

Sepse: patofyziologie, klinický obraz a základy léčebného přístupu

MUDr. Kamil Vrbica



Sepse, proč se zajímat?

- syndrom, vzniklý jako **dysregulovaná odpověď** pacienta na infekci, vedoucí k **nové orgánové dysfunkci**
- **život ohrožující stav**
 - vysoká incidence
 - spojená s vysokou mortalitou (20-40%)
 - časté dlouhodobé následky pro přeživších
 - příčina smrti cca třetiny pacientu, kteří zemřou v nemocnici



<https://media.beckmancouter.com/-/media/diagnostics/products/hematology/early-sepsis-indicator/images/sepsis-by-numbers-900x931.jpg?rev=d3051000f610491db8e6ca49dc9935e&hash=1DDB80CDE076137CF4F3A5CC2A347FF>

Definice - historie

- první robustní definice v roce 1994 (tzv. Boneho kritéria), dělila sepsi na tři klinické jednotky
 - sepse, těžká sepse, septický šok
- definice založena na **syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) + infek**
 - kritéria s nízkou specificitou a bohužel i malou senzitivitou
 - pro splnění nutná pozitiva dvou a více kritérií
 - ponechány pouze pro definici tzv. **neinfekčního SIRS**

Body temperature: $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$

Heart rate: >90 beats per minute

Tachypnea: manifested by a respiratory rate >20 breaths per minute or a PaCO_2 of <32 mmHg

White blood cell count: $>12,000/\text{mm}^3$ or $<4,000/\text{mm}^3$, or the presence of $>10\%$ immature neutrophils

https://www.acepnow.com/wp-content/uploads/2015/07/feature-story_pg19c.png



SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrom

- jedná se o dysregulovaná systémová zánětlivá odpověď organismu na řadu inzultů
 - vede k aktivaci zánětu i ve tkáních nepoškozených primárním inzultem
 - vede k jejich tzv. **sekundárnímu poškození**, což je podstatou rozvíjející orgánové dysfunkce

Neinfekční příčiny SIRS
polytrauma
velké operace (kardiochirurgické, nitrobrššní)
akutní nekrotizující pankreatitida
intoxikace
po CPR (součást tzv. post-resuscitačního syndromu)
ischemicko/reperfuzní poškození – reperfuzní syndrom
popáleniny
krvácení
plicní embolie

zdroj: Intenzivní medicína v praxi, Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoniček a kol., 2020, ISBN 978-80-7345-675-7.



Definice sepse

- v současné době je akceptovaná třetí definice (SEPSIS-3) z roku 2016
- **kritéria pro sepsi**
 - **předpokládaná nebo prokázaná infekce s novou orgánovou dysfunkcí**
(náhle zvýšení SOFA skóre o ≥ 2 body)
- **kritéria pro septický šok**
 - podskupina pacientů, u niž dominuje porucha oběhu a buněčného metabolismu
 - perzistující hypotenze s nutností nasazení **vazopresorů** k udržení MAP > 65 mmHg
 - zvýšený **laktát ≥ 2 mmol/l** navzdory adekvátní tekutinové resuscitaci



Orgánová dysfunkce- SOFA score

THE SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT (SOFA) SCORE

SYSTEM	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FIO ₂ mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation Platelets ×10 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 Norepi- nephrine >0.1
CNS GCS Score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine, mg/dl (umol/L)	<1.2 (110)	1.2 -1.9 (110-170)	2.0 - 3.4 (171- 299)	3.5 - 4.9 (300 -440)	> 5.0 (440)
Urine Output, ml/d				<500	<200

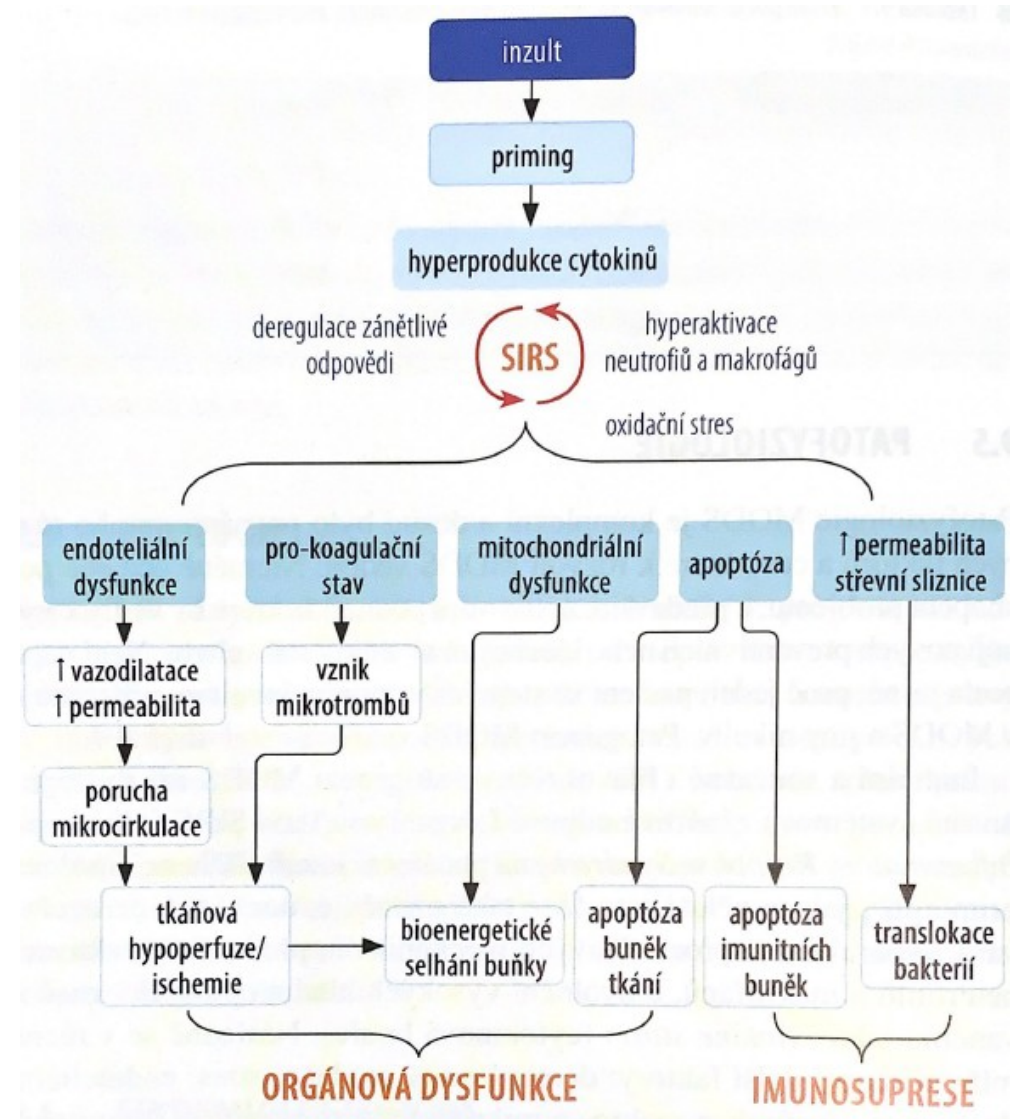
Catecholamine Doses = ug/kg/min for at least 1hr

