

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
**KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD**

**Intenzivní medicína I – Septický šok a jeho  
terapeutické možnosti**

Diplomová práce

**Vedoucí diplomové práce:** PhDr. Zdeňka Kudláčková, Ph.D.

**Konzultant diplomové práce:** MUDr. Pavel Dostál, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2012

Jana Vopeláková

Tímto bych chtěla poděkovat PhDr. Zdeňce Kudláčkové Ph.D. a MUDr. Pavlu Dostálovi Ph.D. za pomoc při vytváření této diplomové práce, ochotu a čas, který věnovali jejím opravám a konzultacím.

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky, data a jejich zdroje, z nichž jsem pro její zpracování čerpala, řádně cituji. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.

Datum:

Podpis:

# Obsah

## ABSTRAKT

## ABSTRACT

## SEZNAM ZKRATEK

<b>1.</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>12</b>
<b>2.</b>	<b>CÍL A ZADÁNÍ PRÁCE</b> .....	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>OBECNÁ CHARAKTERISTIKA ŠOKU</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1.</b>	<b>Patofyziologie šoku</b> .....	<b>14</b>
3.1.1.	Aktivace sympatiku.....	14
3.1.2.	Neuroendokrinní reakce.....	15
3.1.3.	Orgánové poškození u septického šoku .....	15
3.1.4.	Sekrece cytokinů.....	17
3.1.5.	Definice, důvody vzniku a patofyziologie multiorgánového selhání .....	18
<b>3.2.</b>	<b>Typy šoků</b> .....	<b>19</b>
3.2.1.	Kardiogenní šok .....	19
3.2.2.	Hypovolemický šok .....	19
3.2.3.	Obstruktivní šok.....	19
3.2.4.	Distribuční šok .....	19
<b>4.</b>	<b>SEPTICKÝ ŠOK</b> .....	<b>20</b>
<b>4.1.</b>	<b>Definice septického šoku a příbuzných pojmů</b> .....	<b>20</b>
4.1.1.	Bakterémie .....	20
4.1.2.	Septikémie a septikopyémie .....	21
4.1.3.	Sepse, septický syndrom a SIRS.....	21
4.1.4.	Těžká sepsa a septický šok .....	22
4.1.5.	Syndrom toxického šoku .....	22
<b>4.2.</b>	<b>Symptomy septického šoku</b> .....	<b>23</b>
<b>4.3.</b>	<b>Epidemiologie sepsy a septického šoku</b> .....	<b>23</b>

<b>4.4.</b>	<b>Klinická stádia sepse a septického šoku .....</b>	<b>24</b>
4.4.1.	Stádium A: stádium septického stresu .....	24
4.4.2.	Stádium B: septický „prešokový“ stav .....	24
4.4.3.	Stádium C: septický šok – stádium orgánových selhání .....	25
4.4.4.	Stádium D: stádium studeného šoku.....	25
<b>4.5.</b>	<b>Etiologie septického šoku.....</b>	<b>25</b>
<b>4.6.</b>	<b>Imunologické aspekty septického šoku .....</b>	<b>28</b>
4.6.1.	Biomarkery sepse .....	28
<b>5.</b>	<b>MEZINÁRODNÍ GUIDELINES PRO DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ POSTUPY TĚŽKÉ SEPSE A SEPTICKÉHO ŠOKU .....</b>	<b>32</b>
<b>5.1.</b>	<b>Diagnostické a léčebné postupy těžké sepse a septického šoku .....</b>	<b>33</b>
5.1.1.	Diagnóza těžké sepse a septického šoku .....	33
5.1.2.	Protimikrobní terapie sepse a septického šoku.....	37
5.1.3.	Odstranění ložiska infekce u pacientů v sepsi .....	41
5.1.4.	Zahájení iniciální resuscitace a léčba oběhových změn u pacientů v sepsi .....	41
5.1.5.	Vazopresory a látky s inotropním účinkem v terapii sepse a septického šoku .....	43
5.1.6.	Kortikosteroidy v terapii sepse a septického šoku .....	44
5.1.7.	Rekombinantní lidský aktivovaný protein C v terapii sepse a septického šoku (rhAPC) .....	45
5.1.8.	Použití krevní transfuze a krevních produktů u pacientů v sepsi .....	46
<b>5.2.</b>	<b>Podpůrná léčba u pacientů v sepsi .....</b>	<b>47</b>
5.2.1.	Umělá plicní ventilace u pacientů v sepsi .....	47
5.2.2.	Sedace, analgesie a neuromuskulární blokáda v sepsi .....	48
5.2.3.	Kontrola glykémie u pacientů v sepsi .....	49
5.2.4.	Terapie renálních funkcí (RRT) a podpora činnosti ledvin u pacientů v sepsi .....	50
5.2.5.	Terapie bikarbonáty u pacientů v sepsi.....	52
5.2.6.	Profylaxe hluboké žilní trombózy u pacientů v sepsi.....	52
5.2.7.	Profylaxe stresových vředů u pacientů v sepsi.....	54
5.2.8.	Selektivní dekontaminace trávicího traktu u pacientů v sepsi .....	54
5.2.9.	Zvážení omezení podpůrné terapie.....	55
<b>6.</b>	<b>SPECIFICKÉ ASPEKTY FARMAKOTERAPIE SEPTICKÉHO ŠOKU .....</b>	<b>55</b>
<b>6.1.</b>	<b>Historie léčby septického šoku .....</b>	<b>55</b>
<b>6.2.</b>	<b>Novinky, pokusy a omyly v terapii sepse .....</b>	<b>56</b>

6.2.1.	ES-62 v terapii sepse.....	56
6.2.2.	Antagonisté lipidu A v terapii sepse .....	56
6.2.3.	Blokátory komplementu v terapii sepse.....	58
6.2.4.	Inhibitory apoptózy v terapii sepse .....	58
6.2.5.	Macrophage migration inhibitory factor v terapii sepse.....	59
6.2.6.	High-mobility group box inhibitory v terapii sepse .....	59
6.2.7.	Ibuprofen v terapii sepse.....	59
6.2.8.	Pentoxifyllin v terapii sepse.....	60
6.2.9.	N-acetylcystein v terapii sepse .....	60
6.2.10.	Selen v terapii sepse .....	61
6.2.11.	Vitamíny A, C, E v terapii sepse .....	61
<b>7.</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>63</b>

## Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Autor: Jana Vopeláková

Vedoucí diplomové práce: PhDr. Zdeňka Kudláčková, PhD.

Konzultant diplomové práce: MUDr. Pavel Dostál, Ph.D.

Název diplomové práce: Intenzivní medicína I – Septický šok a jeho terapeutické možnosti

**Cíl:** Cílem práce byl sběr a analýza současných informací o příčinách, patofyziologii a možnostech terapie nemocných se septickým stavem a septickým šokem.

**Hlavní poznatky:** Sepse a septický šok jsou velmi závažné klinické syndromy. Následkem sepse je smrt statisíců lidí každý rok. Diagnostika a léčba sepse a septického šoku je náročná, z mnoha hledisek. Nezanedbatelná je i stránka finanční. Výzkum v této oblasti se zaměřuje na objevení nových možností v diagnostice i léčbě, které by splňovaly požadavky na rychlou a přesnou diagnostiku a zároveň byly cenově dostupné. Celosvětově probíhá mnoho preklinických i klinických studií, které mají osvětlit pohled na rozsáhlou problematiku sepse ve všech jejích aspektech.

V této práci je podán přehled aktuálních názorů na etiologii, patofyziologii, diagnostiku a terapii sepse a septického šoku včetně možných výhledů do budoucna.

**Závěr:** V současné době je terapie sepse a septického šoku v některých aspektech relativně nejednotná a nejednoznačná. Hlavními důvody jsou etiologická a klinická variabilita syndromu, pouze částečné pochopení patofyziologie sepse, možnost rychlé progresy intenzity nemoci, neexistence univerzálně vhodné diagnostiky a léčby a její vysoká ekonomická náročnost.

# Abstract

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of biological and biomedical sciences

Author: Jana Vopeláková

Supervisor: PhDr. Zdeňka Kudláčková, PhD.

Consultant: MUDr. Pavel Dostál, Ph.D.

Title of diploma thesis: Intensive Care Medicine I- Septic shock and therapeutical options

**Background:** The aim of this thesis is to collect and analyze current information about the causes, pathophysiology and the possibilities of curing patients in the septic state and septic shock.

**Main findings:** Sepsis and septic shock are serious clinical syndromes which can even result in the death of thousands of people every year. The diagnosis and treatment of sepsis and the septic shock is demanding in various ways; mainly professionally, socially and also financially. Therefore there has been a constant effort to discover new possibilities in diagnosis and treatment. In the whole world, there have been carried out many pre-clinical and clinical researches, which are gathering the views on the broadly debated issue of sepsis.

The goal of this thesis is to give an overview of the current opinions on etiology, pathophysiology, diagnosis and the treatment of sepsis and septic shock, including the future prospect. The other the aim is to give an overview of recent as well as older studies, experiments which affected the development of diagnosis, prognosis and treatment of sepsis and septic shock.

**Conclusion:** In recent years, the treatment of sepsis and septic shock is relatively disunited and vague. The explanations for that are etiological and clinical variability of the syndrome, only a partial understanding of pathophysiological sepsis, the possibility of fast progress of the illness, the absence of universally applicable diagnosis and treatment and its economical demands.



## Seznam zkratek

AIDS	<i>Acquired immune deficiency syndrome</i>
AKI	Akutní poškození ledvin ( <i>Acute Kidney Injury</i> )
ALI	Akutní plicní poškození ( <i>Acute Lung Injury</i> )
APC	Aktivovaný protein C
ARDS	Syndrom akutní dechové tísně ( <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> )
ATB	Antibiotika
ATCH	Adrenokortikotropní hormon
ATP	Adenosintrifosfát
BBC	<i>British Broadcasting Corporation</i>
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CNS	Centrální nervový systém
CRP	C-reaktivní protein ( <i>C-reactive protein</i> )
CT	Počítačová tomografie ( <i>Computed Tomography</i> )
CVC	Centrální žilní katétr ( <i>Central Venous Catheter</i> )
DN	<i>Delta Neutrofil Index</i>
DVT	Hluboká žilní trombóza ( <i>Deep Vein Thrombosis</i> )
ECLIA	Elektrochemiluminiscenční test ( <i>Electrochemiluminescence Immunoassay</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GH	Růstový hormon
GIT	Gastrointestinální trakt
GTP	Guanosintrifosfát
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMGB-1	<i>High-mobility group box inhibitory</i>

HPLC	Vysokoúčinná kapalinová chromatografie ( <i>High Performance Liquid Chromatography</i> )
IL	Interleukin
INF- $\gamma$	Interferon $\gamma$
INR	<i>Internatiol Normalized Ratio</i>
IU	<i>International Unit</i>
JIP	Jednotka intenzivní péče
LMWH	Nízkomolekulární heparin ( <i>Low Molecular Weight Heparin</i> )
LPS	Lipopolysacharid
MIF	<i>Macrophage Migration Inhibitory Factor</i>
MOSF	Multiorgánové selhání ( <i>Multiple Organ Syndrome Failure</i> )
MRSA	Methicilin-rezistentní <i>stafylococcus aureus</i>
NAC	N-acetylcystein
NEO	Neopterin
NK	<i>Natural killer</i>
PaCO <sub>2</sub>	Parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
PCT	Proklacitonin
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney disease</i>
rhAPC	Rekombinantní lidský aktivovaný protein C
RRT	<i>Renal Replacement Therapy</i>
RTG	Rentgen
SaO <sub>2</sub>	Saturace kyslíkem
SDD	Selektivní dekontaminace trávicího traktu ( <i>Selective digestive tract decontamination</i> )
SIRS	Systémová zánětlivá reakce ( <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> )
STS	Syndrom toxického šoku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv

SUP	Profylaxe stresových vředů ( <i>Stress Ulcer Prophylaxis</i> )
SuPAR	Solubní varianta aktivátoru receptoru plazminogenu urokinázového typu ( <i>The soluble form of the urokinase-type plasminogen activator receptor</i> )
TBC	Tuberkulóza
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor-nekrotizující faktor
uPAR	Aktivátor receptoru plazminogenu urokinázového typu ( <i>The urokinase-type plasminogen activator receptor</i> )
UZ	Ultrazvuk

# 1. Úvod

Sepse nepochybně provází lidstvo od nepaměti. I v dnešní době představuje závažný medicínský problém. Celosvětově postihne těžká seps a septický šok ročně okolo 18 milionů lidí, přičemž na následky umírá přibližně 1400 každý den. Přes veškeré úsilí a velký pokrok zemře do 1 měsíce od diagnózy až 50% pacientů. Těžká seps se tak stává jednou z hlavních příčin úmrtí na jednotkách intenzivní péče (JIP). Seps je problematická svou širokou působností, často nejasným zdrojem, nutností rychlé diagnózy a cílené léčby a v neposlední řadě i vysokými finančními náklady. Finanční požadavky na léčbu seps a septického šoku výrazně zatěžují zdravotnické zdroje a tvoří až 40% celkových výdajů JIP. Každý rok se náklady na léčbu seps zvyšují. V současné době se odhadují náklady na léčbu seps a septického šoku v Evropě okolo 7,6 miliardy euro za rok a 17,4 miliardy euro za rok v USA.

Aktuální snahou je zavedení specifických biomarkerů, které by umožnily zajistit rychlou a vhodnou cílenou terapii. Rovněž existuje úsilí vytvořit celosvětově uznávané standardy pro diagnostiku a léčbu. Všechny tyto iniciativy a opatření mohou pomoci snížit mortalitu. Neustále se objevují snahy o zavedení nových látek do terapie seps nebo revize starších studií.

## **2. Cíl a zadání práce**

Cílem práce je sběr a analýza současných informací o příčinách, patofyziologii a možnostech terapie nemocných se septickým stavem a septickým šokem.

## **3. Obecná charakteristika šoku**

### **3.1. Patofyziologie šoku**

Šok je akutně nebo subakutně vzniklé, postupné generalizované oběhové selhání s poruchou cirkulace a sníženým průtokem krve životně důležitými orgány. Dodávka kyslíku a živin jsou neuspokojivé. Tato skutečnost spolu se současným nedostatečným odstraňováním metabolitů vede k akutnímu selhání orgánových funkcí. (Silbernagl 2001, Nečas 2009)

Jedním ze základních symptomů šoku je hypotenze, která vzniká jako důsledek nedostatečného minutového výdeje nebo snížení periferní vaskulární rezistence. Je zde riziko snížení perfuze mozku a labilita oběhového systému s neustálou hrozbou kompletního zhroucení cirkulace. Důležité je rozlišovat tzv. „šokovou“ (studenou) hypotenzi od teplé hypotenze. Studená hypotenze je způsobena nízkým minutovým výdejem, zatímco teplá hypotenze vzniká v důsledku poklesu periferní cévní rezistence (minutový srdeční výdej je normální nebo i zvýšený). V tomto případě jsou končetiny teplé, puls dobře hmatný a pulsová amplituda je v normě. U teplé hypotenze může také chybět oligurie a známky aktivace sympatiku. V důsledku déletrvajících dysbalance mezi spotřebou kyslíku a jeho dodávkou se objevují orgánová poškození a selhání.

Šok vyžaduje okamžitou lékařskou péči. Prognóza šoku závisí na vyvolávající příčině, stádiu šoku, komorbiditě a odpovědi na terapeutické intervence. (Skaunic 1984, Skowronski 1988, Houston 1990, Ševčík 1993, MedlinePlus: Shock 2010)

#### **3.1.1. Aktivace sympatiku**

Jak již bylo řečeno, hypotenze je jednou z hlavních charakteristik šoku. Hypotenze stimuluje baroreceptory a chemoreceptory, čímž zajistí aktivaci sympatiku. Do oběhu se začnou uvolňovat katecholaminy a enkefaliny. Při „šokové“ hypotenzii zaznamenáváme až 10krát zvýšenou hladinu noradrenalinu a hladina adrenalinu může stoupnout až padesátkrát. O zvýšené aktivaci sympatiku není pochyb. V době extrémní hypotenze je aktivace sympatického nervového systému život zachraňujícím faktorem: zvyšuje cévní rezistenci cév zásobujících ledviny a splachnikus, napomáhá k udržení hladiny krevního tlaku na uspokojivé úrovni srdeční a mozkové perfuze. Nedostatečné prokrvení ledvin stimuluje produkci reninu a spouští celou kaskádu renin-angiotenzin-

aldosteron. Výsledkem je silná vazokonstrikce a další zhoršení tkáňové perfuze. (Ševčík 2003, Nečas 2009)

### **3.1.2. Neuroendokrinní reakce**

Při šoku je zaznamenána i zvýšená aktivita hypofýzy. Ve vyšší míře jsou uvolňovány ACTH (adrenokortikotropní hormon) a GH (růstový hormon). ACTH stimuluje tvorbu kortizolu v kůře nadledvin, které mohou v šoku selhávat. (Ševčík 2003)

### **3.1.3. Orgánové postižení u septického šoku**

Multiorgánové selhání je se septickým šokem úzce spjato. Podle Wilkinsonovy studie z roku 1987, která probíhala na pěti dětských JIP, byla prokázána vyšší úmrtnost u pacientů s multiorgánovým selháním tzv. MOSF (multiple organ system failure) spojeným se sepsí, než u pacientů s MOSF bez sepse. (Wilkinson 1987)

#### **Srdce**

Srdce je během šokového stavu postiženo buď primárně (kardiogenní šok) nebo sekundárně (jako je tomu právě v septickém šoku). V průběhu šoku může dojít k ischemizaci myokardu. S rozvojem ischemie se mohou objevit arytmie a zhoršení srdeční funkce. (Ševčík 2003)

#### **Plíce**

V počáteční fázi šoku je omezován průtok krve plícemi. Dochází tak k nerovnováze poměru ventilace a perfúze. U pacientů v těžkém šoku se může během 12-48 h rozvinout respirační selhání (ARDS). (Ševčík 2003)

#### **Ledviny**

U pacientů v šoku se zpravidla rozvíjí oligurie. Prerenální oligurie dobře reaguje na doplnění cirkulujícího objemu. Postrenální příčinou oligurie může být zasažení uretry traumatem. U některých pacientů v sepsi se naopak může objevit polyurie v důsledku porušení ledvinných tubulů ischemií. (Ronco 2001, Ševčík 2003)

#### **Játra**

Snížení arteriálního i portálního průtoku krve játry může vést k hyperbilirubinémii a k postižení retikuloendotelového systému. Nedostatečné

okysličení jater vede ke zvýšené produkci laktátu, zvýší se hladina amoniaku a aminotransferáz v krvi. U nemocných v těžkém šoku se může rozvinout jaterní selhání, které bývá ireverzibilní. (Ševčík 2003)

### **Splanchnická oblast**

Hypovolemický šok a kardiogenní šok jsou charakteristické výraznou vazokonstrikcí ve splanchnické oblasti. Průtok krve splanchnikem bývá zvýšen u septického šoku (v závislosti na změnách srdečního výdeje).

Hypoperfúze střev je zpočátku poměrně dobře kompenzována autoregulačními mechanismy (zejména extrakcí kyslíku). V těžších případech a při dlouhodobém nedostatku kyslíku dochází k nekróze střevní sliznice. Nekróza zprvu zasahuje vrcholky klků, následně nekrotizuje celou vrstvu klků.

Ischémie splanchniku může zasáhnout také pankreas. V takovém případě dochází k uvolňování pankreatických enzymů do systémového oběhu. (Warshaw 1978, Ševčík 2003)

### **Centrální nervový systém**

Reverzibilní encefalopatie se v šoku objevuje často. Mezi projevy patří neklid, podrážděnost, dezorientace, agitovanost, spavost, letargie, zmatenost nebo i kóma. Tyto projevy jsou následkem nepřiměřené mozkové perfúze, metabolických změn nebo přímého účinku bakteriálního endotoxinu na CNS. Mezi méně časté důvody patří vedlejší účinky léků a zánětlivé změny mozku a mozkových plen. (Ševčík 2003)

### **Metabolické změny**

U nemocných v šoku často dochází k rozvoji hyperglykémie. Příčin je hned několik. V šoku se zvyšuje hladina glukagonu a katecholaminů v krvi, což stimuluje glukoneogenezi. Katecholaminy navíc inhibují uvolňování inzulínu a tím i vychytávání glukózy v periférii. Ve zvýšené míře se vyplavují i jiní antagonisté inzulínu (např. kortizol nebo růstový hormon). V játrech se hromadně uvolňuje glukóza z glykogenu.

Výjimečně se může u pacientů v šoku objevit i hypoglykémie. Nejčastěji u pacientů s jaterním onemocněním, u kterých je malá zásoba jaterního glykogenu a porušená glukoneogeneze.



V šokovém stavu je stimulována proteolýza. Aminokyseliny slouží jako zdroj energie nebo jsou zahrnuty do procesu obrany organismu (např. C- reaktivní protein,  $\alpha_1$ -antitrypsin nebo ceruloplazmin).

