to i

dost podstatně. Současně je třeba taky užít PEEP, ale i ten má být co nejmenší, aby udržel otevřené plicní sklípky k výměně plynů.

Poloha pacienta na břicho může zlepšit poměr $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Gattinoni et al. 2001), zatímco poloha v polosedě snižuje nebezpečí vzniku ventilátorové pneumonie (Drakulovic et al. 1999).

Na každém pracovišti má být užíván protokol k odvykání od ventilátoru (anglický název weaning se používá i u nás v odborných kruzích) a každý pacient na umělé plicní ventilaci má být denně vystaven pokusu o samostatné dýchání a posouzen, zda již nemůže dýchat bez přístroje (Ely et al. 1996, Esteban et al. 1999). Pro zahájení weaningu je nezbytné, aby byl nemocný oběhově stabilizován, afebrilní, $\text{PaO}_2 > 60$ mm Hg při $\text{FiO}_2 < 0,4$ a PEEP do 5 mm Hg. Nemocný musí být schopen spontánní ventilace bez svalového vyčerpání. Odvykání zhoršuje přetrvávající účinek analgosedace, metabolický rozvrat, nedostatečná výživa, polyneuropatie a myopatie kriticky nemocných. Zvláště obtížný je weaning u nemocných s neurologickým deficitem - v traumatologii jsou to transverzální míšní léze s tetraplegií.

K zahájení weaningu jsou používána nejrůznější kritéria, nejčastěji je doporučováno dosažení těchto hodnot:

MV (dechový minutový objem) < 10 l/min

VC (dechový objem) > 10 ml/kg

f (dechová frekvence) < 35 /min

pH $> 7,3$

f/VT (frekvence dechů/dechový objem) < 100 (l^{-1})

$\text{PaO}_2 > 8$ kPa při $\text{FiO}_2 < 0,4$

$\text{PaCO}_2 < 6$ kPa

Poměr f/VT (Tobinův index) je jedním z nejspolehlivějších a nejjednodušších parametrů k zahájení úspěšného odvykání od ventilátoru. Je-li vypočítán při spontánním modu bez významné tlakové podpory, pak jeho hodnota pod $100.l^{-1}$ předpovídá úspěšnou extubaci v 80 % (Larsen a Ziegenfuss 1999).

Jelikož endotracheální intubace, bez níž se klasická umělá plicní ventilace neobejde, je spojena s četnými komplikacemi, zejména s vývojem ventilátorového zánětu plic, je třeba zvažovat i neinvazivní mechanickou ventilaci, kdy do pacienta dýchá přístroj přes masku, nikoliv do trubičky v hrtanu. Tato neinvazivní ventilace snižuje výrazně počet ventilátorových pneumonií (Antoneli et al. 2000, Girou et al. 2000). Tato technika je dnes na mnohých anesteziologicko-resuscitačních odděleních používána, i když není jasné, zda je užitečná i u pacientů se sepsí (Vincent 2004).



Obr. 34. Moderní ventilátor - hadice vedou plyny k pacientovi, všechny důležité parametry jsou vidět na dotykové obrazovce, jejímž prostřednictvím je lze měnit

5.5. Pomocné léčebné metody

Krev a krevní produkty

Již bylo zmíněno, že práh pro zahájení podávání transfuzí byl na základě multicentrické studie, na níž se podílelo 25 kanadských pracovišť (Hebert et al. 1999) stanoven na hladinu hemoglobinu 70 g/l, protože mortalita pacientů, u nichž byl práh pro transfuzi 100 g/l, byla podstatně vyšší. Tento transfuzní práh 70 g/l a tedy hodnota, které má být dosaženo transfúzemi je ovšem v docela značném rozporu se současným doporučením EGDT (Early Goal – Directed Therapy), které považuje za nutné dosáhnout 30% koncentraci hematokritu, což při normální velikosti červených krvinek odpovídá hemoglobinu 105 g/l. Tento vyšší práh byl potvrzen i poslední velkou evropskou studií zahrnující 3000 pacientů, která škodlivé účinky transfuzí při vyšší hodnotě hemoglobinu nepotvrdila (Vincent et al. 2006). Ačkoliv vysvětlení tohoto lepšího výsledku v posledních letech může být způsobeno vlivem technologického pokroku - snížením rizika krevní transfuze a zavedením deleukotizačních programů (odstranění leukocytů z transfuze snižuje riziko nežádoucích účinků, vývoje protilátek atd.), patrně již přišel čas k zopakování původní studie, abychom zjistili aktuální hladinu vhodnou pro doporučení u pacientů s těžkou sepsí. Balení červených krvinek, slangově erymasa, by mělo být čerstvé, protože starší krvinky skladované více než 21 dnů hůře zásobují periferní tkáň kyslíkem (Kiraly et al. 2009).

