

# Komentář k doporučením pro léčbu sepse a septického šoku 2021 – co musíme udělat v prvních hodinách?

## Comments on Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 – What to Do in the Initial Hours?

P. SKLIENKA<sup>1,2,3</sup>, M. FRELICH<sup>1,2</sup>, E. KUŠÍKOVÁ<sup>4</sup>, F. BURŠA<sup>1,2,3</sup>, Z. CICHÝ<sup>5,6</sup>, R. MADEJA<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>2</sup> Katedra intenzivní medicíny, urgentní medicíny a forenzních oborů Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

<sup>3</sup> Ústav fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

<sup>4</sup> Klinika anesteziologie a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

<sup>5</sup> Ortopedické oddělení Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>6</sup> Katedra chirurgických oborů, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

<sup>7</sup> Klinika chirurgie a úrazové chirurgie Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>8</sup> Ústav medicíny katastrof, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

### ÚVOD

Sepse je podle mezinárodní definice SEPSIS-3 z roku 2016 definovaná jako život ohrožující stav způsobený dysregulovanou odpovědí organismu na infekci, s přítomnými orgánovými dysfunkcemi kvantifikovatelnými jako vzestup SOFA skóre  $\geq 2$  (SOFA, Sequential Organ Failure Assessment). Septický šok je definován na základě přítomnosti sepse a přetrvávající hypotenze vyžadující aplikaci vazopresorů k dosažení hodnot středního arteriálního tlaku (MAP, Mean Arterial Pressure)  $\geq 65$  mm Hg, a s hodnotou sérového laktátu  $\geq 2$  mmol/l i přes adekvátní tekutinovou resuscitaci. Vzestup SOFA skóre  $\geq 2$  u hospitalizovaných pacientů zvyšuje riziko úmrtí o 10 %, nemocniční mortalita pacientů naplňujících kritéria septického šoku přesahuje 40 % (35). Podle současných epidemiologických údajů bylo v roce 2017 celosvětově zaznamenáno přibližně 48 miliónů případů sepse, 11 miliónů lidí na následky sepse zemřelo a úmrtí následkem sepse tak představují 19,7 % všech úmrtí (29). Podle dat z rozsáhlé databáze (361 402 pacientů po ortopedických operacích v průběhu let 2006–2013) American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement (NSQIP) je incidence sepse a septického šoku u pacientů po neúrazových ortopedických operacích 0,5 %, u pacientů po operacích ortopedických traumat 1,6 % (20).

Vysoká incidence a mortalita sepse vedla v roce 2002 ke vzniku iniciativy Surviving Sepsis Campaign (SSC), která si jako hlavní cíl stanovila snížení mortality na sepsi o 25 % v průběhu následujících 5 let (36). Jako hlavní prostředek k dosažení tohoto cíle bylo použito vyhodnocení vědeckých důkazů o účinnosti široké škály postupů používaných v léčbě sepse a postulování závěrů do pravidelně aktualizovaných doporučení pro léčbu sepse a septického šoku. V roce 2016 byla prezentována i nová definice sepse a septického šoku Sepsis-3, s cílem maximálně zjednodušit identifikaci pacientů se závaž-

ným průběhem infekčního onemocnění a rozšířit povědomí o sepsi jako smrtícím onemocnění mezi veřejností odbornou i laickou. V doporučeních byly zdůrazněny intervence, které je nutné provést urgentně – do jedné, resp. šesti hodin po identifikaci pacienta se sepsi nebo septickým šokem. Soubory těchto intervencí a postupů jsou prezentovány ve formě balíčků („bundles“), s poslední aktualizací v roce 2018 (23). V říjnu 2021 byla prezentována aktuální edice Doporučení pro léčbu sepse a septického šoku u dospělých pacientů (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021). Dle autorů dokumentu je současná podoba doporučení vedena snahou o co nejširší použitelnost s cílem reflexe nejlepší klinické praxe.

Překlad vybraných doporučení se stručným komentářem je v tomto textu předkládán nikoliv v plném rozsahu a pořadí v jakém jsou uvedeny v originálním dokumentu, ale v ucelených tematických blocích **dle naléhavosti jejich provedení**. Tento postup reflektuje stále platné balíčky pro iniciační léčbu sepse a septického šoku a umožňuje rychlou orientaci v prioritách diagnostických a léčebných intervencí. Předkládaný text uvádí především ta doporučení a postupy, které by měl znát každý lékař nejen na jednotce intenzivní péče, ale i na lůžkách standardní lůžkové péče a v přednemocniční a ambulantní péči, neboť právě časná identifikace sepse/septického šoku a neprodlené zahájení postupů SSC jsou základním předpokladem efektivní léčby.

### DOPORUČENÍ

**[1] Pro zdravotní systémy a zdravotnická zařízení doporučujeme zavedení programů zlepšování kvality pro léčbu sepse včetně vyhledávání (screeningu) sepse u akutně nemocných, vysoce rizikových pacientů; a pro implementaci standardizovaných operačních postupů (SOP) pro léčbu sepse.**

**Komentář**

Úvodní doporučení se překvapivě netýká přímo diagnostických nebo léčebných intervencí, ale organizace práce, kontroly kvality péče (dodržování doporučení a balíčků pro léčbu sepsí) a edukace. Tento přístup je základním systémovým předpokladem v oblasti prevence, diagnostiky a léčby sepsí a septického šoku v nepřetržitém režimu „24/7“. Zdravotnické programy založené na edukaci, screeningu, monitorování dodržování balíčků a doporučení pro léčbu sepsí jsou spolu se zavedením následných kroků směřujících k nápravě zjištěných nedostatků spojeny nejen s vyšší adhezí k dodržování postupů SSC, ale především se zásadním snížením mortality pacientů (17).