V neposlední řadě je ovlivněn i kyslíkový metabolismus. Nedostatek kyslíku vyřazuje z funkce Krebsův cyklus. Tvorba ATP se tak stává závislou na anaerobním metabolismu. Glukóza je přeměňována na laktát. Dochází k rozvoji metabolické laktátové acidózy. Množství anaerobně vytvořeného ATP je v porovnání s aerobní produkcí velmi nízká. Energetická výtěžnost je nedostatečná. Selhává sodíková pumpa a to má za následek hromadění sodíku a vody v buňkách, ztrátu nitrobuňčného draslíku a „otok buněk“. V závěru selhává i vápníková pumpa, uvolní se lyzozomální enzymy a dojde k buněčné smrti. (Ševčík 2003, Klaude 2012)

### **3.1.4. Sekrece cytokinů**

Cytokiny jsou důležité komponenty imunitního systému. Pracují jako komunikační systém mezi buňkami imunitního systému. Bohužel, SIRS a sepsis jsou charakterizovány enormní tvorbou prozánětlivých cytokinů zahrnujících například TNF $\alpha$  (tumor nekrotizující faktor) nebo IL-1 (interleukin 1).

Cytokiny jsou rodinou nízkomolekulárních proteinů (16 – 25 kDa), které jsou secernovány některými buňkami (makrofágy, monocyty, endoteliální buňky). Cytokinová sekrece je velmi přísně řízený proces. Všechny cytokiny působí přes velmi specifické receptory na buněčných površích a mnohé z nich mají pleiotropii aktivitu a působí na rozličné buňky.

„Cytokinová bouře“ je potenciálně smrtelná imunitní reakce. Vzniká při nekontrolovatelné imunitní odpovědi. Když imunitní systém bojuje s patogenem, cytokiny signalizují imunitním buňkám, jako jsou T-lymfocyty a makrofágy, aby „cestovaly“ na místo infekce. Poté, co tyto buňky dorazí na místo, jsou stimulovány k tvorbě dalších cytokinů. Tato pozitivní zpětná vazba způsobí zacyklení reakce. Imunitní odpověď se stane nekontrolovatelnou. Mnoho imunitních buněk je aktivováno na jednom místě. Pokud se „cytokinová bouře“ objeví např. v plicích, může zapříčinit zablokování dýchacích cest, což může způsobit smrt. Přehnaná imunitní reakce způsobí organismu mnohem větší škody než samotný patogen.

Cytokinoví antagonisté, jako perspektivní skupina látek v terapii sepse, jsou opakovaně předmětem klinických a experimentálních studií. (Ševčík 2003, Matsuda 2006)

### **3.1.5. Definice, důvody vzniku a patofyziologie multiorgánového selhání**

Multiorgánové selhání (MOFS) je definováno jako selhání dvou nebo více orgánů v těle. Selhávající orgány neplní dostatečně svou funkci. Příkladem těchto orgánů jsou plíce, ledviny nebo játra a trávicí trakt. (Ševčík 1993)

Patofyziologické znalosti MOFS jsou dosud značně nekompletní. Pokud chceme pochopit patofyziologii MOFS, je třeba vycházet ze dvou základních poznatků: za první, selhávající orgány nemusí být přímo poraněny ani nemusí přímo souviset s primární nemocí, a za druhé, může trvat dny nebo dokonce týdny než se iniciální onemocnění rozvine v systémové selhání. Tato dvě klinická pozorování naznačují, že MOFS je systematický proces zprostředkovaný endogenními a exogenními cirkulačními faktory. Nekontrolovaná infekce je počáteční příčinou přibližně u poloviny případů. U druhé poloviny případů se MOFS rozvine bez klinicky rozpoznatelného ohniska infekce nebo bez klinicky pozorovatelného rozvoje infekce. Tyto klinické paradoxy jsou shrnuty v tabulce č. 1.

#### **Tabulka č. 1: Souhrn klinických paradoxů MOFS**

(Deitch 1992)

1. Nejčastěji selhávající orgány nebývají primárně infikovány nebo poraněny.
2. Trvá dlouhou dobu (dny až týdny) než se z primárního poškození rozvine MOFS.
3. Ne všichni pacienti s klinickou sepsí a MOFS mají mikrobiologický důkaz infekce.
4. Asi u 30 % pacientů, kteří zemřou na sepsi nebo MOFS, není identifikováno primární ohnisko.
5. Rozpoznání a zvolení vhodné terapie nezajistí stoprocentní přežití pacientů se sepsí a MOFS.

## **3.2. Typy šoků**

Z patofyziologického hlediska dělíme šok na kardiogenní, hypovolemický, obstruktivní a distribuční.

### **3.2.1. Kardiogenní šok**

Klinicky je kardiogenní šok definován jako stav nízkého srdečního výdeje se známkami tkáňové/orgánové hypoperfuze/ hypoxie při dostatečné volémii – náplni intravaskulárního prostoru. (Bělohlávek 2009) Srdce zhoršuje nebo ztrácí svou schopnost pumpovat krev. Příčinou kardiogenního šoku je nejčastěji akutní infarkt myokardu. K méně častým příčinám vzniku kardiogenního šoku patří úrazy hrudníku spojené se zhmožděním srdce, embolie, tamponáda perikardu, arytmie, chlopenní vady, ruptura septa a poruchy srdečního rytmu. (Silbernagl 2001, Ševčík 2003, Bělohlávek 2009, [www.med.muni.cz/patfyz/pdf/vasku/cj/sokastres.pdf](http://www.med.muni.cz/patfyz/pdf/vasku/cj/sokastres.pdf))

### **3.2.2. Hypovolemický šok**

Hypovolemický šok je způsoben ztrátou krve nebo jiných tělních tekutin takového rozsahu, který má za následek snížení intravaskulárního objemu. Při snížení intravaskulárního objemu dochází ke sníženímu preloadu srdečních oddílů s následným poklesem velikosti tepového objemu.

Příčinou je krvácení, ztráta tekutin kůží (např. rozsáhlé popáleniny nebo kožní záněty), ztráta tekutin gastrointestinálním a urogenitálním traktem (např. průjem, zvracení, diabetes insipidus, extrémní příjem diuretik) a dále také v důsledku vnitřních ztrát tekutin (do intersticia a dutin). (Grosser 1993, [www.med.muni.cz/patfyz/pdf/vasku/cj/sokastres.pdf](http://www.med.muni.cz/patfyz/pdf/vasku/cj/sokastres.pdf)).

### **3.2.3. Obstruktivní šok**

U obstruktivního šoku klesá srdeční výdej v důsledku neprůchodnosti malého krevního oběhu např. při plicní embolii nebo omezením srdečního plnění (srdeční tamponáda, tenzní pneumothorax). (Joynt 2003, Ševčík 2003)

### **3.2.4. Distribuční šok**

Zásadním rysem distribučního šoku je porucha regulace cévního tonu při patologické vazodilataci. Důsledkem je relativní hypovolémie, s poklesem srdečního

výdeje. Po korekci hypovolémie přetrvává hypotenze s teplou periferií. Dodávka kyslíku do tkání je nepříznivě ovlivněna arteriovenózními zkraty v tkáních a s neadekvátní distribucí průtoku krve. Pod tento typ šoku jsou řazeny: anafylaktický šok, neurogenní šok a septický šok. (Joynt 2003, Ševčík 2003)

Anafylaktický šok je projevem extrémní formy alergické reakce. Příčinou je nadměrné vyplavení histaminu a dalších faktorů, které vedou k vazodilataci a zvýšení propustnosti cév. Vyvolávajícím faktorem bývá nejčastěji hmyzí bodnutí nebo alergie na léky (např. penicilin, jodová kontrastní látka) či potraviny (např. ořechy, mořské plody). (Grosser 1993, Silbernagl 2001, BBC: Health – First Aid procedures: anaphylactic shock in adults)

U neurogenního šoku je porušena neurogenní kontrola regulace krevního oběhu. Výsledkem je generalizovaná vazodilatace a pokles srdečního výdeje. Příčinou může být traumatické poškození centrální nervové soustavy, sluneční úžeh, intoxikace (např. barbituráty), vazodilatace vyvolaná bolestí nebo iatrogenní porucha sympatiku. (Nečas 2009, MedlinePlus: Shock 2010)

## **4. Septický šok**

### **4.1. Definice septického šoku a příbuzných pojmů**

Lékařští profesionálové řeší otázku přesného definování sepse a septického šoku již dlouhá léta. Dosavadní praxe byla spojena se zaměňováním řady termínů, což bylo příčinou obtížné interpretace výsledků klinických studií. Nejen z tohoto důvodu, ale také pro lepší orientaci v textu jsou níže popsány základní pojmy. (Ševčík 1993, Černý 2005)

#### **4.1.1. Bakteriémie**

Bakteriémie značí přítomnost živých bakterií v krevním řečišti. Je relativně častým jevem i u zcela zdravých lidí (např. po delším žvýkání, po čištění nebo extrakci zubů, cystoskopii, gastrokopii, bronchoskopii apod.) Bakteriémie bývá stavem krátkodobým (15-20 min) a zpravidla nezpůsobuje žádné příznaky. Zdravý imunitní systém velmi rychle zareaguje na přítomnost cizorodých mikroorganismů v krvi. Bakteriémii jsou analogické pojmy fungémie (přítomnost hub v krvi) a virémie (přítomnost virů v krvi). (Ševčík 1993, Merckmanuals: Bacteremia)

### 4.1.2. Septikémie a septikopyémie

„Septikémie je nepřesný termín obvykle užívaný jako synonymum pro septický syndrom nebo septický šok.

Septikopyémie je sepse spojená s metastatickými infekčními ložisky.“ (Ševčík 1993). V současné době není doporučeno tyto termíny klinicky používat.

### 4.1.3. Sepse, septický syndrom a SIRS

Za sepsi je považována systémová zánětlivá odpověď organismu na přítomnost bakterií nebo jejich produktů v těle. Aby byla zdůrazněna skutečnost, že sepse je spíše soubor příznaků než specifické onemocnění, je v některé literatuře používán výraz septický syndrom.

Od sepse odlišujeme ještě tzv. SIRS (systemic inflammatory response syndrom) neboli systémovou zánětlivou reakci, při které dochází k obdobné zánětlivé odpovědi jako při sepsi v důsledku neinfekčních podnětů. Takový stav nastane např. u popáleninového traumatu, chronické intoxikace salicyláty, pankreatitid nebo akutního jaterního selhání. (Zadák 2007, Cribbs 2009, Lukaszewicz 2009)

#### **Tabulka č. 2: Markery poukazující na možný rozvoj sepse a SIRS**

(Fabián 2005, Cribbs 2009)

tělesná teplota	> 38°C nebo < 36°C
pulsová frekvence	> 90/min
dechová frekvence	> 20/min nebo $\text{paCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
počet leukocytů	> $12 \times 10^9/l$ nebo < $4 \times 10^9/l$ nebo > 10% nezralých forem
systolický tlak	< 90 mmHg nebo střední arteriální tlak < 70 mmHg
smíšená venózní krev satureovaná kyslíkem	> 70%
index srdeční funkce	> $3,5 \text{ l/min/m}^2$
produkce moči	< 0,5 ml/kg/hod nebo vzestup kreatinu > 0,5 mg/dl
INR	> 1,5

počet krevních destiček	< 100 000 buněk/ $\mu$ l
celkový bilirubin	> 4 mg/dl
hyperlaktémie	> 1 mmol/l

#### 4.1.4. Těžká sepse a septický šok

Těžká sepse a septický šok jsou vyhocením sepse. Jsou jednotlivými fázemi spojitého procesu, přičemž úmrtnost je přímo úměrná rozsahu orgánové dysfunkce.

Těžká sepse je sepse asociovaná s orgánovým selháním, hypotenzí a hypoperfúzními abnormalitami. (Ševčík 1993, Medical dictionary: Severe sepsis)

Stejně tak i septický šok je závažný zdravotní stav způsobený infekcí. Vede k život ohrožující hypotenzii. Vyskytuje se především v novorozenecké nebo naopak seniorské populaci, případně u pacientů s jiným závažným onemocněním než je sepse (například diabetes mellitus nebo AIDS). Septický šok je nejzávažnější forma septického onemocnění. Bohužel je charakterizován také vysokou úmrtností. Míra úmrtnosti závisí na celkovém zdravotním stavu a věku pacienta, na typu infekce, na rozsahu a množství selhávajících orgánů a v neposlední řadě na rychlosti zahájení lékařské péče. (Ševčík 1993, PubMed: Health - septic shock 2010)

Hlavní diagnostickou charakteristikou jsou specifické laboratorní i klinické projevy těžké infekce. Setkáváme se s petechiemi, patologickou krvácivostí, trombocytopenií, hypofibrinogenémií a prodlouženým protrombinovým časem. Všechny výše jmenované symptomy poukazují na rozvoj intravaskulární koagulace. Dále jsou zřetelné projevy zvýšené permeability malých cév (například hypovolémie a hypoalbuminémie). Velmi výrazným znakem septického šoku bývá postižení plic, které může být zaměňováno za plicní embolii, bronchopneumonii nebo dokonce infarkt myokardu. Často se přistupuje k využití umělé plicní ventilace. (Skaunic 1984)

#### 4.1.5. Syndrom toxického šoku

Syndrom toxického šoku (STS) je vzácné, ale velmi závažné onemocnění, které je úzce spojeno se stafylokokovou infekcí. *Stafylococcus aureus* produkuje toxiny zodpovědné za klinické projevy nemoci. Symptomy jsou nespecifické. Zprvu se projevuje jako těžká chřipka a obvykle je provázeno následujícími symptomy: vysoká

horečka, zvracení, vyrážka, průjem, mdloby, bolest svalů, závratě a zmatek. Poprvé byl STS popsán roku 1978 u sedmi dětí. V dnešní době je STS zmiňován především s používáním menstruačních tampónů (téměř polovina případů). (Ševčík 1993, Toxic Shock Syndrome: Information service)

## 4.2. Symptomy septického šoku

Septickému šoku v některých případech předchází bakteriémie, která se vyznačuje zimnicí doprovázenou třesem, nevolností, malátností a horečkou. Příznaky jsou v časně fázi nespecifické. Může se objevit zmatek a zhoršené vnímání. Končetiny jsou v počáteční fázi teplé, v pozdní fázi výrazně zchladnou, zblednou a objevuje se promodráání. Mezi další charakteristické symptomy patří už zmiňované petechie a další kožní projevy (exantém, purpura, nekrotická ložiska, hemoragické puchýře nebo ulcerace), dále také oligurie, rychlý tep a mělké, rychlé dýchání. Může se projevit i bolest kloubů (zápěstí, lokty, kyčle, kolena, kotníky).

U některých pacientů jsou symptomy odlišné. Sepsis u novorozenců a lidí ve vysokém věku bývá příznakově nevýrazná a diagnostika je problematická. Citlivými ukazateli počáteční sepsy jsou hyperventilace a změny chování, především podrážděnost a zmatenost. (Ševčík 1993, Balentine 2010, Medical dictionary: Severe sepsis)

## 4.3. Epidemiologie sepsy a septického šoku

V jedné z prvních rozsáhlých epidemiologických studií z roku 2001 byl publikován Angusem a jeho kolegy odhad výskytu sepsy v USA. Tato studie přinesla výsledek 3,0 na 1000 obyvatel a 2,4 na 100 propuštěných pacientů z nemocnice. Následující studie a analýzy ukázaly odhady okolo 0,51 až 2,4 případů na 1000 obyvatel. Ve studii, kterou publikoval Angus a kol., bylo zjištěno, že výskyt sepsy se významně zvyšuje s věkem (v rozmezí od 5,3/1000 pro věk 60 až 64 let na 26,2/1000 pro pacienty starší 85 let). Celková úmrtnost byla 26,6% a podstatné zvýšení mortality bylo také spojováno s věkem.

Další studie z americké národní databáze prokázaly, že se výskyt sepsy zvýšil od roku 1979 (0,83/1000) do roku 2000 (2,4/1000), ale došlo k mírnému poklesu úmrtnosti (27,8 až 17,9%). Na základě výsledků těchto studií je zřejmé, že sepsis je relativně časté onemocnění se zvyšující se frekvencí výskytu. Dokonce se odhaduje, že sepsis je 7.

nejčastější příčina smrti v EU a USA. (Angus 2001, Martin 2003, Finer 2004, Harrison 2006, Siner 2009).

Z dostupných ucelených epidemiologických dat je českému profilu geograficky a socioekonomicky nejbližší studie slovenská z roku 2005. V této studii byl zkoumán počet, charakteristiky a výsledky pacientů přijatých na JIP s těžkou sepsí. Studie dospěla k závěru, že na Slovensku je každoročně hospitalizováno 1 770 dospělých s těžkou sepsí, nemocniční úmrtnost těžké sepse je stále velmi vysoká (51,2%) a je spojena s vyšším věkem (nad 50 let) a selháním orgánů. (Záhorec 2005)

#### **4.4. Klinická stádia sepse a septického šoku**

Sepsi dělíme do čtyř stádií podle metabolických a hemodynamických změn. Toto dělení je využíváno pro stanovení správného terapeutického postupu a je také známo pod označením „stadia sepse dle Siegela.“ (Ševčík 1993, Bednařík 1995)

##### **4.4.1. Stádium A: stádium septického stresu**

V tomto stádiu stoupá minutový srdeční objem, pozorujeme zrychlení srdeční frekvence a pokles periferní cévní rezistence. Zvyšuje se spotřeba kyslíku a dochází k mobilizaci katecholaminů, glukokortikoidů, inzulínu i glukagonu v plazmě. Následkem toho zaznamenáváme zvýšený katabolismus svalové tkáně a zvýšení plazmatických hodnot triacylglycerolů a glukózy. Z biochemického hlediska dále pozorujeme sníženou aktivitu pyruvát-dehydrogenázy. Dochází k hromadění pyruvátu.

##### **4.4.2. Stádium B: septický „prešokový“ stav**

V této fázi jsou zaznamenány kvantitativně i kvalitativně závažné změny metabolismu. Zjevně narůstá glykémie a dále se intenzivně rozvíjí proteolýza. Vyrůstá koncentrace alaninu, prolinu, glutaminu, fenylalaninu, tyrozinu, tryptofanu, metioninu a cysteinu v séru. Výrazně se zvyšuje koncentrace dusíku v moči a naopak se zadržuje sodík. V závěrečné fázi stádia B využívá pacient jen minimum cukrů a aminokyselin. Příčně pruhovaný sval metabolizuje jen rozvětvené aminokyseliny (valin, leucin, izoleucin).

Pacient má vysokou horečku a překrvenou pokožku, zrychlený srdeční rytmus a zvýšenou dechovou frekvenci. Stádium B bývá označováno také jako stádium hyperkinetické, či stádium metabolické insuficience.



#### **4.4.3. Stádium C: septický šok – stádium orgánových selhání**

Nejnápadnějším projevem tohoto stádia je markantní snížení krevního tlaku v důsledku extrémní vazodilatace. Dochází k porušení mikrocirkulace. Negativně je ovlivněn i žilní návrat. Objevuje se dysbalance mezi prokrvením tkání a uvolňováním kyslíku, která vede až k ARDS (syndrom dechové tísně dospělých). Nadále progredují metabolické změny. Rozvíjí se septická encefalopatie jako důsledek zvýšené tvorby falešných neurotransmiterů z aromatických aminokyselin (příkladem je konverze tyrozinu na octopamin).

Celkovou charakteristikou tohoto stádia je posun hyperdynamického šoku k šoku hypodynamickému.

#### **4.4.4. Stádium D: stádium studeného šoku**

Terminální stádium je doprovázeno multiorgánovým selháním a generalizovaným kolapsem metabolismu. Na jednotlivé orgány působí mnoho negativních vlivů najednou. Pacient je bledý s chladnou a vlhkou kůží vlivem centralizace oběhu. (Ševčík 1993, Bednařík 1995)

### **4.5. Etiologie septického šoku**

Na rozvoji infekce se podílí více faktorů: původce infekce, velikost a lokace inokula, stav imunitního systému pacienta. (Ševčík 1993)

Jak již bylo řečeno, sepse se nejpravděpodobněji rozvine u starších nebo u komorbidních pacientů. Mezi nejčastější predisponující nemoci a stavy patří zhoubné nádory, diabetes mellitus, chronické onemocnění jater, chronické selhávání ledvin a užívání imunosupresiv, cytostatik a širokospektrých antibiotik. Kromě toho je sepse také komplikací po větších chirurgických výkonech, traumatech a rozsáhlých popáleninách. Vyšší riziko zaznamenáváme i u pacientů s permanentním katétrem nebo po dlouhodobém podávání parenterální výživy.

Specifickou skupinou jsou pacienti s HIV/AIDS. V období mezi lednem 2009 a prosincem 2010 byla provedena retrospektivní analýza, která studovala 34 pacientů HIV/AIDS, kteří podstoupili abdominální operaci. U 19ti z nich se objevila pooperační sepse. Bylo zjištěno, že významným faktorem incidence sepse u těchto pacientů je předoperační hladina CD4 buněk. U pacientů se sníženou hladinou těchto buněk na

hodnotu  $200 \times 10^6/l$  a nižší činil výskyt pooperační sepse 84,2%. Pro pacienty, kteří měli předoperační počet buněk vyšší než  $200 \times 10^6/l$ , byl výskyt pooperační sepse 20,0%. Statistický rozdíl je významný. Důležitý závěr této studie: Hodnoty CD 4 buněk mohou být použity jako prediktivní marker pro vývoj pooperační sepse u pacientů HIV/AIDS. (Ševčík 1993, Japiassú 2010, Xia 2011)

U většiny pacientů identifikujeme zdroj infekce. Výjimkou jsou imunokompromitovaní pacienti s neutropenií, u kterých nebývá nalezen zjevný zdroj. Naopak více zdrojů nákazy se může objevit u 6 – 15% případů.