<https://i0.wp.com/epmonthly.com/wp-content/uploads/2016/03/SepsisUpgrade703.png?resize=680%2C423&ssl=1>



Patofyziologie

- **komplexní proces**, nesmírně složitého vzájemného ovlivňování mezi patogenem a pacientem
- nejedná se pouze o vystupňovanou imunitní prozánětlivou reakci, ale dochází zde k zapojení množství mediátorů, metabolických cest a signálních drah



zdroj: Intenzivní medicína v praxi, Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoníček a kol., 2020, ISBN 978-80-7345-675-7.

Patofyziologie

- Na primární inzult reaguje tělo systémovou zánětlivou odpovědí organismu (= SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrom)
 - Deregulovaná hyperaktivace prozánětlivých mechanismů – aktivace neutrofilů a makrofágů, uvolnění vysokých hladin cytokinů (*cytokine storm*)
- Cíl **SIRS** – komplex **nespecifických reakcí organismu** s cílem **lokalizovat a eliminovat inzult** s následnou reparací poškozených tkání a jejich funkcí
 - Systém nespecifické imunity reaguje pomocí PRR receptorů (Pattern Recognition Receptors)
 - Např. TLR (Toll-like receptors) nacházející se na povrchu imunitních buněk, buněk střev a plicního epitelu
 - Aktivací dochází k aktivaci transkripčních faktorů – dochází k produkci pro/protizánětlivých cytokinů (Il-1, Il-6, TNFalfa,...), komplementu atd.
 - Tím dochází k další aktivaci makrofágů a neutrofilů, tím se amplifikuje zánětlivá reakce a dochází k **deregulaci**
 - Zároveň dochází k aktivaci protizánětlivých mechanismů (cílem je udržení homeostázy) nazývaných CARS (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrom)



- **Oxidační stres**

- uplatňuje se v **přírozené imunitní reakci** jako součást snahy o zneškodnění patogenu
- pro správné fungování je **nutná rovnováha** mezi prooxidačními a antioxidačními ději
- dochází k porušení rovnováhy, což vede k poškození tkáni a orgánové dysfunkci

- **Oxid dusnatý**

- významná úloha v patogenezi
- Aktivace iNOS (inducibilní NO syntetázy)
- **enormní koncentrace** a rozvoj systémové **vazodilatace až vazoplegie**, endoteliální dysfunkce a myokardiální dysfunkce



Patofyziologie

- **Endoteliální dysfunkce**

- Aktivované neutrofilý produkují adhezivní molekuly nadměrně se vážící na povrch endotelu
 - Produkce proteolytických enzymů, prostaglandinů, leukotrienů
- zvýšená permeabilita vedoucí k tzv. **kapilárnímu leaku**
 - únik tekutin do intersticia, což je podkladem distributivního šoku
- ztrácí **fyzilogické antikoagulační vlastnosti** a vede k difúzní aktivaci koagulace
 - dochází k tvorbě mikrotrombů, což může být podkladem tzv. diseminované intravaskulární koagulace

- **Buněčná dysoxie a tkáňová hypoxie**

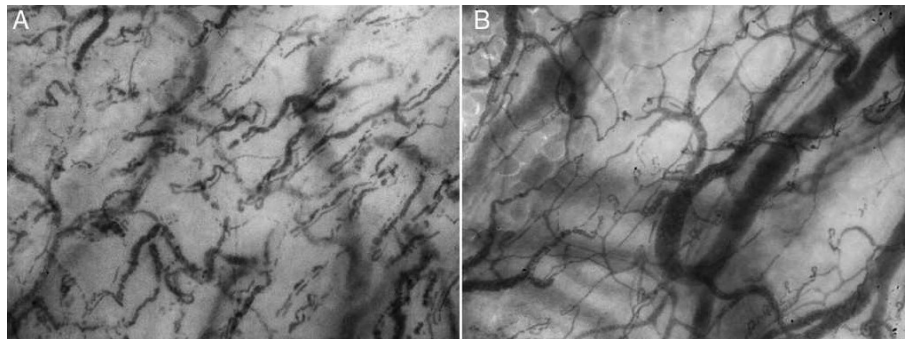
- porucha **utilizace** kyslíku v mitochondriích
 - Snížená produkce ATP – bioenergetické selhání buňky
- porucha **dodávky** kyslíku do buněk
 - porucha makrocirkulace (šokové stavy) i mikrocirkulace (porucha perfúze na úrovni kapilár)



Patofyziologie

- **Mikrocirkulace**

- důležitý faktor, který spolu s poruchou makrocirkulace vede k **neadekvátní dodávce a utilizaci kyslíku** ve tkáních
- k poruše vede kombinace vícerých faktorů:
 - tvorba **mikrotrombů**
 - zvýšená **permeabilita** endotelu (otok)
 - otevírání **arterio-venózních zkratů** (tzv. shunting)
 - porušená **regulace vazodilatace a vazokonstrikce**



A: septický pacient
B: zdravý pacient

<https://medintensiva.org/es-microcirculatory-monitoring-in-septic-patients-articulo-S0210569116302650>



Patofyziologie

- **Makrocirkulace**

- porucha oběhu, typický příznak sepse/ septického šoku

- uplatňují se rysy všech druhů šoku

- **Distributivní šok**

- dominující podíl v důsledku vazodilatace

- **Hypovolemický šok**

- relativní hypovolémie
 - ztráta intravaskulárních tekutin při permeabilitě endotelu
 - febrílie
 - nízký příjem tekutin

