LÉČBA PACIENTŮ S NEJTĚŽŠÍMI FORMAMI SEPSE Z POHLEDU MEDICÍNY ZALOŽENÉ NA DŮKAZECH. CO BY MĚL KARDIOLOG–INTENZIVISTA ZNÁT?

Richard Rokyta, Martin Matějovič
I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Sepse je hlavní příčinou úmrtí na nekoronárních jednotkách intenzivní péče, ale často se vyskytuje i v kardiologické intenzivní péči. Mortalita pacientů v těžké sepsi se pohybuje mezi 30–50 % a při septickém šoku dosahuje 50–60 %. Nedávno byla publikována doporučení iniciativy Surviving Sepsis Campaign (SSC), jejichž cílem je snížení mortality a morbidity pacientů s nejtěžšími formami sepse. Tento přehledový článek shrnuje a komentuje vybraná doporučení SSC se zaměřením na dva septické balíčky. Současně zmiňuje některá specifika týkající se kardiologických pacientů.
Klíčová slova: sepse, těžká sepse, septický šok, kardiologická intenzivní péče, medicína založená na důkazech, Surviving Sepsis Campaign.

TREATMENT OF SEPTIC PATIENTS IN INTENSIVE CARDIAC CARE – AN EVIDENCE BASED MEDICINE APPROACH
Sepsis is the leading cause of mortality in noncoronary intensive care units, but it frequently occurs in intensive cardiac care units as well. Mortality in severe sepsis is 30–50 % and in septic shock it can reach 50–60 %. The Surviving Sepsis Campaign (SSC) recently published guidelines concerning the optimal management of septic patients. The goal of implementing these guidelines into clinical practice is to improve clinical outcome, particularly in the most severe forms of sepsis. This review article summarizes and comments on the SSC guidelines, stressing septic bundles. Additionally, specific points concerning intensive cardiac care are also discussed.
Key words: sepsis, severe sepsis, septic shock, intensive cardiac care, evidence-based medicine, Surviving Sepsis Campaign.

Interv Akut Kardiol 2006;5:216–223

Úvod

Incidence sepse na naší planetě je asi 18 milionů případů/rok. V USA je sepse hlavní příčinou úmrtí na nekoronárních jednotkách intenzivní péče (JIP) a v důsledku těžké sepse umírá ročně přibližně stejný počet Američanů jako v důsledku akutního infarktu myokardu (215 000, resp. 9,3 % všech úmrtí)[1]. Mortalita pacientů v těžké sepsi se pohybuje mezi 30–50 % a při septickém šoku dosahuje 50–60 %.

V posledních dvou dekádách 20. století bylo provedeno mnoho studií hledajících zázračný lék („magic bullet“) pro léčbu septických pacientů. Výsledky byly bohužel zklamáním, ať už se jednalo o použití vysoce dávkovaných kortikosteroidů, anticytokinových terapií nebo neselektivní inhibici syntázy oxidu dusnatého. Začátkem 21. století bylo publikováno několik prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií prokazujících redukci mortality pacientů v těžké sepsi/septickém šoku (viz níže). I když z pohledu medicíny založené na důkazech je počet studií omezený, jejich výsledky jsou pro klinickou praxi prozatím zavazující. Tyto pozitivní studie vedly k vytvoření mezinárodní iniciativy pod názvem „Surviving Sepsis Campaign“ (SSC), jejímž hlavním cílem je dosažení postupného snížení mortality pacientů s nejtěžšími formami sepse o 25 % do roku 2009. V roce 2004 byl publikován soubor více než 50 doporučených postupů pro adekvátní diagnostiku a léčbu pacientů v těžké sepsi/septickém šoku [2].

Mohlo by se zdát, že problematika nejtěžších forem sepse se kardiologické intenzivní péče dotýká pouze okrajově. Domníváme se, že opak je pravdou a že sepse je často relevantním klinickým problémem i na kardiologických či multioborových JIP. Některé formy sepse mohou být primární diagnózou, pro níž je pacient na kardiologickou JIP přijímán, např. infekční endokarditida (viz též samostatná doporučení[3,4]), infekce kardiostimulačních systémů nebo aspirační pneumonie po kardiopulmonální resuscitaci. Další jsou sekundární nozokomiální infekce. Může se jednat o pneumonie, katétrové sepse, urosepse, sepse se zdrojem v gastrointestinálním traktu, clostridiovou enterokolitidu, akalkulózní cholecystitidu apod.

Tento přehledový článek shrnuje vybraná doporučení Surviving Sepsis Campaign se zaměřením na septické balíčky u dospělých pacientů[2]. V připojeném textu komentujeme jednotlivé doporučené postupy a uvádíme některá specifika týkající se kardiologických pacientů, přičemž námi připojené komentáře nemají charakter doporučení.

Definice sepse (tabulky 1 a 2)

Sepsi je nutno chápat jako kontinuum od lehkých forem infekce až po nejtěžší formu, tj. septický šok. Původní klasifikace z r. 1992 definovala sepsi jako předpokládaný nebo potvrzený infekční proces + alespoň 2 kritéria SIRS (systemic

Tabulka 1. SIRS kritéria
1. tělesná teplota ≥ 38°C nebo ≤ 36°C
2. tepová frekvence ≥ 90/min
3. hyperventilace (dechová frekvence ≥ 20/min nebo $paCO_2 \leq 4$ kPa)
4. leukocyty ≥ 12,000/μl nebo ≤ 4,000/μl nebo > 10 % tyčí

MUDr. Richard Rokyta
I. interní klinika LF UK a FN Plzeň
e-mail: rokyta@fnplzen.cz

Článek přijat redakcí: 5. 9. 2006
Článek přijat po přepracování: 31. 10. 2006
Článek přijat k publikaci: 5. 11. 2006

inflammatory response syndrome– systémová zánětová odpověď, tabulka 1)[5]. Konsenzuální konference několika mezinárodních odborných společností v r. 2001 poté namísto původních 4 kritérií SIRS navrhla více obecných známek a markerů zánětu (tabulka 2)[6]. Je nutné zmínit, že žádný z bodů uvedených v tabulce 2 není pro sepsi specifický. Obě klasifikace jsou velmi podobné z pohledu definice těžké sepse a septického šoku.

Septické balíčky

Původní dokument SSC obsahuje více než 50 doporučených postupů[2]. Nejdůležitější z nich byly následně shrnuty do 2 septických balíčků (tabulky 3 a 4)[7, 8]. V nich je zdůrazněna nutnost časné realizace konkrétních kroků, v případě resuscitačního balíčku do 6 hodin a v případě udržovacího balíčku do 24 hodin od stanovení diagnózy těžké sepse/septického šoku. Použitou stupnici příslušné úrovně znalostí shrnuje tabulka 5. V následujícím textu jsou konkrétní doporučení Surviving Sepsis Campaign označena tučným písmem.

