



SEPSE z pohledu intenzivisty

Vladimír Šrámek

ARK, FN u svaté Anny v Brně

struktura přednášky

- Vymezení pojmů
- Vývoj definice sepsy
- Epidemiologie/ekonomika
- DG (klinika, laboratoř, skóre qSOFA, SOFA)
- Th (ATB, resuscitační protokol, Th dle patofyziologie). Dnes personalised/presicion medicine

POJMY

- **Infekce** – přítomnost cizího mikroorganismu, vyvolávající obrannou reakci (lokální/celková)
- **Bakteriémie** – přítomnost bakterií v krevním řečišti (virémie/fungémie/parazitémie)
- **Inflamace** – obranný mechanismus proti infekci (lokální/celková; krátko-dlouhodobá; proinflamační/imunosupresivní)
- **Sepse**



Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Andrew Rhodes^{1*}, Laura E. Evans², Waleed Alhazzani³, Mitchell M. Levy⁴, Massimo Antonelli⁵, Ricard Ferrer⁶, Anand Kumar⁷, Jonathan E. Sevransky⁸, Charles L. Sprung⁹, Mark E. Nunnally², Bram Rochweg³, Gordon D. Rubenfeld¹⁰, Derek C. Angus¹¹, Djillali Annane¹², Richard J. Beale¹³, Geoffrey J. Bellinghan¹⁴, Gordon R. Bernard¹⁵, Jean-Daniel Chiche¹⁶, Craig Coopersmith⁸, Daniel P. De Backer¹⁷, Craig J. French¹⁸, Seitaro Fujishima¹⁹, Herwig Gerlach²⁰, Jorge Luis Hidalgo²¹, Steven M. Hollenberg²², Alan E. Jones²³, Dilip R. Karnad²⁴, Ruth M. Kleinpell²⁵, Younsuk Koh²⁶, Thiago Costa Lisboa²⁷, Flavia R. Machado²⁸, John J. Marini²⁹, John C. Marshall³⁰, John E. Mazuski³¹, Lauralyn A. McIntyre³², Anthony S. McLean³³, Sangeeta Mehta³⁴, Rui P. Moreno³⁵, John Myburgh³⁶, Paolo Navalesi³⁷, Osamu Nishida³⁸, Tiffany M. Osborn³¹, Anders Perner³⁹, Colleen M. Plunkett²⁵, Marco Ranieri⁴⁰, Christa A. Schorr²², Maureen A. Seckel⁴¹, Christopher W. Seymour⁴², Lisa Shieh⁴³, Khalid A. Shukri⁴⁴, Steven Q. Simpson⁴⁵, Mervyn Singer⁴⁶, B. Taylor Thompson⁴⁷, Sean R. Townsend⁴⁸, Thomas Van der Poll⁴⁹, Jean-Louis Vincent⁵⁰, W. Joost Wiersinga⁴⁹, Janice L. Zimmerman⁵¹ and R. Phillip Dellinger²²

definice SEPSE

- Konsensuální konference ACCP/SCCM, konaná v roce 1991, definovala sepsi jako aktivaci systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) na přítomnost cizího (mikro)organismu a stratifikovala její tíži (sepse, těžká sepsa a septický šok) (1).

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992 Jun;101(6):1644-55.

SIRS (alespoň 2 z 4 známek)

Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$, or $\leq 36^{\circ}\text{C}$

HR ≥ 90 beats/min

Respirations ≥ 20 /min

WBC count $\geq 12,000/\text{mm}^3$, or $\leq 4,000/\text{mm}^3$, or $>10\%$ immature Neu

SIRS způsobený mikroorganismem = SEPSE

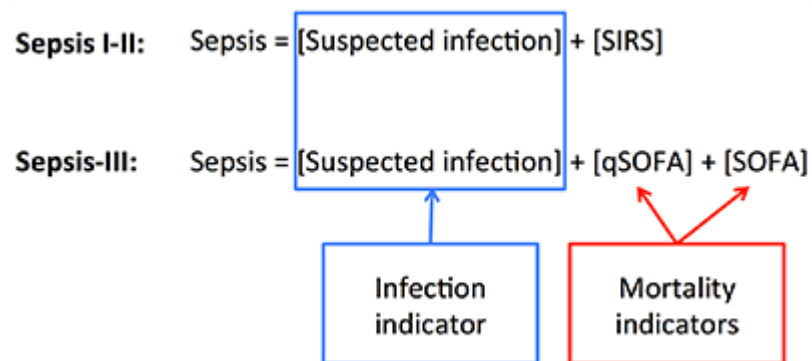
SEPSE + selhávání 1 orgánu (hypotenze reag. na tekutinu) = **TĚŽKÁ SEPSE**

TĚŽKÁ SEPSE + šokový stav (vasopresory) = **SEPTICKÝ ŠOK**

DG sepse (Sepsis-3)

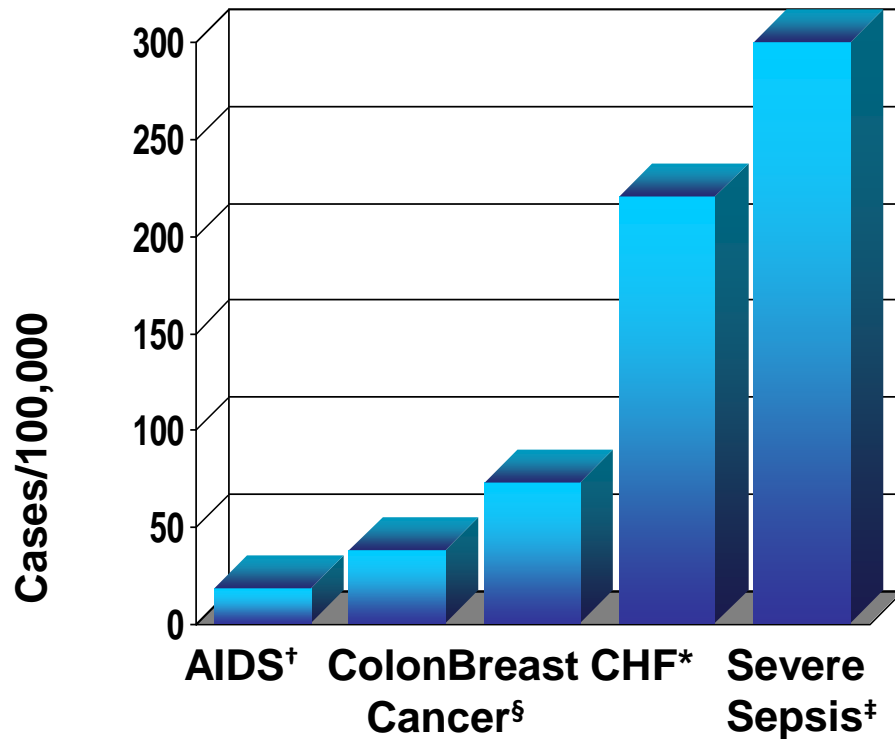
Třetí konference, konaná pod záštitou SCCM/ESICM v roce 2015 navrhuje zásadní změny: opustit koncept SIRS a sepsi v podmínkách ICU definovat jako změnu orgánové funkce (definovanou jako dSOFA ≥ 2) způsobenou (suspektní) infekcí. Septický šok pak definovat jako hypotenzi vyžadující ke korekci (MAP > 65 mmHg) vazopresory a zároveň přítomnost tkáňové hypoperfúze (laktát > 2 mmol/l).