- **Kardiogenní šok**

- septická kardiomyopatie

- **Obstruktivní šok**

- mikrotrombotizace



- **Dysfunkce střeva/GIT**

- **strukturální a funkční** změny střevního epitelu z důvodu hypoperfuze splachniku
- zvýšená střevní permeabilita vedoucí k **translokaci** střevních bakterií
 - původně i neinfekční inzult může vést k systémové mikrobiální stimulaci
- porucha střevní slizniční imunity (**GALT- Gut Associated Lymfoid Tissue**)

- **Apoptóza**

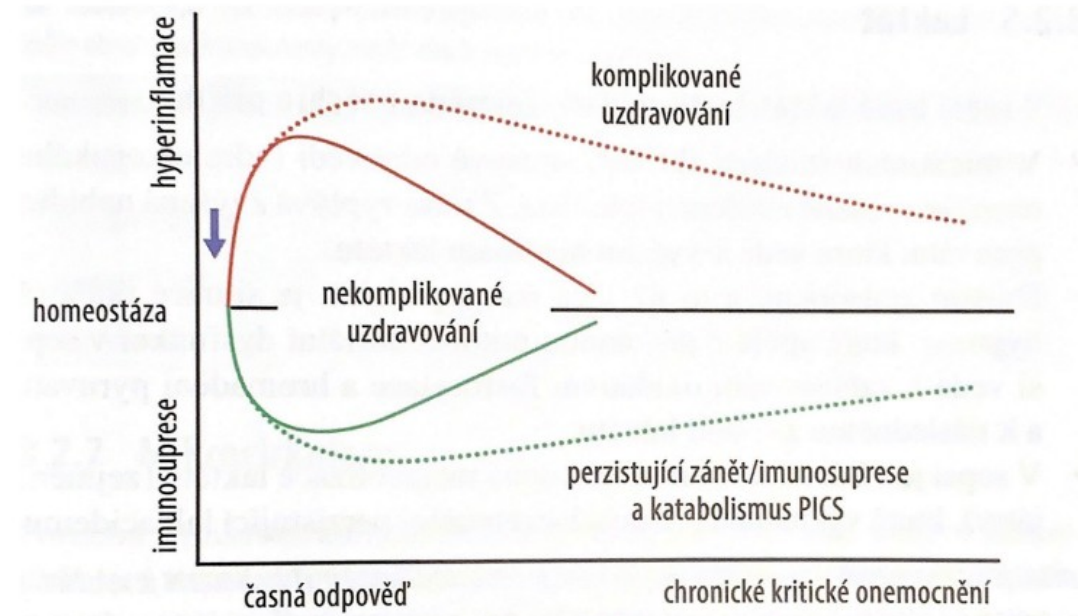
- dochází k ní v buňkách:
 - **buňkách poškozených orgánech**
 - **buňkách imunitních**
- role je zatím sporná



Patofyziologie

• Imunosuprese

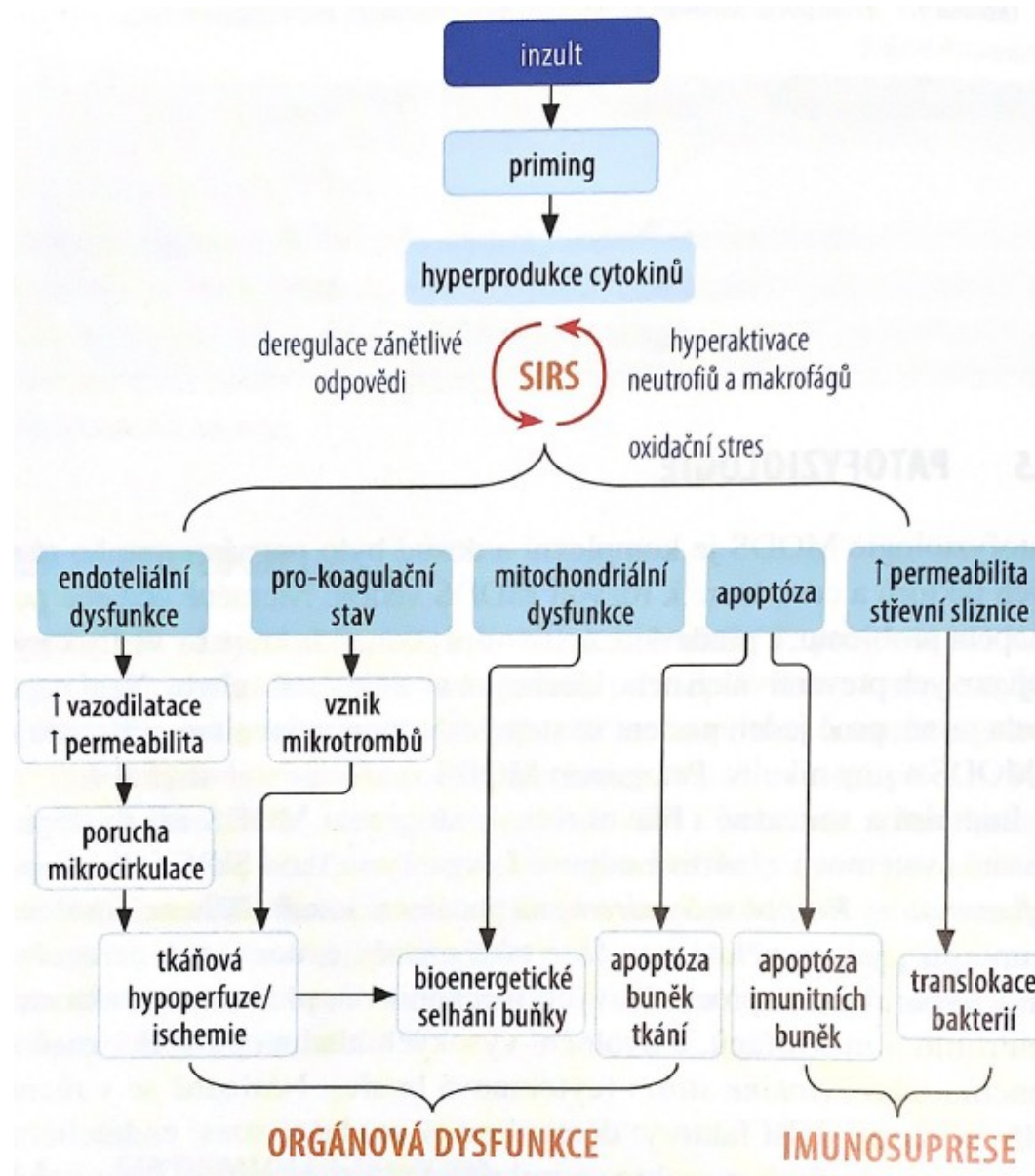
- rozvíjí se především v pozdějších fázích, uplatňuje se vícero faktorů
 - převaha kompenzatorní protizánětlivé reakce (**CARS- Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrom**)
 - **apoptóza imunitních buněk**
 - porucha **GALT a translokace** střevních bakterií
 - **iatrogení** vlivy (invazivní přístupy)
- vede k zvýšené náchylnosti k nozokomiálním infekcím, které přispívají k mortalitě pacientů



zdroj: Intenzivní medicína v praxi, Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoníček a kol., 2020, ISBN 978-80-7345-675-7.