**[2] Nedoporučuje se používání qSOFA jako jediného parametru pro identifikaci sepsí nebo septického šoku.****Komentář**

Základním předpokladem k zahájení účinných intervencí je časný záchyt pacienta se sepsí. Jelikož starší definice sepsí i hodnocení SOFA skóre vyžadují panel laboratorních a klinických vyšetření, byl pro potřeby rychlé identifikace sepsí v přednemocniční péči a na lůžkových odděleních validován zjednodušený triážní systém nazvaný quick SOFA (qSOFA), založený na hodnocení tří jednoduchých klinických parametrů:

1. alterace stavu vědomí – Glasgow Coma Scale (GCS) <15
2. hodnota systolického krevního tlaku (sTK)  $\leq 100$  mm Hg
3. dechová frekvence (DF)  $\geq 22$ /min (1)

Přítomnost minimálně dvou z uvedených parametrů znamená pozitivitu qSOFA. Metaanalýza klinických studií (celkem 146 551 pacientů) popisuje prognostickou hodnotu qSOFA u pacientů s infekcí hospitalizovaných na standardních odděleních ve vztahu k nepříznivému vývoji (nutnost hospitalizace na lůžku intenzivní péče nebo úmrtí) se senzitivitou na úrovni 0,51 a specifitou 0,83 (37). Jelikož má qSOFA ke stanovení diagnózy sepsí limitovanou specifitu (identické klinické příznaky může vykazovat mnoho dalších nosologických jednotek, například akutní kardiální dekompenzace, akutní respirační selhávání při dekompenzaci chronické obstrukční plicní nemoci apod.) a především senzitivitu (tedy nejsou zachyceni všichni pacienti s rozvíjející se sepsí), je pro definitivní stanovení diagnózy sepsí nezbytné doplnit další klinická a laboratorní vyšetření k průkazu infekce (lokální nález, tělesná teplota, krevní obraz, C-reaktivní protein, prokalcitonin apod.) a orgánových dysfunkcí (výdej moče, sérové hodnoty urey, kreatininu, bilirubinu atd.). U pacientů s chirurgickou sepsí, definovanou jako přítomnost známek systémové zánětlivé odpovědi (SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome) u pacienta s infekcí vyžadující chirurgické ošetření zdroje, měla kombinace qSOFA a parametrů SIRS (tělesná teplota nad 38 °C nebo pod 36 °C, tepová frekvence nad 90/min, dechová frekvence nad 20/min, počet leukocytů nad 12 tis./ $\mu$ l nebo pod 4 tis./ $\mu$ l nebo víc než 10 % nezralých

forem) v predikci mortality významně vyšší korelaci než qSOFA skóre samotné (15). qSOFA nelze tedy chápat jako jediné a výhradní kritérium pro definici sepsí a neznámá ani eliminaci jiných laboratorních a klinických známek infekce nebo odpovědi organismu na infekci z naší praxe. Pozitivní qSOFA představuje především okamžitý varovný příznak, neboť je velice jednoduchý ukazatel situace, kdy se infekce (respektive systémová odpověď organismu na infekci) stala život ohrožujícím onemocněním s rozvojem orgánových dysfunkcí. Pozitivní qSOFA má proto být u každého pacienta impulsem pro neprodlené zahájení pátrání po přítomnosti infekce i pro okamžité zahájení dalších diagnostických (především komplexní laboratorní vyšetření a zhodnocení dalších orgánových funkcí) a terapeutických postupů dle doporučení SSC.

**[4] Sepsí a septický šok jsou závažné urgentní stavy, a doporučuje se neprodlené zahájení léčby a oběhové resuscitace.****Komentář**

Mortalita septických pacientů koreluje se závažností sepsí definovanou jejími jednotlivými stadii podle starších definic i s počtem rozvinutých orgánových dysfunkcí. Opoždění v zahájení terapeutických intervencí, především antibiotické terapie, signifikantně zvyšuje riziko závažných komplikací i rizika úmrtí konkrétního pacienta (33).

**[3] U dospělých pacientů s podezřením na probíhající sepsí se doporučuje monitorovat hladinu laktátu v krvi.****[7] U pacientů se sepsí nebo septickým šokem a zvýšenou hladinou krevního laktátu se navrhuje preferovat vedení resuscitace s cílem úpravy laktatémie před postupy bez monitorování laktátu.**

*Poznámka SSC: Hodnoty laktátu mají být v průběhu oběhové resuscitace interpretovány v klinickém kontextu a s přihlédnutím k dalším možným příčinám zvýšeného laktátu.*

**[8] U pacientů v septickém šoku se k vedení oběhové resuscitace navrhuje sledovat periferní kapilární návrat jako doplňkový parametr k dalším metodám monitorování tkáňové perfuze.****Komentář**

Vyšetření hodnoty sérového laktátu je základním postupem v diagnostice závažných oběhových komplikací vyplývajících z patofyziologie septického šoku. Laktatémie (hodnota sérového laktátu  $\geq 2$  mmol/l) je korelátem probíhající tkáňové hypoxie a anaerobního metabolismu, které jsou hlavními faktory rozvoje orgánových dysfunkcí. Elevace laktátu u pacienta s předpokládanou nebo potvrzenou infekcí vyžaduje neprodlené terapeutické intervence, při naplnění kritérií septického šoku pak musí být zahájena intenzivní oběhová resuscitace. Zvýšená hodnota laktátu musí být varovným příznakem i u pacientů bez přítomnosti hypotenze (používají se ne