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315(8):801–810



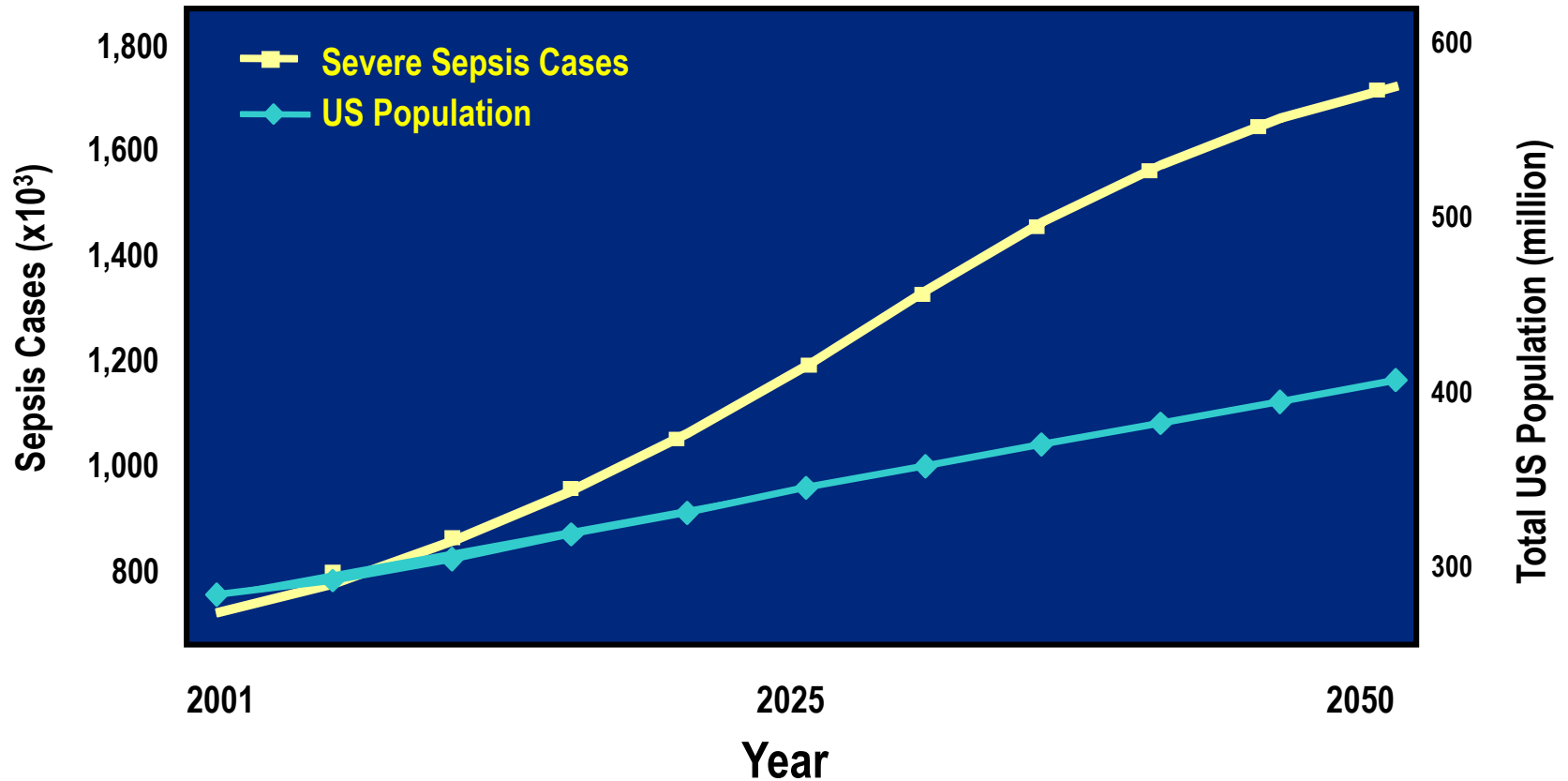
epidemiologie SEPSE

incidence Severe Sepsis



[†]National Center for Health Statistics, 2001. [§]American Cancer Society, 2001. ^{*}American Heart Association, 2000. [‡]Angus DC et al. *Crit Care Med.* 2001.

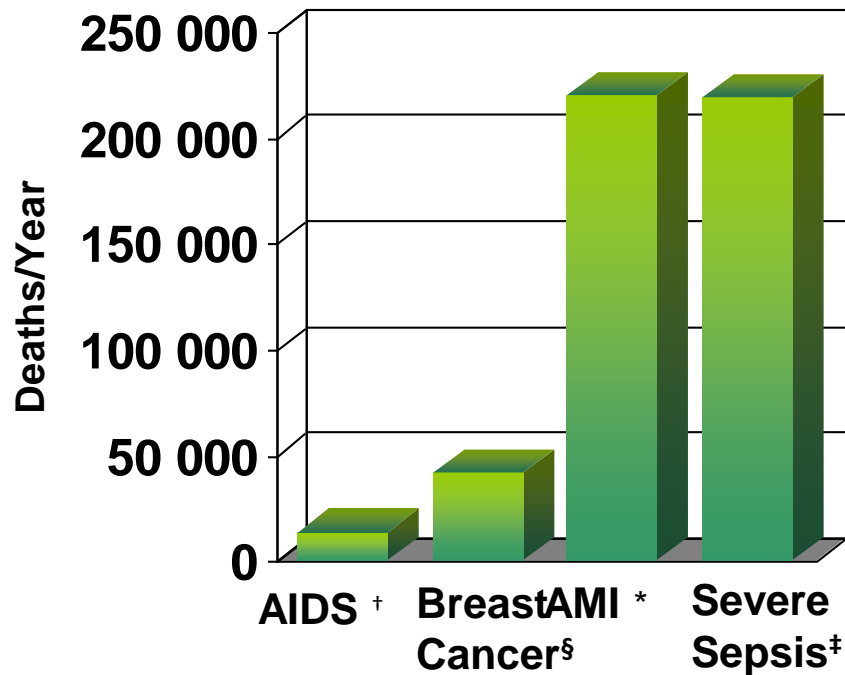
Severe Sepsis - incidence narůstá



Angus DC, et al. *JAMA* 2000;284:2762-70.

Angus DC, et al. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.

mortalita Severe Sepsis



†National Center for Health Statistics, 2001. §American Cancer Society, 2001. *American Heart Association, 2000. ‡Angus DC et al. *Crit Care Med.* 2001.

léčíme starší, více nemocné lidi, muže a...