Před zavedením antibiotik do klinické praxe byly grampozitivní bakterie hlavními mikroorganismy způsobující sepsi. Teprve nedávno se staly gramnegativní bakterie klíčovými patogeny zapříčiňující těžkou sepsi a septický šok. Nutno dodat, že prognóza léčby je lepší u pacientů infikovaných grampozitivními bakteriemi. Z klasických mikroorganismů „předantibiotikové éry“ si udržely své postavení snad jen *salmonely* a *meningokoky*, jejichž výskyt je prakticky neměnný.

Anaerobní patogeny nebývají příčinou septických stavů (maximálně v 10ti% případů). Objevují se v souvislosti s intraabdominálními a gynekologickými operacemi. Nejčastěji se z anaerobů vyskytují *Bacteroides fragilis*, *peptostreptoky* a *peptokoky*.

Zvýšenou pozornost bychom měli věnovat plísňovým infekcím, neboť mohou být vzácnou příčinou sepse u 0,8 – 10,2% pacientů. V posledních letech je jejich význam rostoucí, obzvláště s rozvojem dlouhodobé parenterální výživy a zvýšením počtu pacientů léčených cytostatiky a imunosupresivy. Sepsí mohou velmi vzácně způsobit i jiné patogeny jako jsou viry, prvoci nebo spirochéty.

Respirační systém a vylučovací systém jsou nejběžnějšími zdroji nákazy, přičemž každý orgánový systém má tendenci být napaden určitým souborem patogenů. (Ševčík 1993, Pinsky 2011)

### Tabulka č. 3: Etiologie sepse

(Ševčík 1993, Pinsky 2011)

Typ infekce	Procentuální zastoupení	Příklady nejčastějších patogenů
Respirační systém	20 – 60%	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Stafylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Legionella sp.</i> <i>Haemophilus sp.</i> <i>Anaerobes</i> <i>Gram-negativní bakterie</i>
Močový trakt	10 – 30%	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus sp.</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Serratia sp.</i>
Měkké tkáně	cca 15%	<i>Stafylococcus aureus</i> <i>Stafylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus sp.</i> <i>Clostridia</i> <i>Gram-negativní bakterie</i> <i>Anaerobes</i>
Gastrointestinální trakt	cca 15%	<i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Salmonella sp.</i>

Reprodukční soustava	cca 10%	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Gram-negativní bakterie</i> <i>Streptococcus sp.</i> <i>Anaerobes</i>
Rány, cizí tělesa	5 – 15%	<i>Stafylococcus sp.</i> <i>Candida sp.</i>

## 4.6. Imunologické aspekty septického šoku

### 4.6.1. Biomarkery sepse

Biomarker je molekula, která se nachází v krvi, jiné tělní tekutině nebo tkáni a signalizuje normální či abnormální proces nebo stav. Biomarkery jsou využívány k diagnostice a sledování průběhu nemocí. (MedlinePlus: Biomarker)

Biomarkery mohou být užitečné pro identifikaci nebo vyloučení sepse. Jejich přínos spočívá také v naznačení možného infekčního agens. Další potenciální využití biomarkerů spatřujeme nejen v tvorbě diagnózy, ale také prognózy, vhodné terapie, hodnocení léčby a zotavování pacienta. V ČR se běžně v praxi využívá CRP, prokalcitonin a v některých zdravotnických zařízeních také interleukin 6 (IL-6). (Pierrakos 2010, Dostál 2012)

#### 4.6.1.1. CRP (C-reaktivní protein)

CRP je jedním z nejstarších (objeven v roce 1930 Tillemtem a Francisem) a v praxi nejvyužívanějších biomarkerů. Tento pentamérový protein je produkován v játrech a jeho hladina se zvyšuje, pokud se v organismu objeví zánět. CRP se zvyšuje po šesti hodinách od poškození tkáně, dosahuje maxima do 48 hodin. Monitorování hladin CRP tedy není specifickým testem. Nízká hladina CRP také nutně neznamená, že v těle není přítomen zánět (např. u některých pacientů s revmatoidní artritidou). Určitou představu o nemoci nám ale CRP jistě poskytne. Pacienti s akutním zánětem mohou mít hodnoty CRP až 50 000krát vyšší než je norma.

Konkrétním příkladem využití měření CRP v diagnostice a následné urychlené léčbě sepse jsou pacienti s extenzivními popáleninami. V těchto případech je sérová hladina CRP signifikantně zvýšena. U pacientů s popáleninami, u kterých se nerozvine

infekce, klesá hladina CRP během tří dnů. Po jednom měsíci hodnota CRP výrazně klesne. Pokud se ale rozvine pozdní infekce nebo dokonce sepse, hodnoty CRP stoupnou. Tyto rozdílné hodnoty nasměrují kliniky ke správnému a včasnému nasazení terapie.

Vhodnost každodenního měření hodnot CRP u septických pacientů potvrdila i multicentrická observační studie, které se zúčastnilo 891 pacientů. Druhý den po nasazení ATB nebyl významný rozdíl v hodnotách CRP mezi přeživšími a nepřeživšími pacienty. Značný rozdíl v těchto hodnotách se objevil až během následujících tří dnů ATB terapie. U pacientů, kteří přežili, byly naměřeny výrazně nižší hodnoty CRP. (Karger 2004, Póvoa 2011, MedlinePlus: C-reactive protein 2011, C Reactive Protein, Orion diagnostica)

#### **Tabulka č. 4: Typy zánětu podle CRP**

(Karger 2004, Orion diagnostica)

Hodnota CRP (mg/l)	8 – 35	≥ 50	≥ 100
Diagnóza	Virový zánět	Bakteriální zánět	Těžký bakteriální zánět, sepse

Pozn. k tabulce č. 4: Hodnoty se liší podle zdrojů, věku pacienta a dalších okolností. Neexistuje ani přesná hranice, kde jeden typ zánětu končí a jiný začíná. Tabulka je pouze orientační. (Karger 2004, MedlinePlus: C-reactive protein 2011, C Reactive Protein, Orion diagnostica)

#### **4.6.1.2. PCT (prokalcitonin)**

#### **Tabulka č. 5: Typy zánětu podle PCT**

(Meisner 2006, Anderson 2010, Thermo scientific: Sepsis marker PCT)

Hodnota PCT (ng/ml)	> 0,5 - 1	> 0,5 - 2	2 - 10	5 - 20	10 - 1000
Diagnóza	Chronický zánětlivý proces	Virová nebo lokalizovaná infekce	Bakteriální systémová infekce	SIRS	Těžké bakteriální infekce, sepse, MOSF

Prokalcitonin je jedním ze základních biomarkerů používaných běžně v klinické praxi. Aktuální finská studie zabývající se diagnostikou sepse označila za nejspolehlivější biomarker těžké sepse právě PCT (prokalcitonin). Význam prokalcitoninu pro diagnostiku, a následně i léčbu, je zásadní. Pravidelné měření PCT může výrazně zkrátit antibiotickou léčbu a vykazuje pozitivní vliv na celkové náklady. (Uusitalo-seppällä 2011, <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.4.2a/ovidweb.cgi?&S=CFPLFPNJOJDDFFOLNCBLDAIBOIELAA00&Complete+Reference=S.sh.39%7c9%7c1>; <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.4.2a/ovidweb.cgi?&S=CFPLFPNJOJDDFFOLNCBLDAIBOIELAA00&Complete+Reference=S.sh.41%7c2%7c1>)

#### **4.6.1.3. IL-6 (Interleukin 6)**

IL-6, známý také pod názvem interferon-B2, je stimulační faktor B-lymfocytů. Podílí se na předávání informací mezi buňkami. Je produkován monocyty, specializovanými T-lymfocyty, fibroblasty, endotelovými buňkami a keratinocyty. Hladiny IL-6 jsou zvýšené u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, u některých neurologických onemocnění, revmatoidní artritidy a dalších autoimunitních onemocnění. Poškození tkání a infekce spouští uvolňování IL-6. Hodnoty se získávají pomocí elektrochemiluminiscenčního testu (ECLIA). (Uusitalo-seppällä 2011, Thermo scientific: Interleukin-6 (IL-6) Assay Kits and Reagents)

#### **4.6.1.4. IL-10 (Interleukin 10)**

IL-10 brzdí aktivaci T-lymfocytů. Patří mezi multifunkční cytokiny s různými účinky na většinu hemopoetických buněk. Hlavní běžnou funkcí IL-10 je inhibice zánětlivé odpovědi. Dále také reguluje vyžívání B-lymfocytů, T-lymfocytů, NK buněk, žírných buněk, keratinocytů, granulocytů, dendritických a endoteliárních buněk. IL-10 má vysokou citlivost a specifitu v diagnostice neonatální sepse. (Moore 2001, Zeitoun 2010)

#### **4.6.1.5. Kalprotektin**

Kalprotektin je uvolňován z leukocytů při jejich aktivaci nebo lýze. Enzymatická rezistence kalprotektinu umožňuje měření jeho koncentrace v sekretech. Kalprotektin stanovený ve stolici lze využít jako marker v diagnostice kolorektálního karcinomu, Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy a nekrotizující enterokolitidy u dětí. (Šálek 2008, Joishy 2009, Hycult biotech)

Sérový kalprotektin byl zkoušen v diagnostice novorozenecké sepse. Diagnostická přesnost kalprotektinu byla vyšší než u tradičních markerů sepse (jako je např. CRP). Kalprotektin se projevil jako přesný marker sepse u novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností (senzitivita 89%, specifita 96%).

(<http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.4.2a/ovidweb.cgi?&S=ELOEFPKIMKDDFFDLNCBLIGFBHIDFAA00&Compl ete+Reference=S.sh.38%7c1%7c1>)

#### **4.6.1.6. Bakteriální endotoxin (LPS)**

LPS gram-negativních bakterií primárně spouští patofyziologickou reakci bakteriální sepse. Kromě toho je LPS považován za důležitý faktor pro monitoring sepse. Střední hladiny LPS byly výrazně vyšší u septických pacientů, kteří nemoc nepřežili. Pozorování hladin LPS u septických pacientů po dobu 28 dnů odhalilo rozdíl v úmrtnosti: u LPS-pozitivních 35% a u LPS-negativních 22%. S úmrtností souvisí také hladina protilátek proti LPS. Se snižujícím se množstvím plazmatických protilátek se zvyšuje úmrtnost. (Vincent 2003)

#### **4.6.1.7. Neopterin (NEO)**

NEO je součástí rodiny nekonjugovaných pteridinů, které jsou odvozeny od guanosintrifosfátu (GTP) a uvolňovány monocyty/makrofágy po stimulaci interferonem INF- $\gamma$  nebo LPS. Vztah mezi hladinou NEO a septickým stavem byl poprvé popsán v roce 1987. Koncentrace NEO v tělních tekutinách (sérum, cerebrospinální tekutina, moč) poskytuje informaci o aktivaci Th1-lymfocytů, ale také o oxidačním stresu. Zvyšující se hladinu NEO pozorujeme u pacientů s virovým onemocněním (HIV), intracelulárními parazity, nádorovým onemocněním nebo autoimunitní poruchou. (Murr 2002, Vincent 2003)

#### **4.6.1.8. Presepsin**

Presepsin je odštěpeným fragmentem solubilního CD14. CD 14 je glykoprotein, který se účastní nespecifické imunitní odpovědi. Vyskytuje se ve dvou formách: membránový (ukotvený na buněčné membráně) a solubilní (nahrazuje ukotvenou formu CD 14). Monitoring se provádí pomocí chemiluminiscenčního testu (výsledek je dostupný do 17 minut). Fyziologická hodnota presepsinu byla stanovena 159 ng/l. U sepse se hodnoty pohybují okolo 2500 ng/l. Otázkou je, zda tento marker přinese

přidanou hodnotu oproti CRP a prokalcitoninu. Nespornými výhodami presepsinu je poměrně snadná dostupnost pro běžnou klinickou praxi a schopnost poměrně přesně odlišit pacienty se SIRS a sepsí. Presepsin má potenciál lépe identifikovat septické pacienty než CRP nebo PTC. Ještě je třeba rozsáhlejších studií, které by potvrdily dosavadní informace. (Shozushima 2011, Franeková 2012)

#### **4.6.1.9. Solubilní varianta aktivátoru receptoru plazminogenu urokinázového typu (suPAR)**

SuPAR je solubilní varianta uPAR, který se běžně vyskytuje na povrchu mnoha buněk (neutrofilů, lymfocytů, monocytů/makrofágů, buňky endotelu a tumorózní buňky). SuPAR můžeme identifikovat v krvi, hraje významnou úlohu v mnoha imunologických funkcích jako je buněčná adheze, migrace, chemotaxe nebo proteolýza. Studie publikovaná v roce 2012 vkládala velké naděje do tohoto biomarkeru. Zprvu byl dokonce srovnáván s CRP nebo prokalcitoninem. Očekávání se bohužel nenaplnila. Bude třeba ještě dalších studií, které zvýrazní a upřesní možnosti využití suPAR v praxi. Prozatím lze suPAR využít při příjmu pacientů na JIP. Zvýšené hladiny tohoto biomarkeru indikují výraznější obezřetnost a vyšší potřebu intenzivního monitoringu a léčby. U nás se tento biomarker běžně nepoužívá. (Savva 2011, Donadello 2012)

#### **4.6.1.10. Delta neutrofil index**

Delta neutrofil index (DN) je frakce nezralých granulocytů, která se získá odečtením zralých polymorfonukleárů ze sumy myeloperoxidáza-reaktivních buněk. DN byl výrazně vyšší u pacientů, kteří na sepsi zemřeli než u přeživších. Podle studie z roku 2012 by mohl tento index v budoucnu sloužit jako jednoduchý a účinný marker pro diagnózu a prognózu sepse. (Park 2011, Seok 2012)

## **5. Mezinárodní guidelines pro diagnostické a léčebné postupy těžké sepse a septického šoku**

V roce 2004 vznikly první mezinárodně uznávané diagnostické a léčebné postupy těžké sepse a septického šoku, které byly aktualizovány v roce 2006 a 2007. Při tvorbě těchto guidelines byly v plné míře použity metody „medicíny založené na důkazech“ (evidence-based medicine).



## 5.1. Diagnostické a léčebné postupy těžké sepsy a septického šoku

### 5.1.1. Diagnostika těžké sepsy a septického šoku

Diagnostika je neodmyslitelným základem pro léčbu. Včasná a správná rozpoznání nemoci je důležité pro zahájení adekvátní terapie.

Stavebním kamenem diagnózy je vyhledání původce infekce, což bývá obtížné. Musí být vyloučena neinfekční etiologie. Při výběru diagnostických metod je brán ohled na bilanci prospěšnosti a rizika pro pacienta. (Ševčík 1993, Černý 2005, Zadák 2007, Dellinger 2008)

#### 5.1.1.1. Fyzikální vyšetření u pacientů v sepsi

Během vyšetření jsou zaznamenávány jednotlivé příznaky sepsy vyjmenované v tabulce č. 6:

##### Tabulka č. 6: „Klinické známky sepsy“

(Zadák 2007)

Febrilní stav (nad 38°C) nebo hypotermie (pod 36°C)
Tachykardie (bez jiné příčiny)
Tachypnoe (bez jiné příčiny)
Známky periferní vazodilatace nebo hypoperfuze, livedo reticularis
Rozvoj šoku: hypotenze, oligurie
Změny mentálního stavu, hyper- nebo hypo- aktivní delirantní stav

Důležité je poznamenat, že symptomy zmíněné v tabulce č. 6 nejsou specifické pouze pro sepsi a septický šok. Musí se vzít v úvahu i možná přítomnost jiného onemocnění. Je složité podle symptomů odlišit lokalizovanou infekci s výraznými celkovými projevy od generalizované infekce (sepsy). (Ševčík 1993)

Fyzikální vyšetření u septických pacientů zahrnuje několik základních bodů, které jsou uvedeny v tabulce č. 7.

**Tabulka č. 7: Fyzikální vyšetření u septických pacientů – určení postiženého orgánu a možné diagnózy**

(Ševčík 1993, Zadák 2007, MedlinePlus: Meningitis 2012)

Vyšetřovaný orgán, orgánová soustava, lokalita	Symptomy	Diagnóza
CNS	Fotofobie, náhlá horečka, ztuhlá šíje, bolest hlavy	Infekce CNS (meningitida)
Plíce	Tachypnoe, auskultační fenomény, výpotek v hrudníku, atypické rtg	Infekce respiračního systému (nález sooru – možná fungémie)
Břicho	Peritoneální dráždění, změna peristaltiky, rektální teplota, palpační citlivost	Intraabdominální infekce, lokální peritonitida, absces
Obličej, hlava	Sekrece z jedné nosity, periorbitální erytém, orbitální bolest, proptóza	Sinusitida
Kůže	Rány, livedo reticularis, ragády kolen nehtů, záněty v perianální oblasti a v oblasti axily	Těžká sepse (zdroj sepse může pocházet z kůže)

**5.1.1.2. Laboratorní vyšetření u pacientů v sepsi**

Laboratorní screening je jedním ze základních vyšetření u septických pacientů. Mezi laboratorní vyšetření patří diferenciální rozpočet leukocytů a počet trombocytů, hladiny minerálů, dusíkatých metabolitů a krevních plynů k posouzení okysličení krve a acidobazické rovnováhy. Dále se provádí jaterní testy, testy na krevní srážlivost a vyšetření moči. Nejdůležitějším vyšetřením je kultivační průkaz původce sepse a jeho citlivost na antibiotika. (Zadák 2007, Lab Tests Online 2010)

U pacientů v sepsi jsou změněny některé fyziologické hodnoty. Příkladem je již zmiňovaný počet erytrocytů, který klesá - většina septických pacientů trpí anémií. Sedimentace erytrocytů je zpravidla středně zrychlená. Změny se vyskytují i v počtu leukocytů a trombocytů. Setkáváme se s leukocytózou v průměru 15-30 tisíc/mm<sup>2</sup>. Hodnoty trombocytů jsou obvykle snižené. Naopak se zvyšuje hladina CRP, prokalcitoninu a plazmatického fibrinogenu. Mírně stoupají i hodnoty jaterních testů.