Resuscitační balíček (tabulka 3)

Ad 1) Stanovení laktatémie

Negativní prognostický význam zvýšené laktatémie je u těžké sepse/septického šoku dobře doložen, zejména pokud přetrvává déle než 6 hodin[9]. Plazmatická hladina laktátu v sepsi nestoupá vždy pouze při tkáňové hypoperfúzi, ale rovněž při selhání buněčného metabolizmu nebo snížené jaterní clearance laktátu[10].

Pro stanovení laktatémie je optimální odběr arteriálního vzorku krve. Všichni pacienti s laktatémií ≥ 4 mmol/l by měli být léčeni dle protokolu „early goal directed therapy“ (EGDT, viz níže) nezávisle na hodnotě arteriálního tlaku.

Ad 2) Časná diagnóza

- **Provést odběry na mikrobiologická vyšetření před zahájením ATB léčby. Je nutné odebrat ≥ 2 hemokultury (1 z periferní krve a 1 z každého intravazálního katétru zavedeného ≥ 48 hodin). Dle konkrétní situace je nutné rovněž odebrat moč, sputum, mozkomíšní mok, stěr z rány apod.** – úroveň znalostí D
- **Co možná nejrychleji identifikovat zdroj sepse a vyvolávající agens.** – úroveň znalostí E

Snaha o časnou identifikaci zdroje sepse a jeho následnou eradikaci je zásadní.

U hemodynamicky nestabilních pacientů může být časná identifikace zdroje sepse ale někdy obtížná pro rizikovost transportu např. na CT vyšetření apod.

Podobně v mnoha klinických situacích u kardiologických pacientů může být časná diagnóza sepse obtížná. Např. u pacientů po akutním infarktu myokardu (IM) a/nebo u pacientů v kardiogenním šoku nemusí vzestup teploty a parametrů zánětu (leukocyty, CRP) znamenat rozvoj bakteriální infekce, ale může se jednat pouze o zánět (inflamaci), resp. SIRS.

Ukazuje se, že následkem zánětové reakce (bez jednoznačných známek infekce) má nezanedbatelné procento pacientů v kardiogenním šoku při akutním IM překvapivě „neadekvátně“ nízkou systémovou vaskulární rezistenci[11]. Analýza 302 pacientů v kardiogenním šoku při akutním infarktu myokardu zařazených do Shock trial ukázala, že 18 % pacientů mělo klinicky signifikantní známky SIRS a z nich mělo 26 % negativní hemokultury[12]. Důležitost přesné diagnostiky sepse u pacientů v kardiogenním šoku dále potvrdila retrospektivní studie Lima a spol.[13]. Tito autoři analyzovali soubor 62 pacientů v kardiogenním šoku (převážně po akutním IM) s 65 % mortalitou. Téměř polovina zemřelých (45 %) měla v době úmrtí normalizovaný srdeční výdej a u poloviny z nich byla dokumentována infekce (u 9 pacientů).

V současné době bohužel neexistuje ideální laboratorní parametr, který by klinikovi v obtížném rozhodování mezi „pouhým“ zánětem a již rozvíjející se sepsí pomohl. Určitou informaci může přinést stanovení sérového prokalcitoninu[14], ale pro subpopulaci pacientů na kardiologických JIP jsou v současné době k dispozici pouze data z malých klinických studií. U pacientů po akutním IM byly zjišťovány vysoké hladiny PCT v případě těžkého levostranného srdečního selhání a kardiogenního šoku (Killip III, IV), po kardiopulmonální resuscitaci a při bakteriální infekci[15]. Geppert a spol. u pacientů v kardiogenním šoku zjišťovali zvýšené hodnoty PCT (≥ 2 ng/ml) v případě rozvoje MODS[16]. Tito autoři uzavírají, že u této podskupiny pacientů v kardiogenním šoku s MODS je pouze hodnota PCT ≥ 10 ng/ml spolehlivě výpovědní pro přítomnost bakteriální infekce.

Tabulka 2. Definice sepse (Upraveno dle Levy MM a spol. 2003)

1. Sepse = potvrzená nebo suspektní infekce s ≥ 1 z následujících známek
a) Obecné známky: teplota jádra ≥ 38,3 °C nebo ≤ 36 °C tepová frekvence > 90/min nebo > 2 SD pro daný věk tachypnoe alterace mentálního stavu signifikantní otoky nebo pozitivní tekutinová bilance (> 20 ml/kg/24 hod) hyperglykémie (> 7,7 mmol/l) bez anamnézy diabetu mellitu
b) Markery zánětu: leukocyty > 12 000/µl nebo < 4 000/µl normální počet leukocytů s > 10 % nezralých forem (tyčí) C-reaktivní protein > 2 SD nad normu prokalcitonin > 2 SD nad normu
2. Těžká sepse = sepse spojená s orgánovou dysfunkcí, hypoperfúzí nebo hypotenzí
a) Indikátory orgánové dysfunkce: PaO_2/FiO_2 < 300 akutní oligurie (< 0,5 ml/kg/hod po dobu alespoň 2 hodin) kreatinin > 177 mmol/l INR > 1,5 nebo APPT > 60 sek trombocyty < 100 000/µl bilirubin > 35 mmol/l
b) Indikátory tkáňové hypoperfuze: laktatémie > 2 mmol/l
c) Hemodynamické ukazatele: arteriální hypotenze (SAP < 90 mmHg, MAP < 65 mmHg, nebo pokles SAP > 40 mmHg)
3. Septický šok = akutní cirkulační selhání nevysvětlitelné jinou příčinou
Perzistující arteriální hypotenze (viz výše) přes adekvátní tekutinovou resuscitaci
Legenda: SD – směrodatná odchylka, PaO_2 – arteriální parciální tlak kyslíku, FiO_2 – inspirační frakce kyslíku, SAP – systolický arteriální tlak, MAP – střední arteriální tlak. Všechny uvedené hodnoty biochemických markerů jsou plazmatické hladiny.