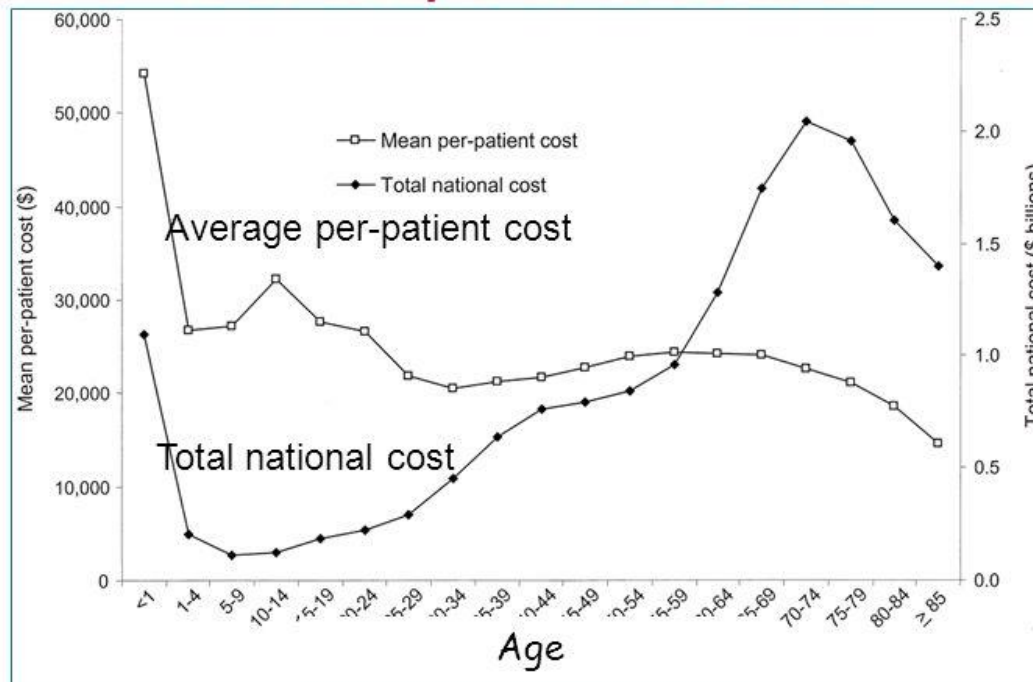
Severe sepsis incidence and mortality increase with age



Angus Crit Care Med 29:1301, 2001

... náklady jsou obrovské...

Severe Sepsis Costs a Lot



- Average LOS 19.6 days
- Average cost \$22,100/case
- Total national hospital cost was **\$16.7 BILLION**
 - 52.3% of costs in those >64 years
 - 30.8% total costs in those >74 years



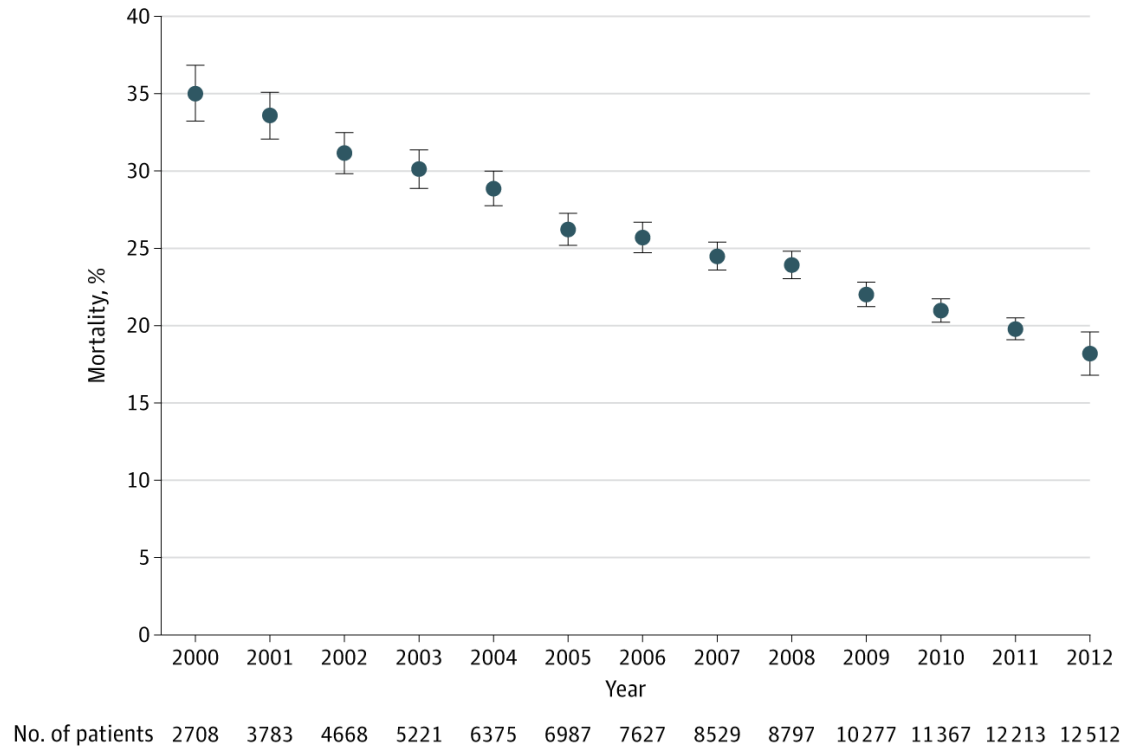
Angus et al, Crit Care Med 2001; 29: 1303-10



Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012.

Kaukonen KM1, Bailey M2, Suzuki S3, Pilcher D4, Bellomo R5.

JAMA. 2014;311(13):1308-1316. doi:10.1001/jama.2014.2637



diagnostika SEPSE I

- **klinika**

triage nemocných

OTÁZKY:

Je vůbec nemocný?

Může být léčen ambulantně?

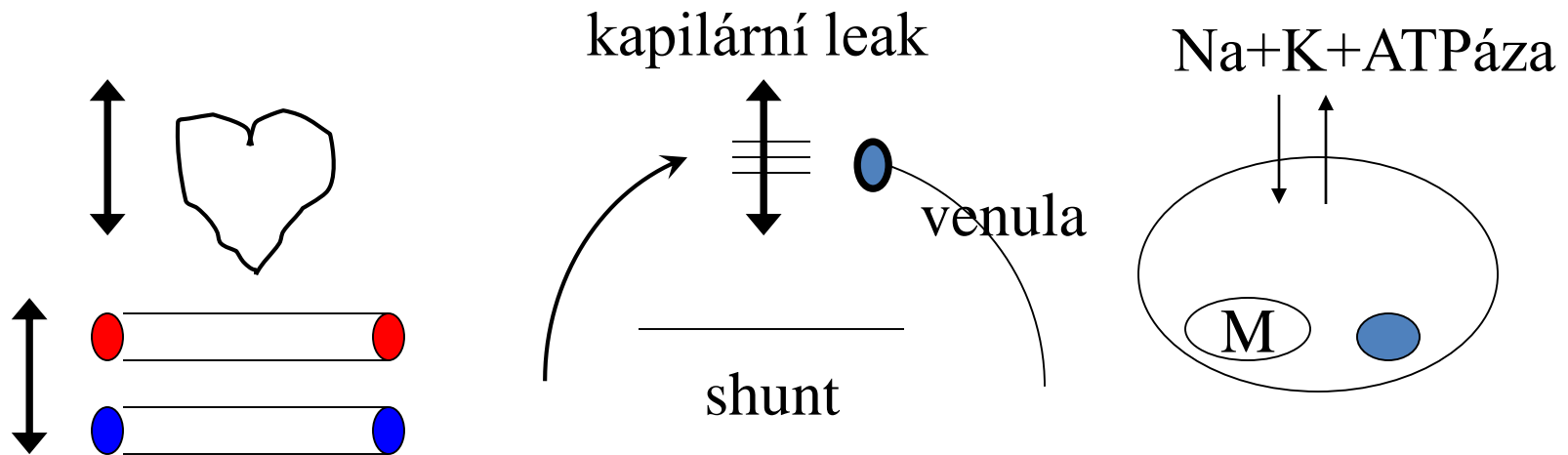
Má zůstat v nemocnici?

