

Problematika závažných infekcí v urgentní medicíně

Jana Šeblová

X. 1. Úvod

Sepse a septický šok jsou závažný globální zdravotní problém. Odhadovaná roční celosvětová incidence se udává kolem 19 miliónů případů a mortalita dospělých na septický šok se stále pohybuje mezi 20 – 70 % podle počtu selhávajících orgánů při rozvoji MOF (Multi Organ Failure). V roce 2002 vznikla iniciativa Surviving Sepsis Campaign, byla zaměřená na zdravotníky a kladla si za cíl zvýšit povědomí o sepsi. V době vzniku přinesla nesporně v léčbě sepse značný pokrok a snížení mortality, její dopady však měly efekt zejména na pracovištích intenzivní péče. Některé doporučené postupy vyvolaly mnoho odborných diskuzí, podnítily další výzkum a vedly k dalším zpřesněním praxe. Ukazuje se však, že mnoho pacientů je léčeno a diagnostikováno lékaři primární či urgentní péče, ať již z kapacitních důvodů nebo proto, že stav není v počátku tak alarmující a k deterioraci dochází pozvolna a příznaky jsou zcela necharakteristické. Klinické příznaky sepse jsou navíc velmi heterogenní, průběh u jednotlivých pacientů je zásadně ovlivněn genetickou predispozicí, věkem, komorbiditami, chronickou medikací, ale i charakterem a místem infekce, patogenem, faktory zevního prostředí i léčebnými zásahy, a díky všem proměnným se významně mohou měnit v čase. Incidence sepse přese všechno vzrůstá, a to zejména v populaci geriatrických pacientů a u imunokomprimovaných jedinců.

X. 2. Patofyziologie sepse a septického šoku

Sepse je dnes definována jako život ohrožující stav charakterizovaný neadekvátní odpovědí organismu na infekci, je to vícesložková reakce na infekční patogen a odpověď je zesílena endogenními faktory. Od infekce ji odlišuje nadměrná nebo dysregulovaná odpověď celého organismu a přítomnost orgánových dysfunkcí. Tyto mohou probíhat skrytě, proto je nutné u každého pacienta s infekcí cíleně pátrat po známkách dysfunkcí, neboť jejich přítomnost významně zvyšuje mortalitu. Orgánové dysfunkce jsou způsobeny patologickými procesy na buněčné úrovni a jejich patofyziologie je komplexní. Septický šok je definován jako seps s hypotenzí, která přetrvává navzdory adekvátní tekutinové resuscitaci a pro udržení cílového středního arteriálního tlaku (MAP) ≥ 65 mm Hg je nutné použít vasopresory.

Vstup infekčního agens do organismu spustí systémovou odpověď s uvolňováním pro- i protizánětlivých cytokinů (zejména TNF α , IL-1, IL-6 a IFN γ). Dochází k endoteliální dysfunkci, vzniku mikrotombů, hromadění polymorfonukleárů a trombocytů a poruchám

mikrocirkulace. Změny probíhají v oblasti kardiovaskulární, neuronální, hormonální, bioenergetické i metabolické regulace. Dochází k vystupňování systémové odpovědi a organismus ztrácí kontrolu nad rozvojem infekce a dochází k poruchám oběhu – ke snížení intravaskulárního objemu, k periferní vazodilataci, myokardiální depresi a centralizaci oběhu. Zvýšené metabolické nároky vedou k nerovnováze mezi dodávkou a spotřebou kyslíku a k rozvoji globální tkáňové hypoxie. Hypoxie pak hraje klíčovou úlohu při dysfunkci až selhání jednotlivých orgánů a při rozvoji sepse a septického šoku, podílí se na poruše rovnováhy mezi koagulací, cévní permeabilitou a cévním tonem. Současný léčebný přístup cílí právě na zlepšení tkáňové oxygenace ovlivněním hemodynamiky.

X. 3. Aktualizace doporučení pro diagnostiku a management sepse

Dřívější kritéria pro rozpoznání byla založena na přítomnosti klinických a laboratorních příznaků systémové zánětlivé odpovědi (SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrom), která byla vyvolána reakcí na probíhající infekci.