Současné předpisy nedoporučují používat erytropoetin k léčbě anémie, což se dříve zvažovalo. Rovněž se nedoporučuje podávat čerstvou mraženou plazmu ani jiné léky ovlivňující krevní srážlivost k tomu, aby se normalizovaly příslušné laboratorní testy,

pokud pacient nekrvácí nebo pokud není plánován operační výkon (Delinger et al. 2008).

Koncentráty trombocytů (trombonáplavy) mají být podávány, pokud jejich počet v plazmě poklesne pod $5 \cdot 10^9/l$, už bez ohledu na to, zda pacient krvácí nebo ne. Podání trombonáplavu má být zváženo, pokud je naměřen počet $5-30 \cdot 10^9/l$ a současně je přítomno významné riziko krvácení. Pokud plánujeme u pacienta operaci, většinou se snažíme, aby počet jeho krevních destiček přesáhl $50 \cdot 10^9/l$.

Léčba steroidy

V 80. letech minulého století byly u septického šoku indikovány a podávány vysoké dávky kortikoidů. V 90. letech byla tato strategie opuštěna, protože dvě randomizované studie a dvě metaanalýzy (postup, při kterém se spojí více studií s podobným protokolem na stejné téma dohromady a výsledek se pak statisticky přepočítá s větším počtem pacientů a tedy lepší možností prokázat statistickou významnost nějakého jevu) prokázaly, že vysoké dávky kortikoidů jsou pro pacienty v těžké sepsi z hlediska léčby bezvýznamné nebo dokonce mohou být škodlivé (Cronin et al. 1996, Bone et al. 1987, Minneci et al. 2004, The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group 1987).

Zájem o podávání kortikoidů opět vzbudilo pozorování, že mnoho pacientů se septickým šokem nemá dostatečnou rezervu produkce nadledvin nebo dokonce má relativní insuficienci nadledvin (RAI, relative adrenal insufficiency). Mechanismus vzniku není úplně jasný, ale zdá se, že aktivace zánětlivé kaskády vede k nedostatečnému uvolňování nebo nedostatečné odpovědi na adrenokortikotropní hormon (ACTH) v kombinaci s rezistencí

periferních receptorů steroidů (Rothwell et al. 1991, Soni et al. 1995, Keh a Sprung 2004).



Obr. 35. Krevní deriváty musí být uchovávány za přesně monitorované teploty - obrazovka počítačem nepřetržitě kontrolované a monitorované teploty ledniček a mrazniček v hematologické laboratoři

Podávání nízkých dávek hydrokortisonu (asi 200 mg/den) u pacientů v septickém šoku snížilo spotřebu vazopresorů, u části pacientů vedlo k úpravě šoku a snížilo úmrtnost u pacientů s RAI (Annane et al. 2006). Dvě metaanalýzy z posledních let prokázaly snížení úmrtnosti po malých dávkách kortikoidů Annane et al. 2004, Minneci et al. 2004). K odpovědi na otázku, zda podávat kortikoidy měla odpovědět velká studie CORTICUS. Její výsledek však byl nečekaný, protože neprokázala žádné výhody pro pacienty, jimž byly podávány kortikoidy, ve srovnání s kontrolami (Sprung et al. 2008). V současnosti jsou tedy kortikosteroidy (hydrokortison 200-300 mg/den) doporučovány jen u dospělých pacientů v septickém šoku,

pokud jejich krevní tlak špatně reaguje na substituci tekutin a podávání vazopresorů a léčba kortikoidy se má ukončit, jakmile dojde ke stabilizaci krevního tlaku. Pokud pacient není v septickém šoku, kortikosteroidy užívány být nemají. Pokud vyhodnotíme všechny dostupné literární podklady za poslední půl století, zdá se, že podávání nízkých dávek kortikosteroidů je bezpečné, snižuje spotřebu vazopresorů, ale nesnižuje úmrtnost. Přesto i snížení spotřeby vazopresorů může mít klinický význam (Sligl et al. 2009).