Je akutně ohrožen? Má být přijat na monitorované lůžko?

ŠOK – definice pojmu

situace, kdy krevní oběh není schopen zajistit dodávku nutných látek pro metabolismus buňky. To vede k **energetickému** (\Rightarrow **funkčnímu** \Rightarrow **morfologickému**) selhání buňky.

Porucha **mikro** (makro) cirkulace



PORUCHA HEMODYNAMIKY

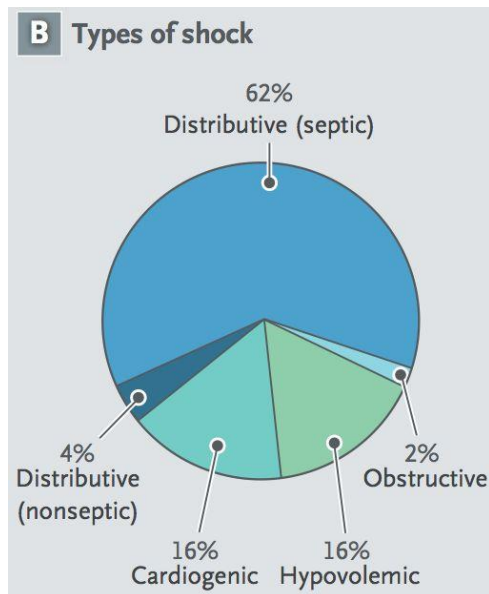
Nepoměr spotřeby (VO_2) a dodávky (DO_2) kyslíku

šokový stav

- tři brány do nemocného

JL Vincent:

- CNS – kvalitativně/kvantitativně
- Kůže
- Ledviny



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CRITICAL CARE MEDICINE

Simon R. Finfer, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., Editors

Circulatory Shock

Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., and Daniel De Backer, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 369:18 NEJM.ORG OCTOBER 31, 2013

quick SOFA

(2 ze 3 kritérií)

Quick SOFA(q SOFA) *Seymor et al*

Parameters	Criteria
Respiratory rate	$\geq 22/\text{min}$
Altered mentation	GCS < 13
Systolic blood pressure	$\leq 100\text{mmHg}$

Early Screening for Performance Improvement

Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (SOFA) Score

System	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation Platelets, x10 ³ /uL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin, mg/dL (umol/L)	<1.2 (20)	1.2 - 1.9 (20 - 32)	2.0 - 5.9 (33 - 101)	6.0 - 11.9 (102 - 204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70mmHg	MAP <70mmHg	Dopamine <5 or Dobutamine (any dose)	Dopamine 5.1 - 15 or Epinephrine ≤0.1 or Norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or Epinephrine >0.1 or Norepinephrine >0.1
CNS GCS Score	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	<6
Renal Creatinine, mg/dL (umol/L) Urine Output, mL/d	<1.2 (110)	1.2 - 1.9 (110 - 170)	2.0 - 3.4 (171 - 299)	3.5 - 4.9 (300 - 440)	>5.0 (440) <200

*Catecholamine Doses = ug/kg/min for at least 1hr

KV projevy nestability

A) Hypotenze:

- a) systolický arteriální tlak (systolic arterial pressure, SAP) < 90 mm Hg nebo jeho náhlý pokles o 30-40 mmHg nebo
- b) střední arteriální tlak (mean arterial pressure, MAP) < 60 mm Hg.
- **CAVE:** šokový stav může být přítomen i bez hypotenze (tzv. „kompenzovaný šok“) a případné nerozpoznání kritické situace u normotenzního nemocného může mít fatální důsledky.

B) Tachykardie – srdeční frekvence > 100/min.

- **CAVE:** tachykardie nemusí být přítomna u nemocných chronicky užívajících betalytika.

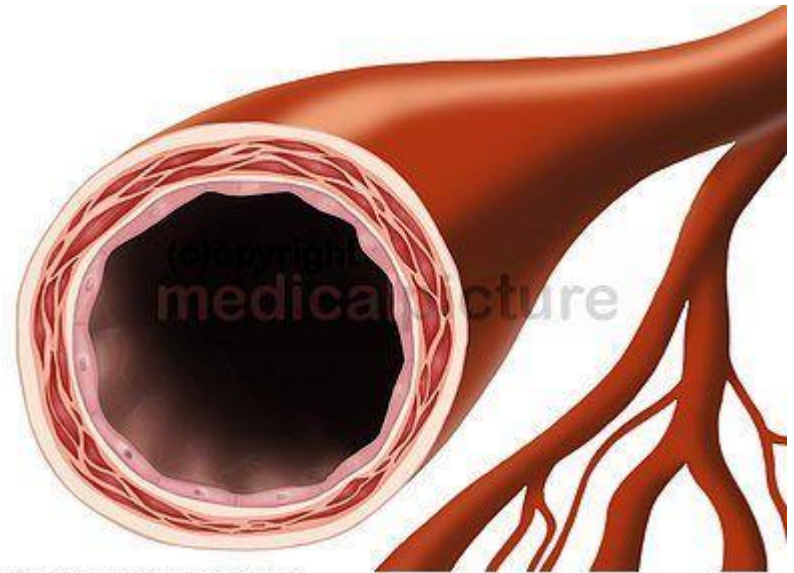
hypotenze

$$\text{MAP} = \text{SV} \times \text{SVR}$$



**Problém?
ECHO
(tamponáda, tenzní PNO)**

MAP



© medicalpicture no: 59580

**Problém?
CRT**

Kůže - máme před očima

- **skvrny na kůži**
(mramorovaná kůže – mottled skin)
- **prokrvení nehtového lůžka**
(capillary refill time)
- **chladná akra**
($T_{cent} - T_{toe}$; $T_{forearm} - T_{thumb}$)

Ulf C. Schneider
Peter Vajkoczy

**“The beach position”:
crossed legs as a marker
for a favourable clinical course
in neurological intensive care
unit patients**

Accepted: 19 November 2011
Published online: 8 December 2011
© Copyright jointly held by Springer and
ESICM 2011



diagnostika SEPSE II

- **laboratoř**

dostupnost akutní biochemie/hematologie



POC analyzátoři:

k dispozici 3 v areálu FN
(ARK, I.CHK)

Centrální laboratoře

- Budova D

laboratoř

Tíže stavu:

- p_{aO_2} (> 13 kPa, > 8 kPa)
- s_{aO_2} (srovnání s SpO_2)
- p_{CO_2} ($> 6...8$ kPa, zároveň pH)
- pH (7,36 – 7,44; logaritmická stupnice)
- BE (pouze MAc má neg BE, výše pozitivita u RAc – schopnost kompenzace, chronicita)