Patofyziologie



zdroj: Intenzivní medicína v praxi, Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoniček a kol., 2020, ISBN 978-80-7345-675-7.



- **Multiorgánová dysfunkce**

- akutní a **potenciálně reverzibilní** selhání **dvou a více** orgánů/ orgánových systémů, které je způsobeno řadou různých klinicky odlišných příčin
- nejedná se o specifickou chorobu, ale **syndrom**, společný pro řadu vyvolávajících inzultů
- v současnosti **nemáme k dispozici kauzální léčbu**, ale pouze **tzv. orgánově podpůrnou léčbu**, která pokud je zahájena časně, dává pacientům možnost na zotavení
- **MOF (Multiple Organ Failure)** popisuje stejný syndrom
 - **MODS** se často používá pro méně vyjádřenou orgánovou dysfunkci (SOFA 1-2)
 - **MOF** pro nejvíce závažnou formu (SOFA 3-4)



- **Multiorgánová dysfunkce- etiologie**

- nejčastější skupinou pacientů u kterých dochází k progresi základního onemocnění v MODS jsou pacienti se **sepsí**
- k rozvoji MODS může vést také rada **neinfekčních** inzultů
 - trauma, rozsáhle operace, popáleniny, všechny druhy šokových stavů, pankreatitida, akutní krvácení do GIT, stavy po úspěšné kardiopulmonální resuscitaci
- riziko rozvoje MODS se u různých pacientů liší
 - akutní operační výkon, riziko **cca 7%**
 - sepse/septický šok, riziko **až 80%**



Patofyziologie

- **Multiorgánová dysfunkce- epidemiologie**

- vysoká mortalita (dosahuje až 70%), **koreluje s tíží syndromu** která je kvantifikovaná **počtem dysfunkčních orgánů**

Počet selhávajících orgánů	Incidence v sepsi	Mortalita
1	74 %	21 %
2	21 %	44 %
3	5 %	65 %
4	1 %	76 %

- mortalitu ovlivňuje také rada **dalších** faktorů:

- komorbidity, věk, stav výživy, tělesná zdatnost, stav imunity,...

- **nejvyšší mortalitu** mají nemocní, kteří v rámci MODS dysfunkci:

- koagulace (53%), jater (45%) a CNS (44%)

zdroj: Intenzivní medicína v praxi, Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoníček a kol., 2020, ISBN 978-80-7345-675-7.

Definice sepse

- v současné době je akceptovaná třetí definice (SEPSIS-3)
- **kritéria pro sepsi**
 - **předpokládaná nebo prokázaná infekce s novou orgánovou dysfunkci ~ MODS**
(náhle zvýšení SOFA skóre o ≥ 2 body)
- **kritéria pro septický šok**
 - podskupina pacientů, u niž dominuje porucha oběhu a buněčného metabolismu
 - perzistující hypotenze s nutností nasazení **vazopresorů** k udržení MAP > 65 mmHg
 - zvýšený **laktát ≥ 2 mmol/l** navzdory adekvátní tekutinové resuscitaci



Tab. 1 Přehled nových definicí Sepsis-3

Sepse je definovaná jako **život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená dysregulovanou odpovědí organismu na infekci.**

Orgánová dysfunkce je definovaná jako **akutní změna v celkové hodnotě SOFA skóre ≥ 2 vznikající následkem infekce.**

- Iniciální SOFA skóre (t. j. kalkulované před rozvojem infekce) je u pacientů s neznámou anamnézou předchozích orgánových dysfunkcí považováno za výchozí „nulovou“ hodnotu
- SOFA skóre ≥ 2 představuje vzestup rizika úmrtí o 10 % v celkové populaci hospitalizovaných pacientů s předpokládanou infekcí. U každého pacienta s mírnou orgánovou dysfunkcí může dojít k dalšímu zhoršení stavu, tato skutečnost zdůrazňuje nutnost zahájení časných a adekvátních intervencí (pokud ještě nebyly zahájeny).

Sepse je definovaná jako život ohrožující stav vznikající v situaci kdy **odpověď organismu na infekci poškozuje vlastní tkáně a orgány.**

U pacientů s předpokládanou infekcí lze predikovat riziko prodloužení hospitalizace v intenzivní péči i zvýšené mortality na základě parametrů **quick SOFA (qSOFA), tedy přítomnosti minimálně dvou z následujících parametrů:**

- 1. alterace stavu vědomí – Glasgow Coma Scale (GCS) < 15**
- 2. hodnota systolického krevního tlaku (sTK) ≤ 100 mm Hg**
- 3. dechová frekvence (DF) ≥ 22 /min.**

Septický šok je podskupinou sepse, kdy probíhající patologické procesy na oběhové úrovni nebo na úrovni buněčného metabolismu mají intenzitu dostatečnou k zásadnímu zvýšení mortality.

Septický šok lze definovat na základě přítomnosti **sepse a přetrvávající hypotenze**, která vyžaduje aplikaci vazopresorů k dosažení hodnot středního arteriálního tlaku (MAP) ≥ 65 mm Hg a s hodnotou sérového laktátu ≥ 2 mmol/l i přes adekvátní tekutinovou resuscitaci. Nemocniční mortalita pacientů naplňujících uvedená kritéria přesahuje 40 %.



Jak vypadá pacient se sepsí?

- kombinace příznaku infekce a aktivace inflamatorních cest spolu s rozvojem orgánové dysfunkce
- **Specifické potíže**
 - febrílie, jasný infekční fokus, elevace zánětlivých parametrů, nová orgánová dysfunkce
 - „**tři okna do mikrocirkulace**“ - dysfunkce CNS, oligurie, prodlužený kapilární návrat
- **Nespecifické potíže**
 - relativně časté
 - schvácenost, tachykardie, tachypnoe



Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Jak vypadá pacient se sepsí?