zcela přesné termíny „okultní šok“, „kompenzovaný šok“ apod.), neboť mortalita septických pacientů s hodnotou laktátu  $\geq 4$  mmol/l a normální hodnotou krevního tlaku je stejná jako mortalita pacientů s hypotenzí ne-reagující na tekutinovou léčbu (26). Hodnoty laktátu mají být dle doporučení SSC hodnoceny v klinickém kontextu: jednoduchými klinickými koreláty nedostatečné tkáňové perfuze jsou periferní kapilární návrat (normální hodnota  $< 3$  sekundy, u seniorů až 5 sekund) a přítomnost kožní mramoráže (skin mottling) – zbarvení a teplota kůže především na dolních končetinách (skin mottling score: 0 – bez mramoráže; 1 – mramoráž velikosti mince centrálně nad patelou; 2 – lokalizace nad celým kolenním kloubem; 3 – propagace na stehno anebo bérce; 4 – propagace k tříslu nebo hleznu) (obr. 1). Tato jednoduchá vyšetření periferní cirkulace mají vysokou prediktivní hodnotu ve vztahu k závažnosti stavu, a můžou být použita i jako vodítka pro zhodnocení efektivity iniciálních léčebných opatření, především tekutinové terapie (10, 21, 34). Klinický nálezní obleněné periferní rekapilarity anebo rozvíjející se mramoráž musí být následován zahájením dalších diagnostických a léčebných postupů, v první řadě je to stanovení koncentrace laktátu v krvi. Jelikož je stanovení laktatémie z arteriální krve u pacienta se zhoršujícím se stavem na standardním oddělení obtížně proveditelné, může být nahrazeno vyšetřením laktátu z periferní žilní krve se zohledněním známých limitací: hodnota žilního laktátu bývá vyšší než hodnota arteriální a tento rozdíl se zvyšuje se stoupající laktatémií (nicméně fyziologická hodnota žilního laktátu je vždy spojena s normální arteriální hod-



Obr. 1. Mramoráž až lividní zbarvení v oblasti kolenního kloubu s patrnou incipientní mramoráží laterální strany stehna (skin mottling score = 3).

Fig. 1. Mottled to livid colour skin in knee joint region with incipient mottling of the lateral side of the thigh (skin mottling score = 3).

notou); správné provedení odběru a klinický stav pacienta (možné falešné hodnoty při těžkých poruchách periferního prokrvení) (39). Vyšetření laktátu z kapilárního odběru nemá dostatečnou korelaci se systémovou laktatémií, a proto je pro její stanovení nevhodné (8, 14).

**[5] U septických pacientů s hypoperfuzí anebo septickým šokem se navrhuje k iniciální tekutinové resuscitaci nitrožilní podání krystaloidních roztoků v dávce alespoň 30 ml/kg v průběhu prvních 3 hodin.**

**[9] U pacientů v septickém šoku s aplikací vazopresorů se doporučuje preferovat iniciální cílové hodnoty středního arteriálního tlaku 65 mm Hg před vyššími cílovými hodnotami.**

### Komentář

Zajištění kapacitních žilních vstupů má být provedeno co nejdříve po zjištění seps, neboť časné léčebné intervence zahrnují nitrožilní aplikaci tekutinové a farmakologické podpory. Seps a septický šok jsou charakterizovány oběhovou nestabilitou, která je kombinací hypovolemie, kardiální dysfunkce (septická kardiomyopatie) a vazodilatace, kdy především pokles periferní cévní rezistence způsobuje hypotenzi. Časná adekvátní tekutinová resuscitace a úprava krevního tlaku jsou považovány za život zachraňující intervence, neboť jsou základními předpoklady pro korekci mikrocirkulačních parametrů a eliminaci tkáňové hypoxie (tedy patofyziologického podkladu následných orgánových dysfunkcí). Doporučená dávka 30 ml/kg tekutin v průběhu úvodních 3 hodin u pacientů s přítomnou tkáňovou hypoperfuzí je odvozena z klinických studií, kde dosažení této hodnoty bylo spojeno s lepším výsledkem léčby. Samotná tekutinová terapie ale nemusí být – vzhledem k vazodilataci a kardiální komponentě septického šoku – ke korekci oběhového selhání dostatečná. Současná doporučení oproti minulosti akcentují nejen časné podání tekutin, ale v případě přítomného septického šoku i časné zahájení vazopresorické podpory – léčba septického šoku tak od identifikace stavu vyžaduje vedení léčby lékařem se specializovanou způsobilostí v oborech intenzivní medicíny!

**[32] Je doporučeno používání krystaloidů jako léku první volby pro tekutinovou resuscitaci.**

**[33] Je doporučeno používat balancované krystaloidy místo fyziologického roztoku.**

**[34] U pacientů, kterým bylo aplikováno velké množství krystaloidů, je preferováno použití albuminu před použitím pouze krystaloidů.**

**[35] Je doporučeno nepoužívat roztoky škrobů k tekutinové resuscitaci.**

**[36] Panel se vyslovuje proti používání roztoků želatiny k tekutinové resuscitaci.**

### Komentář

Tekutinová (infuzní) terapie je jednou z nejčastějších léčebných intervencí v podmínkách nemocniční péče.



V současné době je infuzní léčba chápána jako farmakologická intervence, kdy benefity i možné nežádoucí účinky závisí na typu a dávce podané látky. V současné době jsou při zahajování tekutinové terapie septických pacientů lékem první volby roztoky balancovaných krystaloidů. Důvodem je absence klinického benefitu syntetických koloidů (želatina, škroby, dextran) nad krystaloidy při naopak významně vyšším riziku aplikace syntetických koloidů (alergické reakce, akutní zhoršení funkce ledvin apod.) i rizika vyplývajícího z rozvoje hypernatremie a hyperchloremie při podávání fyziologického roztoku. Tekutinová léčba balancovanými krystaloidy je u septických pacientů v porovnání s infuzní léčbou vedenou fyziologickým roztokem anebo syntetickými koloidy spojená s nižší mortalitou (5, 27, 41).