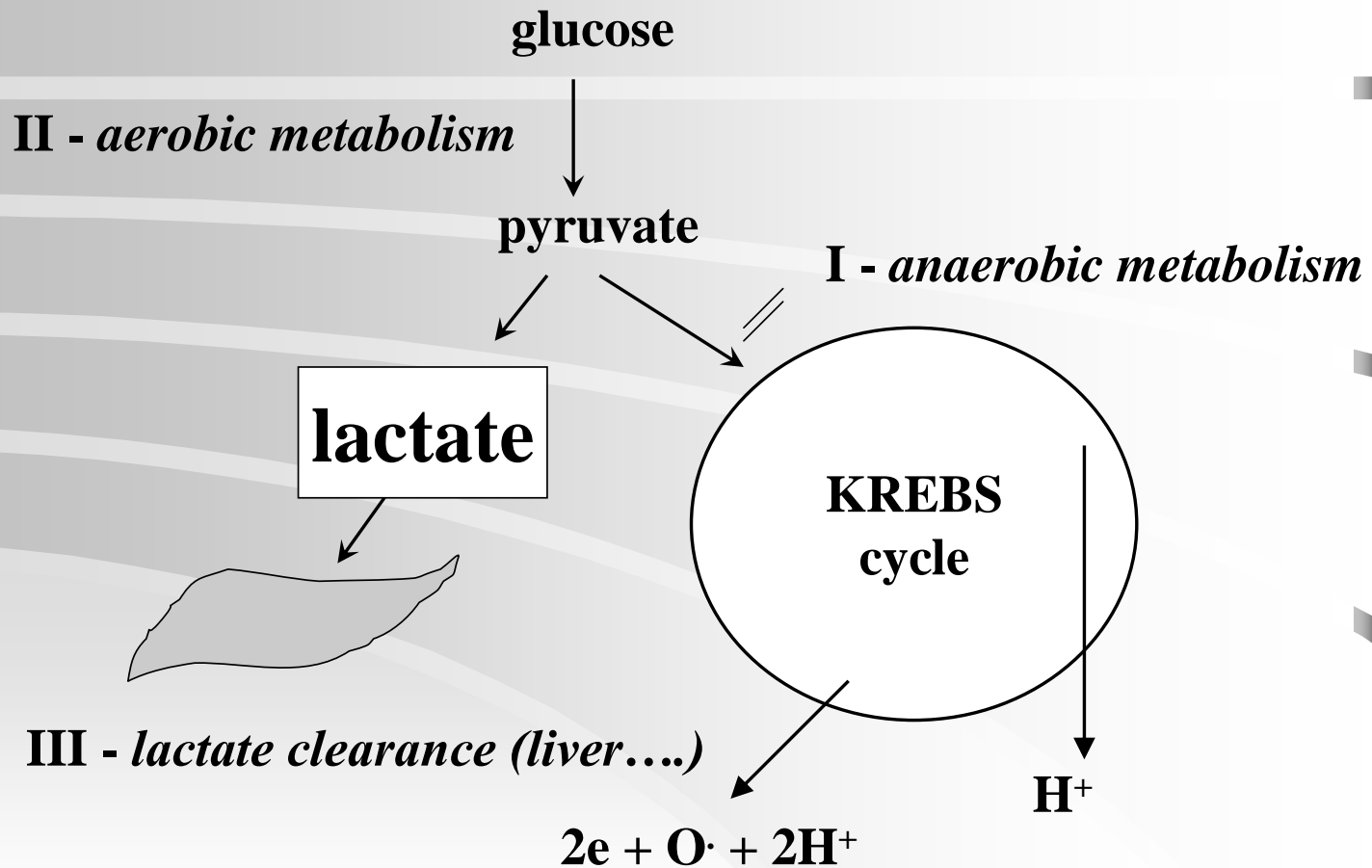
Sepse: (senzitivita $>$ specifita)

- Leu, CRP, PCT....

laboratoř – laktát

marker „anaerobního metabolismu“

BLOOD LACTATE LEVEL



terapie SEPSE

- **ATB (včas a ošetření ložiska)**
- **podpůrná léčba**
(výměna plynů (plíce) + perfuze (KV systém) +
náhrada selhávajících orgánů)
- **léčba zasahující do patofyziologie sepse**

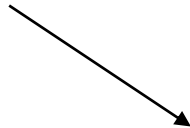
LÉČIT???

(interakce mikrob – organizmus)

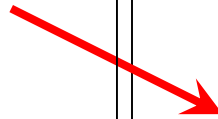
ACQUISITION



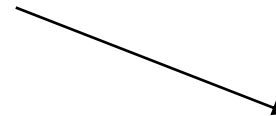
CARRIAGE



OVERGROWTH



COLONIZATION



INFECTION

SURVEILLANCE SAMPLES
(throat, rectum)

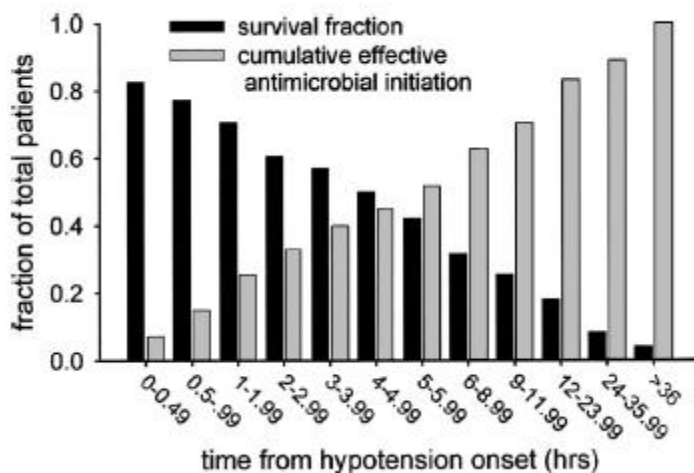
DIAGNOSTIC SAMPLES
LOWER AIRWAY, BLOOD, BLADDER

1 hod u septického šoku

Duration of hypotension before initiation of **effective** antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD;