Aktivovaný protein C, TFPI

Prozánětlivé cytokiny vysoce zvyšují aktivitu sepse a indukují uvolňování tkáňového faktoru, který zahajuje patologickou hyperaktivaci koagulační kaskády. Protichůdně, tedy snížením aktivity koagulace, působí tři hlavní inhibitory - inhibitor tkáňového faktoru (TFPI - tissue factor pathway inhibitor), aktivovaný protein C a antitrombin. U sepse vede nadměrná koagulace k tvorbě mikrotrombů, které se krevní cestou volně rozšiřují do vzdálených orgánů a vyvolávají jejich dysfunkci nebo až selhání. Z hlediska léčby se nejnadějněji jevil inhibitor tkáňového faktoru, protože ten stojí na začátku celého procesu. Klinická studie II. fáze s TFPI měla velmi nadějně výsledky (Abraham et al. 2001), nadějně probíhala i první polovina studie III. fáze (které rozhoduje o tom, zda lék bude účinkovat a bude se podávat), nazvaná OPTIMIST ale v druhé polovině selhala (Abraham et al. 2003). U první poloviny pacientů byla mortalita léčených TFPI statisticky vysoce významně nižší, u druhé poloviny zase naopak vyšší; celkově se nelišila od placeba. Proč se tak stalo a co se vlastně stalo je vědcům zcela nejasné.

Ve studii s aktivovaným proteinem C (APC) nazvané PROWESS došlo podobně jako u pacientů s TFPI k statisticky významnému poklesu úmrtí u léčených APC. Studie byla v této fázi

ukončena (Bernard et al. 2001), takže se nemohl projevit podobný efekt jako u TFPI. Ačkoliv APC je dosud jedinou novou léčbou statisticky významně snižující úmrtnost u těžké sepse a septického šoku, lékaři ho příliš nepoužívají. Jedním z důvodů ne úplně přesvědčivá studie PROWESS, dalším je velmi vysoká cena léku (asi 200 000 Kč za 4 dny), ale pochyby jsou i o samotném léku - u pacientů s APACHE 2 skóre pod 25 prognózu nezlepšuje. Současné doporučení k léčebnému použití aktivovaného proteinu C je, že se má podat u pacientů s APACHE 2 ≥ 25 u sepse s multiorgánovým selháním, septickým šokem nebo ARDS, kteří nemají jasnou kontraindikaci k jeho použití.

Těsná kontrola glykemie

Intenzivní podávání inzulínu s cílem udržet hladinu krevního cukru mezi 4,4-6,1 mmol/l prokázala významné snížení úmrtnosti (van den Berghe et al. 2001). Ačkoliv studie nebyla prováděna u pacientů s těžkou sepsí, výsledky byly zevšeobecněny pro všechny kriticky nemocné. Hlavním rizikem této léčby je samozřejmě možnost vzniku hypoglykemie, která je závažnější než hyperglykemie. Přes zevšeobecnění bylo třeba tento předpoklad udržování poměrně nízké hladiny cukru ověřit i u septických pacientů. Za účelem potvrzení, že opravdu těsná kontrola glykemie je užitečná, byla provedena studie NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation). Tato studie vyšetřila velké množství 6104 pacientů a dospěla k naprosto překvapujícímu závěru, že těsná kontrola glykemie zvýšila úmrtnost pacientů na jednotkách intenzivní péče (NICE-SUGAR Study Investigators 2009). Výsledky jasně popřely těsnou kontrolu glykemie u septických pacientů a nyní je doporučováno udržovat hladinu krevního cukru pod 10 mmol/l.