Byla to následující kritéria:

- tělesná teplota $> 38^{\circ}\text{C}$ nebo $< 36^{\circ}$
- tepová frekvence $> 90/\text{min.}$
- dechová frekvence $> 20/\text{min.}$ nebo $p_{\text{aCO}_2} < 4,3\text{ kPa}$
- leukocyty $> 12\ 000$ nebo $< 4\ 000$ nebo $> 10\ \%$ nezralých forem.

Tato kritéria byla v prvním kontaktu obtížně použitelná a obecně měla poměrně nízkou jak senzitivitu, tak specifitu.

V roce 2016 byla předefinována kritéria pro diagnostiku sepse a septického šoku a je kladen důraz i na primární péči a systémy urgentní péče (jak přednemocniční, tak časné nemocniční).

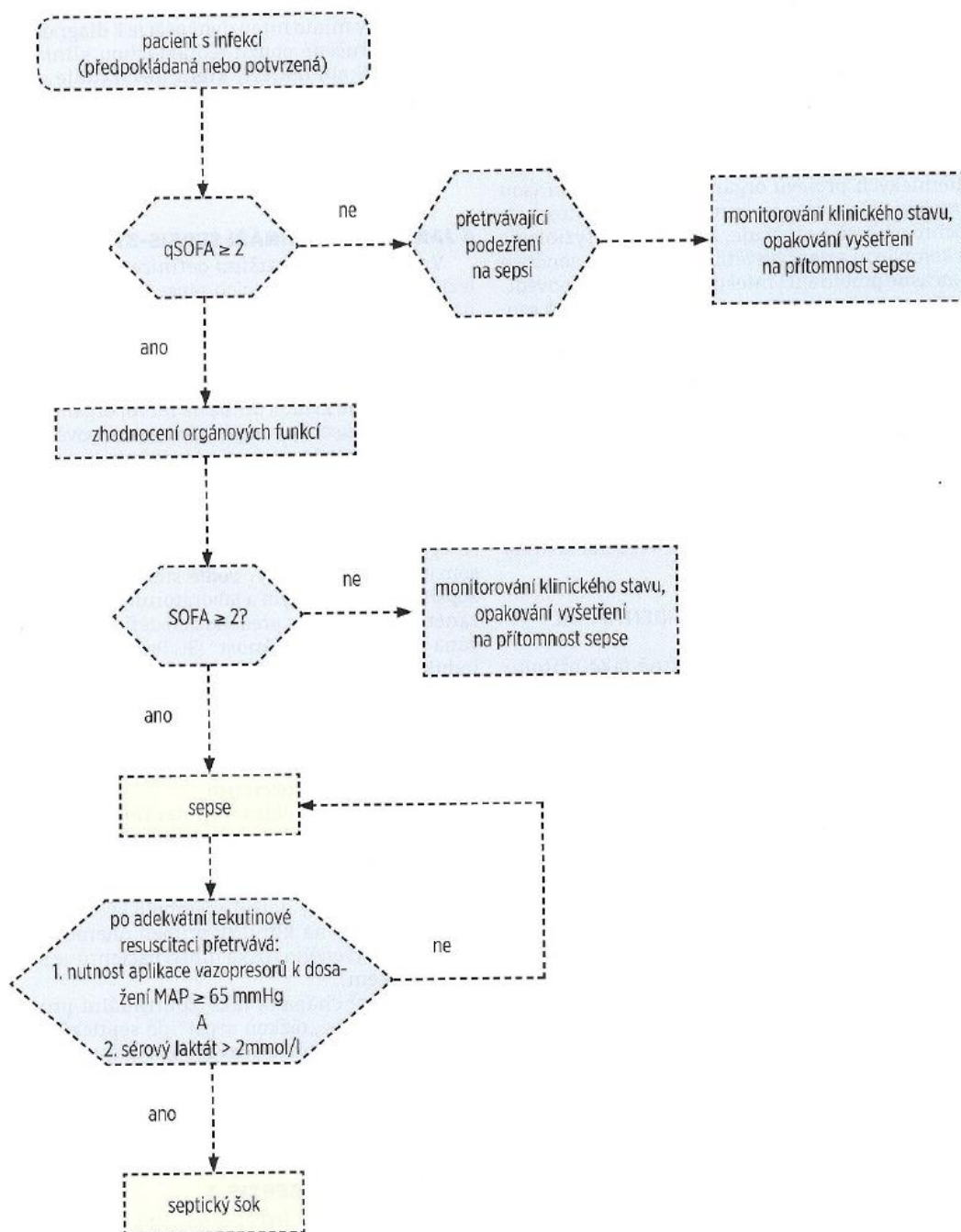
V současné době by se pro intenzivní péče měl používat SOFA skóre (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score) kritéria založená na posouzení míry selhávání jednotlivých orgánů. Ke stanovení SOFA skóre je potřeba poměrně široký laboratorní panel. Pokud dojde při rozvíjející se infekci ke zvýšení hodnoty SOFA o více než 2 body, hovoříme o orgánové dysfunkci a sepsi, zároveň toto zvýšení představuje 2 – 5násobný nárůst rizika úmrtí.