Tabulka 3. Resuscitační balíček – realizace do 6 hodin (Upraveno dle Poulton B 2006)

1. Stanovit laktatémii
2. Odebrat hemokultury před podáním ATB
3. Nitrožilní ATB co nejčasněji – optimálně do 1 hodiny od stanovení diagnózy těžké sepse
4. Tekutiny při hypotenzi a/nebo laktatémii ≥ 4 mmol/l a) alespoň 20 ml/kg krystaloidů (nebo ekvivalent koloidů) b) vazopresory při perzistující hypotenzi (cíl MAP ≥ 65 mmHg)
5. Udržovat CŽT 8–12 mmHg, 12–16 mmHg u pacientů na umělé plicní ventilaci nebo v případě zvýšeného IAP
6. Dosáhnout $ScvO_2$ ≥ 70 % (nebo SvO_2 ≥ 70 %)
Legenda: ATB–antibiotikum, MAP–střední arteriální tlak, CŽT–centrální žilní tlak, IAP–intraabdominální tlak, $ScvO_2$–saturace hemoglobinu kyslíkem v centrální žilní krvi, SvO_2–saturace hemoglobinu kyslíkem ve smíšené žilní krvi.

Ad 3)

- **Zahájit antibiotickou (ATB) léčbu do 1 hodiny od rozpoznání těžké sepse (po odběru materiálu na mikrobiologii – viz výše) –** úroveň znalostí E

- **Úvodní empirická ATB terapie (monoterapie nebo kombinace) má krýt všechny předpokládané patogeny a zohlednit průnik ATB do předpokládaného místa infekce –** úroveň znalostí D.

Zde existuje paralela mezi zlatou hodinou pro trombolytickou léčbu u akutního IM s ST elevacemi a mezi zlatou hodinou podání ATB v případě těžké sepse/septického šoku, samozřejmě při vědomí podstatně nižší váhy z pohledu medicíny založené na důkazech [17]. Důležitost adekvátní iniciální ATB léčby podporují výsledky několika studií[18, 19]. Např. analýza velké multicentrické studie MONARCS ukázala signifikantně vyšší mortalitu u pacientů s neadekvátní úvodní ATB léčbou (43 % vs. 33 %, p < 0,001)[19].

Velmi zajímavé výsledky přinesla recentně publikovaná velká studie Kumara a spol.[20], která zkoumala, jestli doba trvání hypotenze před podáním antibiotika ovlivňuje mortalitu. Výsledky této retrospektivní analýzy 2 731 pacientů v septickém šoku ukázaly, že při trvající hypotenzi každá hodina prodlevy (mezi 1. a 6. hodinou) do zahájení ATB léčby zvyšuje mortalitu o 7,6 %. Tyto výsledky tedy jednoznačně podporují výše uvedené doporučení SSC zahájit ATB terapii do 1 hod od rozpoznání těžké sepse/septického šoku.

Iniciální dávku ATB je lépe volit vyšší, neboť u septických pacientů je často zvýšený distribuční objem. Kromě časnosti podání a dávky je dalším důležitým aspektem adekvátnost zvoleného ATB (nebo kombinace ATB), které by mělo mít raději širší spektrum a mělo by vycházet z lokální epidemiologické situace apod.

- **Po 48–72 hodinách provést dle citlivosti příslušných mikrobů zhodnocení úvodní volby ATB a event. zvolit ATB s užším spektrem nebo zúžit původní kombinaci ATB (deeskalace ATB terapie).** – úroveň znalostí E
- **Pokud je nalezen vyvolávající mikroorganizmus, neexistují důkazy, že by kombinace ATB byla účinnější než monoterapie s výjimkou těžkých pseudomonádových infekcí a infekcí u imunokompromitovaných pacientů.** – úroveň znalostí E
- **Typická délka ATB léčby je 7–10 dnů.** – úroveň znalostí E

Ad 4–6)

- Zahájit iniciální resuscitaci jakmile je těžká sepse/septický šok rozpoznána.
- Kromě cílů uvedených v tabulce 3 (body 4–6) udržet diurézu ≥ 0,5 ml/kg/hod.
- Pokud není během prvních 6 hodin dosaženo $ScvO_2$ ≥ 70 % (nebo SvO_2 ≥ 65 %) pokračující tekutinovou resuscitací s dosažením uvedených cílů centrálního žilního tlaku (tabulka 3), aplikovat erytrocytární resuspenze k docílení hematokritu ≥ 30 % a/nebo dobutamin (do maximální dávky max 20 µg/kg/min). – úroveň znalostí B

  (**$ScvO_2$** = saturace hemoglobinu kyslíkem v centrální žilní krvi)

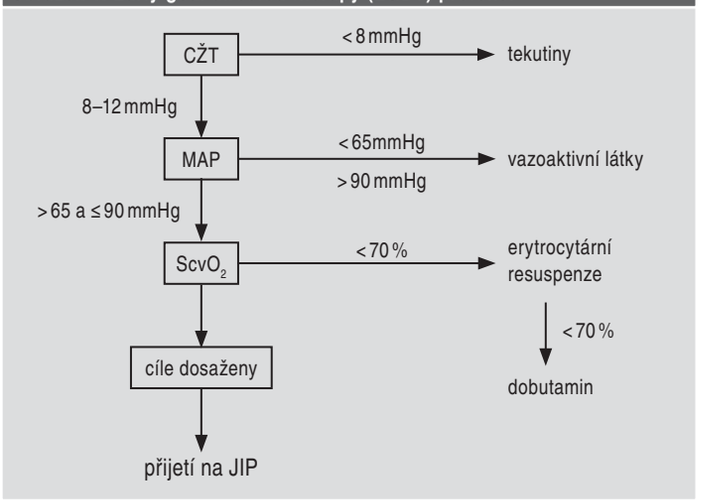
  SvO_2 = saturace hemoglobinu kyslíkem ve smíšené žilní krvi)

Tato doporučení vycházejí především z výsledků EGDT (early goal directed therapy) studie[21]. Do této studie bylo na urgentním příjmu zařazeno celkem 263 pacientů v těžké sepsi (zhruba 50 %) nebo septickém šoku (50 %), splňujících následující kritéria:

1. podezření na sepsi
2. ≥ 2 SIRS kritéria
3. systolický krevní tlak ≤ 90 mmHg nebo laktatémie ≥ 4 mmol/l přes podání iniciálního nitrožilního bolusu tekutin 20–30 ml/kg

Hypotéza autorů byla, že časné dosažení $ScvO_2$ ≥ 70 % a laktatémie ≤ 2 mmol/l sníží mortalitu. Pacienti byli randomizováni do EGDT nebo standardní léčby. V obou skupinách byla snaha co nejrychleji dosáhnout a udržet předdefinované hodnoty centrálního žilního tlaku, středního arteriálního tlaku a diurézy. Léčebný algoritmus se lišil pouze v tom, že u skupiny EGDT byla monitorována kontinuálně $ScvO_2$, která zároveň představovala konečný terapeutický cíl (obrázek 1).