- ne vždy to platí, po sepsi třeba **aktivně pátrat**

- **qSOFA**

– tři parametry identifikované na základě retrospektivní analýzy, které jsou u pacienta s infekcí

pred

– při p

– příst

Recommendation

2. We **recommend against** using qSOFA compared to SIRS, NEWS, or MEWS as a single screening tool for sepsis or septic shock

Although the presence of a positive qSOFA should alert the clinician to the possibility of sepsis in all resource settings; given the poor sensitivity of the qSOFA, the panel issued a strong recommendation against its use as a single screening tool.

fa.org/images/w
_infographic.png



Jak vypadá pacient se sepsí?

- Pacient s jakoukoliv **novou orgánovou dysfunkcí**
 - Ventilace
 - Oběh
 - Vědomí
 - Koagulace
 - Ledviny
 - GIT

- **Podezření na infekci nebo potvrzená infekce**



Jak diagnostikovat sepsi?

- diagnostika musí probíhat paralelně ve více směrech
- **potvrzení infekce**
 - laboratorní parametry (CRP, PCT, presepsin, IL-6,....)
- **nalezení lokalizace/zdroje sepse**
 - kombinace klinických, biochemických a zobrazovacích vyšetření a následného mikrobiologického potvrzení (kultivace, sérologie, PCR)
 - Plíce, břicho, CRBSI, močové ústrojí
- **posouzení stupně orgánové dysfunkce**
 - **SOFA score**
 - **laktát**: důležitý parametr tkáňové hypoxie/dysoxie a zároveň tíže onemocnění, který má i prognostickou sílu



Jak postupovat u pacienta se sepsí?

- jedná se o medicínskou emergenci, zahrnuje několik sousledných činností tzv. balíčku
 - **časné rozpoznání sepse**
 - **iniciální resuscitace**
 - **léčba infekce s nalezením/odstraněním jejího zdroje**
 - **hemodynamická stabilizace**
 - **management orgánové dysfunkce**
- balíčky (**Bundles**) je soubor léčebných opatření, které pokud jsou prováděny současně, mají větší efektivitu, než pokud jsou použity samostatně



Bundles - „balíček do 1 hodiny“

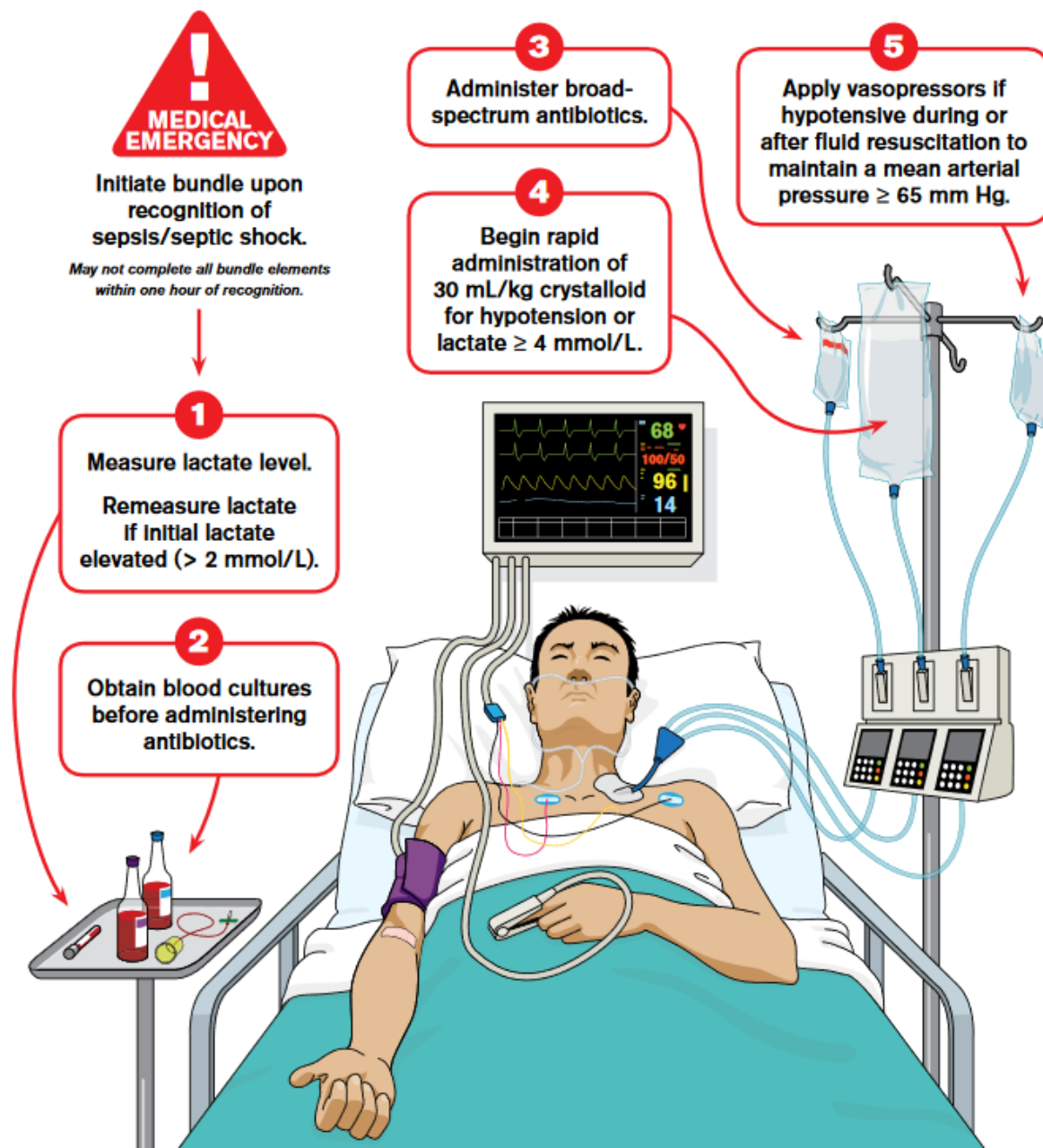
- odběr laktátu a opakování odběru, pokud je ≥ 2 mmol/l
- odběr hemokultur před podáním ATB
- podání širokospektrých ATB
- tekutinová resuscitace balancovaným krystaloidem
- nasazení vazopresorů k udržení MAP > 65 mmHg již během tekutinové resuscitace

- doporučení k balíčku
 - jednej **bez časové prodlevy**, jakmile je sepse/septický šok rozpoznán (jedná se **vždy o urgentní stavy**)
 - **monitoruj** pozorně odpovědi na terapeutické intervence