V případě nedostatečné oběhové odezvy na podané krystaloidy je dle aktuálních doporučení SSC indikováno podání albuminu, neboť dle metaanalýzy klinických studií je u pacientů v septickém šoku pozorována nižší mortalita při přidání albuminu ke krystaloidům (42).

**[11] U pacientů s předpokládanou sepsí nebo septickým šokem, ale zatím bez průkazu infekce, se doporučuje kontinuální přehodnocování stavu a pátrání po jiných možných diagnózách, a přerušeni antibiotické léčby v případě, že je jiná příčina stavu prokázána nebo vysoce pravděpodobná.**

**[12] U pacientů s možným septickým šokem anebo vysokou pravděpodobností sepse se doporučuje neprodlené podání antibiotické terapie, ideálně do 1 hodiny od rekoznice stavu.**

**[13] U pacientů s možnou sepsí, ale bez známek šoku, se doporučuje rychlé vyhodnocení pravděpodobnosti infekční versus neinfekční etiologie stavu.**

**[14] U pacientů s možnou sepsí, ale bez známek šoku, je navrženo rychlé zhodnocení stavu v nejkratší možné době, a v případě přetrvávajícího podezření na infekci zahájit aplikaci antimikrobiální léčby do 3 hodin od doby, kdy byla sepsa identifikována.**

**[15] U pacientů s nízkou pravděpodobností infekce a bez známek šoku se navrhuje nezahajovat antibiotickou léčbu a kontinuálně pečlivě monitorovat stav pacienta.**

### Komentář

Antibiotická terapie je kauzální terapií sepse a septického šoku a časná aplikace adekvátní antibiotické terapie (ATB) je proto jednou z neefektivnějších intervencí ke snížení úmrtnosti pacientů se sepsí. Na rozsáhlých souborech pacientů bylo opoždění v zahájení antibiotické léčby spojeno se vzestupem mortality i s dalšími parametry nepříznivého klinického výsledku (2, 33). Před zahájením ATB terapie mají být odebrány vzorky k mikrobiologickému vyšetření (včetně hemokultur), pokud takový postup nezpůsobí zásadní opoždění podání ATB léčby (o 45 minut a více), neboť u pacientů se septickým šokem je antibiotická léčba chápána jako urgentní život zachraňující intervence a musí být zahájena do 1 hodiny od rekoznice stavu. Zatímco u pacientů se sepsí a septickým šokem je podání antibiotik vnímáno jako život zachraňující inter-

vence, u pacientů bez známek šoku a/nebo s nízkou pravděpodobností infekční etiologie stavu je panelem SSC naopak doporučována určitá zdrženlivost, opětovné důkladné zhodnocení klinického stavu a zahájení antibiotické terapie do 3 hodin od rekoznice stavu jen při přetrvávajícím podezření na infekční etiologii. Analýzy rozsáhlých souborů pacientů léčených antibiotiky pro suspekt ní infekci/sepsi ukázaly, že u značné části pacientů (13–38 % v závislosti na sledované populaci a definovaných kritériích) může být příčina symptomů sepse neinfekční etiologie (16, 19, 22). V situaci, kdy již byla antibiotická léčba časně zahájena, ale následně se prokáže neinfekční etiologie (např. pacient po operaci s náhlým zhoršením stavu, u kterého se prokáže akutní infarkt myokardu a infekce je vyloučena apod.), je doporučeno ukončení antibiotické léčby. Podávání antibiotik v takovém případě není opodstatněné, naopak pacienta vystavuje možným vedlejším účinkům antibiotické léčby a zvyšuje riziko selekce multirezistentních kmenů. Systematické review sledující výskyt nežádoucích účinků antibiotické léčby uvádí statisticky významný denní vzestup celkových komplikací o 4 % a závažných komplikací o 9 %, přičemž statistické významnosti tyto hodnoty dosahovaly i v subanalýzách pro nejčastěji podáváná antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, makrolidy a sulfonamidy) (7).

**[16] U pacientů s předpokládanou sepsí anebo septickým šokem se pro rozhodování o zahájení antibiotické terapie SSC vyslovuje proti používání prokalcitoninu spolu s klinickým zhodnocením oproti samotnému klinickému zhodnocení.**

### Komentář

V diferenciální diagnostice infekce se používá několik biomarkerů s různou specifitou a senzitivitou ve vztahu k přítomnosti infekce. V současné době je nejčastěji používaným biomarkerem bakteriální infekce prokalcitonin (PCT), který vykazuje 79% specifitu a 77% senzitivitu ve vztahu k detekci bakteriální infekce (40). Paušální používání PCT při rozhodování o zahájení antimikrobiální terapie však vzhledem k absenci jednoznačných důkazů o benefitu na relevantní parametry výsledků léčby není panelem SSC doporučeno. K rozhodování o zahájení urgentní antibiotické léčby není doporučováno ani použití dalších biomarkerů infekce nebo zánětu (včetně C-reaktivního proteinu). Pro indikaci k zahájení antibiotické léčby je tak rozhodující klinický stav pacienta! Dynamiku PCT je dle SSC (doporučení [16]) naopak možné použít při rozvaze o ukončení antimikrobiální léčby.