Setkáváme se také s poruchou homeostázy a iontové rovnováhy. Nejčastěji se objevuje hyponatrémie, hypoalbuminémie, respirační alkalóza, hypoxémie, hyperglykémie a hyperlaktacidémie. (Zadák 2007, Dellinger 2008)

### **5.1.1.3. Mikrobiologické vyšetření u pacientů v sepsi**

Před prvním podáním antibiotik je doporučeno získat vhodné mikrobiální kultury. Bohužel u mikrobiologického vyšetření septických pacientů narážíme na řadu překážek, se kterými se u běžných mikrobiologických technik nesetkáme v takové míře. Nejpodstatnějším problémem bývá nejednoznačnost – nemůžeme s jistotou říci, zda izolovaný mikroorganismus je zdrojem infekce nebo značí kolonizaci. U septických pacientů může být nebezpečný i patogen, který má za normálních podmínek jen velmi nízkou virulenci. (Černý 2005, Dellinger 2008)

Mikrobiologické vyšetření má potvrdit a zpřesnit fyzikální vyšetření. Důležitými faktory jsou rychlost, přesnost a správnost provedení. Klasickým vyšetřením při podezření na sepsi je odběr hemokultury. Krev je odebírána v objemu 20-60 ml v počtu dvou nebo tří hemokultur. Mezi odběry není potřeba žádný časový rozestup. Odběr je proveden přednostně venepunkcí, ne z centrálního žilního katétru. (Černý 2005, Zadák 2007, Dellinger 2008)

Častým zdrojem sepse je právě katétr. Kolonizace centrálního žilního katétru (CVC) může proběhnout dvěma způsoby – extraluminální a intraluminální cestou. Rychlá kolonizace CVC (< 15-20 dní) vzniká převážně na základě poškození kůže, zatímco dlouhodobá kolonizace CVC je obvykle spojena s intraluminálním bakteriálním rozšířením z kontaminovaného centra. V obou případech je zdrojem mikroorganismů pacientova vlastní kmenzální kožní mikroflóra, přičemž *Stafylococcus epidermidis* je zodpovědný za 40 – 50% případů. Při podezření na katérovou sepsi je vytažený CVC podroben mikrobiologické zkoušce. Pravděpodobnost výskytu katérové sepse se zvyšuje s dobou zavedení katétru. (Zadák 2007, Timsit 2011)

Mezi základní postupy v prevenci katérové sepse patří správné aseptické zavedení katétru, výběr správného místa insertu a antiseptického prostředku k aplikaci před zavedením (např. 70% izopropylalkohol nebo roztok jodu) a použití moderních katétrů s „antibiotickým a antiseptickým zámekem“. (Timsit 2011)

Jiným častým zdrojem sepse jsou dýchací cesty. U pacientů s pneumonií, kteří byli odesláni na JIP by měl být proveden nejen odběr krve, ale také odběr z dolních cest dýchacích. (Zadák 2007, [http://www-thomsonhc-com.ezproxy.is.cuni.cz/hcs/librarian/ND/DT/HCS/ND\\_CPR/SearchByDatabase/ND\\_PR/Disease/CS/29B043/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DD111E/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/6/ND\\_P/Disease/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/LAB1318/ContentSetId/106/sectionId/indicationsSection/SearchTerm/sepsis%20/SearchOption/BeginWith#citcite2](http://www-thomsonhc-com.ezproxy.is.cuni.cz/hcs/librarian/ND/DT/HCS/ND_CPR/SearchByDatabase/ND_PR/Disease/CS/29B043/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DD111E/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/6/ND_P/Disease/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/LAB1318/ContentSetId/106/sectionId/indicationsSection/SearchTerm/sepsis%20/SearchOption/BeginWith#citcite2)) Z respiračního systému se vyšetřuje sputum, aspirát z průdušnice, bronchoskopicky získaný vzorek a pleurální punktát. (Zadák 2007, Novosadová cit.2012)

Dalším symptomem, který může pomoci v diagnostice sepse, bývá průjmovitá stolice. Septičtí pacienti často trpí průjmem, což může naznačovat infekci *Clostridium difficile*. Pokud se průjem objeví u imunosuprimovaných pacientů je nutné provést i parazitologické vyšetření (podezření na malárii nebo *Pneumocystis*). (Černý 2005, Zadák 2007, Heffner 2010)

Mezi základní vyšetření patří také vyšetření moči. Toto vyšetření je obzvláště důležité u pacientů se zavedenou močovou cévkou. V takovém případě se moč odebere přímo z cévky, nikoliv ze sběrného sáčku. (Zadák 2007, Weil 2007)

Ke správnému určení diagnózy patří také vyšetření ran. Podezření na infekci máme především u ran kontaminovaných nebo u ran na místech, která se snadno znečistí. Pokud se objeví hnisavá sekrece, odebere se vzorek ke kultivaci. U každé rány by měl být proveden odběr z nejhlubšího místa, případně se odebere tekutina z drénů. Přítomnost hnisu do 48 hodin po operaci nebo traumatu signalizuje infekci vysoce virulentními organismy (např. *β-hemolytický streptokok*, *Clostridium*), zatímco infekce v časovém rozmezí od 4. do 6. dne bývá polymikrobiální. Mezi časté patogeny v ráně patří anaerobní bakterie. Tyto mikroorganismy jsou přítomny v 65-94% vzorků. Pro jejich identifikace se využívá plynová chromatografie, která umožní odhalit bakteriální mastné kyseliny. (Černý 2005, Zadák 2007)

Jedním z nejproblematičtějších míst vzniku sepse je břišní dutina. V těchto případech je úmrtnost bez lékařského zásahu 100%. Svízelné je nejen zvolit správnou diagnostickou metodu (RTG, ultrazvuk, počítačová tomografie, scan s citrátem galia-67 nebo leukocyty označené indiem-111), ale i určení přístupové cesty. (Ševčík 1993, Surviving sepsis campaign)

Pokud je v břišní dutině nalezena tekutina, odebere se, kultivuje a provede se barvení dle Grama pro detekci mikroorganismů. Je doporučen také odběr dvou hemokultur, dále ultrazvukové vyšetření břicha, případně CT. Vyšetření ultrazvukem je metodou první volby u většiny pacientů. (Černý 2005)

Stále častěji bývá příčinou sepse sinusitida, zvláště pak u pacientů s nazotracheální intubací, nazogastrickou sondou nebo po traumatu hlavy. Při podezření na sinusitidu jako zdroj sepse se provede rtg, ultrazvukové nebo CT vyšetření. Poté se získá punktát dutin, který se vyšetří. (Černý 2005, Haq 2011)

#### **5.1.1.4. Vyšetření pomocí zobrazovacích technik u pacientů v sepsi**

Pokrok a rozvoj přístrojové techniky umožnil zrychlení a zpřesnění diagnostiky sepse a septického šoku. Mezi základní vyšetření patří rtg hrudníku a UZ (ultrazvuk) břicha. (Zadák 2007)

Možnost rtg vyšetření je hodnotné u pacientů s pneumonií. Neobjasní nám zaručeně a dostatečně specificky diagnózu, ale i přes svá omezení poskytne důležité informace (např. nález nového infiltrátu). Citlivější metodou vyšetření hrudníku je CT (počítačová tomografie). Podá ucelenější pohled na změny v plicním parenchymu než prostý snímek rtg. Je nutné podotknout, že ani CT nezajistí přesnou diferenciální diagnostiku infiltrátu.

V diagnostice intraabdominální infekce je upřednostňováno UZ vyšetření břicha. Pokud UZ vyšetření nezajistí spolehlivou diagnózu, je doporučeno provést CT vyšetření, které je senzitivnější, obzvláště u drobných ložisek. V porovnání s CT je ještě citlivější metodou magnetická rezonance, která je omezena nutností odstranit kovové předměty z magnetického pole. (Černý 2005, Zadák 2007)

### **5.1.2. Protimikrobní terapie sepse a septického šoku**

#### **5.1.2.1. Antibiotická terapie sepse a septického šoku**

Ihned po rozpoznání septického šoku nebo těžké sepse je doporučeno započít s intravenózní antibiotickou terapií, přičemž vhodné kultury musí být odebrány ještě před podáním iniciální dávky ATB. Důležitost rychlého zahájení antibiotické terapie byla prokázána výzkumnou skupinou Dr. Kumara. Zjistili, že se zvýšila úmrtnost pacientů v sepsi o 7,6% za každou hodinu, o kterou byl počátek antibiotické terapie

opozděn. Antibiotická terapie a chirurgické postupy vedoucí k odstranění infekce jsou základem dnešní léčby sepse a septického šoku. (Černý 2005, Kumar 2006, Dellinger 2008, Schmidt 2012)

Zprvu jsou podávána širokospektrá baktericidní ATB, která jsou účinná proti různým druhům bakterií (a/nebo hub). Ze stejného důvodu se využívá pro iniciální ATB terapii kombinace dvou i více druhů ATB. Pro výběr terapie jsou důležité i jiné aspekty než jen spektrum účinku. Zásadní podmínkou je také průnik léčiva (v dostatečné koncentraci) do předpokládaného zdroje infekce. V následujících bodech jsou vyjmenována další kritéria pro výběr ATB k iniciálnímu podání:

- Předpokládané umístění primárního ložiska infekce
- Zjištění, zda se jedná o nozokominální infekci
- Věk pacienta
- Úroveň renálních a jaterních funkcí pacienta
- Historie léčby pacienta (obzvlášť bezprostřední léčba ATB)
- Historie onemocnění pacienta (dříve dokumentovaná infekce a kolonizace)
- Alergie a rezistence na ATB

(Ševčík 1993, Dellinger 2008)

Když jsou známy výsledky krevních testů, může být změněno prvotní, empiricky podané ATB za jiné ATB, které je specifické proti konkrétnímu patogenu. Tento postup v terapii se nazývá „deeskalační léčba“. I přes zjevné výhody pro pacienta má tato strategie své odpůrce, kteří se obávají vzniku další rezistence na širokospektrá ATB. Dlouhodobá terapie širokospektrými ATB přináší mnohé problémy. Patří sem nejen rezistence, ale také vysoké náklady na léčbu, vyšší riziko intoxikace a poškození pacienta. Proto je nutné zkrátit dobu užití širokospektrých ATB na minimum. Pokud je zavedena empirická antibiotická terapie, je doporučeno znovu zhodnotit její výsledky do 48 – 72 hodin. Poté, co je identifikován kauzativní patogen, není už žádný podložený důkaz, který by poukazoval na vyšší prospěšnost kombinované terapie v porovnání s monoterapií. Je doporučeno zacílit terapii pomocí úzkospektrých ATB. Pokud je zaznamenána klinická odpověď na léčbu, trvá léčba zpravidla 7 – 10 dní. Mezi důvody pro dlouhodobější antibiotickou terapii patří například pomalá klinická odpověď či

imunologická deficience, včetně neutropenie. (Ševčík 1993, Zadák 2007, Dellinger 2008, [www.mayoclinic.com](http://www.mayoclinic.com))

Pokud se zjistí, že klinické projevy nemají infekční příčinu, musí být antibiotická terapie ihned ukončena. Tím se minimalizuje riziko infekce multirezistentním patogenem a také projevy nežádoucích účinků ATB. (Dellinger 2008)

Klinici jsou postaveni před problém - více než 50% výsledků krevních testů bývá negativních. Rozhodnutí zda pokračovat v antibiotické terapii nebo ji přerušit závisí na posouzení klinických informací. (Dellinger 2008)

**Tabulka č. 8: Doporučená počáteční antibiotická terapie těžké sepse a septického šoku v závislosti na předpokládaném patogenu a primárním ohnisku infekce**

([www.aboutsepsis.com](http://www.aboutsepsis.com))

Předpokládané primární ohnisko infekce	Předpokládaný patogen	Iniciální terapie	Komentář
Kůže (kožní léze, drogově závislí, traumata)	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus sp.</i> Anaerobní mikroorganismy při nekróze	Oxacilin 1g×6 +aminoglykosid Amoxicilin/kyselina klavulánová 1g×4 + aminoglykosid	Vankomycin, pokud je pacient alergický na β-laktámy
GIT	Enterobakterie <i>Enterococcus sp.</i> Anaerobní mikroorganismy	Piperacilin/tazobaktam 4g×3 + aminoglykosid Cefotaxim 2g×3 nebo ceftriaxon 2g×1+aminoglykosid+metronidazol	
Močové cesty	Enterobakterie	Cefotaxim 2g×3 nebo ceftriaxon 2g×1+aminoglykosid Ofloxacin 200mg×2+aminoglykosid	Ofloxacin je kontraindikován v těhotenství
Plíce	<i>S. pneumonia</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Legionella</i>	Cefotaxim 2gx3 nebo ceftriaxon 2gx1 nebo amoxicillin/klavulánová kyselina 1gx4+makrolidy nebo fluorochinolony	

Purulentní meningitida	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	Cefotaxim 200mg/kg/den v 6 dávkách nebo ceftriaxon 100mg/kg/den v 1 nebo 2 dávkách	
Absces na mozku	Streptococcus sp. Anaerobní mikroorganismy Gramm negativní bacily	Cefotaxim 200mg/kg/den v 6 dávkách nebo ceftriaxon 100mg/kg/den v 1 nebo 2 dávkách nebo amoxicilin 200mg/kg/den v 6 dávkách + metronidazol	Gram negativní bacily jsou možným zdrojem infekce při otitidách
Neznámé ložisko u dospělých bez známek imunosuprese	G+ koky G- bacily	Cefotaxim 2g×3 nebo ceftriaxon 2g×1+aminoglykosid	

### 5.1.2.2. Antimykotická terapie sepse a septického šoku

Pokud není odůvodněné podezření na mykotickou infekci, pak nemá empirická léčba antimykotiky u pacientů v sepsi žádný prokázaný prospěch. U imunokompromitovaných pacientů (zvláště po transplantaci) se k empirické terapii antimykotiky sahá v případě neúspěchu antibiotické terapie. (Zadák 2007, Dellinger 2008)

Přibližně od 80. let 20. století byl zaznamenán nárůst výskytu systémových mykotických onemocnění. Hlavními důvody je vzrůstající počet imunokompromitovaných osob, rozšíření invazivních procedur, zvýšené používání implantátů z umělých hmot a také vysoká spotřeba ATB. Přesto bylo v posledních letech dosaženo mírného snížení incidence a mortality v důsledku systémových mykóz díky profylaktickým postupům u predisponovaných osob.

Nejčastější a nejvýznamnější systémovou mykózou je kandidóza, přičemž 90% kandidóz způsobuje jeden z pěti nejběžnějších druhů (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*).

„Zlatým standardem“ v léčbě systémových mykóz byla v minulosti terapie amfotericinem B, který patří mezi polyenová antimykotika. Dlouhou dobu byl dokonce považován za jedinou vhodnou látku pro léčbu systémových mykóz. Podával se intravenózně jedenkrát denně v dávce 0,3 – 1 mg/kg/den. Bohužel i na amfotericin se postupně vyvíjí rezistence některých kmenů (*Pseudoallescheria boydii*, *Candida*



*lusitanie*). V roce 1994 byla publikována srovnávací studie, která prokázala obdobné výsledky amfotericinu B a flukonazolu v terapii systémové kandidózy. V současné době má použití lipidové formy amfotericinu B velmi úzké indikace.

V dnešní době se v terapii systémových mykóz používají především azolová antimykotika (především flukonazol a vorikonazol) a echinokandiny (kaspofungin, micafungin, adidulafungin). Význam ostatních antimykotik (allylaminy /terbinafin, niftifin/ a antimetabolity /flucytosin/) pro nemocné se sepsí je pouze okrajový.

Intenzivní výzkum na poli systémových antimykotik pokračuje. Vyvíjí se nové skupiny jako např. pradimiciny, nikkomyciny nebo deriváty sordarinu. (Rex 1994, Rozsypal 2008, Lepak 2011)

### **5.1.3. Odstranění ložiska infekce u pacientů v sepsi**

Léčba septických pacientů vyžaduje komplexní přístup. Absolutní prioritou je odstranění primárního zdroje infekce (pokud jej známe a odstranění je možné). Zákrok musí být včasný, s dostatečnou eradikací infekčního ložiska. Rozsah a složitost chirurgického výkonu jsou závislé na umístění primárního infekčního zdroje. (Ševčík 1993, [www.aboutsepsis.com](http://www.aboutsepsis.com), Černý 2005)

V případě rychlého chirurgického zásahu je nutné zvážit poměr rizika a prospěšnosti pro pacienta. Chirurgická intervence s sebou může přinést mnohé komplikace jako je krvácení, poranění orgánů nebo již zmiňované píštěle. Dále je nutné zohlednit i riziko anestezie. Přístup k chirurgickým metodám by měl být promyšlený, odůvodněný a podložený vhodnou diagnostickou metodou, v neposlední řadě i zhodnocený zkušeným klinikem. (Ševčík 1993, Jimenez 2001, Černý 2005)

### **5.1.4. Zahájení iniciální resuscitace a léčba oběhových změn u pacientů v sepsi**

Jednou ze základních charakteristik septického šoku je hypotenze. Hypotenze je spojena se sníženou perfuzí tkání. Klinické posouzení nedostatečného prokrvení tkáně je složité. Hypoperfuze je často rozeznána až poškozením nedostatečně prokrvených orgánů. (Ševčík 1993, Zadák 2005)

U pacientů v hypotenzii je doporučeno započít resuscitaci krevního oběhu, přičemž iniciálních šest hodin je považováno za rozhodující. Podle anglické studie

z roku 2001 zvýšila časná cílená resuscitace počet přeživších pacientů. Nemocniční mortalita byla u pacientů s počáteční resuscitací 30,5% v porovnání se 45,6% mortalitou u skupiny pacientů se standardní terapií.

Počáteční resuscitace je indikována také u pacientů se zvýšenou hladinou laktátu v séru nad 4 mmol/l. Pokud je hodnota vyšší, dochází u pacienta k rozvoji anaerobního metabolismu. Doporučenými údaji k pozorování jsou změny krevního tlaku (nejlépe arteriální linkou), srdečního rytmu a frekvence, diurézy, vědomí a perfuze periferních orgánů.

Doporučované cíle iniciální resuscitace zahrnují: zvýšení centrálního žilního tlaku na 8-12 mmHg, arteriálního tlaku na 65 mmHg a vyšší, produkce moči na vyšší nebo rovnu  $0,5 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{hod}^{-1}$  a saturace kyslíkem ve vena cava superior vyšší než 70%. (Ševčík 1993, Rivers 2001, Černý 2005, Zadák 2007, Dellinger 2008)

Podávání tekutin k dosažení přiměřené perfuze tkání a obnově buněčného metabolismu se nazývá „tekutinová resuscitace“. K dosažení adekvátní tkáňové perfuze je využíváno přirozených a umělých koloidů nebo krystaloidů, přičemž neexistuje žádný přesvědčivý důkaz, že by jedna tekutina byla výhodnější než druhá. Rozdíly můžeme pozorovat v ceně (koloidy jsou nákladnější) nebo v době, za kterou je dosaženo klinických výsledků (u krystaloidů je tato doba o něco delší). V posledních letech se ale hromadí důkazy o zvýšeném riziku rozvoje akutního selhání ledvin a zvýšení smrtelnosti při použití určitých typů koloidů. (Černý 2005, Dellinger 2008, Reinhart 2012).

U pacientů s předpokládanou hypoperfuzí je doporučeno začít s „tekutinovou resuscitací“ v objemu  $\geq 1000$  ml krystaloidů nebo 300-500 ml koloidů za 15 až 30 minut. Rychlejší podávání nebo zvýšení množství tekutiny by mohlo být použito u pacientů se sepsi-indukovanou tkáňovou hypoperfuzí. Je ovšem nutné zdůraznit, že masivní příjem tekutin vede ke zřetelným otokům. Paradoxně dochází k výrazné retenci tekutin s anasarkou, ale hypovolemie je odstraněna jen velmi složitě. U septických pacientů dochází ke zvýšení propustnosti kapilár z důvodu porušení těsných mezibuněčných spojů, což vede ke ztrátě tekutin a plazmatických bílkovin do intersticia. (Zadák 2007, Dellinger 2008, Stašek 2010)

Podání tekutin neomezujeme na základě bilance diurézy. V šokovém stadiu je bilance tekutin vždy extrémně kladná. Hodnoty pozitivní tekutinové bilance mohou dosáhnout 6-15 litrů (u některých pacientů i více). (Zadák 2007, Dellinger 2008)

### **5.1.5. Vazopresory a látky s inotropním účinkem v terapii sepse a septického šoku**

Vazopresory jsou důležitou komponentou v terapii septických pacientů. Terapie vazopresory je zahájena, pokud tekutinová resuscitace nezajistí dostatečné zlepšení stavu nemocného (adekvátní střední arteriální tlak a perfuzi orgánů). V případě život ohrožující hypotenze je nasazena terapie vazopresory už v průběhu doplňování tekutin. Základem je vždy dostatečný cirkulující objem. Vazopresory jsou zpravidla podávány prostřednictvím centrálního žilního katetru. (Černý 2005, Stašek 2010)

Noradrenalin a dobutamin, případně dopamin, jsou vazopresory volby. Užití dopaminu jako léku volby v terapii septického šoku je značně kontroverzní. Podle observační studie SOAP, které se účastnilo 3 147 pacientů, z nichž 15% bylo ve stavu septického šoku, bylo podání dopaminu jedním z nezávislých mortalitních faktorů. Dopamin podporuje rozvoj arytmií, což může mít pro pacienta v šoku letální následek. Mortalita pacientů léčených dopaminem byla 50% oproti 42% u ostatních katecholaminů. Omezené použití má adrenalin. Mezi jeho nevýhody patří zvýšení koncentrace laktátu (známka rozvoje anaerobního metabolismu) a prokázané zhoršení prokrvení splachniku. (Černý 2005, Rokyta 2006, Stašek 2010)

Kromě katecholaminů patří mezi vazopresory i vazopresin, známý také jako antidiuretický hormon. Zabraňuje ztrátě tekutin vylučováním močí a zvyšuje resorpci vody v ledvinách. V klinické praxi se v tuzemsku používá syntetická varianta vasopresinu terlipresin (Remestyp<sup>®</sup>). Z farmakologického hlediska je výrazný rozdíl ve farmakokinetice. Terlipresin má delší poločas  $T_{1/2}$  (přibližně 6 hodin). Terlipresin je aplikován intravenózně ve formě bolu nebo krátkodobé infuze. Je doporučeno přísně nitrožilní podání vzhledem k možnému výskytu lokálních nekrot. (Drugs.com, SÚKL – terlipresin)

Do budoucna bude důležité přesně a jednoznačně definovat dávkování terlipresinu a zjistit jeho vliv na mortalitu v ucelených a podrobných klinických studiích. Takové materiály zatím nejsou k dispozici, stejně jako záznamy týkající se speciální skupiny pacientů jako jsou děti nebo starší osoby. (Rokyta 2006, SÚKL - terlipresin)

Mezi další látky s inotropním účinkem patří dopexamin, což je analog dopaminu se zvýšenou selektivitou k  $\beta_2$  receptorům a dopaminovým receptorům  $DA_1$  a  $DA_2$ . Řada

studií, včetně anglické metaanalýzy z roku 2008, podporuje užití dopexaminu. Dopexamin zkracuje délku pobytu v nemocnici po velkém chirurgickém zákroku a podání nízkých dávek snižuje i mortalitu. Nicméně jeho rutinní podávání se zatím nedoporučuje. V praxi je při potřebě inotropní podpory podáván dobutamin, který nemá aktivitu vůči dopaminovým receptorům DA<sub>1</sub> a DA<sub>2</sub>. (Černý 2005, Pearse 2008)

Jako další se zdá vhodné použití inhibitorů fosfodiesterázy v kombinované terapii s jinými inotropními látkami. Kombinace látek z těchto skupin léčiv přispívá ke stabilizaci oběhu u septického šoku. Výhodou inhibitorů fosfodiesterázy je nižší riziko rozvoje tachykardie ve srovnání s katecholaminy, chybí ale přesvědčivý důkaz vlivu na klinický výsledek. (Kasal 2001, Černý 2005)