Hour-1 Bundle

Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock



Terapie

- Časné rozpoznání sepse
- Iniciální resuscitace oběhu

Recommendations

4. Sepsis and septic shock are medical emergencies, and we **recommend** that treatment and resuscitation **begin immediately**

Best Practice Statement

5. For patients with sepsis induced hypoperfusion or septic shock we **suggest** that at least **30 mL/kg of intravenous (IV) crystalloid fluid** should be given with **in the first 3 h of resuscitation**

Weak recommendation, low-quality evidence

6. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using dynamic measures to **guide fluid resuscitation, over physical examination or static parameters alone**

Weak recommendation, very low-quality evidence

Remarks

Dynamic parameters include response to a passive leg raise or a fluid bolus, using stroke volume (SV), stroke volume variation (SVV), pulse pressure variation (PPV), or echocardiography, where available

7. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** **guiding resuscitation to decrease serum lactate** in patients with elevated lactate level, over not using serum lactate

Weak recommendation, low-quality evidence

Remarks

During acute resuscitation, serum lactate level should be interpreted considering the clinical context and other causes of elevated lactate

8. For adults with septic shock, we **suggest** using **capillary refill time** to guide resuscitation as an adjunct to other measures of perfusion

Weak recommendation, low-quality evidence

Recommendation

9. For adults with septic shock on vasopressors, we **recommend** an initial target mean arterial pressure **(MAP) of 65 mm Hg** over higher MAP targets

Recommendations

32. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** using **crystalloids** as first-line fluid for resuscitation

Strong recommendation, moderate quality of evidence

33. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using **balanced** crystalloids instead of normal saline for resuscitation

Weak recommendation, low quality of evidence

34. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using **albumin** in patients who received large volumes of crystalloids over using crystalloids alone

Weak recommendation, moderate quality of evidence

35. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend against** using ~~starches~~ for resuscitation

Strong recommendation, high quality of evidence

36. For adults with sepsis and septic shock, we **suggest against** using ~~gelatin~~ for resuscitation

Weak recommendation, moderate quality

Terapie

- Iniciální resuscitace oběhu

Recommendations

37. For adults with septic shock, we **recommend** using **norepinephrine** as the first-line agent over other vasopressors. *Strong recommendation*
Dopamine. *High quality evidence*
Vasopressin. *Moderate-quality evidence*
Epinephrine. *Low-quality evidence*
Selepressin. *Low-quality evidence*
Angiotensin II. *Very low-quality evidence*

Remark

In settings where norepinephrine is not available, epinephrine or dopamine can be used as an alternative, but we encourage efforts to improve the availability of norepinephrine. Special attention should be given to patients at risk for arrhythmias when using dopamine and epinephrine

38. For adults with septic shock on norepinephrine with inadequate MAP levels, we **suggest** **adding vasopressin** instead of escalating the dose of norepinephrine
Weak recommendation, moderate-quality evidence

Remark

In our practice, vasopressin is usually started when the dose of norepinephrine is in the range of **0.25–0.5 µg/kg/min**

39. For adults with septic shock and inadequate MAP levels despite norepinephrine and vasopressin, we **suggest** adding epinephrine
Weak recommendation, low-quality evidence

40. For adults with septic shock, we **suggest against** using terlipressin
Weak recommendation, low quality of evidence



Terapie

- Iniciální resuscitace oběhu

Recommendations

41. For adults with septic shock and cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion despite adequate volume status and arterial blood pressure, we **suggest** either adding dobutamine to norepinephrine or using epinephrine alone

Weak recommendation, low quality of evidence

42. For adults with septic shock and cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion despite adequate volume status and arterial blood pressure, we **suggest against** using levosimendan

Weak recommendation, low quality of evidence



Terapie

- Iniciální resuscitace oběhu

Recommendations

43. For adults with septic shock, we **suggest** using **invasive monitoring of arterial blood pressure** over non-invasive monitoring, as soon as practical and if resources are available

Weak recommendation, very low quality of evidence

44. For adults with septic shock, we **suggest** starting **vasopressors peripherally to restore MAP** rather than delaying initiation until a central venous access is secured

Weak recommendation, very low quality of evidence

Remark

When using vasopressors peripherally, they should be administered only for a short period of time and in a vein in or proximal to the antecubital fossa



Vasoactive Agent Management



Use norepinephrine as first-line vasopressor

For patients with septic shock on vasopressor



Target a MAP of 65mm Hg



Consider invasive monitoring of arterial blood pressure

If central access is not yet available



Consider initiating vasopressors peripherally*

If MAP is inadequate despite low-to-moderate-dose norepinephrine



Consider adding vasopressin

If cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion is present despite adequate volume status and blood pressure



Consider adding dobutamine or switching to epinephrine



Strong recommendations



Weak recommendations

*When using vasopressors peripherally, they should be administered only for a short period of time and in a vein proximal to the antecubital fossa.

Fig. 2 Summary of vasoactive agents recommendations

Terapie

- Detekce infekce a terapie infektu

Recommendation

11. For adults with suspected sepsis or septic shock but unconfirmed infection, we **recommend** continuously re-evaluating and searching for alternative diagnoses and discontinuing empiric antimicrobials if an alternative cause of illness is demonstrated or strongly suspected

Biomarkers to start antibiotics

Recommendation

16. For adults with suspected sepsis or septic shock, we **suggest against** using procalcitonin plus clinical evaluation to decide when to start antimicrobials, as compared to clinical evaluation alone

Recommendations

2. For adults with possible septic shock or a high likelihood for sepsis, we **recommend** administering antimicrobials immediately, ideally within 1 h of recognition

Strong recommendation, low quality of evidence (septic shock)

Strong recommendation, very low quality of evidence (Sepsis without shock)

3. For adults with possible sepsis without shock, we **recommend** rapid assessment of the likelihood of infectious versus non-infectious causes of acute illness

Best Practice Statement

Remarks

Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and non-infectious causes of acute illness and immediate treatment for acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible this should be completed within 3 h of presentation so that a decision can be made as to the likelihood of an infectious cause of the patient's presentation and timely antimicrobial therapy provided if the likelihood of sepsis is thought to be high

14. For adults with possible sepsis without shock, we **suggest** a time-limited course of rapid investigation and if concern for infection persists, the administration of antimicrobials within 3 h from the time when sepsis was first recognised

Weak recommendation, very low quality of evidence

15. For adults with a low likelihood of infection and without shock, we **suggest** deferring antimicrobials while continuing to closely monitor the patient.