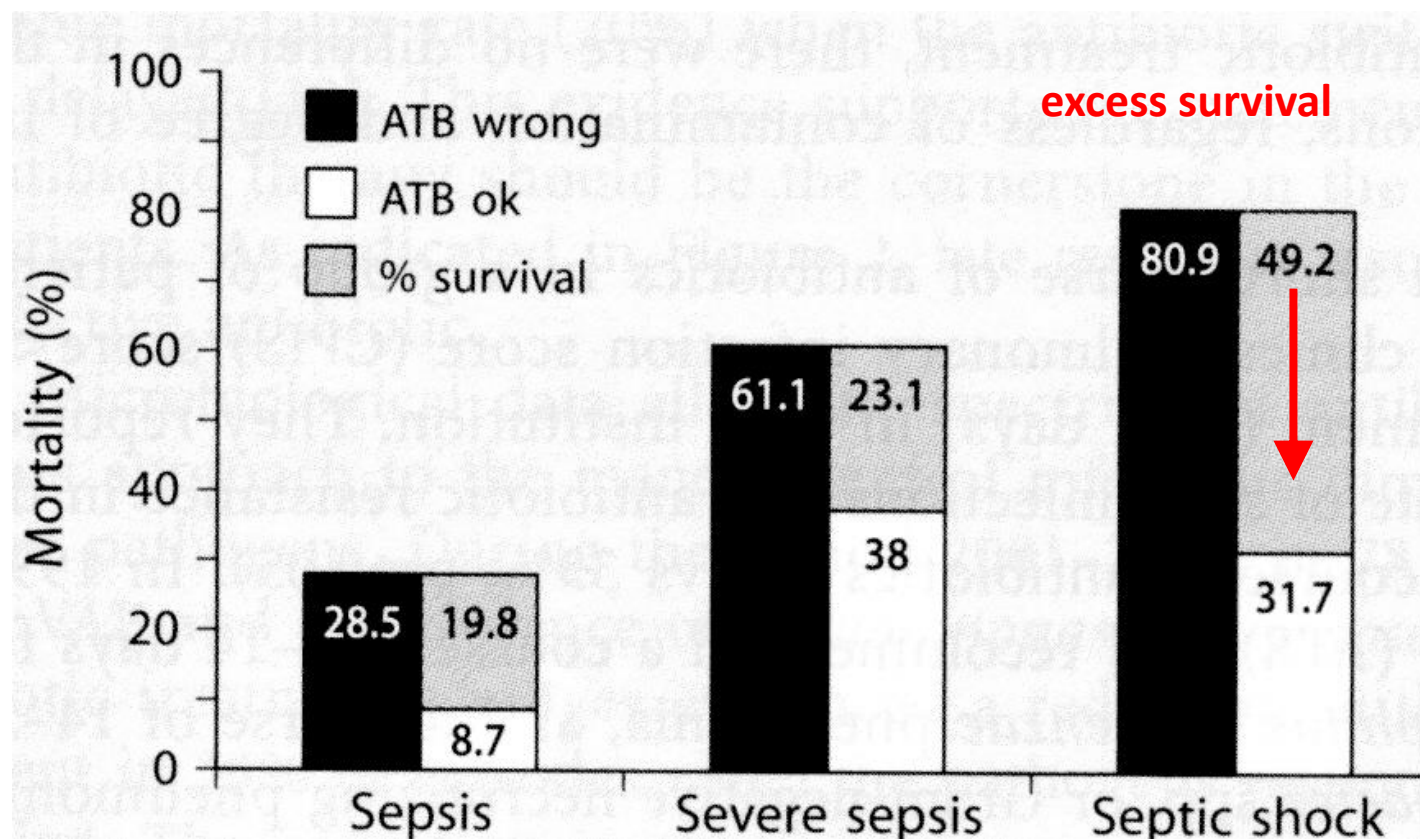
(Crit Care Med 2006; 34:1589–1596)



Effective:

- a) ATB odpovídá mikrobiologickým nálezům získaným během 48 hod
- b) ATB empiricky odpovídá danému Klinickému syndromu

adekvátní ATB - Sepse

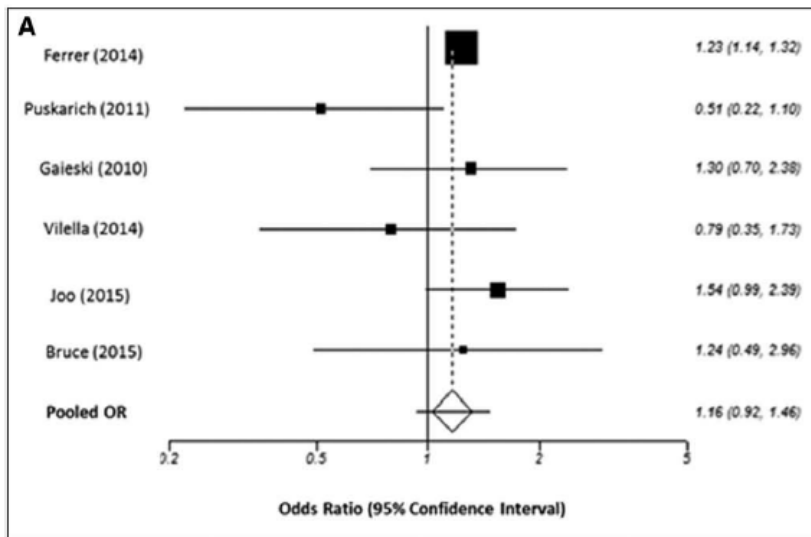


1 hod ???

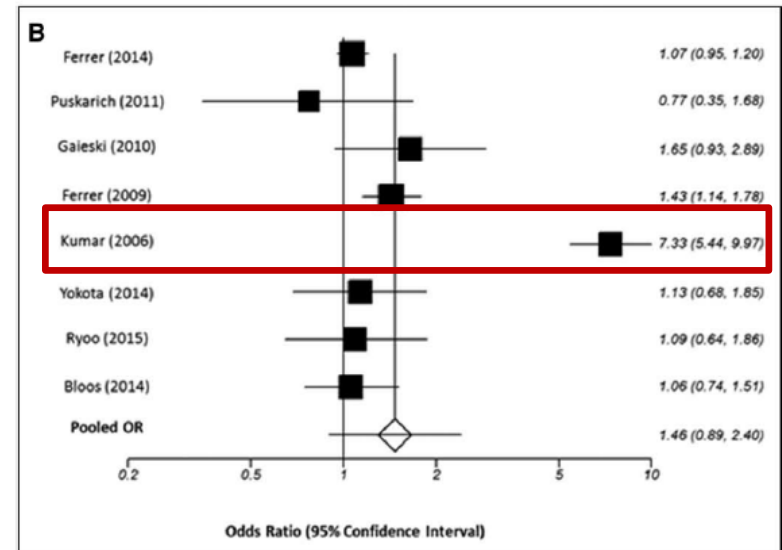
The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis*

Sarah A. Sterling, MD; W. Ryan Miller, MD; Jason Pryor, MD; Michael A. Puskarich, MD; Alan E. Jones, MD

care are not supported by the available evidence. (*Crit Care Med* 2015; 43:1907–1915)



3 hod ED triage



1 hod hypotenze

RIVERS

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

V průlomové publikaci v NEJM v roce 2001 představil Emanuel Rivers úspěšný (redukce absolutní mortality o 16 %), agresivní (CŽK, měření ScvO₂, RBC, dobutamin) koncept protokolizované šestihodinové resuscitace septického šoku a odstartoval éru **EGDT** v podmínkách emergency/ICU.

RIVERS, E., NGUYEN, B., HAVSTAD, S., ET AL. *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.* N Engl J Med, 2001, 345, p. 1368–1377.

**Test: kontinuální monitorace ScvO₂, protokolizace
tekutina + vasopresor + dobutamin + RBC**

2012 RECOMMENDATIONS

A. INITIAL RESUSCITATION

1. Protocolized, quantitative resuscitation of patients with sepsis-induced tissue hypoperfusion (defined in this document as hypotension persisting after initial fluid challenge or blood lactate concentration ≥ 4 mmol/L). Goals during the first 6 hr resuscitation:

- a. Central venous pressure 8–12 mm Hg
- b. Mean arterial pressure ≥ 65 mm Hg
- c. Urine output ≥ 0.5 mL/kg/hr
- d. Central venous (superior vena cava) or mixed venous oxygen saturation 70% or 65%, respectively (grade 1C).