V současné době je i u nemocných se septickým šokem za inotropikum volby považován zástupce tzv. kalciových senzitizerů levosimendan. Jeho teoretickou předností je výhodný poměr mezi inotropním efektem a spotřebou kyslíku v myokardu. Terapeutická účinnost levosimendanu byla zkoumána v několika klinických studiích, z nichž nejvýznamnější byly mortalitní studie LIDO (porovnání se standardní léčbou dobutaminem) a RUSSLAN (porovnání s placebem). U obou studií byl prokázán pozitivní vliv levosimendalu na celkovou mortalitu. (Doležal 2003, Alhashemi 2009)

### **5.1.6. Kortikosteroidy v terapii sepse a septického šoku**

Kortikosteroidy jsou diskutovanou skupinou látek, která působí na rozličné systémy organismu. V praxi se užívá jejich výrazný vliv na imunitní systém. Dokumentace podávání kortikoidů u pacientů v sepsi je velmi rozsáhlá. Experimentálně i klinicky podpořené práce ukázaly redukci intenzity průběhu šokového stavu, snížení závažnosti akutního respiračního selhání a dokonce i celkové snížení mortality. (Černý 2005, Dellinger 2008) V jiných studiích se ale snížení mortality neprokázalo. (Annane 2004) Bohužel ani u kortikosteroidů nenacházíme jen pozitiva. Metaanalýza z roku 1995 potvrdila neúčinnost, ale také škodlivost podávání kortikoidů ve vysokých dávkách. Podle některých studií může podávání kortikosteroidů vést k rozvoji superinfekce (obzvlášť při použití dexametazonu). Stejně tak bylo zjištěno, že se zvýšil počet úmrtí na sekundární infekce. Nezanedbatelné jsou i rozsáhlé nežádoucí účinky kortikosteroidů. Výše zmíněné studie navíc zdůrazňují potřebu cílené a jednoznačné metodiky přísných studií, které budou hodnotit účinnost a bezpečnost imunomodulační terapie. (Ševčík 1993, Cronin 1995, Černý 2005)

Podle guidelines z roku 2008 je doporučeno intravenózní podání 100 mg hydrokortizonu pouze u dospělých v septickém šoku (tzv. nereagujícím na podání katecholaminů) ve třech denních dávkách po dobu pěti a více dní s následnou postupnou redukcí dávek podle aktuálního stavu nemocného. Obecněji může říct, že podávání kortikosteroidů u pacientů s těžkou sepsí nebo septickým šokem je doporučeno v nízkých dávkách po delší dobu. (Černý 2005, Dellinger 2008)

Elementárním vysvětlením kladného účinku kortikosteroidů v léčbě sepse je nadledvinková nedostatečnost. V průběhu sepse a septického šoku je přítomna mimo jiné i nedostatečná funkce nadledvin. Nízké dávky kortikosteroidů tak působí jako „substituční terapie“ se zvýšením citlivosti adrenergních receptorů na podávané katecholaminy. Neopominutelný je ale i protizánětlivý efekt kortikosteroidů. (Annane 2004, Černý 2005)

I po padesáti letech intenzivního studia a debatování zůstávají kortikoidy v léčbě sepse stále velmi kontroverzní skupinou. Nově získaná data potvrzují pozitivní účinek kortikoidů na systémový krevní tlak u pacientů v septickém šoku. Nicméně vliv na celkovou mortalitu byl v různých studiích odlišný a značně rozporuplný. Významnou roli sehrává dávkování. Úprava jednotlivé a denní dávky je esenciálním problémem. Studie potvrdily vysoké riziko výskytu nežádoucích účinků při podávání vysokých dávek kortikosteroidů. Budoucí studie by mohly přinést další poznatky o terapii sepse za pomoci kortikoidů. Především je třeba zavést základní pravidla dávkování. (Patel 2012)

### **5.1.7. Rekombinantní lidský aktivovaný protein C v terapii sepse a septického šoku (rhAPC)**

Aktivovaný protein C (APC) vzniká rozštěpením proteinu C trombinem. APC a antitrombin jsou hlavními inhibitory tvorby trombinu a zabraňují tvorbě zásobního fibrinu v průběhu koagulace. (Černý 2005)

Bylo zjištěno, že APC snižuje úmrtnost u pacientů v těžké sepsi. APC brání srážení krve díky selektivní inaktivaci kofaktorů Va a VIIIa. Nicméně výsledky testů jsou rozporuplné a nejsou dostupná ucelená data o bezpečnosti užívání. (Eichacker 2003, Derhaschnig 2003, Innovative research)

U dospělých se po podání rhAPC předpokládá snížení mortality ve skupině pacientů s vysokým rizikem úmrtí a multiorgánovým selháním. Pravděpodobně není žádný prospěch terapie rhAPC u pacientů s nízkým rizikem úmrtí a u pacientů, u kterých selhává jeden orgán.

Neopominutelné jsou nežádoucí účinky rhAPC, z nichž nejvýraznější a nejzávažnější je krvácení. Krvácení jako častý nežádoucí účinek bylo pozorováno ve studii PROWESS. U pacientů, kterým bylo podáváno rhAPC, bylo zaznamenáno 24,9% případů krvácivých příhod oproti 17,7% u pacientů s placebem.

Otázkou je i poměr cena - účinnost (cost - effectiveness ratio). Cena monoklonálních protilátek je vysoká a to platí i u rhAPC. 0,1 mg rhAPC stojí okolo 230 dolarů. V ČR byl registrovaný přípravek Xigris<sup>®</sup>. Specifickou indikací byla těžká seps se dvěma nebo více selhávajícími orgány. Nikdy nebyl podáván samostatně, ale pouze jako doplněk standardní péče. Podle nejnovějších dostupných informací, zveřejněných v listopadu 2011 společnostmi FDA a EMA, byl stažen Xigris<sup>®</sup> z trhu. Souhrnné studie sponzorované firmou Eli Lilly neprokázaly účinnost tohoto přípravku (v porovnání s placebem). (Černý 2005, Dellinger 2008, EMA: Xigris, Medscape Pharmacists 2011, Innovative research)

### **5.1.8. Použití krevní transfuze a krevních produktů u pacientů v sepsi**

#### **5.1.8.1. Hodnoty hemoglobinu u pacientů v sepsi**

Podle aktuálních guidelines je stanovena minimální hodnota koncentrace hemoglobinu u nemocných s těžkou sepsí 70 - 80 g/l. Nebylo navrženo žádné optimální množství hemoglobinu a pacientů v septickém šoku a těžké sepsi. Podle „Transfusion Requirements In Critical Care Trials“ není rozdíl v mortalitě u pacientů s hodnotou hemoglobinu 70 - 90 g/l v porovnání se 110 - 120 g/l. Podle většiny expertů je dobře snášena koncentrace hemoglobinu 90 - 100 g/l. Tato hodnota u většiny pacientů nepřináší výraznější zhoršení kardiálních funkcí. (Černý 2005, Dellinger 2008)

#### **5.1.8.2. Erythropoetin v terapii sepsy a septického šoku**

Erythropoetin je známý svou klinickou účinností v terapii chudokrevnosti, ale má řadu účinků i mimo tvorbu krve. Receptory pro erythropoetin byly identifikovány na různých buňkách včetně neuronů, epitelových buněk, myocytů i kardiomyocytů.

Erythropoetin hraje důležitou roli v ochraně organismu a dokonce i v možném zvrácení patologických pochodů jako je ischemie, stres nebo metabolická poškození. (Fox 2009)

Dr. Aoshiba a jeho kolegové provedli pokus na laboratorních myších, kterým bylo podáno letální množství lipopolysacharidu a poté v různých časových intervalech i erythropoetin. Zvýšil se počet přeživších zvířat ve skupinách, kde byl erythropoetin podán 30 minut, 1 hodinu a 2 hodiny po lipopolysacharidu. Podání erythropoetinu po třech a více hodinách neovlivnilo úmrtnost zvířat. Důvodem snížení úmrtnosti je oslabení a celkové snížení apoptózy v různých orgánech. Tím se eliminovalo množství oxidu dusného a také rozvoj tkáňové hypoxie. (Aoshiba 2009, Fox 2009)

Nicméně i erythropoetin má řadu omezení. Účinkuje jen ve velmi úzkém časovém profilu, což je v terapii sepse velmi nevýhodné. Výsledky jsou omezené na zkoušený model – laboratorní myš. Ale hlavním důvodem, proč byl erythropoetin zamítnut jako možnost v terapii sepse, je rozdílnost v odezvě po podání imunopatologického lipopolysacharidu a zkoušce u autentického modelu sepse. Dalším problémem je velikost dávky. Pacientům s anemií v kritickém stavu je podáváno 600 IU/kg/týden v porovnání s 1000 IU/kg/den v terapii sepse. V průběhu studie dostaly myši dávku 4000 IU/kg. Takto vysoké hodnoty erythropoetinu zvyšují riziko trombózy u kriticky nemocných pacientů. (Fox 2009)

Nebyla provedena žádná kontrolovaná klinická studie. Nejsou očekávány výraznější výhody erythropoetinu v terapii sepse a septického šoku než u ostatních kritických stavů (multiorgánové selhání, infarkt myokardu apod.). (Dellinger 2008, [www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/erythropoietin.pdf](http://www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/erythropoietin.pdf))

## **5.2. Podpůrná léčba u pacientů v sepsi**

Podpůrná léčba je nezbytnou součástí komplexní péče o pacienta v sepsi a septickém šoku. Jak již bylo řečeno, sepse je vždy spojena s určitým stupněm orgánové dysfunkce. Je tedy nutné zachovat efektivní činnost orgánů a orgánových systémů právě pomocí podpůrné terapie. (Černý 2005, Dellinger 2008)

### **5.2.1. Umělá plicní ventilace u pacientů v sepsi**

Respirační nedostatečnost patří mezi nejčastější orgánové dysfunkce u pacientů v sepsi. Hrozí zde akutní plicní poškození – acute lung injury (ALI) nebo rozvoj vyššího

stupně tohoto poškození tzv. syndrom akutní dechové tísně - acute respiratory distress syndrom (ARDS). (Černý 2005, Dellinger 2008)

ARDS poukazuje na poškození plic charakterizované dušností, těžkou hypoxémií, snížením poddajnosti plic a oboustrannými difúzními plicními infiltráty. (Udobi 2003)

Důvodů respirační dysfunkce u septických pacientů je mnoho. Mezi nejčastější patří přímé postižení plicního parenchymu (pneumonie), difúzní poškození dýchacích svalů s těžkou svalovou dysfunkcí (neuromyopatie) nebo také často neúměrná intenzita systémové imunitní reakce. Obecně můžeme říci, že u všech pacientů v šoku je důležitá optimalizace dodávky kyslíku. Základním měřítkem pro zahájení kyslíkové terapie je snížení PaO<sub>2</sub> pod 8 kPa (60 Torr) a SaO<sub>2</sub> pod 90% při normální hladině PaCO<sub>2</sub>. V takovém případě se v praxi používají přístroje s kyslíkovou maskou a nosními katetry. Při selhání tohoto postupu je zahajování umělé plicní ventilace. (Ševčík 1993, Černý 2005)

Žádný léčebný zásah prokazatelně nesnížil incidenci respiračního selhání v sepsi. Nejdůležitějšími faktory v terapii nemocných s respirační insuficiencí je zajištění dýchacích cest a včasné zahájení tzv. protektivní umělé plicní ventilace. Podrobný popis respiračního systému v sepsi není cílem této práce a není zde uveden. (Černý 2005, Dellinger 2008)

### **5.2.2. Sedace, analgesie a neuromuskulární blokáda v sepsi**

Život-ohrožující stavy jako je těžká sepse nebo septický šok mohou vzbuzovat z různých důvodů děsivé prožitky, přičemž sedace a analgezie je pomáhá redukovat. V roce 2003 zavedli odborníci zastupující 11 mezinárodních organizací zásady pro řízenou sedaci, analgezii a neuromuskulární blokádu v sepsi. Tyto zásady byly vytvořeny pod záštitou Surviving sepsis campaign v zájmu zlepšení výsledků terapie u pacientů v sepsi. (Vender 2004, Rowe 2008, Dellinger 2008)

Neexistuje žádný přednostní sedativní nebo analgetický přípravek, který by měl být použit u septického pacienta na umělé plicní ventilaci. (Vender 2004) Obecně ale platí, že u zaintubovaných pacientů lze použít vyšší dávky sedativ a opiátů. Naopak nevýhodou intubace je dyskomfort zavedené tracheální rourky, která pacienta dráždí a znesnadňuje polohování.



Sedativa můžeme podávat ve formě kontinuální infuze nebo několika opakovaných bolusů, což je méně výhodné u vysoce hemodynamicky nestabilních pacientů. V takovém případě se nelze vyhnout extrémním výkyvům v plazmatických hladinách léčiva, a to neblaze ovlivňuje celou léčbu. Pacient se zmítá mezi hlubokou sedací a probuzením. Dalším úskalím bolusového podávání analgetik a sedativ je zvýšené riziko nozokominální infekce nitrožilního katetru. Na druhou stranu bylo provedeno několik studií, které prokázaly výhody každodenního přerušování sedace. Mezi tyto výhody patří snížení nákladů na léčbu, zkrácení doby, kdy je pacient na umělé ventilaci a byly vyhodnoceny i lepší neurologické funkce pacienta. (Ševčík 1993, Dellinger 2008)

Poněkud jiné metody jsou využívány u nezaintubovaných pacientů. Součástí léčby by měl být i klid na lůžku. Pacient potřebuje alespoň určitou míru soukromí a ticha, přesto se nesmí zanedbávat důkladný monitoring. K léčbě nezaintubovaných pacientů patří podání hypnotik v pozdních večerních hodinách.

V těžších případech se může rozvinout septická encefalopatie, se kterou souvisí stavy zmatenosti a deliria. Tyto stavy se projeví často v noci. Můžeme je mírnit zvýšenou dávkou kyslíku, manitolem a k tlumení je vhodné podat benzodiazepiny. V těchto případech bývá bolusové podávání benzodiazepinů výhodnější než kontinuální. (Ševčík 1993)

Neuromuskulární blokátory se používají jako doplněk sedativní a analgetické terapie na JIP. Jsou indikovány k usnadnění intubace a mechanické ventilace. Jsou podávány jako bolus nebo v kontinuální formě. Jejich rutinní podávání není doporučeno, protože hrozí prolongovaný účinek, tedy prodloužení neuromuskulární blokady. To se v důsledku projeví jako ochablost kosterního svalstva, prodloužená paralýza kosterního svalstva, respirační insuficience až apnoe. V praxi je v současné době preferováno použití krátkodobě působících látek jako je např. cisatracurium. (Vender 2004, Dellinger 2008)

### **5.2.3. Kontrola glykémie u pacientů v sepsi**

Počáteční stabilizace glykémie je jednou ze základních součástí terapie na JIP. Nejpřesvědčivější data potvrzující tuto teorii pochází z prospektivní, randomizované, kontrolované studie, která zkoumala snížení mortality na JIP. Studie se účastnilo 1548 pacientů. Pacienti byli náhodně rozděleni do dvou skupin. První skupina podstoupila

intenzivní inzulinovou terapii (glykémie byla udržována v hodnotách 4,4 - 6,1 mmol/l), zatímco druhá skupina pokračovala v konzervativní léčbě. V této skupině byl podán inzulin, pouze pokud glykémie stoupla nad 11,9 mmol/l, a následně byla glykémie držena mezi hodnotami 10-11,1 mmol/l. Studie byla předčasně ukončena. Došlo k výraznému snížení úmrtnosti ve skupině pacientů s intenzifikovaným inzulinovým režimem (4,6% vs. 8,0%). (Micek 2003, Dellinger 2008)

Podle uznávaných guidelines je doporučeno udržovat glykémii pod hodnotou 8,3 mmol/l. Zároveň je doporučeno pravidelné sledování glykémie každou 1-4 hodiny u pacientů s infuzí inzulinu. U některých pacientů podáváme výjimečně až několik stovek jednotek inzulinu denně. (Ševčík 1993, Dellinger 2008)

Na druhou stranu zůstává glukóza základním zdrojem energie u septických pacientů. Její maximální denní dávka je 7-9 gramů na kilogram hmotnosti. Využití jiných sacharidů je opakovaně diskutováno a zkoumáno. Například podávání fruktózy může zapříčinit rozvoj laktátové acidózy. Náhradní cukry tedy slouží pouze jako doplněk energie a výživy. (Ševčík 1993)

Předpokládá se, že bude možné využít inzulinové pumpy s detektorem glykémie („artificial pancreas“) i u pacientů v sepsi. Usnadnil by se monitoring i léčba pacientů, nicméně komerčně dostupné systémy dosud nejsou vhodné pro rutinní použití. (Hirasawa 2009, [www.artificialpancreasproject.com](http://www.artificialpancreasproject.com))

#### **5.2.4. Terapie renálních funkcí (RRT) a podpora činnosti ledvin u pacientů v sepsi**

Ledviny očišťují organismus od odpadních produktů, regulují celkové množství vody v těle a podílí se na homeostaze. Poškození ledvin se projeví ve chvíli, kdy ledviny nejsou schopny plnit výše zmíněné funkce. (Schiffl 2002, PubMed: Health – injury – kidney and ureter 2010)

Akutní poškození ledvin (AKI) je častou komplikací u pacientů v sepsi a nese s sebou vysokou úmrtnost. AKI zasáhne asi 35 – 67 % pacientů na JIP, přičemž sepse bývá nejčastější příčinou. Výskyt AKI je přímo úměrný závažnosti septického stavu (19% pacientů v sepsi, 23% pacientů s těžkou sepsí, 51% pacientů v septickém šoku).

V roce 2002 byl sestaven nový klasifikační systém, tzv. RIFLE kritéria, který dělí poškození ledvin podle závažnosti (změny sérového kreatininu a diurézy) na „risk,

injury, failure“. Podle těchto kritérií bylo změněno označení „akutní selhání ledvin“ na „akutní poškození ledvin“ (AKI).

**Tabulka č. 9: Třídění AKI podle sérového kreatininu (SCr) a diurézy**

(Rajapekse 2009, Matějovič 2010)

AKI stádium	Hladina SCr	Diuréza
1 (risk)	$\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$ nebo $\geq 150\text{--}200\%$ (1,5-2krát) vs. baseline	$< 0,5 \text{ ml/kg/hod} > 6 \text{ hod}$
2 (injury)	$> 200\text{--}300\%$ (2-3krát) vs. baseline	$< 0,5 \text{ ml/kg/hod} > 12 \text{ hod}$
3 (failure)	$> 300\%$ (3krát) vs. baseline nebo $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ s akutním vzestupem $>$ než $44 \mu\text{mol/l}$ během 24 hod nebo zahájení RRT	$< 0,3 \text{ ml/kg/hod}$ po dobu 24 hod nebo anurie $\geq 12 \text{ hod}$

Klíčovými body v prevenci a léčbě AKI jsou:

- normalizace intravaskulárního volumu a hemodynamických parametrů
- diagnostika a terapie infekčního agens
- stabilizace homeostázy
- eliminace všech potenciálních neurotoxických inzultů (Matějovič 2010)

Obecně platí, že dostatečná perfúze ledvin je základem pro uspokojivou renální funkci. Diuréza by měla dosahovat hodnot nejméně  $0,7 \text{ ml/kg/hod}$ . Oligurie může přetrvávat i při zdánlivě postačujícím přívodu tekutin. V takovém případě se v minulosti podával dopamin v nízkých dávkách ( $2\text{--}5 \mu\text{g/kg/min}$ ), při jeho selhání byla přidávána dávka manitolu ( $25 \text{ g}$ ), případně intravenózně furosemid v dávce až  $500\text{mg}$ . Tyto postupy jsou v současné době zpochybněny, neboť jejich použití neovlivňuje ani frekvenci použití náhrady funkce ledvin, ani klinický výsledek nemocných s AKI. Podání těchto léků se neobejde bez občasných nežádoucích účinků. Dopamin může zapříčinit rozvoj srdeční arytmie, manitol může způsobit rozvrat iontové rovnováhy a furosemid přispívá ke snížení preloudu, čímž zhoršuje případnou hypotenzi. Vyjmenované nežádoucí stavy jsou jen příkladem možných vedlejších působení výše zmiňovaných látek. Podle moderních přístupů by neměl být dopamin používán v terapii

AKI z důvodu nedostatečných klinických výsledků. (Ševčík 1993, SÚKL - manitol, SÚKL - dopamin, Matějovič 2010)

K terapii AKI je u oběhově stabilních pacientů doporučena tzv. intermitentní hemodialýza, zatímco u oběhově nestabilních pacientů se přistupuje k tzv. kontinuálním metodám náhrady ledvin – continuous renal replacement therapy (CRRT). Hemodialýza uměle očišťuje krev od metabolického odpadu za použití „umělé ledviny“ (hemodialyzer). CRRT je pracné a nákladné, ale zůstává důležitou součástí terapie AKI. (Zadák 2007, Rajapekse 2009, [www.kidney.org/atoz/content/dialysisinfo.cfm](http://www.kidney.org/atoz/content/dialysisinfo.cfm))

V terapii AKI u pacientů v septickém šoku je nutné mít stále na paměti, že „vždy je na prvním místě léčit pacienta, ne diurézu.“ (Matějovič 2010)

### **5.2.5. Terapie bikarbonáty u pacientů v sepsi**

Součástí Surviving sepsis campaign 2008 je zmínka o možném použití hydrogenuhličitanu sodného pro zlepšení hemodynamiky u pacientů s laktátovou acidózou. Proběhly dvě randomizované, zaslepené, zkřížené studie, které nepotvrdily tuto myšlenku. (Dellinger 2008)

### **5.2.6. Profylaxe hluboké žilní trombózy u pacientů v sepsi**

Od 70. let 20. století je známo, že profylaxe hluboké žilní trombózy (DVT) zlepšuje klinický výsledek u nemocných se sepsi. Prokazatelně se snižuje riziko tromboembolie. Výskyt DVT je u pacientů na JIP 10 – 80 % a celková incidence DVT v Evropě se pohybuje okolo 50 – 160 případů na 100 000 obyvatel/rok. Vzhledem k asymptomatickému průběhu je velmi těžké určit přesnější odhad postižených DVT. (Vojáček 2004, Černý 2005)

Ke vzniku trombózy přispívají některé stavy, tzv. Virchowova trias:

- Hyperkoagulace
- Stáza krve
- Porušení žilního endotelu

Tyto okolnosti jsou podpořeny dalšími faktory, které dělíme na získané a vrozené. Mezi rizikové faktory získané patří právě sepse a některé další podněty jako například imobilizace, obezita, autoimunitní onemocnění, těhotenství, šestinedělí, hormonální

antikoncepce nebo varixy. Vrozené faktory podporující rozvoj DVT jsou popsány v tabulce č. 10.