Tab. X. 1: SOFA skóre, podle Singer M. et al: „The Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA; 2016.

Pro potřeby primární péče, ZZS a urgentních příjmů je vzhledem k nedosažitelnosti laboratorních výsledků doporučeno používat tzv. QUICK SOFA (qSOFA) skóre s hodnocením stavu vědomí (GCS), dechové frekvence a systolického krevního tlaku:

- alterace stavu vědomí – GCS < 15
- hodnota systolického krevního tlaku < 100 mm Hg
- dechová frekvence > 22/min.

Při pozitivitě dvou a více výše uvedených parametrů bychom měli začít intenzivně pátrat po příznacích orgánových dysfunkcí. qSOFA nenahrazuje klinickou diagnostiku, je to jednoduchý screeningový nástroj, který identifikuje pacienty s potřebou monitorování a klinického sledování. (Obr. Z.1).



Obr. Z.1: Algoritmus diagnostiky sepse a septického šoku podle „The Third International Consensus definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3“, JAMA 2016.

Je potřeba si uvědomit, že všechny dříve i nyní používané výpočty pro časnou diagnostiku sepse jsou v podstatě matematickými konstrukty a nikdy by neměly být posuzovány samostatně, bez celkového vyhodnocení klinického stavu konkrétního pacienta. Při potvrzení

sepsu by měla být nejen zahájena ihned adekvátní léčba, ale pacient by měl být předán do režimu intenzivní péče.

X. 4. Komplexní terapeutická opatření při sepsi

Zavedení „balíčků“ (bundles) a konceptu EGDT (Early Goal Directed Therapy) vedlo mezi lety 2000 – 2009 k redukci mortality na sepsi o 25 %, zejména na pracovištích intenzivní péče. Princip léčby spočíval v souborech diagnostických a terapeutických opatření podle kategorie, nikoliv podle hierarchie, a stanovení terapeutických cílů (viz tab. X. 2):

	Prvotní diagnostická a léčebná opatření podle EGDT
Do tří hodin od dg. sepsy	1. měření hladiny laktátu
	2. odběr na hemokulturu před podáním ATB
	3. empirické podání širokospektrých ATB
	4. při hypotenzi nebo hladině laktátu ≥ 4 mmol/l objemová resuscitace krystaloidy v dávce 30 ml/kg
Do šesti hodin od sg. sepsy	5. podání vasopresorů, pokud hypotenze nereaguje na objemovou resuscitaci, cílem je dosažení MAP ≥ 65 mm Hg
	6. pokud trvá hypotenze a vstupní hladina laktátu je ≥ 4 mmol/l, měří se kontinuálně centrální žilní tlak a $S_{cv}O_2$ pomocí centrálního žilního katetru
	7. kontrola hladiny laktátu

Tab. X. 2: Diagnostická a terapeutická opatření v rámci „balíčků“ podle EGDT, volně zpracováno podle Dellinger et. al., *Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock*, 2012.

Hemodynamické zhodnocení zahrnovalo nejen posouzení fyzikálního nálezu, hodnot základních životních funkcí, hodnoty centrálního žilního tlaku (Central Venous Pressure – CVP) a diurézy, ale doporučovalo se kontinuální měření $S_{cv}O_2$ (kyslíková saturace v centrální žíle), sledování hodnot laktátu v arteriální krvi, pH a deficitu bazí. Pacient měl mít ihned zavedený centrální žilní i arteriální katetr a objemová resuscitace v prvních 6 hodinách měla zajistit dosažení hemodynamických cílů (CVP $8 >$ mm Hg, MAP ≥ 65 mm Hg, diurézu $\geq 0,5$ ml/kg/hod., $S_{cv}O_2 \geq 70$ %, $S_aO_2 \geq 93$ %, hematokrit ≥ 30 %). Pokud není možné dosáhnout uspokojivých hodnot adekvátní volumoterapií, pak je potřeba podat vasopresorické látky. Tekutinová resuscitace se zahajuje krystaloidy, a to preferenčně balancovanými roztoky, neboť vyšší objemy fyziologického roztoku mohou zapříčinit hypernatrémii a hyperchlorémii, prohloubit již existující metabolickou acidózu a tkáňovou perfuzi zhoršit. Balancované krystaloidy díky vyvážené koncentraci iontů naproti tomu pomáhají acidobazickou rovnováhu