2. In patients with elevated lactate levels, targeting resuscitation to normalize lactate (grade 2C).

2016 RECOMMENDATIONS

A. INITIAL RESUSCITATION

1. Sepsis and septic shock are medical emergencies, and we recommend that treatment and resuscitation begin immediately (BPS).

2. We recommend that, in the resuscitation from sepsis-induced hypoperfusion, **at least 30 mL/kg of IV** crystalloid fluid be given within the first 3 hours (strong recommendation, low quality of evidence).

3. We recommend that, following initial fluid resuscitation, additional fluids be guided by frequent reassessment of hemodynamic status (BPS).

Remarks: Reassessment should include a thorough clinical examination and evaluation of available physiologic variables (heart rate, blood pressure, arterial oxygen saturation, respiratory rate, temperature, urine output, and others, as available) as well as other noninvasive or invasive monitoring, as available.

4. We recommend further hemodynamic assessment (such as assessing cardiac function) to determine the type of shock if the clinical examination does not lead to a clear diagnosis (BPS).

5. We suggest that dynamic over static variables be used to predict fluid responsiveness, where available (weak recommendation, low quality of evidence).

6. We recommend an initial target **MAP 65 mmHg** in patients with septic shock requiring vasopressors (strong recommendation, moderate quality of evidence).

7. We suggest guiding **resuscitation to normalize lactate** in patients with elevated lactate levels as a marker of tissue hypoperfusion (weak recommendation, low quality of evidence).

„SEPSIS TRILOGY“ (PROCESS, ARISE, PROMISE)

- **ProCESS** (porovnání hospitalizační mortality v D60): n = 1351 nemocných, 31 center, mortalita 21 % (EGDT), 18,2 % (modifikovaný protokol), 18,9 % (standardní léčba).
- **ARISE** (porovnání „all cause“ mortality v D90): n = 1600 nemocných, 51 center, mortalita 18,6 % (EGDT) a 18,8 % (standard).
- **ProMISe** (porovnání „all cause“ mortality v D90): n = 1260 nemocných, 56 center, mortalita 29,5 % (EGDT) a 29,2 % (standard).

Shrnující metaanalýza konstatuje, že EGDT není lepší než standardní péče o nemocné se septickým šokem v podmínkách emergency a je spojena se zvýšenou konzumací zdrojů.

Investigators TP. *A randomised trial of protocolised care for early septic shock.*

N Engl J Med, 2014, 370, p. 1683–1693.

ARISE Investigators. *Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock.* N Engl J Med, 2014, 371, p. 1496–1506. doi: 10.1056/NEJMoa1404380. Epub 2014, Oct 1.

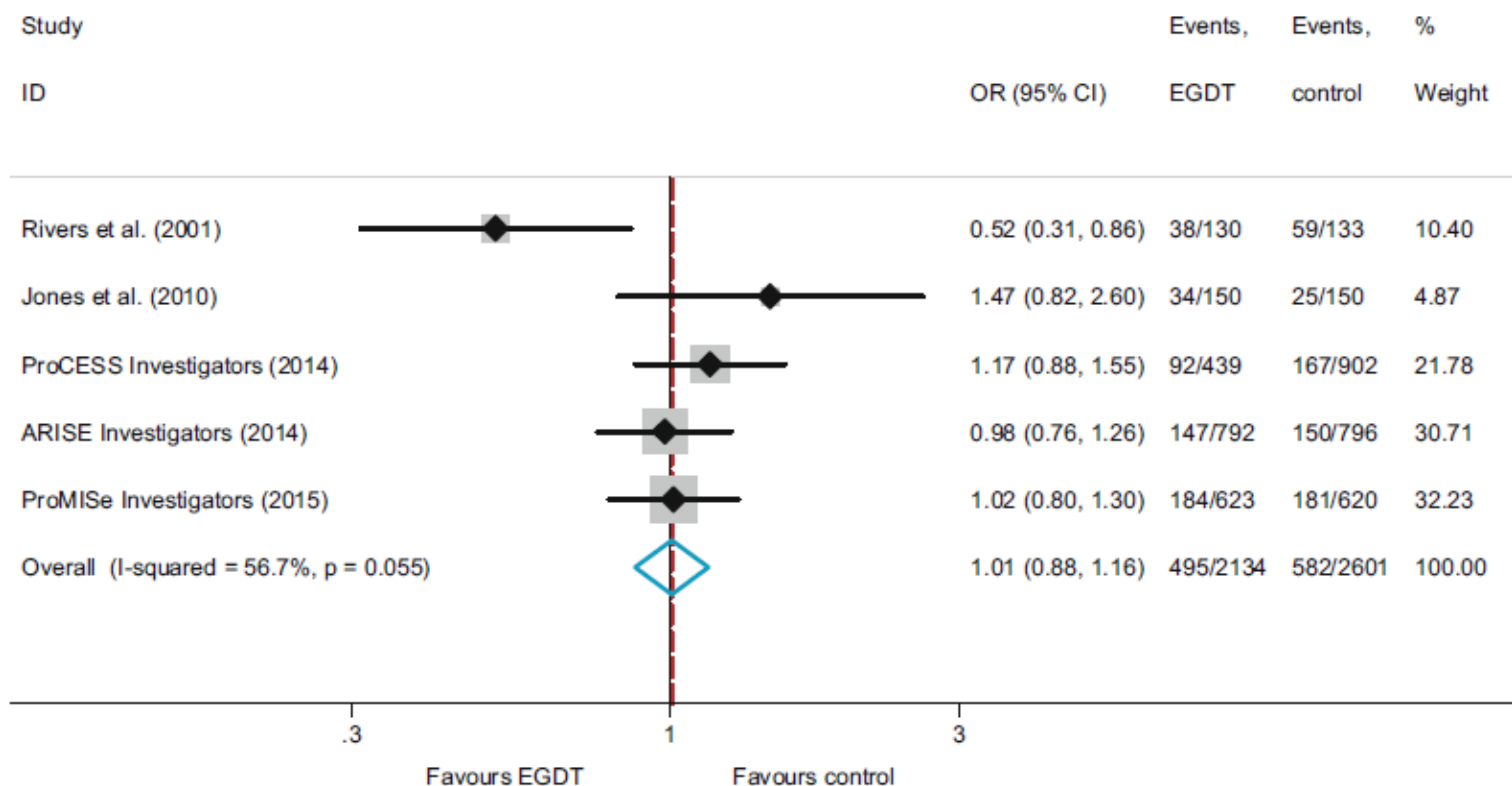
MOUNCEY, PR., OSBORN, TM., POWER, GS., ET AL. *Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock.* N Engl J Med, 2015, 372, p. 1301–1311. doi: 10.1056/NEJMoa1500896. Epub 2015, Mar 17.

ANGUS, DC., BARNATO, AE., BELL, D., ET AL. *A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators.* Intensive Care Med, 2015, 41, p. 1549–1560. doi: 10.1007/s00134-015-3822-1. Epub 2015, May 8.



