

Terapie těžké sepse v roce 2013 – editorial

Jan Maláška

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Roman Gál, Ph.D.

Komentář k | Editorial on

Chvojka J et al. Mezinárodní doporučení pro léčbu těžké sepse a septického šoku 2012 – komentovaný výběr. *Vnitř Lék* 2014; 60(1): 59–67.

Ledvinová L et al. Perspektivní přístupy v léčbě sepse založené na principu nových patogenetických poznatků. *Vnitř Lék* 2014; 60(1): 68–72.

*„Pluralitas non est ponenda sine necessitate.“
Wiliam z Ockhamu (1287–1347)*

Těžká sepe je závažný stav, který představuje jeden z hlavních důvodů hospitalizace na intenzivní péči a u významné části pacientů i příčinu jejich úmrtí [1,2]. Těžká sepe je syndrom, který je z mnoha příčin i v roce 2013 stále nedostatečně diagnostikován a významná část pacientů tak není léčená vůbec anebo je jejich terapie neadekvátní. Situace je značně alarmující: jen ve Velké Británii se odhaduje asi 13 000 úmrtí pacientů s touto diagnózou a za rok pouze kvůli procesním a systémovým chybám v péči [3]. Srovnatelná data v naší zemi zatím nejsou k dispozici. Recentně byla nicméně v tomto časopise publikována pilotní data z projektu EPOSS, který je cílený na užší skupinu pacientů přijímaných na intenzivní péči [4]. Sepe tak představuje významnou zátěž nejen z hlediska výsledku léčby jednotlivých pacientů, ale i z hlediska socioekonomické zátěže pro společnost [5].

Tato závažná fakta byla již před 12 lety motivací k založení celosvětové iniciativy tzv. Surviving sepsis campaign (SSC, 2002). S použitím osvětové kampaně a vytvořením klinických doporučení pro léčbu těžké sepse si dala za cíl zvýšení povědomí o těžké sepsi a snížení mortality těchto pacientů [6]. V průběhu času se její činnost neobešla bez určité kritiky z odborných kruhů týkající se zejména nejasného vymezení ve vztahu k farmaceutickým společnostem [7]. Také odborné argumenty byly podkladem toho, že Australská a Novozélandská společnost pro intenzivní medicínu (Australian and New Zealand Intensive Care Society – ANZICS) nebyla sponzorem doporučení z roku 2008 [8]. Nakonec, i díky tomu, že proběhl změny, reflektující kritizované momenty procesů kampaně a odborných východisek, se SSC stala dominující a hybnou silou, která spojuje drtivou většinu odborných společností, které mají v péči pacienty s těžkou sepsi. Kampaň měla a má jednoznačný úspěch a v centrech zapojených do celosvětové kampaně vedené SCC zaznamenala významný pokles mortality na těžkou sepsi [9].

Je nesporné, že těžká sepe je i v roce 2013 syndrom s mimořádnou frekvencí. Dalším faktem je existence nedostatečného povědomí v odborné veřejnosti o tom, co těžká sepe je a jaká je v jejím managementu správná klinická praxe. Situace v řadách laické veřejnosti je ještě tristnější. Povědomí o sepsi je zde minimální. Tyto skutečnosti jsou obrovskou výzvou neustávat, ale naopak zesílit v osvětové činnosti týkající se těžké sepse. Do toho zapadá i chvályhodná iniciativa plzeňských autorů Chvojky a Matějoviče, kteří přinášejí v tomto čísle časopisu *Vnitřní lékařství* komentovaný výběr posledních doporučení SSC pro léčbu těžké sepse z roku 2012, publikovaných v anglickém písemnictví [10,11] v únoru roku 2013. Je to vůbec poprvé, kdy je publikován výběr z doporučení na léčbu těžké sepse v českém jazyce [12], navíc podložený nesmírně fundovaným komentářem autorů, pocházejících z pracoviště, které v problematice sepse exceluje jak v oblasti rutinní klinické praxe, tak výzkumným potenciálem a výsledky. Předkládaná praktická klinická doporučení byla vytvořena s použitím tzv. systému GRADE. Ten umožňuje zhodnotit kvalitu důkazů (A-D) a zároveň určit sílu doporučení na základě konsenzu skupiny expertů [13]. To dovoluje odborníkům doporučit i postupy, které nemají takovou sílu důkazů hodnocených skrze tzv. medicínu založenou na důkazech (evidence based medicine – EBM) a naopak nedoporučit postupy, které mají sice vynikající EBM reputaci (vědeckou hodnotu), ale dle shody expertů nejsou vhodné pro rutinní klinickou praxi. Proto může panel expertů použít 2 síly doporučení: **stupeň 1** – doporučené a **stupeň 2** – navrhované. Je důležité si uvědomit, že doporučení jsou cílená celosvětově. Pro denní klinickou rutinní péči o pacienty je nutné, aby si každé pracoviště vytvořilo svůj lokální protokol, který reflektuje spektrum pacientů, strukturu pracoviště a lokální epidemiologickou situaci [14]. Proto celosvětová doporučení nemohou zahrnovat postupy, které jsou efektivní pouze v případě, že s nimi centrum má dlouhodobou zkušenost. To je např. případ tzv. selektivní dekontaminace trávicího traktu (selective digestive