Obrázek 1. Early goal directed therapy (EGDT) protokol



Během prvních 6 hodin bylo v EGDT skupině podáno více nitrožilních tekutin (5 l vs. 3,5 l, p < 0,001), transfuzí (64 % vs. 19 % p < 0,001) a častěji byl podán dobutamin. Ve skupině léčené dle EGDT protokolu byla nižší 28denní (33,3 % vs. 49,2 %, p < 0,05) i 60denní mortalita oproti kontrolní skupině. EGDT studie byla založena na koncepci individuální titrace léčby dle předem definovaných cílů (snaha o časnou optimalizaci rovnováhy mezi celotělovou spotřebou a dodávkou kyslíku) a jejím cílem tedy nebylo dosažení předdefinovaných supranormálních hodnot srdečního výdeje a/nebo dodávky kyslíku tak jako v některých předchozích studiích s negativními výsledky[22]. Zásadní význam Riversovy studie spočívá v tom, že časná optimalizace hemodynamiky na základě předem definovaných cílů zlepšila klinický výsledek pacientů v těžké sepsi/septickém šoku, i když použitý léčebný algoritmus může být v některých bodech kritizován (např. volba jednotlivých cílových hodnot, aplikace erytrocytárních resuspenzí, podání dobutaminu pouze na základě neadekvátní hodnoty $ScvO_2$ apod.). Je nutné zmínit, že mezi vylučovací kritéria této studie patřil akutní koronární syndrom a akutní plicní edém.

Ad 4a) Při hypotenzi nebo laktatémii ≥ 4 mmol/l podat úvodní bolus i.v. krystaloidů 20 ml/kg nebo příslušného ekvivalentu koloidu

- **Neexistují důkazy ve prospěch krystaloidů či koloidů u septických pacientů.** – úroveň znalostí C
- **Další bolus tekutin podat formou tekutinového testu.**
  Krystaloidy: 500–1 000 ml během 30 minut
  Koloidy: 300–500 ml během 30 minut

Během tekutinového testu je pečlivě vyhodnocována reakce pacienta na úrovni hemodynamických cílů (např. tepová frekvence, střední arteriální tlak, centrální žilní tlak, srdeční výdej, diuréza) a bezpečnostního limitu (např. rozvoj plicního edému)**.**

- **Opakovat tekutinový test, když se nezvýší střední arteriální tlak a diuréza a nejsou známky tekutinového přetížení.**
- **Pokud není dosaženo cílových hodnot tekutinovou resuscitací, podat erytrocytární resuspenze k dosažení hematokritu ≥ 30 % a/nebo dobutamin (max 20 µg/kg/min).** – úroveň znalostí C

U pacientů s těžkými formami sepse může být přítomno primární onemocnění srdce (ischemická choroba srdeční, valvulopatie apod.) nebo může vzniknout porucha myokardiální kontraktility na podkladě septické kardiomyopatie[23]. Vhodné je proto co nejčasnější provedení echokardiografického vyšetření, které je v současné době využitelné i k odhadu plnících tlaků levé komory srdeční[24]. U nestabilních mechanicky ventilovaných pacientů je pro přesnější a bezpečnější individuální titraci tekutinové resuscitace a/nebo

katecholaminové léčby možné využít metody monitorující preload a/nebo srdečního výdej.

Mezi klinicky využívané statické indikátory preloadu patří centrální žilní tlak, tlak v plicnici v zaklínění, některé echokardiografické parametry (enddiastolický objem srdečních komor, poměr E/E´) nebo nitrohrudní krevní objem (ITBV – intrathoracic blood volume, PICCO systém). Dynamické indikátory preloadu (semikontinuální nebo kontinuální měření) jsou např. variace systolického tlaku (SPV – systolic pressure variation), variace tepového tlaku (PPV – pulse pressure variation) nebo variace tepového objemu (SVV – stroke volume variation). Detailní popis těchto metod přesahuje rámec tohoto sdělení.

Ad 4b) Vazopresory

- **Zahájit terapii vazopresory, pokud tekutinová resuscitace nezajistí adekvátní střední arteriální tlak (MAP ≥ 65 mmHg) a orgánovou perfuzi.**
- **Vazopresory je někdy nutné podávat přechodně i při probíhající tekutinové resuscitaci v případě život ohrožující hypotenze.** – úroveň znalostí E
- **Vazopresory 1. volby jsou noradrenalin nebo dopamin (podávané do centrálního žilního katétru, jakmile je k dispozici).** – úroveň znalostí D
- **Všichni pacienti na vazopresorech by měli mít zaveden arteriální katétr.** – úroveň znalostí E
- **Podání renoprotektivní dávky dopaminu (γ-dávky) není indikováno.** – úroveň znalostí B
- **Vazopresin může být zvažován u pacientů v refrakterním šoku navzdory tekutinové resuscitaci a vysokým dávkám konvenčních vazopresorů. U dospělých je doporučená dávka vazopresinu 0,01–0,04 j/min –** úroveň znalostí E

Podání dopaminu jako inotropika (β-efekt) a/nebo vazopresoru (α-efekt) 1. volby je kontroverzní. Dopamin může být proarytmogenní, má nepředvídatelný efekt na perfuzi/metabolizmus hepatosplanchnické oblasti a má imunosupresivní a inhibiční neuroendokrinní účinek[25]. Ve velké observační studii SOAP (3 147 pacientů, z toho 15 % septický šok) bylo podání dopaminu jedním z nezávislých faktorů mortality. Mortalita u pacientů, kteří byli v průběhu intenzivní péče léčeni dopaminem byla 50 % oproti 42 % u pacientů, kteří měli jiné katecholaminy ($p < 0,01$)[26]. Renoprotektivní dávka dopaminu nepřinesla pozitivní výsledky ve velké australské multicentrické studii[27] a podobný závěr přinesla i následná metaanalýza[28].

Ne zcela vyjasněnou otázkou zůstává optimální cíl středního arteriálního tlaku, zejména u pacientů s generalizovanou aterosklerózou nebo s preexistující arteriální hypertenzí, u kterých může být teoreticky žádoucí vyšší perfuzní tlak pro orgány hepatosplanchnické oblasti a ledvin. Z hlediska medicíny založené na důkazech nemáme ale v této oblasti zatím žádná jednoznačná data[29].