D. C. Angus
 A. E. Barnato
 D. Bell
 R. Bellomo
 C.-R. Chong

A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators



2012 RECOMMENDATIONS

A. INITIAL RESUSCITATION

1. Protocolized, quantitative resuscitation of patients with sepsis-induced tissue hypoperfusion (defined in this document as hypotension persisting after initial fluid challenge or blood lactate concentration ≥ 4 mmol/L). Goals during the first 6 hr resuscitation:

- a. Central venous pressure 8–12 mm Hg
- b. Mean arterial pressure ≥ 65 mm Hg
- c. Urine output ≥ 0.5 mL/kg/hr
- d. Central venous (superior vena cava) or mixed venous oxygen saturation 70% or 65%, respectively (grade 1C).

2. In patients with elevated lactate levels, targeting resuscitation to normalize lactate (grade 2C).

2016 RECOMMENDATIONS

A. INITIAL RESUSCITATION

1. Sepsis and septic shock are medical emergencies, and we recommend that treatment and resuscitation begin immediately (BPS).

2. We recommend that, in the resuscitation from sepsis-induced hypoperfusion, **at least 30 mL/kg of IV** crystalloid fluid be given within the first 3 hours (strong recommendation, low quality of evidence).

3. We recommend that, following initial fluid resuscitation, additional fluids be guided by frequent reassessment of hemodynamic status (BPS).

Remarks: Reassessment should include a thorough clinical examination and evaluation of available physiologic variables (heart rate, blood pressure, arterial oxygen saturation, respiratory rate, temperature, urine output, and others, as available) as well as other noninvasive or invasive monitoring, as available.

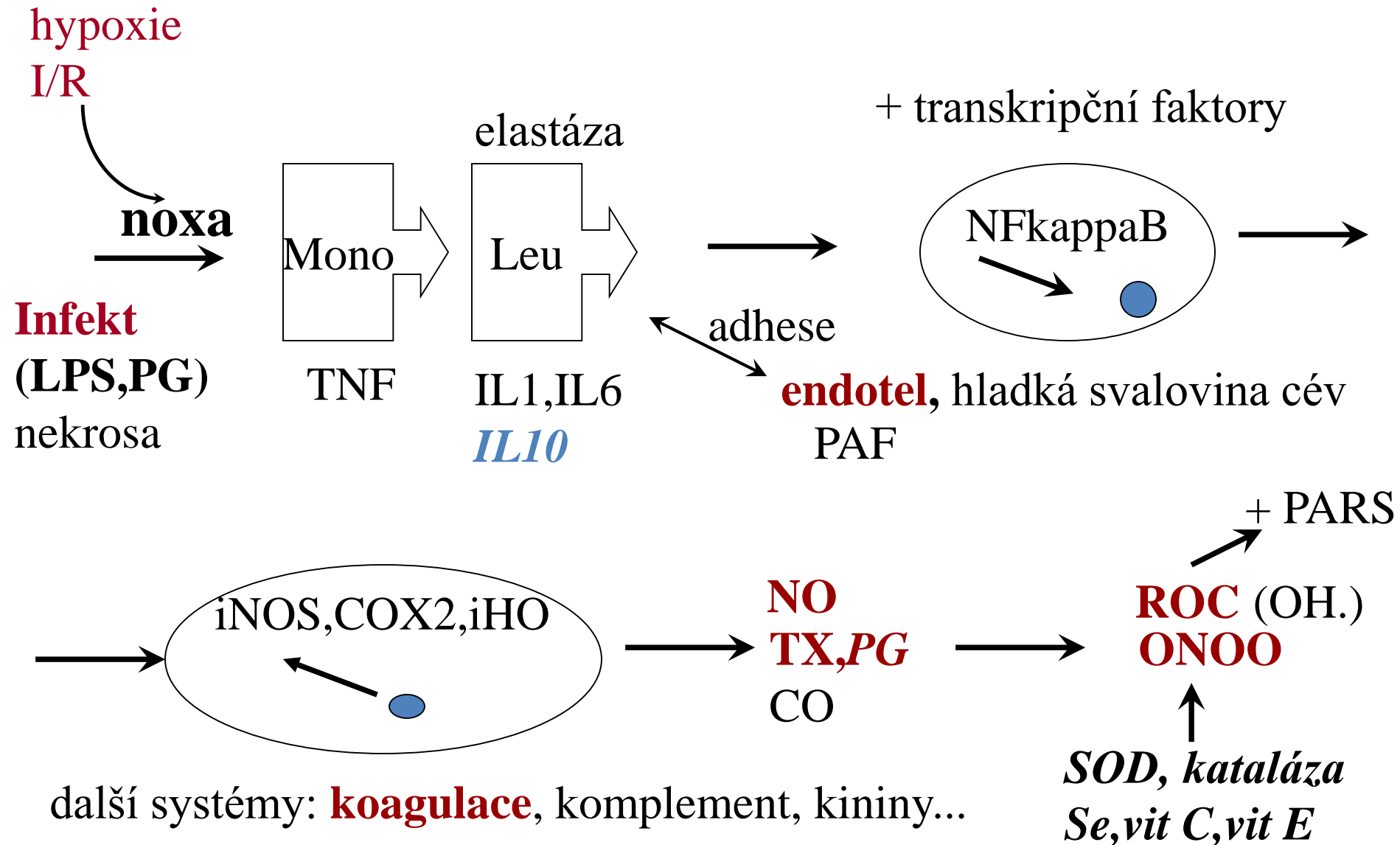
4. We recommend further hemodynamic assessment (such as assessing cardiac function) to determine the type of shock if the clinical examination does not lead to a clear diagnosis (BPS).

5. We suggest that dynamic over static variables be used to predict fluid responsiveness, where available (weak recommendation, low quality of evidence).

6. We recommend an initial target **MAP 65 mmHg** in patients with septic shock requiring vasopressors (strong recommendation, moderate quality of evidence).

7. We suggest guiding **resuscitation to normalize lactate** in patients with elevated lactate levels as a marker of tissue hypoperfusion (weak recommendation, low quality of evidence).

léčba patofyziologie septického šoku



léčba patofyziologie septického šoku II

Dle patofyziologie:

anticytokiny (antiTNF-alfa, TNF sol rec, IL-1ra, antiPAF.....)

blokátory NOS (meth. Modř, L-NMMA), iNOS,

COX - ibuprofen, COX 2

antioxidační koktejly (NAC - broncholylin, pentoxyphilyn)

blokátory PARS (nikotinamid)

TXA1 - PgE2

koagulace: AT III, aktivovaný protein C – stažen z trhu

komplement: inhibitor C1 esterázy

- **hydrokortison – snad u nejtěžších forem SŠ**
- **vasopresin – ANO (u méně závažného SŠ ?)**
- **mimotělní eliminační metody – ne (D.Payen)**
- **angiotenzin II (seps + ARDS?)**

terapie SEPSE závěr

Algoritmus, jak udělat nejméně chyb:

- najít si čas a vyšetřit
- poradit se
- opakovat vyšetření
- monitorovat (klinicky, fyzikální hodnoty, laboratoř)

Závěr

- Neurologie – „time is brain“
- Kardiologie – time is muscle“
- Intenzivní medicína (SEPSE) – **TIME IS LIFE**

Společnost: Osvěta (sepse.....)

Nemocnice: Aktivní vyhledávání ohrožených nemocných - RRT/METcall