**Tabulka č. 10: „Vrozené rizikové faktory DVT“**

([www.mediforum.cz/tromboza.html#faktory](http://www.mediforum.cz/tromboza.html#faktory))

	Zastoupení v populaci (%)	Zastoupení u osob s TEN (%)	Zvýšení rizika DVT
Deficit antitrombinu	0,02 – 0,05	1 - 2	50 krát
Deficit proteinu C	0,2 – 0,4	3	8 – 10 krát
Deficit proteinu S	0,03 – 0,13	1 - 2	5 krát
Leidenská mutace	3 - 15	20 - 40	5 – 10 krát
Mutace protrombinu 20210	2 - 5	6 - 18	3 krát

Neexistuje žádná jednoznačně preferovaná metoda profylaxe DVT. Pacientům jsou podávány nízké dávky nefracionovaného heparinu nebo nízkomolekulárních heparinů (LMWH). V rozsáhlých studiích nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi těmito látkami. I přesto, že menší studie dokazovaly výhodnější vlastnosti LMWH (snížení krvácivých komplikací, vyšší účinnost). Pokud jsou tyto látky kontraindikovány, je použita některá z mechanických metod, jako je tzv. komprese dolních končetin elastickými punčochami v kombinaci s metodou tzv. sekvenční komrese a dekomprese. Mezi známé kontraindikace heparinů patří trombocytopenie, těžká koagulopatie, proběhlé intrakraniální krvácení, bakteriální endokarditida, žaludeční nebo dvanáctníkový vřed, jícnové varixy, cerebrovaskulární porucha, těžká hypertenze, těžké poškození jater nebo ledvin, recentní chirurgický zákrok, kde je zvýšené riziko krvácení (např. během a po operaci mozku, páteře a očí), při lumbální punkci a regionální blokádě anestetikem, dále u aktivní TBC, hrozícího potratu a u karcinomu, pokud je zdrojem krvácení. (Černý 2005, SÚKL - heparin, Dellinger 2008)

Shrme-li prevenci DVT, tak lze říci, že u pacientů s vysokým rizikem krvácivých komplikací se používá k profylaxi DVT mechanické metody, zatímco u pacientů s relativně nízkým rizikem krvácení se využívají k prevenci DVT heparin a LMWH. (Zadák 2005)

### **5.2.7. Profylaxe stresových vředů u pacientů v sepsi**

V dnešní době je běžnou praxí prevence vzniku stresových vředů (SUP) u pacientů v kritickém stavu. Cílem je zamezit možnému krvácení z gastrointestinálního traktu. Kanadská meta-analýza z roku 1991 potvrdila, že podávání antagonistů H<sub>2</sub>-receptorů a antacid snižuje krvácení do GIT. Nicméně i v této oblasti vyvstává stále mnoho sporů. (Cook 1991, Černý 2005)

I přes zjevné snížení incidence krvácení ze stresových vředů nebyl klinicky prokázán vliv na mortalitu. V budoucnu bude třeba zajistit přesně definované studie, které podpoří profylaxi peptických vředů u pacientů v sepsi a septickém šoku.

Stejně tak je i nedostatečně popsán hlavní nežádoucí jev doprovázející léčbu stresových vředů. Uvádí se, že snížení kyselého pH žaludku zvyšuje riziko rozvoje pneumonie u pacientů na umělé ventilaci. Snížení kyselosti žaludečního obsahu usnadní bakteriím kolonizaci trávicího ústrojí a zvýší tak pravděpodobnost vzniku pneumonie. Z profylakticky podávaných látek vykázal nejnižší incidenci tohoto jevu sukralfát. Sukralfát je také spojován s nejnižší mortalitou. (Pingleton 1983, Cook 1991, Cook 1996, Daley 2004, Černý 2005, Dellinger 2008)

Neopominutelný efekt v prevenci vzniku stresových vředů má i enterální (nikoli gastrické) podání výživy, dále také poloha pacienta, ale i velikost, způsob zavedení a aplikace sondy. (Černý 2005)

### **5.2.8. Selektivní dekontaminace trávicího traktu u pacientů v sepsi**

Selektivní dekontaminace trávicího traktu (SDD) se využívá k prevenci ventilátorové pneumonie u kriticky nemocných pacientů. Profylaktické podávání antibiotik, včetně SDD, je v době šíření rezistence na ATB značně kontroverzní. Přehled literatury na podporu tvrzení, že SDD podporuje rozvoj bakteriální rezistence na ATB, představil MUDr. Philippe Eggimann v dubnu roku 2004. Mikrobiální rezistence je hlavním důvodem, proč nelze tuto metodu ve větší míře uplatnit. Studie podporující SDD se potýkají s problémem – všechna centra, kde tyto studie vznikaly, měla velmi nízkou základní prevalenci meticilin-rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA). Získané výsledky je proto těžké aplikovat na místa, která jsou sužována rezistentními kmeny bakterií. Také není dostupná žádná studie specificky zaměřená na výhody SDD u pacientů v sepsi a septickém šoku. (Liolios 2004, Dellinger 2008)

### 5.2.9. Zvážení omezení podpůrné terapie

Metody podpůrné terapie jsou prostudovány mnoha kontrolovanými studiemi, avšak tyto studie nemají přímou spojitost se sepsí a septickým šokem. Je důležité prosadit racionální postupy a zaměřit se na realistické cíle. Postup podpůrné terapie by se nemusel shodovat s požadavky a přáními pacienta, proto se musí diskutovat s pacientem (nebo jeho rodinou) o diagnostických možnostech, terapii a prognóze. (Černý 2005, Dellinger 2008)

## 6. Specifické aspekty farmakoterapie septického šoku

### 6.1. Historie léčby septického šoku

Infekční onemocnění jsou nejčastější příčinou lidských úmrtí od prvních písemných záznamů. Infekce mnohdy změnily běh dějin. (Burnet 1972)

#### **Tabulka č. 11: Historické okamžiky v terapii sepse a septického šoku**

(Burnet 1972, Morley 2001)

Doba	Osobnost	Událost
2735 př. n. l.	čínský císař ShengNu	použití rostlinných léčivých přípravků pro léčbu sepse
1347 př. n. l.		„černá smrt“ v Asii a Evropě zemřela téměř polovina tehdejší populace
1545	Hieronymus Fracastorius	první zmínka o nakažlivosti nemocí a jejich možném přenosu mezi lidmi
1752	John Pringle	termín „anti-sepse“
1847	Ignaz Semmelweiss	antiseptické techniky během porodu
1879	Luis Pasteur	identifikace bakterie <i>Streptococcus</i> jako příčiny puerperální sepse
1885	Ernst von Bergmann, Curt Schimmelbusch	počátek éry aseptické chirurgie, použití prvního autoklávu
1892	Richard Pfeifer	bakterie uvolňují jedovaté endotoxiny v těle člověka postiženého sepsí
1909	Paul Ehrlich, Sahachiro Hata	Salvarsan

1928	Alexander Fleming	některé plísně mohou působit toxicky na bakterie, což vedlo k objevu penicilinu
1935	Gerhard Domagk	Prontosil
1944	Selman A. Waksman	Streptomycin (léčba TBC)
1952	Jonas Salk	vakcína proti poliomyelitidě
1975	Johan Steflo	objev vitamin K-dependentního proteinu

## 6.2. Novinky, pokusy a omyly v terapii sepse

### 6.2.1. ES-62 v terapii sepse

V dubnu roku 2011 byla publikována experimentální studie s antagonistou toll-like receptorů (TLR 4 a TLR 2). Šok-vyvolávající zánětlivá odpověď zprostředkovaná těmito receptory byla utlumena látkou ES-62, což je imunomodulátor vylučovaný hlísticí *Acanthocheilonema vitae*. Pokus na laboratorních myších prokázal ochranu ES-62 před polymikrobiálním a endotoxickým septickým šokem. Klinické studie podle dostupných informací zatím neprobíhají. (<http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.4.2a/o vidweb.cgi?&S=CFPLFPNJOJDDFFOLNCBLDAIBOIELAA00&Complete+Reference=S.sh.36%7c5%7c1>)

### 6.2.2. Antagonisté lipidu A v terapii sepse

Gram-negativní sepse je následek rychlé a vyhočené zánětlivé odpovědi, která je založena na vyplavení bakteriálního endotoxinu nebo lipopolysacharidu (LPS). Bakterie vylučují tyto látky ze své vnější membrány po použití cytolytických ATB, ale i po spuštění přirozených obranných mechanismů hostitelského makroorganismu. Hostitelský organismus, podpořen odhalením endotoxinu, nastartuje rychlou imunitní odpověď zahrnující vyloučení rozličných zánětlivých mediátorů. Naneštěstí přetrvávající přítomnost bakteriálního endotoxinu v krvi může vyústit do patologické přecitlivělé reakce hostitelského imunitního systému. Současný výzkum ukázal, že LPS má hlavní úlohu u některých zánětlivých onemocnění.

LPS je složen z antigenu, středové části a lipidu A. Lipid A, získaný kyselou hydrolyzou endotoxinu *E. coli*, byl poprvé izolován Westphalem a Lüderitzem. Byla



prokázána jeho letální toxicita, pyrogenita a schopnost aktivovat imunitní systém. Lipid A je tedy pokládán za toxickou podstatu LPS.

Shiba a jeho kolegové získali chemickou syntézou syntetický lipid A. Nabízí se tedy hypotéza: Pokud bude syntetizován specifický antagonist k receptoru pro lipid A, mohou se jeho pomocí léčit zánětlivá onemocnění včetně sepse. Jako antagonisté by mohly být použity dvě látky: lipid X a „netoxický lipid A“. (Lüderitz 1973, Wonk 2003)

Lipid X je monosacharid a syntetický prekurzor lipidu A u *E. coli*. Byl první syntetizovanou variantou antagonisty lipidu A. Důležitá je jeho schopnost inhibovat vylučování tumor-nekrotizujícího faktoru (TNF). Struktura lipidu X je podstatně jednodušší než struktura lipidu A. Bylo vytvořeno mnoho strukturně podobných látek, ale žádná nepřinesla očekávané výsledky. Naneštěstí ani využití lipidu X nemá zatím dobré vyhlídky. Ani vysoce čištěný lipid X nezbavíme některých nečistot. Za použití vysoko účinné kapalinové chromatografie (HPLC) byly získány frakce ve vzorku lipidu X. Některé frakce měly dokonce opačný účinek než lipid X, tedy zvyšovali indukci TNF. Nicméně nečistoty ve vzorku lipidu X neovlivnily celkový biologický profil hlavní složky. (Aschauer 1990, Wonk 2003)

Velmi účinným endotoxinovým antagonistou je sloučenina E5531, která nevykazuje žádnou detekovatelnou agonistickou aktivitu. Byly provedeny studie, které potvrzují antagonistickou aktivitu E5531 na receptorech pro LPS. In vivo se projevila schopnost blokovat tyto receptory delší dobou přežití u pokusných laboratorních myší. Myším byla podána letální dávka *E. coli*, následně byla zavedena antibiotická terapie (latamoxef). Tato terapie měla zaznamenanatelný, ale rychle pomíjivý efekt. V těle myší zůstávalo stále letální množství bakteriálního endotoxinu, což zapříčinilo nástup přehnaných imunitních reakcí a úhyn zvířat. Na druhou stranu použití samotného E5531 prodloužilo dobu přežití infikovaných myší, protože iniciální vzrůst hladiny endotoxinu (způsobený imunitním systémem hostitele) byl blokován. Nicméně celkové přežití u těchto myší bylo podobné jako u neléčených. Nejzajímavější výsledek přinesla kombinovaná terapie ATB a E5531. ATB přináší ochranu před mikroorganismem, zatímco E5531 účinně blokuje receptory pro endotoxin.

I když E5531 naplnilo mnohá očekávání, výzkum míří k vývoji druhé generace antagonistů lipidu A. E5531 vykazuje mnoho nepřekonatelných problémů pro klinickou praxi. Mezi tyto problémy patří například velmi krátká doba, po kterou je tato látka

aktivní v lidské krvi, a dále také výrazné finanční omezení. Syntéza E5531 je velmi nákladná. Dosud nebyl nalezen alternativní, levnější způsob výroby.

K naplnění vědeckých cílů snad poslouží antagonisté lipidu A z *Rhodobacter sphaeroides*, na jejichž základě byl vytvořen E5564. E5564 má stejný biologický profil jako E5531, ale oproti E5531 má i řadu, pro praxi nesporných, výhod. Například je šestkrát delší dobu aktivní v lidské krvi (ex vivo), u myši přetrvává jeho antagonistická aktivita 72 hodin a v neposlední řadě je u E5564 i levnější syntéza (jednodušší molekula). U druhé generace antagonistů lipidu A probíhají klinické studie. (Wonk 2003)

### **6.2.3. Blokátory komplementu v terapii sepse**

V roce 2009 byla publikována studie, která potvrdila zvýšenou aktivaci komplementu v sepsi. Zároveň bylo zjištěno, že zachycením C5a součásti komplementu nebo zablokováním jeho receptoru se výrazně zvyšuje pravděpodobnost přežití pokusných zvířat (hlodavců). V praxi se již používá látka eculizumab, která blokuje C5 protein komplementu. Eculizumab je monoklonální protilátka registrovaná v Evropě od roku 2007 v léčivém přípravku Soliris<sup>®</sup>. Používá se k léčbě paroxysmální noční hemoglobinurií a atypického hemolyticko-uremického syndromu. Počet pacientů s těmito vrozenými onemocněními je velmi malý, proto získal přípravek Soliris<sup>®</sup> označení „léčivý přípravek pro vzácná onemocnění“. K terapii sepse není indikován. (EMA: Soliris 2007, Ward 2009)

### **6.2.4. Inhibitory apoptózy v terapii sepse**

Patofyziologie sepse zahrnuje i nadměrnou apoptózu lymfocytů, což souvisí s neuspořádanou produkcí cytokinů a s následným poškozením nemocného. Ve studii z roku 2004 byl vyhodnocen vliv inhibitorů proteázy (antiretrovirové látky) na přežití pokusných myší. Přežití septických myší, u kterých byly podány inhibitory proteáz, bylo výrazně vyšší (67%) než u kontrolní skupiny myší (17%). Nejdůležitějším proteinem pro programovanou buněčnou smrt je enzym kaspáza. V budoucnu mají velkou perspektivu právě inhibitory kaspázy, které brání apoptóze lymfocytů. V současnosti není pro léčbu sepse žádný využitelný přípravek z této kategorie. Hlavním důvodem dosavadních nezdarů je nízká specifita a vysoká cytotoxicita těchto látek. (Weaver 2004, Chadwick 2007)

### **6.2.5. Macrophage migration inhibitory factor v terapii sepsy**

Macrophage migration inhibitory factor (MIF) je faktor inhibující migraci makrofágů a podílí se na zánětlivých procesech. Poprvé byl popsán v roce 1966. Je důležitou součástí imunitní odpovědi organismu. Také je spojován s některými druhy nemocí, např. revmatoidní artritidou, astmatem nebo sepsí. Neutralizace biologicky aktivního MIF prokázala ochranný efekt proti těmto chorobám. (Garai 2009)

V březnu roku 2007 biofarmaceutická společnost AVANIR spolu se společností Novartis oznámily úspěšný závěr společné studie: byla vyvinuta malá perorálně aktivní molekula, která je terapeuticky zacílena na MIF. V budoucnu by se mohla používat k léčbě zánětlivých onemocnění. Do další fáze studie postoupila látka AVP-28225. V současnosti probíhají slibně se vyvíjející studie na zvířecích modelech. ([www.avanir.com/product/product.php?ID=15](http://www.avanir.com/product/product.php?ID=15))

### **6.2.6. High-mobility group box inhibitory v terapii sepsy**

High-mobility group box inhibitory (HMGB-1) byl popsán jako pozdní letální mediátor těžké sepsy. Zastupuje novou skupinu intracelulárních proteinů, které fungují jako zánětlivé cytokíny uvolňované do extracelulárního prostoru v průběhu buněčného poškození (poranění, infekce). Z klinického pohledu způsobuje extracelulárně vyplavený HMGB-1 multiorgánová selhání. (Mantell 2006)

Byly vytvořeny specifické protilátky proti HMGB-1. Tyto protilátky jsou zatím zkoušeny na myších modelech. Kromě specifických protilátek by v terapii sepsy i dalších zánětlivých onemocnění mohly figurovat inhibitory aktivní sekrece HMGB-1. Aktivní sekrece HMGB-1 do mezibuněčného prostoru probíhá během zánětlivé reakce v organismu. Mezi inhibitory aktivní sekrece HMGB-1 patří např. nikotin, ethyl-pyruvát nebo třeba extrakt z rostliny *Angelica sinensis*. (Chadwick 2007)

### **6.2.7. Ibuprofen v terapii sepsy**

U pacientů v sepsi se zvyšuje produkce metabolitů kyseliny arachidonové. Ibuprofen inhibuje cyklooxygenázu, která umožňuje tvorbu prostaglandinů z kyseliny arachidonové. Na zvířecích modelech se projevila inhibice cyklooxygenázy ibuprofenem snížením fyziologických abnormalit a zlepšila přežití. Přes mnohá zlepšení (pokles horečky, pozitivní hemodynamický efekt, normalizace pH) nebyl prokázán

pozitivní vliv na mortalitu u septických pacientů. Dodatečnou analýzou bylo zjištěno, že u skupiny pacientů s hypotermií se snížila celková mortalita. Závěr studie z roku 1999 přiznává, že léčba ibuprofenem může být výhodná pro úzkou skupinu pacientů v sepsi. Vzhledem ke své potenciální nefrotoxicitě není lék v terapii sepse doporučen. (Haupt 1991, Bernard 1997, Murray 1999, Černý 2005)

### **6.2.8. Pentoxifyllin v terapii sepse**

Pentoxifyllin blokuje sekreci tumor necrosis faktoru (TNF) a vykazuje silný protizánětlivý účinek. Intravenózní podání pentoxifyllinu příznivě ovlivňuje kardiopulmonální funkce u pacientů v sepsi. Byla provedena studie se 104 předčasně narozenými dětmi, u kterých byla předpokládána sepse. U těchto dětí byl prokázán pozitivní účinek pentoxifyllinu v kombinaci s antibiotiky. Nemocniční úmrtnost těchto dětí se snížila. Následovala studie s 227 novorozenci s předpokládanou nebo potvrzenou sepsí. Výsledky dopadly obdobně jako u předchozí studie. Během obou studií se neprojeví žádné nežádoucí účinky pentoxifyllinu. Bude ale třeba rozsáhlejších studií k ohodnocení efektu pentoxifyllinu na septické pacienty. Zatím nebyl vytvořen žádný komplexní postup zahrnující léčbu pentoxifyllinem. (Staubach 1998, Haque 2003, Hohenberger 2003, Černý 2005, Haque 2011)

### **6.2.9. N-acetylcystein v terapii sepse**

NAC (N-acetylcystein) je acetylderivát cysteinu. Patří do skupiny „zametačů kyslíkových radikálů“ spolu s vitamínem E, vitamínem C, vitamínem A a selenem. V roce 1993 byly publikovány výsledky studie, která označila volné radikály jako významnou součást mozaiky patofyziologie sepse. Terapie antioxidanty by měla chránit právě proti působení volných radikálů.

Úspěšnost léčby NAC úzce souvisí s načasováním. Podání NAC před inzultem přináší kladné výsledky. Pokud je ale léčba NAC započata 24 hodin (nebo déle) po inzultu, může dojít ke zhoršení stavu pacienta.