Tabulka 4. Udržovací balíček – realizace do 24 hodin (Upraveno dle Poulton B 2006)

1. nízcedávkované steroidy (tzv. stresová dávka)
2. aktivovaný protein C (drotrecogin α)
3. adekvátní kontrola glykémie
4. protektivní ventilace

Tabulka 5. Úroveň znalostí (Upraveno dle Dellinger RP a spol. 2004)

A – údaje odvozeny nejméně ze dvou velkých randomizovaných studií
B – údaje odvozeny z jedné velké randomizované studie
C – údaje odvozeny z menších randomizovaných studií
D – údaje odvozeny z nerandomizovaných kontrolovaných studií
E – údaje odvozeny z nerandomizovaných studií s historickou kontrolní skupinou nebo ze všeobecného souhlasu odborníků

Vazopresin je v současné době indikován pouze jako „rescue" léčba (viz výše). Syntetickým analogem vazopresinu je v našich podmínkách dostupný terlipresin (REMESTYP®) s podobnou farmakodynamikou, ale zcela odlišnou farmakokinetikou, neboť jeho účinek přetrvává řadu hodin (t1/2 = 6 hodin). Optimální strategie nitrožilního podání terlipresinu (časování, dávka, bolus či kontinuální aplikace) při septickém šoku není zatím jasně definována. V dosud provedených malých klinických studiích byla obvykle použita dávka 1 mg/6 hod, ale i dávky 1–2 mg/24 hod mohou být u některých pacientů dostatečné. Podání vazopresinu/terlipresinu může vést k nadměrné vazokonstrikci především v kožní a hepatosplanchnické oblasti, k poklesu tepového objemu nebo arytmiím. Většina dosud provedených menších klinických studií měla jako 1 z vylučovacích kritérií hodnotu srdečního indexu nižší než 2–2,5 l/min/m^2. V současné době zatím nemáme důkaz o prospěšnosti této léčby z hlediska ovlivnění mortality na úrovni randomizovaných klinických studií[30, 31].

Inotropika

- **U pacientů s nízkým srdečním výdejem přes adekvátní tekutinovou resuscitaci může být podán dobutamin. V případě hypotenze je nutné kombinovat dobutamin s vazopresorem.** – úroveň znalostí E
- **Strategie dosažení předem definovaných supranormálních hodnot srdečního výdeje není doporučována.** – úroveň znalostí E

Pro eventuální použití jiných inotropik (např. levosimendanu) v případě těžké myokardiální deprese při sepsi nemáme z pohledu medicíny založené na důkazech zatím dostatek dat, i když první publikované práce naznačují, že kalciové senzitizéry mohou být i v této situaci užitečné[32, 33]. V případě těžké systolické dysfunkce levé komory srdeční (která je často reverzibilní) je možné využít i mechanické srdeční podpory, i když se nejedná o postup, který by vycházel z medicíny založené na důkazech. Nejjednodušší a nejvíce dostupná je intraaortální balónková kontrapulzace, v případě kritické myokardiální deprese však nemusí být dostatečně účinná.

Otázka hemodynamických cílů byla již diskutována (viz výše – EGDT protokol).

Udržovací balíček (Tabulka 4)

Ad 1) Nízce dávkované steroidy – úroveň znalostí C

- **Indikovány při septickém šoku, pokud přes adekvátní tekutinovou resuscitaci trvá dependence na vazopresorech.**
- **Hydrokortizon 200–300 mg/denně nitrožilně, 7 dní ve 3–4 dávkách/24 hodin nebo kontinuální infuzí.**

Nízké dávky kortikosteroidů (KS) nejsou doporučeny u sepse bez šoku. Léčba KS by měla být zahájena co nejčasněji, ale může být účinná i v pozdní fázi septického šoku. Z hlediska různých preparátů je hydrokortizon preferován před ostatními KS. Léčba KS může zvýšit potřebu inzulínu. Doplnění léčby fludrokortizonem je fakultativní.

Mechanizmus působení kortikosteroidů při sepsi je komplexní[34]. (1) KS zvyšují cévní tonus zásahem do metabolizmu prostaglandinů (inhibice cyklooxygenázy 2), ovlivněním transportu sodíku a vápníku, modulací adreno-, angiotensinových, endotelinových a mineralokotikoidních receptorů a inhibicí syntázy oxidu dusnatého (2). Nízce dávkované KS mají rovněž imunomodulační (nikoliv imunosupresivní) efekt. Inhibují makrofágy, ovlivňují buněčnou imunitu, snižují produkci prozánětlivých cytokinů (interleukiny 1β, 6, 8, TNF-α) a zvyšují produkci protizánětlivých cytokinů (solubilní TNF receptor, interleukin 10 apod.). Neovlivňují vrozenou imunitní odpověď.

80. léta 20. století přinesla zklamání z výsledků podávání vysokých dávek steroidů v sepsi, neboť tyto imunosupresivní dávky KS zvyšovaly mortalitu v léčené skupině [35].

Začátek 21. století je naopak spojen s renezancí použití nízcedávkovaných steroidů u pacientů v septickém šoku. V r. 2002 publikovali Annane a spol. výsledky studie u 300 pacientů v septickém šoku, ve které nitrožilní podání stresové dávky hydrokortisonu (+ fludrokortisonu) signifikantně snížilo 28denní mortalitu (53 % vs. 63 %, p < 0,05) pacientů, kde byla krátkým kortikotropinovým (ACTH) testem potvrzena relativní nadledvinová insuficience (RAI)[36]. „Number needed to treat" (NNT, počet léčených pacientů na počet zachráněných životů) bylo 7. V současné době většina expertů nedoporučuje pro klinickou praxi rutinní stanovení hladiny kortisonu nebo krátký ACTH test, a tak jsou steroidy léčeni i pacienti bez RAI. Incidence RAI u pacientů v septickém šoku se dle provedených studií pohybuje mezi 50–75 %. Je důležité zmínit, že v dosud provedených klinických studiích nezhoršilo podání KS klinický výsledek v podskupinách pacientů bez RAI.

Několik otázek týkajících se optimální strategie léčby KS při septickém šoku zůstává nevyjasněných[37]. Týká se to např. indikace kortikotropinového testu (viz výše), optimální doby trvání kortikoterapie a jejího vysazení. Některá pracoviště preferují postupné snižování dávek KS z obavy před rebound fenoménem (Gerlach H, osobní sdělení), i když pro jednoznačnou oprávněnost tohoto postupu nemáme dostatek důkazů.

Další informace o použití steroidů v sepsi by měly přinést výsledky multicentrické studie CORTICUS.