**[17] U pacientů se sepsí nebo v septickém šoku a s vysokým rizikem infekce meticilin-rezistentním kmenem *Staphylococcus aureus* (MRSA) doporučujeme preferovat podání antibiotik pokrývajících MRSA před použitím antibiotické terapie bez efektivity proti MRSA.**

**[18] U pacientů se sepsí nebo v septickém šoku a s nízkým rizikem MRSA se SSC vyslovuje proti podání empirické ATB terapie pokrývající MRSA v porovnání s použitím ATB terapie bez pokrývání MRSA.**

**Komentář**

Infekce vyvolané MRSA patří mezi nejčastější pooperační infekční komplikace a jsou spojené se zvýšenými ekonomickými náklady i se zhoršenými výsledky léčby (doba hospitalizace, opakované hospitalizace, mortalita). Dle údajů Evropského střediska pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control) je v současné době v České republice prevalence MRSA 12,5 % ze všech zachycených kmenů *S. aureus* (1). U pacientů podstupujících ortopedickou operativu (včetně spinální ortopedické chirurgie) byla pozorována incidence infekcí kmeny *Staphylococcus aureus* na úrovni 0,78 % (jednodenní chirurgie) respektive 1,13 % (pacienti s hospitalizací minimálně 1 noc), přičemž *S. aureus* byl nejčastějším kultivačním nálezem jak u infekcí operačních ran (SSI, Surgical Site Infection), tak i u pozitivních hemokultur (BSI, Blood Stream Infection), a MRSA představoval 44–46 % všech záchytů *S. aureus* (9).

Souvislost s nepříznivým výsledkem léčby byla prokázána nejen nepokrytím MRSA při infekci vyvolané tímto kmenem, ale i naopak při podávání MRSA specifické terapie u pacientů bez MRSA. Z tohoto důvodu je při rozhodování o zahájení cílené léčby proti MRSA nutné pečlivě zhodnotit aktuální klinický stav pacienta a přítomnost rizikových faktorů pro rozvoj MRSA infekce: předchozí infekce nebo kolonizace MRSA, intravenózní ATB léčba v nedávné době, anamnéza rekurentních kožních infekcí anebo přítomnost chronických ran, zavedené invazivní vstupy, hospitalizace v nedávné době a mikrobiologická situace na daném pracovišti.

**[19] U pacientů se sepsí nebo v septickém šoku a vysokým rizikem infekce multirezistentními kmeny (MDR) se navrhuje použití empirické léčby s použitím dvou ATB s aktivitou proti gramnegativním (G-) patogenům oproti použití jen jednoho antibiotika s aktivitou proti G- patogenům.**

**[20] U pacientů se sepsí nebo v septickém šoku a s nízkým rizikem infekce MDR patogeny se SSC vyslovuje proti použití empirické léčby s použitím dvou ATB s aktivitou proti G- patogenům v porovnání s použitím jen jednoho ATB s aktivitou proti gramnegativním patogenům.**

**[25] U pacientů se sepsí nebo v septickém šoku se navrhuje upřednostnění podávání betalaktamových antibiotik v udržovací léčbě formou prolongované infuze (po podání úvodní bolusové dávky) oproti zvyklému bolusovému podávání.**

**Komentář**

Multirezistentní bakteriální kmeny představují celosvětově významný medicínský problém a přítomnost multirezistentních kmenů zvyšuje pravděpodobnost neadekvátní resp. neúčinné empirické antimikrobiální léčby. Při přítomnosti známých rizikových faktorů pro přítomnost infekce multirezistentními kmeny (dlouhodobá nebo opakovaná hospitalizace, předchozí antibiotická expozice, imunosuprese, mikrobiologická situace oddělení apod.) je proto doporučeno zahájit empirickou antibiotickou

léčbu kombinací farmak se širokospektrou aktivitou proti gramnegativním kmenům. Účinnost antibiotické léčby je kromě časného zahájení a volby antibiotika podmíněná i správným dávkovacím schématem – podáním dostatečné dávky (u septických pacientů téměř výhradně intravenózně) tak, aby byly dosaženy účinné koncentrace farmaka v místě infekce. U pacientů se sepsí nebo septickým šokem dochází k významným změnám v distribučním objemu léčiv, mění se i clearance farmak – ta může být zvýšená při hyperkinetické cirkulaci a zvýšeném odstraňování ledvinami (ARC, Augmented Renal Clearance) nebo naopak snižena při orgánových dysfunkcích (renální nebo jaterní selhávání). Uvedené faktory mohou způsobit nedostatečné, a tedy neúčinné hladiny antibiotika v místě infekce i přes podání lékopisné dávky. U nejčastěji používaných betalaktamových antibiotik je účinek závislý na době, po kterou je plazmatická hladina nad úrovní minimální inhibiční/baktericidní koncentrace, proto je nutné podání dostatečně vysoké bolusové iniciační nasycovací dávky, a následné dávky aplikovat formou kontinuální nitrožilní infuze, případně formou prodloužené infuze, kdy doba aplikace má být delší než polovina intervalu mezi dvěma dávkami (25). K optimalizaci používání antibiotik a minimalizaci vyplývajících rizik (alergické reakce, infekce *Clostridium difficile*, selekce multirezistentních kmenů apod.) jsou zaměřeny mezioborové programy (zapojení mikrobiologa, farmakologa) racionální antibiotické terapie (AMS, Antimicrobial Stewardship). V oblasti ortopedické chirurgie recentní data ukazují, že zavedení programu AMS může přispět k razantnímu snížení používání antibiotik bez rizika zvýšení výskytu infekčních komplikací (12).

**[27] U pacientů se sepsí a v septickém šoku je doporučeno neprodleně identifikovat nebo naopak vyloučit anatomicky specifický zdroj infekce vyžadující urgentní ošetření a provést intervenci vedoucí k ošetření zdroje v nejkratší možné době.**

**Komentář**

Časná chirurgická kontrola zdroje infekce naplňuje kritéria kauzální terapie a je spojena s příznivějším výsledkem léčby. U většiny pacientů s chirurgicky řešitelným zdrojem sepse nelze – ani při oběhové resuscitaci a podání antibiotik – očekávat úpravu stavu, pokud není zdroj infekce chirurgicky odstraněn. Chirurgické odstranění zdroje infekce je proto vhodné provést co nejdříve (v intervalu do 6–12 hodin od rozvoje sepse) současně s dalšími probíhajícími intervencemi dle doporučení SSC (tekutinová a vazopresorická terapie, antibiotická léčba apod.), neboť existuje významná korelace mezi prodloužením v chirurgické kontrole zdroje infekce (včetně pacientů ortopedické chirurgie a/nebo pacientů s infekcemi měkkých tkání ve sledovaných souborech) a rizikem úmrtí (28, 30). Preferovány jsou minimálně invazivní intervence, pokud umožňují efektivně odstranit zdroj infekce.