udržet. Pokud je potřeba použít koloidy, v současnosti se pro léčbu sepse nedoporučují roztoky na bázi hydroxyethylsrobu (HES), septičtí pacienti léčení těmito roztoky měli vyšší 90denní mortalitu a častěji museli podstoupit hemodialýzu.

Zároveň s léčbou zaměřenou na dosažení hemodynamických cílů je nutné pátrat po zdroji infekce a po infekčním agens, odběr na hemokultury má proběhnout před podáním antibiotik. Antibiotika by měla být podána do hodiny od empiricky stanovené diagnózy sepse, v první fázi na základě předpokládané etiologie volíme širokospektrá ATB. Každé pracoviště by mělo mít seznam ATB první a další volby podle konzultace s místním antibiotickým střediskem. Kontrola zdroje zahrnuje i případné chirurgické odstranění (incize a drenáž abscesů, lokální ošetření dekubitů, odstranění potenciálně infikovaných katetrů apod.). Další podpurná terapie je zaměřena na léčbu orgánových dysfunkcí a podporu vitálních funkcí včetně případné umělé plicní ventilace. V současné době je kladen důraz na individualizaci terapie při zachování principů časně detekce, komplexního přístupu a intenzivní péče.

Kazuistika: Obtížná diagnostika septického pacienta (NOVÁ)

Posádka RLP vyjíždí na výzvu: muž, 28 let, bezvědomí, nedýchá, probíhá TANR. Po dojezdu na místo je již pacient při vědomí, ale velmi neklidný až agresivní, plive kolem sebe krev, kontakt není možno navázat, GCS 4/5, zornice isokorické, mydriáza oboustranně, více není možno zjistit pro motorický neklid. Pacient utíká před posádkou na zahradu, snaží se přelézt plot. Přítelkyně pacienta popisuje, že došlo k náhlému pádu a bezvědomí s křečemi, muž chrčel, zmodral, chvíli dle instrukcí prováděla komprese hrudníku, když se začal po chvíli aktivně bránit, s kompresemi přestala. Neví, že by se s něčím léčil, popírá, že by bral drogy nebo zneužíval alkohol, pracuje jako řidič a dopoledne byl ještě v práci a na nic si nestěžoval. Pacienta se částečně podařilo zklidnit a dopravit do sanitního vozu ještě před dojezdem vyžádané hlídky PČR. Chvillemi je pacient v kontaktu, chvillemi působí velmi zmateně, GCS 4/4, orientačně neurologicky bez zjevné lateralizace, TK 150/80, tachykardie 120/min., SpO₂ kolísá mezi 79 a 90 %, ale kyslíkovou masku pacient netoleruje pro neklid. Tělesná teplota 38,8 ° C, glykémie 8,9 mmol/l. Daří se zavést i. v. kanylu, primární terapie je zaměřená na proběhlý záchvat křečí (FR 250 ml, MgSO₄ 10 ml v infuzi, diazepam 10 mg i.v. bolus). Pacient je předán na UP s diagnózami: stav po generalizovaném konvulzivním paroxysmus – primozáchyt. Febrilní stav nejasné etiologie – k vyloučení infekce CNS.

Nativní snímek mozku bez průkazu hemoragie nebo ložiskových změn, komorový systém ve střední čáře, v laboratoři je nález leukocytózy (22 x 10⁹/l), zvýšení CRP 34 mg/l, hodnoty ABR ukazují hypoxémii, ale i hypokapnii díky tachypnoi a hyperventilaci při neklidu. Na RTG

nález splývavých infiltrátů v obou plicních křídlech – bilaterálně obraz pneumonie, bylo doplněno ještě CT vyšetření hrudníku (viz obr. Z.2 a Z.3). Pacient byl hospitalizován na JIP a jeho stav si velmi záhy vynutil i umělou plicní ventilaci. Ihned po stanovení diagnózy bilaterální pneumonie byla nasazena trojkombinace antibiotik (meropenem, ciprofloxacin, voriconazol), i když byly odběry na hemokulturu odebrány před nasazením antibiotik, nebyl původce infekce objasněn. Po devíti dnech v intenzivní péči se stav stabilizoval a pacient byl přeložen na standardní oddělení.