Kromě samotného přirozeného průběhu sepse může přechodnou RAI vyvolat např. i aplikace etomidátu mechanizmem reverzibilní inhibice 11β-hydroxylázy[38]. Annane uvádí, že používání etomidátu jako sedativa by mělo být u kriticky nemocných vždy pečlivě zváženo[39], nicméně etomidát je v některých situacích velmi obtížně nahraditelný a jeho přechodný (24–72 hod) inhibiční účinek na funkci nadledvin lze spolehlivě kompenzovat podáním stresové dávky hydrokortisonu[40].

V Annanově studii (viz výše) byly mezi vylučovacími kritérii akutní infarkt myokardu a plicní embolie[36]. V případě akutního IM existuje na základě experimentálních dat obava z možného zhoršeného hojení infarktu a potenciálního zvýšení rizika ruptury myokardu[41, 42]. V roce 2003 byla publikována metaanalýza 16 humánních studí (3 793 pacientů), ve kterých byly podávány steroidy pacientům s akutním IM[43]. Tato metaanalýza nenalezla vztah mezi léčbou KS a rupturou myokardu, naopak bylo zjištěno 26 % snížení mortality u pacientů léčených KS.

Ad 2) Aktivovaný protein C (APC, drotrecogin-α, XIGRIS®). – úroveň znalostí B

- **Doporučuje se u nemocných s vysokým rizikem úmrtí (APACHE II skóre ≥ 25, septický šok, sepsí indukovaný syndrom multiorgánové dysfunkce – MODS nebo sepsí vyvolaný syndrom akutní dechové tísně – ARDS) bez rizika krvácení.**
- **V Evropě je indikován u pacientů v těžké sepsi s multiorgánovým selháním (selhání ≥ 2 orgánů) jako „add-on" strategie.**

Dle doporučení Sekce Intenzivní Medicíny ČSARIM z r. 2002 (www.csarim.cz) je aktivovaný protein C (APC) indikován (1) při meningokokové sepsi a (2) při těžké sepsi doprovázené selháváním alespoň dvou orgánových systémů, které vyžaduje jejich farmakologickou či přístrojovou podporu při splnění následujících předpokladů:

1. Zdroj infekce je řádně a kauzálně ošetřen (chirurgická kontrola zdroje, cílená ATB léčba).
2. Nejedná se o umírajícího či o pacienta v terminálním stadiu onemocnění.
3. Lze předpokládat, že po vyléčení pacient nebude zatížen závažným omezením a lze očekávat, že kvalita jeho dalšího života bude dobrá.
4. Nemocný není známý nosič HIV a není léčen imunosupresivy.
5. Jsou respektována ostatní doporučení, omezení a výhrady obsažené na příbalovém letáku výrobce.

APC má protizánětový, antitrombotický, antiapoptotický a profibrinolytický efekt. APC byl uveden do klinické praxe na základě pozitivních výsledků studie PROWESS[44]. V této studii byli randomizováni do skupiny léčené APC (4denní terapie) oproti placebu pacienti, kteří měli alespoň 3 kritéria SIRS a alespoň 1 orgánové selhání. Randomizace musela proběhnout do 24 hod od diagnózy těžké sepse. Studie byla předčasně ukončena po zařazení 1690 pacientů pro nižší 28denní mortalitu ve skupině léčené APC (25 % vs. 31 %, p = 0,005, NNT 16). Z post-hoc analýzy vyplynulo, že největší zisk z léčby APC měli pacienti s APACHE II skóre ≥ 25 a starší pacienti.

Následná studie ADDRESS, ve které byl opět APC testován oproti placebu, ale tentokrát u septických pacientů s výchozím APACHE II skóre < 25 nebo s absencí orgánového selhání, pozitivní efekt APC na 28denní mortalitu neprokázala a byla předčasně ukončena po zařazení 2 640 z původně plánovaných 11 000 pacientů[45].

Případné použití APC u kardiologických pacientů kromě finanční náročnosti limituje především zvýšené riziko krvácivých komplikací. Ve studii PROWESS bylo závažné krvácení zjištěno u 3,5 % pacientů (0,2 % intrakraniální krvácení) v léčené skupině oproti 2 % v placebové skupině (p = 0,006). Ve studii ENHANCE bylo závažné krvácení zjišťováno u 6,5 % (intrakraniální krvácení 1,5 %) pacientů léčených APC[46].

APC je kontraindikován v těchto případech:

- aktivní vnitřní krvácení
- hemorrhagická cévní mozková příhoda v posledních 3 měsících
- intrakraniální nebo míšní chirurgie, kraniotrauma v posledních 2 měsících, tumor mozku
- přítomnost epidurálního katétru
- trauma se zvýšeným rizikem krvácení.

Další kontraindikací je těžká disseminovaná intravaskulární koagulace a doba kratší než 12 hod po chirurgických nebo jiných invazivních výkonech. Na druhé straně je nutné zmínit, že již 2 hod po vypnutí infuze s APC úplně odezní jeho efektu na hemostázu.

Kromě již výše uvedených kontraindikací pro léčbu APC zmiňujeme vylučovací kritéria pro podání APC ve studii PROWESS[44]:

- trombocyty < 30 000/μl
- dávka nefrakcionovaného heparinu ≥ 15 000/24 hod
- podání inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa v posledních 7 dnech
- zvýšení INR nad horní limit normy
- trombolytická léčba v předchozích 3 dnech.

Ad 3) Adekvátní kontrola glykémie – úroveň znalostí D

- **Udržovat glykémii pod 8,3 mmol/l kontinuálním nitrožilním inzulínem.**
- **Zpočátku monitorovat glykémii á 30–60 min, po stabilizaci á 4 hod.**
- **Strategie kontroly glykémie by měla zahrnovat nutriční protokol s preferenčním podáním enterální výživy.**

Adekvátní kontrola glykémie nitrožilním inzulínem může mít pozitivní vliv na slizniční bariérové funkce, imunokompetentní buňky (makrofágy a neutrofily), endotel a mitochondrie[47].