**[28] Je doporučeno neprodleně odstranění intravaskulárních vstupů, které jsou možným zdrojem sepse**

**anebo septického šoku poté, co byly zajištěny jiné cévní přístupy.**

#### Komentář

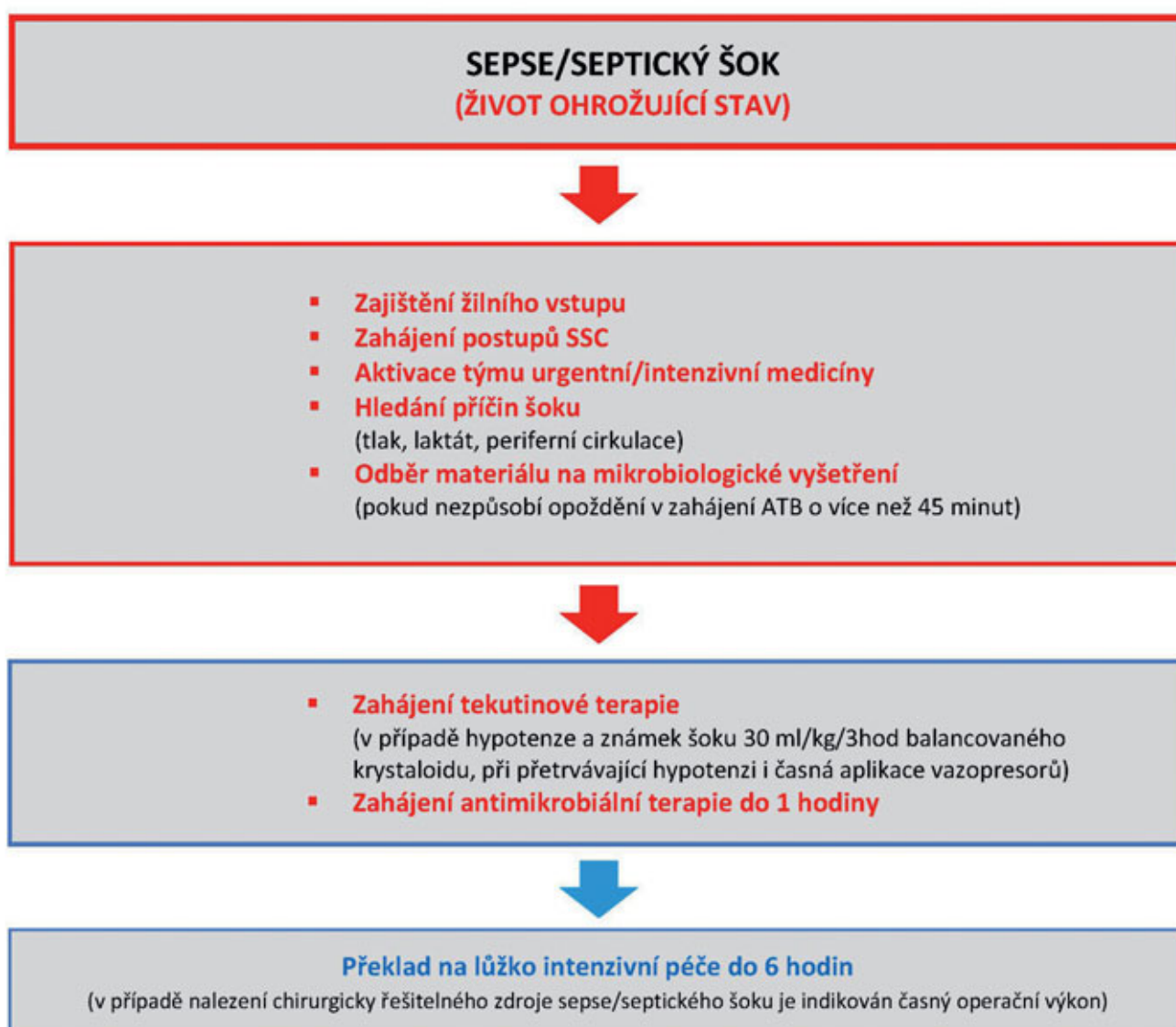
Odstranění invazivních vstupů je v případě předpokládané katérové infekce kauzálním postupem. Možnost katérové sepse (CRBSI, Catheter-related Bloodstream Infection) je nutné brát do úvahy u každého pacienta se zavedeným intravaskulárním vstupem a rozvojem teploty, třesavky a dalších známek infekce, a to i v případě, že nález v místě zavedení je bez lokálních známek zánětu nebo infekce (6). Zvýšenou pozornost vyžadují pacienti se zavedenými centrálními žilními katetry (CLABSI, Central Line-associated Bloodstream Infection), nicméně i periferní žilní vstup může být zdrojem CRBSI. Rozvoj CRBSI je spojený se vzestupem mortality i zvýšenými ekonomickými náklady a mortalita bývá vyšší v případě infekce multirezistentními kmeny a kmeny *Staphylococcus aureus* (zejména MRSA) (31, 32). Mor-

talita CRBSI je dále signifikantně vyšší nejen v případě neadekvátní antibiotické léčby, ale i při nedostatečném ošetření dalších zdrojů infekce (38).