Novější studie na laboratorních potkanech prozrazují hlubší informace o funkci NAC v organismu zasaženém sepsí. NAC chrání proti oxidativnímu stresu a poskytuje tak alespoň částečnou ochranu ledvinám a plicím. Bude třeba dalších pozorování i na jiných modelech, než bude možné pomýšlet na NAC jako terapeutickou jednotku v léčbě sepse. (Goode 1993, Černý 2005, Kolek 2006, Campos 2011)

### **6.2.10. Selen v terapii sepse**

Selen je stopový prvek a přírodní antioxidant. U pacientů v sepsi je hladina selenu v krvi nižší než u zdravé populace. Podle studie z roku 2007 může podávání selenu snížit stupeň orgánové dysfunkce, ale celková mortalita snížena nebyla. Nejednoznačné je i dávkování a způsob podání selenu. K potvrzení pozitivního vlivu rutinního podávání selenu u pacientů v sepsi bude třeba ještě dalších studií. (Černý 2005, Angstwurm 2007, Collen 2010, Vogt 2011)

### **6.2.11. Vitamíny A, C, E v terapii sepse**

Vitamín A, vitamín C a vitamín E mají antioxidantní vlastnosti, které by bylo možné využít v terapii sepse. Suplementace vitamínů byla zatím použita u malého množství pacientů a nebyl prokázán vliv na úmrtnost. V americké studii z roku 2005 byl popsán mechanismus působení antioxidantních vitamínů na buňky myokardu. U zvířecích modelů (laboratorní potkan) se snížila incidence kontraktálních dysfunkcí vyvolaných sepsí. Dále byla ve studii na myších objevena schopnost vitamínu C ochránit kapiláry před ucpáním v rané fázi sepse. Podle dostupných informací žádné rozsáhlé klinické zkoušky neprobíhají. (Carlson 2005, Černý 2005, Tyml 2005)

## 7. Závěr

Výše uvedený přehled možné diagnostiky a léčby sepse a septického šoku naznačuje rozsáhlost tohoto tématu. Současný rychlý rozvoj vědeckých disciplín nabízí nesčetné množství nejrůznějších materiálů a podkladů, které by měli být použity pro ucelenou práci. Existuje velké množství odborných publikací, které se z velké části věnují sepsi a rozrůstají se i počty vědeckých webových stránek.

Jednoznačně správný způsob diagnostiky a terapie není znám, na základě vývoje medicinského poznání jsou ale v pravidelných intervalech vytvářena mezinárodní doporučení pro léčbu sepse.

Diagnostikovat sepsi může být velmi obtížné. V diagnostice sepse se využívá podrobný popis symptomů, které jsou bohužel nespecifické. Dále jsou získávány informace pro diagnózu mikrobiologickým vyšetřením, zobrazovacími metodami a v neposlední řadě i laboratorním screeningem. Z laboratorních vyšetření je důležité zejména stanovení některých biomarkerů. V ČR se běžně stanovují hodnoty CRP a prokalcitoninu. Některá zdravotnická zařízení využívají k diagnostice také IL-6 a ve fázi klinického zkoušení je mnoho dalších biomarkerů (např. presepsin). Základem diagnostiky sepse je rychlost, snadná proveditelnost, pokud možno přesnost a finanční nenáročnost. Do budoucna je velkou výzvou zajistit jednoznačný laboratorní ukazatel, který by sepsi spolehlivě diagnostikoval.

Terapie sepse se opírá o diagnostiku a vyžaduje obvykle více léčebných postupů. Důležité je časné celkové podání ATB, odstranění primárního ložiska infekce (pokud jej známe a pokud je to možné), využití efektivní podpůrné terapie, podávání vasopresorů a látek s inotropním účinkem, zajištění dostatečné náhradní výživy a podávání cílených léků podle individuálního stavu a potřeb pacienta. Léčba sepse je velmi nákladná (v Evropě okolo 7,6 miliard Euro za rok) a bohužel ne vždy zcela úspěšná (135 000 Evropanů ročně zemře na následky sepse). Proto jsou důležité celosvětové iniciativy pro získání nových léků a léčebných postupů, které by zajistily lepší výsledky léčby sepse.

## 8. Seznam použité literatury

- 1) ALHASHEMI J. A., ALOTAIBI, Q.: *Levosimendan versus dobutamine in septic shock*. Critical Care Medicine 2009, 24(3): 14-15 ISSN 1557-8615
- 2) ANNANE, D., BELLISSANT, E., BOLLAERT, P. E., BRIEGEL, J., KEH, D., KUPFER, Y.: *Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis*. British Medical Association 2004, 329(7464):480 ISSN 1468-5833 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289273>
- 3) ANDERSON, R., SCHMIDT, R.: *Clinical biomarkers in sepsis*. Bioscience 2010, 504-520 Dostupné z: <http://www.bioscience.org/>
- 4) ANGSTWURM, M. W. A., ANGSTWURM, M. W. A., ENGELMANN, L., ZIMMERMANN, T., LEHMANN, C., SPES, C. H., ABEL P., STRAUß, R., MEIER-HELLMANN, A., INSEL, R., RADKE, J., SCHÜTTLER, J., GÄRTNER, R.: *Selenium in Intensive Care (SIC) study: Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock*. Critical Care Medicine 2007, 35(1): 1-9
- 5) ANGUS, D. C., LINDE-ZWIRBLE W. T., LIDICKER, J., CLERMONT, G., CARCILLO, J., PINSKY, M. R.: *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Critical Care Medicine 2001, 29(7): 1303-1310 ISSN 1530-0293 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445675>
- 6) AOSHIBA, K., ONIZAWA, S., TSUJI, T., NAGAI, A.: *Therapeutic effects of erythropoietin in murine model of endotoxin shock*. Critical Care Medicine 2009, 37(3): 889-898 ISSN 1530-0293 Dostupné z: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 19237893.1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19237893.1)
- 7) ASCHAUER, H., GROB, A., HILDEBRANDT, J., SCHUETZE, E., STUETZ, P.: *Highly purified lipid X is devoid of immunostimulatory activity. Isolation and characterization of immunostimulating contaminants in a batch of synthetic lipid X*. The Journal of Biological Chemistry 1990, 265: 9159-9164 Dostupné z: <http://www.jbc.org/>
- 8) BALENTINE, J. R.: *EMedicineHealth: experts for everyday emergencies* 2010 [cit. 2011-12-27]. Dostupné z: [www.emedicinehealth.com](http://www.emedicinehealth.com)

- 9) BEDNAŘÍK, J. a kol.: *Akutní medicína*. 1. vydání. Brno: Vydavatelství MU, Brno, 1995, s. 332. ISBN 80-210-0554-8
- 10) BBC: *Health - First Aid procedures: anaphylactic shock in adults*. [cit. 2011-10-04]. Dostupné z: [www.bbc.co.uk/health/treatments/first\\_aid/procedures](http://www.bbc.co.uk/health/treatments/first_aid/procedures)
- 11) BĚLOHLÁVEK, J., ASCHERMANN, M.: *Kardiogenní šok*: Sanquis 2009, (65): 81-86. [cit. 2011-07-16]. Dostupné z: <http://www.sanquis.cz/>
- 12) BERNARD, G. R., WHEELER, A. P., RUSSELL, J. A., SCHEIN, R., SUMMER, W. R., STEINBERG, K. P., FULKERSON, W. J., WRIGHT, P. E., CHRISTMAN, B. W., DUPONT, W. D., HIGGINS, S. B., SWINDELL, B. B.: *The Effects of Ibuprofen on the Physiology and Survival of Patients with Sepsis*. The New England Journal of Medicine 1997, 336: 912-918
- 13) BURNET, M., WHITE, D. O.: *Natural History of Infectious Disease*. 4. vydání. Cambridge: Cambridge university press, 1972, s. 279. ISBN 0-521-08389-3
- 14) CAMPOS, R., SHIMIZU, M. H. M., VOLPINI, R. A., de BRAGANCA, A. C., ANDRADE, L. C., LOPES, F. D. T., OLIVO, C. R., CANALE, D., SEGURO, A. C.: *N-acetylcysteine prevents pulmonary edema and acute kidney injury in rats with sepsis submitted to mechanical ventilation*. Lung Cellular and Molecular Physiology 2011, ISSN 1522-1504 Dostupné z: <http://ajplung.physiology.org/>
- 15) CARLSON, D., MAASS, L. D., WHITE, D. J., TAN, J., HORTON, J.: *Antioxidant vitamin therapy alters sepsis-related apoptotic myocardial activity and inflammatory responses*. American Journal of Physiology 2005, 291(6): H2779-H2789 ISSN 1522-1539
- 16) CHADWICK, D. J. et al: *Sepsis: new insights new therapies*, Chichester: John Wiley and sons 2007, s. 291. ISBN 978-0-470-02798-1
- 17) COLLEN, J. F., LETTIERI, C. J.: *Selenium and sepsis : Perspective on promising therapy*. Medscape Critical Care 2010, [cit. 2012-02-16]. Dostupné z: <http://www.medscape.com/viewarticle/726079>
- 18) COOK, D. J., WITT, L. G., COOK, R. J., GUYATT, G. H.: *Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis*. The American Journal of Medicine 1991, 91(5): 519-527 ISSN 1555-7162 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1835294>
- 19) COOK, D. J., REEVE, B. K., GUYATT, H. G., HEYLAND, D. K., GRIFFITH, L. E., BUCKINGHAM, L., TRYBA, M.: *Stress ulcer prophylaxis in the critically ill patients*. The Journal of the American Medical Association 1996, 275(4):308-314



- 20) C Reactive Protein [cit. 2011-11-02]. Dostupné z: <http://www.creativeprotein.net/>
- 21) CRIBBS, S. K., MARTIN, G. S.: *Treating sepsis: An update on the latest therapies*. The Journal of Respiratory Diseases 2009, 30(1): 1-2
- 22) CRONIN, L., COOK, D. J., CARLET, J., HEYLAND, D. K., KING, D., LANSANG, M. A., FISHER, C. J. Jr.: *Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature*. Critical Care Medicine 1995, 23(8): 1430-1439 ISSN 1530-0293 Dostupné z: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7634816](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7634816)
- 23) ČERNÝ, V.: *Sepse v intenzivní péči*. 2. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf s.r.o., 2005, s. 212. ISBN 80-7345-054-2
- 24) DALEY, R. J., REBUCK, J. A., WELAGE, L. S., ROGERS, F. B.: *Prevention of stress ulceration: current trends in critical care*. Critical Care Medicine 2004, 32(10): 2008-2013 ISSN 1530-0293 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483408>
- 25) DEITCH, E. A.: *Multiple organ failure*. Annual Surgery 1992 [cit. 2011-11-03]. PMID: PMC1242583 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 26) DELLINGER, P. R., LEVY, M. M., CARLET, J. M., BION, J., PARKER, M. M., JAESCHKE, R., REINHART, K., ANGUS, D. C., BRUN-BUISSON, BEALE, R., CALANDRA, T., DHAINAUT, J. F., GERLACH, H. C., HARVEY, M., MARINI, J. J., MARSHALL, J., RANIERI, M., RAMSAY, G., SEVRANSKY, J., THOMPSON, B. T., TOWNSEND, S., VENDER, J. S., ZIMMERMAN, J. L., VINCENT, J. L.: *Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*, Critical care medicine 2008, 36: 296-327
- 27) DERHASCHNIG, U., REITER, R., KNÖBL, P., BAUMGARTNER, M., KEEN, P., JILMA, B.: *Recombinant human activated protein C (rhAPC; drotrecogin alfa [activated]) has minimal effect on markers of coagulation, fibrinolysis, and inflammation in acute human endotoxemia*. Blood 2003, 102(6): 2093-2098 ISSN 1528-0020 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12750166>
- 28) DOLEŽAL, T.: *Levosimendan*. Remedia 2003, 2(13): 159-160 ISSN 0862-8947
- 29) DONADELLO, K., SCOLLETTA, S., COVAJES, C., VINCENT, J. L.: *suPAR as a prognostic biomarker in sepsis*. BMC Medicine 2012, 10:2 [cit. 2012-02-17]. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1741-7015-10-2.pdf>
- 30) DOSTÁL, P.: ústní sdělení, 2012.

- 31) DRUGS.COM: *Vasopressin 2010*. [cit. 2012-10-27]. Dostupné z: [www.drugs.com](http://www.drugs.com)
- 32) EMA: Xigris [cit. 2011-11-01]. Dostupné z: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000396/human\\_med\\_001160.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000396/human_med_001160.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jenabled=true)
- 33) EMA: Soliris [cit. 2011-12-11]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000791/WC500054210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/000791/WC500054210.pdf)
- 34) EICHACKER, P. Q., NATANSON, C.: *Recombinant human activated protein C in sepsis: inconsistent trial results, an unclear mechanism of action, and safety concerns resulted in labeling restrictions and the need for phase IV trials*. Critical Care Medicine 2003, 31(1 suppl):S94-96 ISSN 1530-0293 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544982>
- 35) FABIÁN, J.: *Revisión bibliográfica de la distribución epidemiológica de la septicemia en América Latina*. Revista Panamericana de Salud Pública 2005, 18(3):163-171 ISSN 1020-4989
- 36) FINER, S., BELLOMO, R., LIPMAN, J., FRENCH, C., DOBB, G., MYBURGH, J.: *Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units*. Intensive care medicine 2004, 30(4): 589-596 ISSN 1432-1238 [cit. 2011-11-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14963646>
- 37) FOX, A. C., COOPERSMITH, C. M.: *Erythropoietin in sepsis: a new use for a familiar drug?* Critical Care Medicine 2009, 37(3): 889-898 ISSN 1530-0293 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19237935>
- 38) FRANEKOVÁ, J., JABOR, A., SEČNÍK, P. Jr.: *Presepsin – solubilný CD 14*, přednáška 14. Postgraduálního kurzu sepse a MODS 2012. Dostupné z: [http://www.akutne.cz/player\\_jw.php?fid=http://www.video.muni.cz/public/akutne.cz/SepseAMODS2012/presepsin-charakteristika-ocekavani-a-vysledky.mp4&title=Presepsin%3A+charakteristika%2C+o%C4%8Dek%C3%A1v%C3%A1n%C3%AD+a+v%C3%BDsledky&width=&height=](http://www.akutne.cz/player_jw.php?fid=http://www.video.muni.cz/public/akutne.cz/SepseAMODS2012/presepsin-charakteristika-ocekavani-a-vysledky.mp4&title=Presepsin%3A+charakteristika%2C+o%C4%8Dek%C3%A1v%C3%A1n%C3%AD+a+v%C3%BDsledky&width=&height=)
- 39) GARAI, J., LÓRÁND, T.: *Macrophage migration inhibitory factor (MIF) tautomerase inhibitors as potential novel anti-inflammatory agents: current developments*. Current medicinal chemistry 2009, 16(9): 1091-1114 ISSN 1875-533X

- 40) GOODE, H. F., WEBSTER, N. R.: *Free radicals and antioxidants in sepsis*. Critical Care Medicine 1993, 21(11): 1770-1776 Dostupné z: <http://journals.lww.com/>
- 41) GROSSER, K. D., HOMBACH, V., SEIBERTH, H. G.: *Náhlé stavy ve vnitřním lékařství*. 3. vydání. Martin: Osveta, 1993, s. 748. ISBN 80-217-0489-6
- 42) HAQ, J., MARTIN, A., VIG, N., MORANZONI, L.: *Intracranial sepsis – a complication of sinusitid*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2011, 49(1): S64
- 43) HAQUE, K., MOHAN, P.: *Pentoxifylline for neonatal sepsis*. 2003, Dostupné z: [www.nichd.nih.gov/cochrane/haque/haque.htm#Comparisons\\_and\\_data](http://www.nichd.nih.gov/cochrane/haque/haque.htm#Comparisons_and_data)
- 44) HAQUE, K., MOHAN, P.: *Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonate*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004205.pub2/abstract>
- 45) HARRISON, D. A., WELCH, C. A., EDDLESTON, J. M.: *The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database*. Critical Care 2006, 10(2): R42 ISSN 1466-609X [cit. 2011-11-02]. Dostupné z: <http://ccforum.com/content/10/2/R42>
- 46) HAUPT, M. T., JASTREMSKI, M. S., CLEMMER, T. P., METZ, C. A., GORIS, G. B.: *Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: A randomized, double-blind, multicenter study*. Critical Care Medicine 1991. 19(11): 1339-1347 ISSN 1530-0293 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1935150>
- 47) HEFFNER, A. C., HORTON, J. M., MARCHICK, M. R., JONES, A. E.: *Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department*. Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2010, 50(6): 814-820 ISSN 1537-6591 [cit. 2011-10-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20144044>
- 48) HIRASAWA, H., ODA, S., NAKAMURA, M.: *Blood glucose kontrol in patient with severe sepsis and septic shock*. World Journal of Gastroenterology 2009, 15(33):4132-4136 ISSN 1007-9327 Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/15/4132.pdf>
- 49) HOHENBERGER, P., LATZ, E., KETTELHACK, C., REZAEI, A. H., SCHUMANN, R., SCHLAQ, P. M.: *Pentoxifyllin attenuates the systemic*

- inflammatory response induced during isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. Annals of Surgical Oncology* 2003, 10(5): 562-568 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794024>
- 50)** HOUSTON, C. M.: *Pathophysiology of shock. Critical Care Nursing Clinics of North America* 1990 2(2):143-149 ISSN 1558-3481
- 51)** <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.4.2a/ovidweb.cgi?&S=CFPLFPNJOJDDFFOLNCBLDAIBOIELAA00&Complete+Reference=S.sh.36%7c5%7c1> [cit. 2011-10-28].
- 52)** <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.4.2a/ovidweb.cgi?&S=ELOEFPKIMKDDFFDLNCBLIGFBHIDFAA00&Complete+Reference=S.sh.38%7c1%7c1> [cit. 2011-10-28].
- 53)** <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.4.2a/ovidweb.cgi?&S=CFPLFPNJOJDDFFOLNCBLDAIBOIELAA00&Complete+Reference=S.sh.39%7c9%7c1> [cit. 2011-10-28].
- 54)** <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.4.2a/ovidweb.cgi?&S=CFPLFPNJOJDDFFOLNCBLDAIBOIELAA00&Complete+Reference=S.sh.41%7c2%7c1> [cit. 2011-10-28].
- 55)** [http://www-thomsonhc-com.ezproxy.is.cuni.cz/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_CPR/SearchByDatabase/ND\\_PR/Disease/CS/29B043/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DD111E/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/6/ND\\_P/Disease/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/LAB1318/ContentSetId/106/sectionId/indicationsSection/SearchTerm/sepsis%20/SearchOption/BeginWith#citcite2](http://www-thomsonhc-com.ezproxy.is.cuni.cz/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_CPR/SearchByDatabase/ND_PR/Disease/CS/29B043/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DD111E/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/6/ND_P/Disease/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/LAB1318/ContentSetId/106/sectionId/indicationsSection/SearchTerm/sepsis%20/SearchOption/BeginWith#citcite2) [cit. 2011-10-28].
- 56)** Hycult biotech [cit. 2011-10-28]. Dostupné z: [www.hycultbiotech.com/neutrophil-proteins/elisa-kit-for-human-calprotectin-p10926.html](http://www.hycultbiotech.com/neutrophil-proteins/elisa-kit-for-human-calprotectin-p10926.html)
- 57)** Innovative research [cit. 2011-11-15]. Dostupné z: [http://www.innov-research.com/innov2010/shop/49-thrombosis-and-haemostasis-reagents/87-protein-c/1417-activated-protein-c?gclid=CPfFwK\\_ArqwCFQUhtAod8xJmI](http://www.innov-research.com/innov2010/shop/49-thrombosis-and-haemostasis-reagents/87-protein-c/1417-activated-protein-c?gclid=CPfFwK_ArqwCFQUhtAod8xJmI)
- 58)** JAPIASSÚ, A. M., AMANCIO, R. T., MESQUITA, E. C., MEDEIROS, D. M., BERNAL, H. B., NUNES, E. P., LUZ, P. M., GRINSZTEJN, B., BOZZA, F. A.: *Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. Critical Care* 2010, 14:R152 Dostupné z: [www.biomedcentral.com/content/pdf/cc9221.pdf](http://www.biomedcentral.com/content/pdf/cc9221.pdf)
- 59)** JIMENEZ, M. F., MARSHALL, J. C.: *Source control in the management of sepsis. Intensive Care Medicine* 2001, 27:S49-S62

- 60) JOISHY, M., DAVIES, I., AHMED, M., WASSEL, J., DAVIES, K., SAYERS, A., JENKINS, H.: *Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2009, 48(1): 48-54 ISSN 1536-4801 [online]. [cit. 2011-10-28]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19172123>
- 61) JOYNT, G.: *Types of shock*, Maquet 2003, Dostupné z: <http://www.aic.cuhk.edu.hk/>
- 62) KARGER, P.: *C-reaktivní protein v lékařské praxi praktického lékaře pro děti a dorost*. Pediatrie pro praxi 2004, (3): 130-132
- 63) KASAL, E., CHYTRA, I., BOSMAN, R., ŠTRUNCOVÁ, V.: *Inhibitory fosfodiesterázy v léčbě oběhového selhání při těžkém septickém šoku*. Anesteziologie a intenzivní medicína 2001, 12(3): 138-140 ISSN 1803-6597
- 64) KLAUDE, M., MORI, M., TJADER, I., GUSTAFSSON, T., WERNERMAN, J., ROOYACKERS, O.: *Protein metabolism and gene expression in skeletal muscle of critically ill patients with sepsis*. Clinical Science 2012, 122(3): 133-142 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880013>
- 65) KOLEK, V.: *Mukolytika – léky nejen proti kašli*. Medicína pro praxi 2006, 2:62-67 Dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/med/2006/02/03.pdf>
- 66) KUMAR, A., ROBERTS, D., WOODS, K. E., LIGHT, B., PARRILLO J. E., SHERMA, S., SUPPES, R., FEINSTEIN, D., ZANOTTI, S., TAIBERG, L., GURKA, D., KUMAR, A., CHEANG, M.: *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Critical Care Medicine 2006, 34(6): 1589-1596 ISSN 1530-0293 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625125>
- 67) Lab Tests Online: Sepsis 2010. [cit. 2011-10-06]. Dostupné z: <http://labtestsonline.org/understanding/conditions/sepsis/?start=2>
- 68) LEPAK, A., ANDES, D.: *Fungal sepsis: optimizing antifungal therapy in the critical care setting*. Critical Care Clinics 2011, 27(1) Dostupné z: <http://www.mdconsult.com/das/article/body/325130092-2/jorg=clinics&source=&sp=23839223&sid=0/N/778608/1.html?issn=#r10000989>  
104
- 69) LIOLIOS, A.: *Selective Digestive Tract Decontamination for Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients*. Medscape Critical Care 2004, Dostupné z: <http://www.medscape.com/viewarticle/480287>