Přestože je nutnost adekvátní kontroly glykémie zahrnuta v udržovacím septickém balíčku, důkazy z velkých randomizovaných studií jsou relativně slabé. Z pohledu medicíny založené na důkazech se jedná pouze o úroveň znalostí D, neboť doporučená cílová hodnota glykémie v udržovacím balíčku (pod 8,3 mmol/l) se neshoduje s cílovou hodnotou ve velké pozitivní prospektivní randomizované klinické studii, do které bylo zařazeno 1 548 mechanicky ventilovaných pacientů na chirurgické JIP (převážně pacienti po kardiochirur-

gických operacích)[48]. Primárně se ve většině případů nejednalo o septické pacienty. Pacienti byli randomizováni do 2 skupin, tj. 1. do skupiny s cílem těsné kontroly glykémie (4,4–6,1 mmol/l, „intensive insulin therapy" = IIT) a 2. do skupiny s cílem konvenční kontroly glykémie (9,5–11 mmol/l). Inzulín byl podáván v 99 % v 1. skupině oproti 39 % ve 2. skupině. V IIT skupině byla incidence sepse 7,8 % oproti 4,2 % konvenčně léčených. Nemocniční mortalita byla v IIT 7 % oproti 11 % konvenčně léčených. Z post hoc analýzy vyplývá, že mortalita se významně lišila především u pacientů, kteří byli hospitalizování na JIP více než 3 dny. Ve skupině IIT byla pozorována signifikantně nižší incidence některých infekcí, akutního renálního selhání a polyneuropatie kriticky nemocných.

V roce 2006 byla publikována druhá velká studie van der Berghe a spol. s velmi podobnými cíly z hlediska kontroly glykémie, ale tentokrát u 1 200 pacientů na nechirurgické JIP[47].

Tato studie neprokázala signifikantní rozdíl nemocniční mortality mezi IIT a konvenčně léčenou skupinou, v IIT skupině byla nižší incidence vzniku nového postižení ledvin a kratší doba hospitalizace na JIP i v nemocnici. Bohužel, v IIT skupině nebyl zcela dosažen plánovaný cíl z hlediska kontroly glykémie. Podstatným vedlejším zjištěním této studie bylo, že případná hypoglykémie může být jedním z nezávislých faktorů úmrtí.

Multicentrická německá studie VISEP byla v r. 2005 zastavena pro signifikantně vyšší frekvenci závažných hypoglykémií a trend k vyšší 90denní mortalitě ve skupině těsné kontroly glykémie (Vincent JLV, osobní sdělení).

Původně zvolený doporučený cíl glykémie (< 8,3 mmol/l) v septickém balíčku má tedy své opodstatnění z hlediska bezpečnosti, zejména v počátcích implementace protokolu těsné kontroly glykémie na JIP (edukace personálu apod.).

V současné době probíhají u kriticky nemocných další dvě velké studie, evropská GLUControl a australsko-novozélandsko-kanadská NICE-SUGAR studie.

Ad 4) Protektivní ventilace

- **redukovat dechový objem na 6 ml/kg.** – úroveň znalostí B
- **nepřekročit plateau tlak v dýchacích cestách (Pplateau) 30 cmH_2O.** – úroveň znalostí B
- **pozitivní přetlak na konci výdechu (positive end-expiratory pressure, PEEP) k prevenci kolapsu alveolů na konci expiria.** – úroveň znalostí E
- **Pokud není kontraindikace, pacienti na umělé plicní ventilaci by měli mít horní polovinu těla + 45° jako jedno z opatření v prevenci vzniku ventilátorové pneumonie.** – úroveň znalostí C

Patofyziologický podklad pro ventilaci nízkými dechovými objemy položily experimentální práce, které prokázaly, že ventilace velkými dechovými objemy může vyvolat volumotrauma (mechanický efekt) a biotrauma, tj. zvýšení zánětové odpovědi[49].

Důkazy pro klinickou prospěšnost protektivní ventilace přinesly výsledky „ARDS network trial", která randomizovala pacienty s akutním plicním postižením (poměr $PaO_2/FiO_2 < 300$) do skupiny ventilované nízkými dechovými objemy (6 ml/kg ideální tělesné hmotnosti) a do skupiny ventilované objemy 12 ml/kg ideální tělesné hmotnosti[50]. Studie byl předčasně ukončena po zařazení 861 pacientů, neboť skupina ventilovaná nízkými objemy měla signifikantně nižší nemocniční mortalitu (31 % vs. 40 %, $p < 0,01$).

Následná studie u pacientů s ARDS (549 pacientů) měla odpovědět na otázku, jaký má klinický význam hodnota pozitivního přetlaku na konci výdechu (PEEP) při ventilaci nízkými dechovými objemy (6 ml/kg)[51]. Ukázalo se, že klinický výsledek pacientů byl nezávislý na hodnotě PEEP (průměrná hodnota PEEP 1. den $8,3 \pm 3,2$ cmH_2O vs. $13,2 \pm 3,5$ cmH_2O, $p < 0,001$). Příčinou je zřejmě vysoká rozmanitost v provzdušnitelnosti plicní tkáně, vyžadující individuální přístup k ARDS pacientům[52].

Co se týče protektivní ventilace u septických pacientů primárně bez akutního plicního postižení (ALI-acute lung injury) nebo syndromu akutní dechové tísně dospělých (ARDS-acute respiratory distress syndrome), nemáme zatím data z prospektivních randomizovaných klinických studií. Multivariantní retrospektivní analýza více než 3000 pacientů primárně bez ARDS ventilovaných > 48 hod zjistila následný rozvoj ARDS celkem u 6,5 % pacientů[53]. Nezávislými rizikovými faktory pro vznik ARDS byl dechový objem > 700 ml, vrcholový tlak v dýchacích cestách > 30 cm H_2O a PEEP > 5 cm H_2O.

V klinické praxi nemusí být vždy umělá plicní ventilace dechovými objemy 6 ml/kg ideální tělesné hmotnosti jednoduchá. Vyžaduje obvykle nastavení vyšší dechové frekvence a často je nutno ji spojit se strategií permisivní hyperkapnie (tj. tolerance vyšších hodnot $PaCO_2$ s udržováním mírné respirační acidózy).

Ostatní doporučené postupy Surviving Sepsis Campaign

Jak již bylo uvedeno, základní dokument SSC obsahuje celkem více než 50 doporučených postupů, z nichž jsme uvedli pouze některé[2]. Dále je v něm rozvedena např. strategie prevence tromboembolické nemoci, stresového vředu, optimální taktika podávání krevních náhrad, bikarbonátu a náhrady funkce ledvin.

Aktualizace doporučených postupů Surviving Sepsis Campaign

Čtenáře v tomto směru odkazujeme na www.survivingsepsis.org. První revize doporučených postupů SSC by měla být zveřejněna začátkem roku 2007, z hlediska septických balíčků pravděpodobně zatím nedojde k zásadním změnám (Dellinger RP, osobní sdělení), diskutována bude jistě indikace aktivovaného proteinu C [54].

Nové potencionální směry v léčbě septických pacientů

Pro tyto způsoby monitorace nebo léčby zatím nemáme dostatek dat pro zavedení do klinické praxe.