Weak recommendation, very low quality of evidence



Terapie

- Detekce infekce a terapie infektu

Antimicrobial choice

Recommendations

17. For adults with sepsis or septic shock at high risk of methicillin resistant staph aureus (MRSA), we **recommend** using empiric antimicrobials with MRSA coverage over using antimicrobials without MRSA coverage

Best Practice statement

8. For adults with sepsis or septic shock at low risk of methicillin resistant staph aureus (MRSA), we **suggest against** using empiric antimicrobials with MRSA coverage, as compared with using antimicrobials without MRSA coverage

Weak recommendation, low quality of evidence

Antifungal therapy

Recommendations

22. For adults with sepsis or septic shock at high risk of fungal infection, we **suggest** using empiric antifungal therapy over no antifungal therapy

Weak recommendation, low quality of evidence

23. For adults with sepsis or septic shock at low risk of fungal infection, we **suggest against** empiric use of antifungal therapy

Weak recommendation, low quality of evidence

Recommendations

19. For adults with sepsis or septic shock and high risk for multidrug resistant (MDR) organisms, we **suggest** using two antimicrobials with gram-negative coverage for empiric treatment over one gram-negative agent

Weak recommendation, very low quality of evidence

20. For adults with sepsis or septic shock and low risk for MDR organisms, we **suggest against** using two Gram-negative agents for empiric treatment, as compared to one Gram-negative agent

Weak recommendation, very low quality of evidence

21. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using double gram-negative coverage once the causative pathogen and the susceptibilities are known

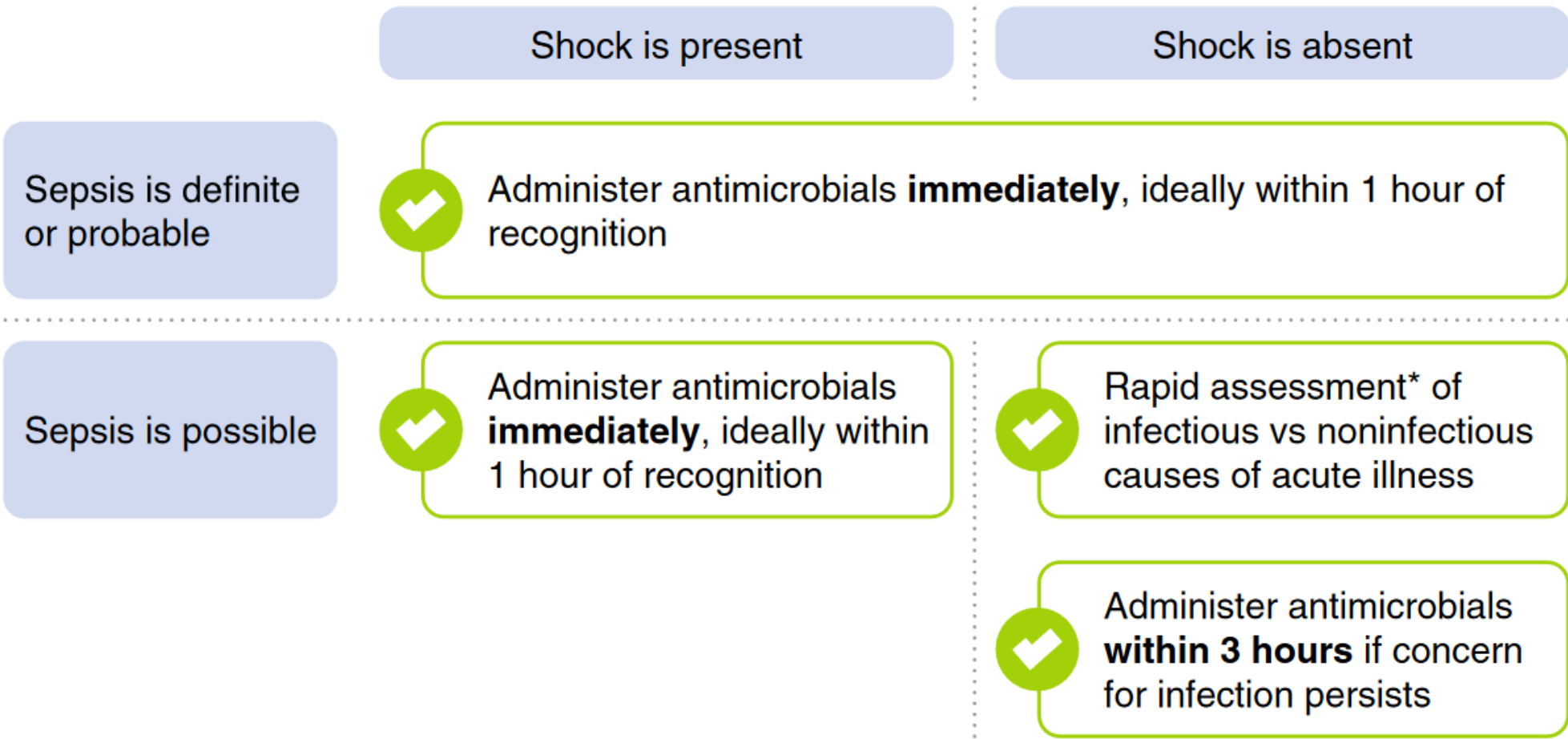
Weak recommendation, very low quality of evidence

Antiviral therapy

Recommendation

24. We make **no recommendation** on the use of antiviral agents

Antibiotic Timing



*Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and non-infectious causes of acute illness and immediate treatment for acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible this should be completed within 3 hours of presentation so that a decision can be made as to the likelihood of an infectious cause of the patient's presentation and timely antimicrobial therapy provided if the likelihood is thought to be high.



Fig. 1 Recommendations on timing of antibiotic administration



★ ★ ★
BEST PRACTICE

27 For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** rapidly identifying or excluding a specific anatomical diagnosis of infection that requires emergent source control and implementing any required source control intervention as soon as medically and logistically practical.



★ ★ ★
BEST PRACTICE

28 For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** prompt removal of intravascular access devices that are a possible source of sepsis or septic shock after other vascular access has been established.



VERY LOW

29 For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** daily assessment for de-escalation of antimicrobials over using fixed durations of therapy without daily reassessment for de-escalation.



VERY LOW

30 For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control, we **suggest** using shorter over longer duration of antimicrobial therapy.



LOW

31 For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control where optimal duration of therapy is unclear, we **suggest** using procalcitonin AND clinical evaluation to decide when to discontinue antimicrobials over clinical evaluation alone.