- 70) LÜDERITZ, O., GALANOS, CH., LEHMANN, V., NURMINEN, M., RIETSCHEL, E. T., ROSENFELDER, G., SIMON, M., WESTPHAL, O.: *Lipid A: Chemical Structure and Biological Activity*. The Journal of Infectious Diseases 1973, 128 (suppl 1):S17-S29 ISSN 1537-6613 Dostupné z: <http://jid.oxfordjournals.org/>
- 71) LUKASZEWICZ, A. C., CAVAILLON, M., ADRIE, C.: *Sepsis and non-infectious systemic inflammation: from biology to critical care*. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2009, s. 425. ISBN 978-3-527-31935-0.
- 72) MANTELL, L. L., PARRISH, W. R., ULLOA, L.: *Hmgb-1 as a therapeutic target for infectious and inflammatory disorders*. Shock 2006, 25(1):4-11
- 73) MARTIN, G. S., MANNINO, D. M., EATON, S., MOSS, M.: *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. The New England Journal of Medicine 2003, 347(16): 1546-1554 ISSN 1533-4406 [cit. 2011-11-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12700374>
- 74) MATĚJOVIČ, M.: *Ledviny v sepsi*. Postgraduální medicína 2010, Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/ledviny-v-sepsi-455581>
- 75) MATSUDA, N., YUICHI, H.: *Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Molecular pathophysiology and gene therapy*. Journal of Pharmacological Science 2006, 101(3): 189-198 ISSN 1347-8648. Dostupné z: <http://www.jstage.jst.go.jp>
- 76) Medical dictionary: Severe sepsis. [cit. 2011-10-26]. Dostupné z: [http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/severe sepsis](http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/severe+sepsis)
- 77) MedlinePlus: Biomarker. [cit. 2012-03-23] Dostupné z: <http://www.merriam-webster.com/medlineplus/biomarker>
- 78) MedlinePlus: C-reactive protein. 2. 10. 2011 [cit. 2011-11-22]. Dostupné z: [www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003356.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003356.htm)
- 79) MedlinePlus: Meningitis. 17. 1. 2012 [cit. 2011-09-28]. Dostupné z: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/meningitis.html>
- 80) MedlinePlus: Shock. 1. 10. 2010 [cit. 2011-06-06] Dostupné z: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000039.htm>
- 81) Medscape Pharmacists: FDA Safety Changes: Sepsis drug withdrawn from all markets 2011. [cit. 2011-11-16] Dostupné z: [www.medscape.org/viewarticle/752934?src=cmemp](http://www.medscape.org/viewarticle/752934?src=cmemp)
- 82) MEISNER, M., ADINA, H., SCHMIDT, J.: *Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensit*

- care unit course of multiple-trauma patients. Critical Care* 2006, 10(1): R1 ISSN 1466-609X
- 83) Merckmanuals: *Bacteremia. The merckmanuals homehealth handbook*. [cit. 2011-10-26]. Dostupné z: [www.merckmanuals.com](http://www.merckmanuals.com)
- 84) MICEK, S. T., SHAH, R. A., KOLLEF, M. H.: *Management of severe sepsis: glucose control*. Pharmacotherapy Publications 2003, 23(11): 1486-1496 ISSN 1875-9114 Dostupné z: [http://www.medscape.com/viewarticle/464631\\_7](http://www.medscape.com/viewarticle/464631_7)
- 85) MOORE, K. W., de WAAL, M. R., COFFMAN, R. L., O'GARRA, A.: *Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor*. Annual Review of Immunology 2001, 19:683-765 ISSN 1545-3278, Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11244051>
- 86) MORLEY, J. E.: *Aging: Sepsis. The doctor will see you now* 2001, Dostupné z: <http://www.thedoctorwillseeyounow.com/content/aging/art2073.html?getPage=1>
- 87) MURR, C., WIDNER, B., WIRLEITNER, B., FUCHS, D.: *Neopterin as a marker for immune system activation*. Current Drug Metabolism 2002, 3(2): 175-187 ISSN 1875-5453, Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12003349>
- 88) MURRAY, A. M., WHEELER, A. P., GORDON B. R., CHRISTMAN, B. W., RUSSELL, J. A., SCHEIN, R., SUMMER, W. R., STEINBERG, K. P., FULKERSON, W., WRIGHT, P., DUPONT, W. D., SWINDELL, B. B.: *Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis*. Critical Care Medicine 1999, 27(4): 699-707 ISSN 1530-0293
- 89) NEČAS, E., ŠULC, K., VOKURKA, M.: *Patologická fyziologie orgánových systémů*. 2. vydání. Praha: Karolinum, 2009, str. 379, ISBN 978-80-246-1711-4
- 90) NOVOSADOVÁ, L., MIKULA, P., STAROSTKA, D., TOMICOVÁ, K.: *Pleurální punktáty z pohledu hematologa*. Oddělení klinické hematologie Havířov. [cit. 2011-10-02]. Dostupné z: [www.nsphav.cz/userfiles/OKH/Prezentace/Cytol\\_dg\\_pleur\\_vyp.ppt](http://www.nsphav.cz/userfiles/OKH/Prezentace/Cytol_dg_pleur_vyp.ppt)
- 91) Orion Diagnostica: C-reaktivní protein (CRP). [cit. 2011-11-02]. Dostupné z: <http://web.practicus.eu/Archiv/practicus03-08p.pdf>
- 92) PARK, B. H., KANG, Y. A., PARK, M. S., JUNG, W. J., LEE, S. H., LEE, S. K., KIM, S. Y., KIM, S. K., CHANG, J., JUNG, J. Y., KIM, Y. S.: *Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis*. BCM Infectious diseases 2011, 11:299

- 93) PATEL, G. P., BALK, R. A.: *Systemic steroids in severe sepsis and septic shock*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2012, 185(2): 133-139
- 94) PEARSE, R. M., BELSEY, J. D., COLE, J. N., BENNETT, E. D.: *Effect of dopexamine infusion on mortality following major surgery : individual patient data meta-regression analysis of published clinical trials*. Critical Care Medicine 2008, 36(4): 1323-1329
- 95) PIERRAKOS CH., VINCENT J. L.: *Sepsis biomarkers: Review* 2010, 14(1): 15 [cit. 2011-11-08]. Dostupné z: <http://www.medscape.com/viewarticle/719272>
- 96) PINGLETON, S. K., HADZIMA, S. K.: *Enteral alimentation and gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients*. Critical Care Medicine 1983, 11(1): 13-16 ISSN 1530-0293 Dostupné z: <http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/6401236>
- 97) PINSKY, M. R. *Medscape reference: Septic shock* 2011 [cit. 2011-11-06]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/168402-overview#aw2aab6b2b3>
- 98) PÓVOA, P., TIEXIERA, A. M., CARNEIRO, A. H.: *C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study*. Critical Care 2011, 15:R169
- 99) PubMed: *Health - septic shock*. PubMed 2010. [cit. 2011-10-26]. Dostupné z: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001689/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001689/)
- 100) PubMed: *Health – injury – kidney and ureter*. PubMed 2010. [cit. 2011-11-20]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0002060/>
- 101) RAJAPAKSE, S., RODRIGO, C., RAJAPAKSE, A., KIRTHINANDA, D., WIJERATNE, S.: *Renal replacement therapy in sepsis-induced acute renal failure*. Saudi Journal Kidney Diseases and Transplantation 2009, 20:553-559 ISSN 1319-2442
- 102) REINHART, K., PERNER, A., SPRUNG, C. L., JAESCHKE, R., SCHORTGEN, F., GROENEVELD, J. A. B., BEALE, R., HARTOG C. S.: *Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients*. Intensive Care Medicine 2012, 38(3): 368-383 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323076>
- 103) REX, J. H., BENNETT, J. E., SUGAR, A. M., PAPPAS, P. G., van der HORST, J. E., WASHBURN, R. G., SCHELD, W. M., KARCHMER A. V., DINE, A. P.: *A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia*. Candidemia Study Group and the



- National Institute. The New England Journal of Medicine* 1994, 331(20): 1325-1330 ISSN 1533-4406
- 104)** RIVERS, E., NGUYEN, B., HAVSTAD, S., RESSLER, J., MUZZIN, A., KNOBLICH, B., PETERSON, E., TOMLANOVICH, M.: *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. *The New England Journal of Medicine* 2001, 345: ISSN 1368-1377
- 105)** ROKYTA, R., MATĚJOVIČ, M.: *Léčba pacientů s nejtěžšími formami sepse z pohledu medicíny založené na důkazech. Co by měl kardiolog-intenzivista znát?* *Intervenční akutní kardiologie* 2006, 5:216-223 ISSN 1803-5302
- 106)** RONCO, C., Bellomo, R.: *Blood Purification in Intensive care*. *Contrib. Nephrol. Basel*. 2001, 132: 26-40
- 107)** ROWE, K., FLETCHER, S.: *Sedation in the intensive care unit*. *Continuing education in anaesthesia, critical care and pain* 2008, 8(2): 50-55 ISSN 1743-1824  
Dostupné z: <http://ceaccp.oxfordjournals.org/content/8/2/50.extract>
- 108)** ROZSYPAL, H.: *Systémová antimykotika*. *Klinická farmakologie a farmacie* 2008, 22(1):40-44 Dostupné z: [www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2008/01/09.pdf](http://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2008/01/09.pdf)
- 109)** SAAVA, A., RAFTOGIANNIS, M., BAZIACA, F., ROUTSI, C., ANTONOPOULOU, A., KOUTOUKAS, P., TSAGANOS, P., KOTANIDOU, A., APOSTOLIDOU, E., EVANGELOS, J. G. B., DIMOPOULOS, G.: *Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis*. *Journal of Infection* 2011, 63(5): 344-350 ISSN 0163-4453
- 110)** SCHIFFL, H., LANG, S. M., FISCHER, R.: *Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure*. *New England Journal of Medicine* 2002, 346(5):305-310 ISSN 1533-4406
- 111)** SCHMIDT, G. A., MANDEL, J.: *Management of severe sepsis and septic shock in adults*. *UpToDate* 2012 [cit. 2012-02-13]. Dostupné z: <http://www.uptodate.com/>
- 112)** SHOZUSHIMA, T., TAKAHASHI, G., MATSUMOTO, M., KOJIKI, M., OKAMURA, Y., ENDO, S.: *Usefulness of presepsin (sCD 14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome*. *Journal of Infection and*

- Chemotherapy 2011, 17(6): 764-769 Dostupné z: <http://www.springerlink.com/content/ex9274g2200r5236/>
- 113) SEOK, Y., CHOI, J. R., KIM, J., KIM, Y. K., LEE, J., SONG, J., KIM, S. J., LEE, K.: *Delta Neutrophil index: A promising diagnostic and prognostic marker for sepsis*. Shock 2012, 37(3): 242-246 Dostupné z: <http://journals.lww.com/shockjournal/>
- 114) SILBERNAGL, S., LANG, F.: *Atlas patofyziologie člověka*. 1. České vydání. Praha: Grada Publishing, 2001, str. 390, ISBN 80-7169-968-3
- 115) SENER, J. M.: *Sepsis: Definitions, Epidemiology, Etiology and Pathogenesis*. American College of Chest Physicians 2009 [cit. 2011-11-02]. Dostupné z: [www.chestnet.org/accp/pccsu/sepsis-definitions-epidemiology-etiology-and-pathogenesis?page=0,3](http://www.chestnet.org/accp/pccsu/sepsis-definitions-epidemiology-etiology-and-pathogenesis?page=0,3)
- 116) SKAUNIC, V. et al.: *Učebnice vnitřního lékařství (1., 2., 3. svazek)*. Přepřacované vydání Univerzita Karlova v Praze, 1984, s. 863
- 117) SKOWRONSKI, G. A.: *The pathophysiology of shock*. The Medical Journal of Australia 1988, 148(11): 576-579 ISSN 1326-5377
- 118) STAŠEK, J.: *Hemodynamické změny v septickém šoku*. Postgraduální medicína 2010 Dostupné z: [www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/hemodynamicke-zmeny-v-septickem-soku-455579](http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/hemodynamicke-zmeny-v-septickem-soku-455579)
- 119) STAUBACH, K. H., SCHRÖDER, J., STÜBER, F., GEHRKE, K., TRAUMANN, E., ZABEL P.: *Effect of pentoxifylline in severe sepsis*. Archives of Surgery 1998, 133: 94-100 Dostupné z: <http://archsurg.ama-assn.org/cgi/content/abstract/133/1/94>
- 120) SÚKL - dopamin [cit. 2011-10-28]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0107598>
- 121) SÚKL - heparin [cit. 2011-10-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC230.pdf>
- 122) SÚKL - manitol [cit. 2011-12-03]. <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC3194.pdf>
- 123) SÚKL - terlipresin [cit. 2011-10-09]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC7252.pdf>
- 124) Surviving Sepsis Campaign: About sepsis [cit. 2011-11-08] Dostupné z: <http://www.survivingsepsis.org/Introduction/Pages/default.aspx#manyforms>

- 125) ŠÁLEK, T. Krajská nemocnice T. Bati, a.s.: Aktuality 2008. [cit. 2011-10-28].  
Dostupné z: <http://www.kntb.cz/o-nemocnici/zdravotnicka-oddeleni/diagnosticke-obory-komplement/oddeleni-klinicke-biochemie/aktuality2/#calprotectin>
- 126) ŠEVČÍK, P.: *Sepse v intenzivní péči*. Martin: Osveta, 1993, s. 158, ISBN 80-217-0584-1
- 127) ŠEVČÍK, P., ČERNÝ, V., VÍTOVEC, J.: *Intenzivní medicína*. Praha: Galén, 2003, s. 422, ISBN 80-7262-203-X
- 128) Thermo scientific: Interleukin-6 (IL-6) Assay Kits and Reagents [cit. 2011-12-26]. Dostupné z: <http://www.piercenet.com/Objects/View.cfm?type=Page>
- 129) Thermo scientific: Sepsis marker PCT. [cit. 2011-12-02]. Dostupné z: [http://www.procalcitonin.com/default.aspx?tree=\\_2\\_2](http://www.procalcitonin.com/default.aspx?tree=_2_2)
- 130) TIMSIT, J. F., DUBOIS, Y., MINET, C., BONADONA, A., LUGOSI, M., ARASOMOHANO, C., HAMIDFAR-ROY, R., SCHWEBEL, C.: *New materials and device for preventing catheter-related infections*. Annals of Intensive Care 2011, ISSN 2110-5820
- 131) Toxic Shock Syndrome: Information service. [cit. 2011-10-26]. Dostupné z: <http://www.toxicshock.com/tssfacts/>
- 132) TYML, K., FUYAN, L., WILSON, J. X.: *Delayed ascorbate bolus protects against maldistribution of microvascular blood flow in septic rat skeletal muscle*. Critical Care Medicine 2005, 33(8): 1823-1828 Dostupné z: <http://journals.lww.com/ccmjournal/>
- 133) UDOBI, K. F., CHILDS, E., TOUIJER, K.: *Acute respiratory distress syndrome*. American Family Physician 2003, 67(2): 315-322 ISSN 1532-0650
- 134) UUSITALO-SEPPÄLÄ, R., KOSKINEN, P., LEINO, A., PEURAVUORI, H., VAHLBERG, T., RINTALA, E. M.: *Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6*. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2011, 43(11-12): 883-890 ISSN 1651-1980 [cit. 2011-12-22]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892899>
- 135) VENDER, J. S., SZOKOL, J. W., MURPHY, G. S., NITSUN, M.: *Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review*. Critical Care Medicine 2004, 32(11 suppl): S554-561 ISSN 1530-0293 Dostupné z: <http://utenti.unife.it/giampaolo.garani/Shock/CritCareMed11-2004suppl/10Sedation,%20analgesia,%20and%20neuromuscular%20blockade%20in%20sepsis.pdf>

- 136) VINCENT, J. L., CARLET, J., OPAL, S.: *The sepsis text*. 2. vydání Norwell: Kluwer Academic Publishers, 2003, s. 853, ISBN 0-7923-7620-X
- 137) VOGT, E. A. M.: *Does selenium supplementation improve outcomes incritically ill patients with sepsis?* Topics in clinical nutrition 2011, 26(2): 104-114 Dostupné z: [http://journals.lww.com/topicsinclinicalnutrition/Abstract/2011/04000/Does\\_Selenium\\_Supplementation\\_Improve\\_Outcomes\\_in.4.aspx](http://journals.lww.com/topicsinclinicalnutrition/Abstract/2011/04000/Does_Selenium_Supplementation_Improve_Outcomes_in.4.aspx)
- 138) VOJÁČEK, J.: *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*. Praha: Grada, 2003, s. 276, ISBN 80-247-0501-X
- 139) WARD, P. A., GAO, H.: *Sepsis, complement and the dysregulated inflammatory response*. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2009,13(10): 4154-4160 ISSN 1582-4934 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19725914>
- 140) WARSHAW, A. L., O'HARA, P. J.: *Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock*. Annals of surgery 1978. 188(2): 197-201 ISSN 0003-4932
- 141) WEAVER, J. G. R., ROUSE, M. S., STECKELBERG, J. M., BADLEY, A. D.: *Improved survival in experimental sepsis with an orally administered inhibitor of apoptosis*. The FASEB Journal 2004, 18: 1185-1191
- 142) WEIL, H.: *Sepsis and septic shock*. The Merck Manuals 2007 [cit. 2011-11-02]. Dostupné z: [www.merckmanuals.com](http://www.merckmanuals.com)
- 143) WILKINSON, J. D., POLLACK, M. M., GLASS, N. L., KANTER, R. K., KATZ, R. W., STEINHART, C. M.: *Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit*. The Journal of Pediatric 1987, 111(3): 324-328 ISSN 1097-6833 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3625400>
- 144) WONK, CH. H., et al.: *Carbohydrate-based Drug Discovery*. Weinheim: WILEY-WCH, 2003, s. 947, ISBN 3-527-30632-3
- 145) [www.aboutsepsis.com](http://www.aboutsepsis.com) [cit. 2011-10-12]. Dostupné z: [https://www.aboutsepsis.com/ww/en/mem/therapies/other\\_therapies/antibiotherapy.cfm](https://www.aboutsepsis.com/ww/en/mem/therapies/other_therapies/antibiotherapy.cfm)
- 146) [www.artificialpancreasproject.com](http://www.artificialpancreasproject.com) [cit. 2011-11-16].
- 147) [www.avanir.com/product/product.php?ID=15](http://www.avanir.com/product/product.php?ID=15) [cit. 2011-12-10].
- 148) [www.kidney.org/atoz/content/dialysisinfo.cfm](http://www.kidney.org/atoz/content/dialysisinfo.cfm) [cit. 2011-11-30].
- 149) [www.mayoclinic.com](http://www.mayoclinic.com) Sepsis 2011. [cit. 2011-10-19].
- 150) [www.med.muni.cz/patfyz/pdf/vasku/cj/sokastres.pdf](http://www.med.muni.cz/patfyz/pdf/vasku/cj/sokastres.pdf) [cit. 2011-06-12].
- 151) [www.mediforum.cz/tromboza.html#hzt](http://www.mediforum.cz/tromboza.html#hzt) [cit. 2011-12-02].
- 152) [www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/erythropoietin.pdf](http://www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/erythropoietin.pdf) [cit. 2011-11-16].

- 153) XIA, X. J., LIU, B. C.: *Predictive value of immunological parameters on sepsis following abdominal operation for patients with HIV infection*. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery 2011, 14(7): 500-502 ISSN: 1671-0274 [cit. 2011-11-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792757>
- 154) ZADÁK, Z.: *Intenzivní medicína na principech vnitřního lékařství*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2007, s. 335. ISBN 978-80-247-2099-9
- 155) ZÁHOREC, R., FIRMENT, J., STRAKOVÁ, J., MIKULA, J., MALÍK, P., NOVÁK, I., ZEMAN, J., CHLEBO, P.: *Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic*. Infection 2005, 33(3): 122-128 ISSN 1439-0973 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940412>
- 156) ZEITOUN, A. A. H., GAD, S. S., ATTIA, F. M., MAZIAD, A. S. A., BELL, E. F.: *Evaluation of neutrophilic CD 64, interleukin 10 and procalcitonin as diagnostic marker of early- and late-onset neonatal sepsis*. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2010, 42(4): 299-305. Dostupné z: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365540903449832>