Kasuistika dokládá obtížnou diagnostiku v prvním kontaktu: operátorem ZOS byl stav vyhodnocen jako náhlá zástava oběhu, zasahující lékař určil jako vedoucí příznak primozáchyt křečí, přičemž naměřená hodnota tělesné teploty vedle k podezření na infekci CNS. Příčinou křečí byla velmi pravděpodobně hypoxie při pneumonii. Určení lokalizace sepse potvrdily až výsledky dalších zobrazovacích metod.

Obr. Z. 2 a Z. 3: *CT hrudníku pacienta s bilaterální pneumonií (zdroj: archiv radiologického oddělení ON Kladno, se svolením prim. MUDr. Jaroslavy Benešové).*

X. 5. Meningokoková seps v přednemocniční neodkladné péči

Pro přednemocniční léčbu meningokokové sepse a meningokokové sepse s meningitidou existuje v ČR doporučený postup kodifikovaný ve Věstníku MZ ČR. I když jsou tato onemocnění málo častá, mortalita zůstává stále vysoká. Průběh bývá fulminantní, část nemocných umírá ještě než se dostane do zdravotnického zařízení. Postiženy bývají mladší věkové kategorie, s maximem výskytu mezi 0-4 lety a mezi 15-19 lety.

Onemocnění začíná necharakteristickými chřipkovými příznaky s vysokou teplotou, diagnosticky důležité jsou nebolestivé petechie a sufuze, které posléze splývají (viz Obr. Z.4)

Obr. Z.4: *Typické petechie a sufuze u dítěte s meningokokovou sepsí (optimálně umístit do barevné přílohy, pásku přes oči)*

Při meningokokové sepsi dochází poměrně rychle i k alteraci vědomí a rozvoji šoku s centralizací oběhu, zchváceností a hypotenzí, u meningokokové sepse s meningitidou bývají přítomné i bolesti hlavy, zvracení a meningeální příznaky. Jejich nepřítomnost však nevylučuje invazivní meningokokové onemocnění (IMO). Při vyslovení podezření na tuto diagnózu je nutná okamžitá velmi ofenzivní léčba:

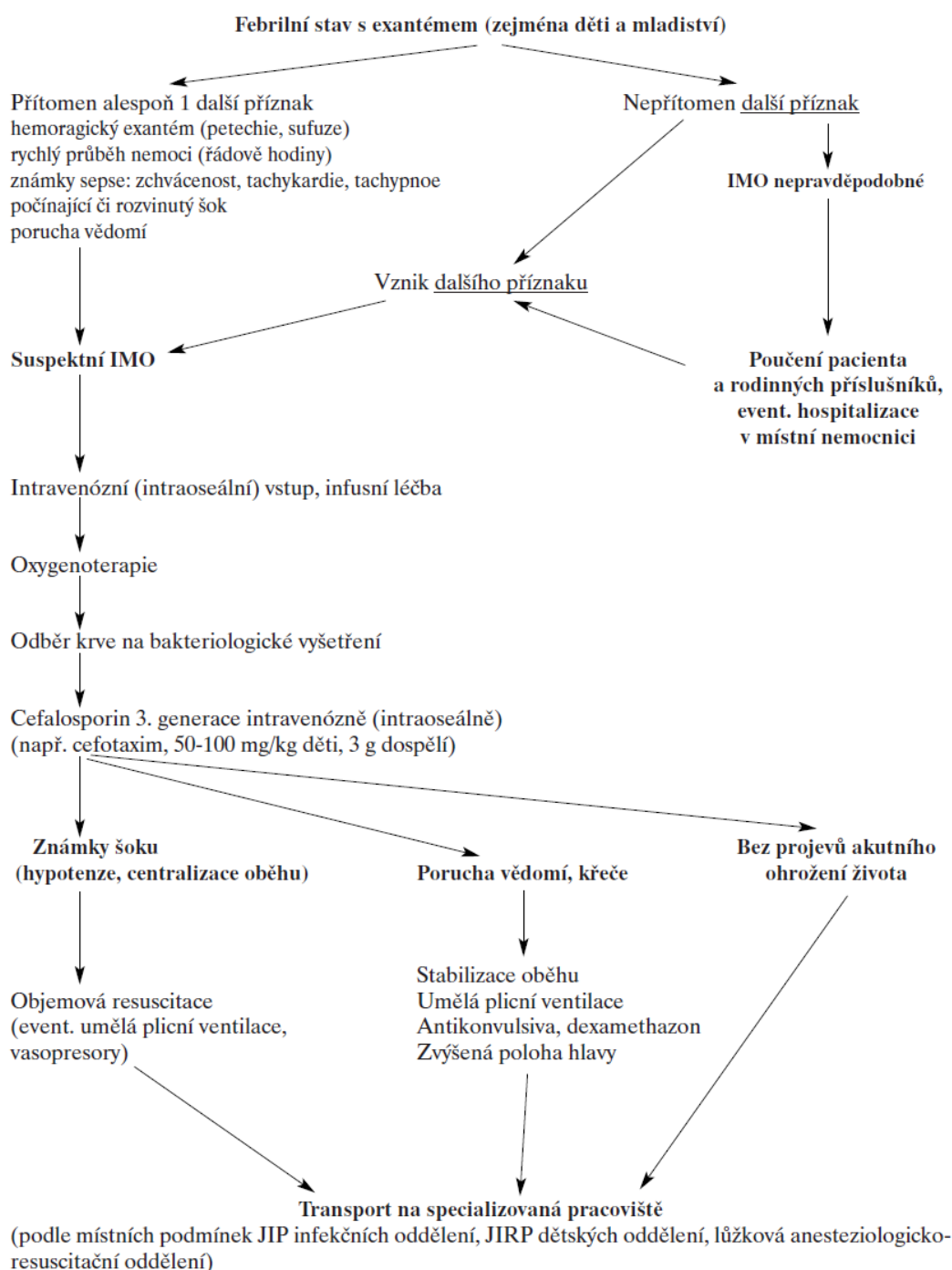
- infuzní léčba až resuscitace oběhu v dávce 500 – 1000 ml krystaloidu u dospělých a v dávce 20ml/kg váhy u dětí;

- oxygenoterapie, případně umělá plicní ventilace při přetrvávajícím šokovém stavu, poruše vědomí nebo známkách intrakraniální hypertenze;
- podání antibiotik. - cefalosporiny 3. generace (cefotaxim v úvodní dávce 3 g u dospělých a 50 – 100 mg/kg váhy u dětí).

Suspektní IMO jsou jedinou diagnózou, kdy je jednoznačně indikováno přednemocniční podání ATB bez ověření diagnostiky, a to nejdéle do 30 minut od vyslovení podezření. Před podáním by se měly provést odběry na hemokulturu a PCR diagnostiku. Další opatření jsou symptomatická, z terénu by pacient měl být směřován na infekční oddělení, ze zdravotnického zařízení bez tohoto oddělení by tam měl být přeložen, pokud dané oddělení splňuje personální i technické podmínky pro intenzivní léčbu, jinak může být léčen na intenzivních lůžkách pro dospělé nebo děti.

Obr. Z. 5: Algoritmus úvodní péče IMO – zdroj: Věstník MZ ČR 2006, částka 10.

Algoritmus úvodní péče při invazivním meningokokovém onemocnění (IMO).



X. 6. Závěr

I v urgentní medicíně je nezbytné věnovat problematice sepse a septického šoku velkou pozornost, přesto je rozpoznání a tím i zahájení léčby velmi obtížné. Ve studiích zaměřených na diagnostiku sepse v přednemocniční fázi byl výskyt velmi často podhodnocen a záchyt se pohyboval mezi 10 – 20 %. Důvodem jsou jak necharakteristické příznaky (kolaps, zmatenost, zhoršení stavu, dušnost), tak i pomalejší rozvoj oproti jiným šokovým stavům s rychlejší dynamikou vzniku (anafylaktický, popáleninový, úrazový, hypovolemický apod.). Sepse a infekce jsou poměrně častou a závažnou diagnózou s vysokou mortalitou. Mortalita těchto pacientů je vyšší než mnoho jiných onemocnění či úrazů, které jsou považovány za život ohrožující a věnuje se jim maximální pozornost – z tohoto pohledu je infekční problematika výrazně podhodnocena. Pečlivé vyhodnocení rizika, odběr anamnézy a klinické vyšetření, opřené o znalosti diagnostických kritérií pro sepsi, může pomoci včas zachytit tento závažný stav i bez znalosti laboratorních parametrů. Jde zejména o vyhodnocení stavu vědomí, dechové frekvence a krevního tlaku (qSOFA). Kromě toho je třeba věnovat pozornost i měření tělesné teploty a již manifestním známkám orgánového poškození. Základní podmínkou však je na možnost sepse v diferenciální diagnostice vůbec myslet.