Terapie

- Ventilace



LOW

47 For adults with sepsis-induced hypoxemic respiratory failure, we **suggest** the use of **high flow nasal oxygen** over non-invasive ventilation.



48 There is insufficient evidence to make a recommendation on the use of non-invasive ventilation in comparison to invasive ventilation for adults with sepsis-induced hypoxemic respiratory failure.



HIGH

49 For adults with sepsis-induced ARDS, we **recommend** using a low tidal volume **ventilation strategy (6 mL/kg)**, over a high tidal volume strategy (>10 mL/kg).



MODERATE

50 For adults with sepsis-induced severe ARDS, we **recommend** using an upper limit goal for **plateau pressures of 30 cm H₂O** over higher plateau pressures.



MODERATE

51 For adults with moderate to severe sepsis-induced ARDS, we **suggest** using **higher PEEP** over lower PEEP.



LOW

52 For adults with sepsis-induced respiratory failure (without ARDS), we **suggest** using low tidal volume as compared to high tidal volume ventilation.



Therapie

- Ventilace



53 For adults with sepsis-induced moderate-severe ARDS, we **suggest** using **traditional recruitment maneuvers**.



54 When using recruitment maneuvers, we **recommend against** using **incremental PEEP titration/strategy**.



55 For adults with sepsis-induced moderate-severe ARDS, we **recommend** using prone ventilation for greater than 12 hours daily.



56 For adults with sepsis induced moderate-severe ARDS, we **suggest** using intermittent NMBA boluses, over NMBA continuous infusion.



57 For adults with sepsis-induced severe ARDS, we **suggest** using Veno-venous (VV) ECMO when conventional mechanical ventilation fails in experienced centres with the infrastructure in place to support its use.



Terapie

- Přídavná terapie
Corticosteroids

Recommendation

58. For adults with septic shock receiving vasopressor therapy we **suggest** using corticosteroids. *Weak recommendation; moderate quality of evidence*

Remark

The typical corticosteroid is hydrocortisone at a dose of 200 mg daily or as a continuous infusion at a dose of 1 mg/kg of norepinephrine after initiation

Stress ulcer prophylaxis

Recommendation

63. For adults with sepsis or septic shock, and who have risk factors for gastrointestinal (GI) bleeding, we **suggest** using stress ulcer prophylaxis. *Weak recommendation; moderate quality of evidence*

Bicarbonate therapy

Recommendations

71. For adults with septic shock and hypoperfusion-induced lactic acidemia, we **suggest against** using sodium bicarbonate therapy to improve haemodynamics or to reduce vasopressor requirements. *Weak recommendation, low quality of evidence*

72. For adults with septic shock, severe metabolic acidemia ($\text{pH} \leq 7.2$) and AKI (AKIN score 2 or 3), we **suggest** using sodium bicarbonate therapy. *Weak recommendation, low quality of evidence*

Weak recommendation, low quality of evidence

Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis

Recommendations

64. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** using pharmacologic VTE prophylaxis unless a contraindication to such therapy exists. *Strong recommendation, moderate quality of evidence*

Strong recommendation, moderate quality of evidence

we **recommend** using low molecular weight unfractionated heparin (UFH).

of evidence

we **suggest against** using low molecular weight heparin to pharmacological prophylaxis. *Weak recommendation, low quality of evidence*

and AKI who require renal replacement therapy, we **suggest** using either continuous or intermittent renal replacement therapy.

65. For adults with sepsis or septic shock and AKI who require renal replacement therapy, we **suggest** using intermittent renal replacement therapy. *Weak recommendation, low quality of evidence*

68. In adults with sepsis or septic shock and AKI, with no definitive indications for renal replacement therapy, we **suggest against** using renal replacement therapy. *Weak recommendation, moderate quality of evidence*

Weak recommendation, moderate quality of evidence



Celková terapie MODS

- **management orgánové dysfunkce**
 - sepsse/septický šok je **nejčastější příčinou rozvoje syndromu MODS/MOF**
 - jednotná **kauzální léčba neexistuje**, management pacienta se opírá o
 - **včasné rozpoznání rozvoje MODS**
 - **přijetí pacienta na ICU**
 - **včasné zahájení intenzivní orgánové podpory**
 - **identifikace a eliminace vyvolávající příčiny**
 - důležitou součástí terapie je dále
 - **prevence nozokomiálních infekcí**
 - **nutriční podpora**
 - **adekvátní rehabilitace**



Celková terapie MODS

- základním předpokladem úspěšné léčby MODS je **včasná identifikace příčiny**, která k jeho rozvoji vedla a její **efektivní odstranění**
- orgánová podpora sama o sobě „neléčí“, ale umožňuje **pacientovi přežít kritickou fází onemocnění a dát organismu čas** na obnovu vlastních orgánových funkcí

Selhávající orgán/systém	Klinické/laboratorní známky	Orgánová podpora
dýchání	ARDS (syndrom akutní dechové tísně) – pokles P/F indexu (paO_2/FiO_2) pod 300, difuzní infiltráty na rtg snímku	oxygenoterapie, umělá plicní ventilace, ECMO (<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>)
oběh	šok – hypotenze, známky orgánové hypoperfuze (mramoráč na kůži, prodloužený kapilární návrat, elevace laktátu)	tekutinová resuscitace, vazopresory (noradrenalin, vazopresin)
ledviny	AKI (akutní selhání ledvin) – elevace dusíkatých látek (urea, kreatinin), pokles diurézy	eliminační metody
játra	elevace jaterních enzymů a bilirubinu, porucha syntetické funkce	omezené, pouze v úzkých indikacích MARS (<i>Molecular Adsorbents Recirculation System</i>)
krev	DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace), trombocytopenie, poruchy koagulace	profylaxe TEN, substituce krevních derivátů
CNS	encefalopatie, porucha vědomí, delirium	sedace
GIT	paralytický ileus, stresový vřed, krvácení do GIT	profylaxe stresového vředu, prokinetika
svaly	neuropatie, myopatie	nutriční podpora, rehabilitace, mobilizace

Take - home message – léčba sepse

- mortalita pacientů zůstává stále neakceptovatelně vysoká i přes významné zlepšení v povědomí o sepsi, její prevenci, diagnostice a managementu
- u pacientů kteří přežijí ataku sepse jsou dlouhodobé následky časté a závažné
- základním pilířem i nadále zůstává
 - rychlá diagnostika
 - iniciální management s nasazením ATB
 - kontrola zdroje infekce



Hour-1 Bundle

Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock

Take-home message