Kontinuální a intermitentní filtrační metody

Hemofiltrace dokáže díky velikosti otvorů v membráně odstranit molekuly do 30 kDa. Kontinuální metody mohou být užitečné pro svou nespecifickou schopnost odstraňovat takové molekuly. Teoreticky může být výhodné odstranění vrcholů aktivity pro- i protizánětlivých mediátorů (Ronco et al. 2004). Z tohoto důvodu se mnozí autoři snažili použít hemofiltraci k odstranění endotoxinu či prozánětlivých mediátorů. Zejména v Evropě se před několika lety široce používala u septických pacientů, ačkoliv nikdy nebyly podány žádné důkazy o její prospěšnosti. Výsledky studií z poslední doby jsou jednoznačně negativní – hemofiltrace nebo hemodiafiltrace mortalitu neovlivnila nebo byla dokonce mortalita u léčené skupiny vyšší (Silvestr 1998, Cole et al. 2002). Rovněž asi není žádný rozdíl mezi kontinuálními a intermitentními hemopurifikačními metodami (Mehta et al. 1996).

V současné době tedy není kontinuální ani intermitentní hemofiltrace či hemodiafiltrace u těžké sepse indikována, není-li současně přítomná porucha funkce ledvin. Pokud je indikace z hlediska selhání ledvin, je lepší provést denně kratší klasickou hemodialýzu než kontinuální. Pokud musíme kontinuální nebo i intermitentní eliminační metodu použít u pacientů s vysokým rizikem krvácení (trombocytopenie $<20-50 \cdot 10^9/l$, výrazně prodloužený APTT), je možné volit z hlediska rizika krvácení bezpečnější regionální antikoagulaci. Při ní je aplikována antikoagulační látka do portu před kapslí a její antidotum do portu za dialyzátor. Jednou z možností je antikoagulace, používající trisodiumcitrát před a ionty Ca^{2+} za membránu. Metoda je o něco dražší, ale má menší riziko krvácení (Cointault et al. 2004). Alternativou je podávání heparinu před filtrem a protaminsulfátu v poměru 1 mg protaminu na 100 jednotek heparinu.



Obr. 36. Pacient napojený na umělou ledvinu (přístroj vlevo, intermitentní dialýza), umělou plicní ventilaci (přístroj vpravo), monitor nad hlavou. V činnosti jsou 4 infuzní pumpy a 3 dávkovače

Léčba bikarbonátem k odstranění acidózy

Dříve hojně užívaný bikarbonát (NaHCO_3^-) již dnes příliš doporučován není. Určitě by se neměl používat ke stabilizaci pacienta či k redukci spotřeby vazopresorů, pokud má pacient $\text{pH} > 7,4$.

Předcházení hluboké žilní trombóze

Hluboká žilní trombóza a její hlavní komplikace - plicní embolie - je dnes hlavní život ohrožující komplikací po operacích. V těžké sepsi by měl pacient dostávat buď klasický heparin 3x denně nebo nízkomolekulární heparin 1x denně, pokud nemá kontraindikace k jeho podávání (nedostatek krevních destiček, poruchu srážení krve, probíhající krvácení).



Obr. 37. Nad hlavou pacienta je monitor, vlevo umělá ledvina v činnosti (hadice vedoucí k pacientovi i od pacienta obsahují krev), vpravo ventilátor monitorující ventilační parametry

Předcházení stresovému vředu žaludku a duodena

U pacientů s těžkou sepsí a septickým šokem hrozí vývoj stresových vředů v gastrointestinálním traktu. Dnes je nepříliš vehementně doporučováno podávat antagonisty H_2 receptorů nebo protonové pumpy k prevenci krvácení. To však již dnes nebývá příliš časté, a navíc tyto léky zvyšují pH žaludku a mohou usnadnit vývoj ventilátorové pneumonie.

Úvahy o ukončení léčby

Přes všechny léčebné pokroky na těžkou sepsi zmirá více než třetina pacientů. Velmi často se tedy setkáváme s nutností řešit situaci, zda dále pokračovat v plné agresivní léčbě, i když už víme, že z ní pacient nebude mít prospěch. Rozhodnutí o snížení úrovně léčby z plné a agresivní medikace na méně intenzivní může být v nejlepším zájmu pacienta. Léčba by tedy měla být zvažována i z tohoto hlediska a je třeba diskutovat s příbuznými, vysvětlit jim situaci a případně i respektovat jejich názor.

Použitá a další odborná literatura k dispozici u autorů.

Ústav fyziologie
VFU Brno

Úrazová nemocnice
Brno



Vydala
Veterinární a farmaceutická
univerzita Brno
2010

ISBN 978-80-7305-130-3

1. vydání, neprodejné