Literatura:

BEWERSDORF, J.P., HARTMANN, O., KOFINK, D. et al: The SPEED (sepsis patient evaluation in the emergency department) score: a risk stratification and outcome prediction tool. *European Journal of Emergency Medicine* 2017; 24:170-175.

DELLINGER, R. P., CARLET, J. M., MASUR, H. M. et al.: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32 (3): 858-873.

FLAHERTY, S. K., WEBER, R. L., CHASE, M. et al: Septic Shock and Adequacy of Early Antibiotics in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2014; 47 (5): 601 – 607.

GOULET, H., ANDRÉ, S., DER SAHAKIAN, G. et al.: Accuracy of oxygen tissue saturation values in assessing severity in patients with sepsis admitted to emergency departments. *European Journal of Emergency Medicine* 2014, 21 (4):266-271.

Groenewoudt M., Roest A., Leijten FMM, Stassen PM: Septic patients arriving with emergency medical services: a seriously ill population. *European Journal of Emergency medicine* 2014; 21(5): 330-335.

Hortmann, M., Heppner, HJ, Popp, S. et al: Reduction of mortality in community-acquired pneumonia after implementing standardized care bundles in the emergency department. *European Journal of Emergency Medicine* 2014, 21 (6):429-435. ISSN 0969-9546.

Hortmann, M., Lad, T., Christ, M.: Care bundles for community-acquired pneumonia in the emergency department. *European Journal of Emergency Medicine* 2014, 21 (4) : 321-322. ISSN 0969-9546.

Innocenti, F., Bianchi, S., Guerrini, E. et al.: Prognostic scores for early stratification of septic patients admitted to an emergency department-high dependency unit. *European Journal of Emergency Medicine* 2014, 21 (4) :254-259. ISSN 0969-9546.

Jiwaji Z., Brady S., McIntyre LA et al.: Emergency Department Management of Early Sepsis. *Emerg Med J.* 2014; 31 (12):1000-1005.

Julián-Jiménez, A., del Castillo, JG, Gonzáles FJ et al.: Importance of standardized care bundles in the emergency department to improve management of community-acquired pneumonia. *European Journal of Emergency Medicine* 2014, 21 (4): 320-321. ISSN 0969-9546.

Montassier, E., Corvec, S., Hardouin, JB et al.: Use of fluoroquinolones and third-generation cephalosporins in the emergency department: an 11-year survey. *European Journal of Emergency Medicine* 2014, 21(6):442-446. ISSN 0969-9546.

CHURPEK, M., SNYDER, A., HAN, X. et al.: Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for detecting Clinical Deterioration in Infected Patients Outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.*2017;195: 906-911.

Rožnovský L., Gutvirth J., Beneš J. et al: Standard efektivní klinické péče v přednemocniční neodkladné péči (PN): Invazivní meningokoková onemocnění. *Urgent Med* 2002; 5 (3): 18-20. ISSN 1212-1924.

SINGER, M., DEUTSCHMAN, C.S., SEYMOUR, CH. et al.: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*; 2016;315(8): 801-810. SKLIENKA, P., BENEŠ, J., MÁCA, J.: Definice sepse 2016 (Sepsis-3). *Anest. Intenziv. Med.*, 27, 2016; (5): 302-308.

Surviving sepsis campaign: <http://www.survivingsepsis.org/Pages/default.aspx>

ŠEBLOVÁ, J., BUREŠOVÁ, Š.: Sepse v urgentní medicíně: obtížná diagnostika, nízká priorita, vysoká mortalita. *Urgent Med*; 2014 (4): 30-34.

http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik_3674_1775_11.html: Věstník MZ ČR; 206, částka 10: Standard efektivní klinické péče – invazivní meningokoková onemocnění.