**[10] Pacienti se sepsí a septickým šokem vyžadující intenzivní péči mají být na lůžko intenzivní péče přijati do 6 hodin.**

#### Komentář

Mnohé z intervencí doporučených SSC je možné provést pouze na lůžku intenzivní péče (IP). Opoždění příjmu na lůžko IP je spojeno se sníženým dodržováním balíčků a doporučení pro léčbu sepse a vede ke zvýšené mortalitě i zhoršení výsledků léčby v dalších relevantních ukazatelích. Klíčem k okamžitému zahájení postupů SSC i k aktivaci týmů urgentní a intenzivní medicíny je však časná identifikace pacientů s rozvíjející se sepsí, proto je role lékaře a sesterského personálu na odděleních standardní péče nezastupitelná. V běžné klinické praxi



Obr. 2. Schéma balíčku pro první hodinu sepse – adaptováno podle (11) a (23).  
Fig. 2. The sepsis hour-1 bundle – adapted from (11) and (23).



se taktéž mnohdy setkáváme s časovou prodlevou při akutní nedostupnosti lůžka intenzivní péče. Proto je nezbytné, aby byl personál standardních oddělení obeznámen se základními atributy diagnostiky sepsse, i s doporučenými postupy SSC, které je nezbytné zahájit bezprostředně po identifikaci pacienta s pozitivitou qSOFA a prokázanou nebo suspektní infekcí (obr. 2). U pacientů, kteří mají známky septického šoku, musí být od rekoznice stavu léčba vedena lékařem se specializovanou způsobilostí v oborech intenzivní medicíny!

Doporučení SSC 2021 pro léčbu sepsse a septického šoku se v dalších bodech věnují postupům, které jsou doménou intenzivní a resuscitační péče (vedení a složení tekutinové terapie, ukončování antibiotické léčby, invazivní hemodynamický monitoring, farmakoterapie oběhového selhání, ventilační podpora včetně umělé plicní ventilace, transfuzní terapie, prevence stresového vředu, kontrola glykemie, mimotělní podpora orgánových funkcí apod.) i postupů následné péče, neboť značná část septických pacientů vyžaduje po zvládnutí akutní fáze dlouhodobou (někdy i trvalou) léčebnou podporu. Předkládaný text se těmto aspektům terapie sepsse a septického šoku nevěnuje, neboť cílem autorů bylo stručně a srozumitelně podat čtenáři pouze ty z postupů, se kterými se může při své každodenní práci setkat nejen lékař pracující na lůžku intenzivní péče, ale především lékař vykonávající práci na oddělení standardní péče.

## Literatura

1. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report for 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2020>
2. Asner SA, Desgranges F, Schrijver IT, Calandra T. Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock. *J Infect.* 2021;82:125–134.
3. Azzini AM, Dorizzi RM, Sette P, Vecchi M, Coledan I, Righi E, Tacconelli E. A 2020 review on the role of procalcitonin in different clinical settings: an update conducted with the tools of the Evidence Based Laboratory Medicine. *Ann Transl Med.* 2020;8:610.
4. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, Collado J, García-Labattut A, Carriedo D, Valledor M, De Frutos M, López MJ, Caballero A, Guerra J, Alvarez B, Mayo A, Villar J; Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care.* 2008;12:R158. doi: 10.1186/cc7157.
5. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Byrne DW, Stollings JL, Siew ED, Bernard GR, Self WH, Rice TW, Semler MW. Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:1487–1495. doi: 10.1164/rccm.201903-0557OC.
6. Cantón-Bulnes ML, Garnacho-Montero J. Practical approach to the management of catheter-related bloodstream infection. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(Suppl 2)(Suppl 2):38–41.
7. Curran J, Lo J, Leung V, Brown K, Schwartz KL, Daneman N, Garber G, Wu JHC, Langford BJ. Estimating daily antibiotic harms: an umbrella review with individual study meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* Epub 2021 Nov 12. 2022;28:479–490. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.022.
8. Datta D, Grahamslaw J, Gray AJ, Graham C, Walker CA. Lactate - arterial and venous agreement in sepsis: a prospective observational study. *Eur J Emerg Med.* 2018;25:85–91. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000437.
9. Dreyfus JG, Yu H, Begier E, Gayle J, Olsen MA. Incidence and burden of *Staphylococcus aureus* infection after orthopedic surgeries. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Epub 2021 May 26. 2022;43:64–71. doi: 10.1017/ice.2021.65.
10. Dumas G, Laviellegrand JR, Joffre J, Bigé N, de-Moura EB, Baudel JL, Chevret S, Guidet B, Maury E, Amorim F, Ait-Oufella H. Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care.* 2019;23:211.
11. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Joost Wiersinga W, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Bellay-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Yataco AC, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Möller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papanthanasoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Executive summary: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for the management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49:1974–1982.
12. Feihl S, Querbach C, Hapfelmeier A, Busch DH, von Eisenhart-Rothe R, Gebhardt F, Pohl F, Mühlhofer HML. Effect of an Intensified Antibiotic Stewardship Program at an Orthopedic Surgery Department. *Surg Infect (Larchmt).* Epub 2021 Nov 11. 2022;23:105–112. doi: 10.1089/sur.2021.040.
13. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, Allegranzi B, Reinhart K. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46:1552–1562.
14. Graham CA, Leung LY, Lo RS, Lee KH, Yeung CY, Chan SY, Cattermole GN, Hung KK. Agreement between capillary and venous lactate in emergency department patients: prospective observational study. *BMJ Open.* 2019;9:e026109. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026109.
15. Green SL, Smith MTD, Cairns C, Clarke DL, Bruce J, Bekker W, Kong V, Laing GL. The Combined SIRS+qSOFA (qSIRS) score is more accurate than qSOFA alone in predicting mortality in patients with surgical sepsis in an LMIC emergency department. *World J Surg.* 2020;44:21–29. doi: 10.1007/s00268-019-05181-x.
16. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis.* 2010;50:814–820. doi: 10.1086/650580.
17. Kahn JM, Davis BS, Yabes JG, Chang CH, Chong DH, Hershey TB, Martsolf GR, Angus DC. Association between state-mandated protocolized sepsis care and in-hospital mortality among adults with sepsis. *JAMA.* 2019;322:240–250.
18. Kaukonen K, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA.* 2014;311:1308–1316. doi:10.1001/jama.2014.2637.
19. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, Ong DS, Frencken JF, Schultz MJ, Bonten MJ, van der Poll T. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care.* 2015;19:319. doi: 10.1186/s13054-015-1035-1.
20. Lakomkin N, Sathiyakumar V, Wick B, Shen MS, Jahangir AA, Mir H, Obremskey WT, Dodd AC, Sethi MK. Incidence and predictive risk factors of postoperative sepsis in orthopedic trauma patients. *J Orthop Traumatol.* 2017;18:151–158.
21. Lara B, Enberg L, Ortega M, Leon P, Kripper C, Aguilera P, Kattan E, Castro R, Bakker J, Hernandez G. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One.* 2017;12:e0188548.
22. Levin PD, Idrees S, Sprung CL, Weissman C, Weiss Y, Moses AE, Benenson S. Antimicrobial use in the ICU: indications and accuracy – an observational trial. *J Hosp Med.* Epub 2012 Aug 3. 2012;7:672–678. doi: 10.1002/jhm.1964.

23. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* Epub 2018 Apr 19. 2018;44:925–928. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0.
24. Peng F, Chang W, Xie JF, Sun Q, Qiu HB, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2019;85:158–166. doi: 10.1016/j.ijid.2019.05.034.
25. Póvoa P, Moniz P, Pereira JG, Coelho L. Optimizing antimicrobial drug dosing in critically ill patients. *Microorganisms.* 2021;9:1401.
26. Puskarich MA, Illich BM, Jones AE. Prognosis of emergency department patients with suspected infection and intermediate lactate levels: a systematic review. *J Crit Care.* 2014;29:334–339. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.12.017.
27. Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, Beadles CA, Shaw AD, Brookhart MA, Miller TE, Lindenauer PK. Association between initial fluid choice and subsequent in-hospital mortality during the resuscitation of adults with septic shock. *Anesthesiology.* 2015;123:1385–1393. doi: 10.1097/ALN.0000000000000861.
28. Reitz KM, Kennedy J, Li SR, Handzel R, Tonetti DA, Neal MD, Zuckerbraun BS, Hall DE, Sperry JL, Angus DC, Tzeng E, Seymour CW. Association between time to source control in sepsis and 90-day mortality. *JAMA Surg.* Epub ahead of print. 2022;157:817–826. doi: 10.1001/jamasurg.2022.
29. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020;395(10219):200–211.
30. Rüddel H, Thomas-Rüddel DO, Reinhart K, Bach F, Gerlach H, Lindner M, Marshall JC, Simon P, Weiss M, Bloos F, Schwarzkopf D; MEDUSA study group. Adverse effects of delayed antimicrobial treatment and surgical source control in adults with sepsis: results of a planned secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Crit Care.* 2022;26:51. doi: 10.1186/s13054-022-03901-9.
31. Rupp ME, Karnatak R. Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2018 Dec;32(4):765–787. doi: 10.1016/j.idc.2018.06.002. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30241718.
32. Sato A, Nakamura I, Fujita H, Tsukimori A, Kobayashi T, Fukushima S, Fujii T, Matsumoto T. Peripheral venous catheter-related bloodstream infection is associated with severe complications and potential death: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2017;17:434. doi: 10.1186/s12879-017-2536-0.
33. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med.* Epub 2017 May 21. 2017;376:2235–2244. doi: 10.1056/NEJMoa1703058.
34. Shrestha GS, Dünser M, Mer M. The forgotten value of the clinical examination to individualize and guide fluid resuscitation in patients with sepsis. *Crit Care.* 2017;21:306. doi: 10.1186/s13054-017-1898-4.
35. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801–810.
36. Slade E, Tamber PS, Vincent JL. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care.* 2003;7:1–2.
37. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018;22:28. doi: 10.1186/s13054-018-1952-x.
38. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, Paiva JA, Cakar N, Ma X, Eggimann P, Antonelli M, Bonten MJ, Csomos A, Krueger WA, Mikstak A, Lipman J, Depuydt P, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, Zahar JR, Blot S, Carlet J, Brun-Buisson C, Martin C, Rello J, Dimopoulos G, Timsit JF. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* Epub 2012 Sep 26. 2012;38:1930–1945. doi: 10.1007/s00134-012-2695-9.
39. van Tienhoven AJ, van Beers CAJ, Siegert CEH. Agreement between arterial and peripheral venous lactate levels in the ED: a systematic review. *Am J Emerg Med.* Epub 2019 Jan 21. 2019;37:746–750. doi: 10.1016/j.ajem.2019.01.034.
40. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:426–435.
41. Winters ME, Sherwin R, Vilke GM, Wardi G. What is the preferred resuscitation fluid for patients with severe sepsis and septic shock? *J Emerg Med.* Epub 2017 Oct 25. 2017;53:928–939. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.08.093.
42. Xu JY, Chen QH, Xie JF, Pan C, Liu SQ, Huang LW, Yang CS, Liu L, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, Qiu HB. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care.* 2014;18:702. doi: 10.1186/s13054-014-0702-y.

**Korespondující autor:**

MUDr. Peter Sklienka, Ph.D.

Oddělení intenzivní péče KARIM FN Ostrava

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny  
FN Ostrava

17. listopadu 1790/5

708 52 Ostrava-Poruba

E-mail: peter.sklienka@fno.cz