- Výše uvedené globální hemodynamické a metabolické cíle budou pravděpodobně rozšířeny o cíle vycházející z monitorace mikrocirkulace a/nebo regionální hemodynamiky/metabolizmu.
- Léčba mitochondriální dysfunkce: modulace metabolizmu oxidu dusnatého, inhibice poly(ADP-ribose) polymerázy, mitochondriální antioxidanty.
- Inhibice Toll-like receptorů či high mobility group box-1 proteinu (HMGB-1).
- Vysokoobjemová hemofiltrace, hemoadsorpce, plazmaadsorpce.

Závěr

Aktuální doporučení pro léčbu pacientů v těžké sepsi/septickém šoku vycházejí z doporučení Surviving Sepsis Campaign a jsou založena na včasném a komplexním využití běžně používaných léčebných postupů, které jsou shrnuty především do dvou septických balíčků. Tato doporučení jsou aktuální pro všechny oborové jednotky intenzivní péče včetně kardiologických a kardiochirurgických a z hlediska nutnosti časného stanovení diagnózy těžké sepse/septického šoku se dotýkají široké zdravotnické veřejnosti. Důsledné dodržování těchto postupů by mělo snížit mortalitu a morbiditu pacientů v těžké sepsi/septickém šoku.

Tato práce byla podpořena Výzkumným záměrem Univerzity Karlovy v Praze č. MSM 0021620817, uděleným Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

Literatura

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR**.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29:1303–1310.

2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2004;30:536–555.

3. Beneš J, Kvasnička J. Infekční endokarditida. Cor Vasa 2000;42:K21–K28. (Pozn. t.č. v přípravě nová verze českých doporučení)

4. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004;25:267–276.

5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101:1644–1655.

6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med 2003;29:530–538.

7. Poulton B.Advances in the management of sepsis: the randomised controlled trials behind the Surviving Sepsis Campaign recommendations. Int J Antimicrob Agents 2006;27:97–101.

8. Rivers E, McIntyre L, Morro D, Rivers KK. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. CMAJ 2005;173: 1054–1065.

9. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock**.** Crit Care Med 2004; 32:1637–1642.

10. Leverve XM. From tissue perfusion to metabolic marker: assessing organ competition and co-operation in critically ill patients. Intensive Care Med 1999; 25:890–892.

11. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. Circulation 2003;107:2998–3002.

12. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Arch Intern Med 2005;165: 1643–1650.

13. Lim N, Dubois MJ, De Backer D, Vincent JL. Do all nonsurvivors of cardiogenic shock die with a low cardiac index? Chest 2003;124:1885–1891.

14. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and metaanalysis. Crit Care Med 2006;34:1996–2003.

15. Remskar M, Horvat M, Hojker S, et al. Procalcitonin in patients with acute myocardial infarction. Sien Klin Wochenschr 2002;114:205–210.

16. Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G, Heinz G, Huber K. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. Intensive Care Med 2003; 29:1384–1389.

17. Clech C, Timsit JF, De Lassence A. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. Intensive Care Med 2004;30: 1327–1333.

18. Kollef MH, Herman G, Ward S, Fraser WJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999;115: 462–474.

19. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. Clin Infect Dis 2004;38:284–288.

20. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589–96.

21. Rivers E, Nguyen B, Havstad, Noc M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368–1377.

22. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. N Engl J Med 1995;333:1025–1032.

23. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. Intensive Care Med 2006;32:799–807.

24. Oh J. Echocardiography as a noninvasive Swan-Ganz Catheter. Circulation 2005;111: 3192–3194.

25. Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? Anesth Analg 2004;98:461–468.

26. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) study. Crit Care Med 2006;34:589–597.

27. Bellomo R, Chapman M, Finfer S. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo controlled randomized trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 2000;356:2139–2143.

28. Kellum J, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a metaanalysis. Crit Care Med 2003;29:1526–1531.

29. Matejovic M, Trager K, De Backer D. Noradrenaline and the kidney: foe, friend, or both? Intensive Care Med 2005;31:1476–1478.

30. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanese J, Martin C. Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. Crit Care 2005;9:212–222.

31. Asfar P, Hauser B, Radermacher P, Matejovic M. Catecholamines and vasopressin during critical illness. Crit Care Clin. 2006;22:131–149.

32. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. Intensive Care Med 2005;31:638–644.

33. Matejovic M, Krouzecky A, Radej J, Novak I. Successful reversal of resistent hypodynamic septic shock with levosimendan. Acta Anaesthesiol Scand 2005;49:127–128.

34. Prigent H, Maxime V, Annane D. Science review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. Crit Care 2004;8:243–252.

35. Bone RC, Fischer CJ, Clemmer TP. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 1987; 317:653–658.

36. Annane D, Seville V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862–871.

37. Matějovič M, Kroužecký A, Raděj J, Sýkora R, Novák I. Metabolismus, endokrinologie a výživa – novinky 2005. Anesteziologie a intenzivní medicína 2006;2:102–109.

38. Malerba G, Romano-Girard F, Cravoisy A, et al. Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. Intensive Care Med 2005;31:388–392.

39. Annane D. ICU physicians should abandon the use of etomidate! Intensive Care Med 2005;31:325–326.

40. Murray H, Marik PE. Etomidate for endotracheal intubation in sepsis: acknowledging the good while accepting the bad. Chest 2005;127:707–709.

41. Hammerman H, Kloner RA, Hale S, Schoen FJ, Braunwald E. Dose-dependent effects of short-term methylprednisolone on myocardial infarct extent, scar formation, and ventricular function. Circulation 1983;68:446–452.

42. Mannisi JA, Weisman HF, Bush DE, Dudeck P, Healy B. et al. Steroid administration after myocardial infarction promotes early infarct expansion. A study in the rat. J Clin Invest 1987;79:1431–1439.

43. Giugliano GR, Giugliano RP, Gibbon CM, Kuntz RE. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003;91:1055–1059.

44. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant human protein C worldwide evaluation in severe sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699–709.

45. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. for the administration of drotrecogin alfa (activated) in early stage severe sepsis (ADDRESS) study group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 2005;353:1332–1341.

46. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, et al. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. Chest 2004;125:2206–2216.

47. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;354:449–461.

48. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359–1367.

49. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. Respir Care 2005;50:646–659.

50. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for ALI and ARDS. N Engl J Med 2000;342: 1301–1308.

51. The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2004;351:327–336.

52. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2006;354:1775–1786.

53. Gajic O, Frutos VF, Esteban A. Ventilators settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med 2005;31:922–926.

54. Eichacker PQ, Natanson CH, Danner RL. Surviving sepsis – practise guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. N Engl J Med 2006;355:1640–1642.