decontamination – SDD), která má dobré výsledky v klinických studiích, ale jsou závislé na dlouhodobé zkušenosti a také na mikrobiologické situaci pracoviště. Dalším příkladem doporučení, které je naopak experty silně doporučované, ale úroveň vědeckých důkazů není v současné době tak vysoká, je doporučení používat tzv. early goal-directed therapy (EGDT). Podobně jako tzv. balíčky pro léčbu těžké seps zahrnuje doporučení pro cílení tekutinové terapie k hodnotám centrálního žilního tlaku (central venous pressure – CVP). Vztah jednotlivé hodnoty CVP nebo jeho změny v čase k předpovědi reakce na podání tekutin u kriticky nemocných pacientů nebyl nikdy prokázán [15]. Změření CVP je sice na první pohled jednoduchou a rutinní záležitostí, vyžaduje nicméně, aby bylo změřeno správně a přesně, interpretace byla reálná a terapeutická odezva byla adekvátní. Je navíc ovlivněno množstvím faktorů. Je tedy nutné, aby klinik věděl o jeho limitacích a možnostech, jelikož terapie na základě falešné hodnoty nebo na základě špatné interpretace může vést k poškození pacienta. Pokud hodnotíme poslední doporučení jako celek, je nutné dodat, že na téměř 60 stranách je zde detailně řešena téměř každá klinická situace, se kterou se můžeme setkat při péči o pacienty s těžkou sepsí. Je jistě na místě obava, že klíčová poselství, která je nutno vyslat do odborné komunity, mohou zůstat skryta ve velkém množství informací a textu. Určité oblasti, jako je management ventilovaných pacientů s těžkou sepsí a nutriční, tak mohly zůstat bez povšimnutí a doporučení mohla být zacílena na neopominutelné a základní postupy. Z toho aspektu je nutné kolegům z Plzně poděkovat za jejich výborný výběr a komentář. SSC doporučení a celá jejich aktivita nicméně přinesly zásadní posun v péči o pacienty s těžkou sepsí. Silná doporučení vedou kliniky k jasným krokům a tvorbě postupů v jejich diagnosticko-terapeutické rutině a slabá mohou působit jako inspirace při tvorbě hypotéz v budoucím výzkumu v oblasti seps.

Ze stejného pracoviště pochází i druhý článek publikovaný v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství, zaměřený na perspektivní přístupy v léčbě seps založených na principu nových patogenetických poznatků [16]. Pro odborníky, kteří se starají o pacienty s těžkou sepsí, je totiž krucální vědět, co je hitem v základním a aplikovaném výzkumu. Navíc s potenciálem uvedení do klinické praxe v budoucnu. Článek podaný velice edukativním stylem se tak pro lékaře, který většinou netráví čas v laboratorním zázemí a nebrouzdá ve vodách základního výzkumu v oblasti seps, stává ještě více atraktivní. Obecně téměř veškeré snahy o cílený zásah do nesmírně komplexního procesu, jakým seps nesporně je, nepřinesly kýžený efekt [17,18]. Ze spousty nových molekul testovaných v léčbě těžké seps určitým způsobem vystupuje aktivovaný protein C (APC). I když ve své době byla standardním způsobem prokázána jeho efektivita, vždy byla považována za kontroverzní. Se zpřísněním pohledu na průkaz efektivit léků bylo regulační autoritou (European Medicines Agency – EMA)

nařízeno další lékové hodnocení. U těžce nemocné populace pacientů v septickém šoku ale efekt prokázán nebyl [19]. Je to pravděpodobně exemplární příklad molekuly, která byla prokázána v laboratorních podmínkách a na mnoha animálních modelech jako efektivní, nicméně její účinnost v široké, neselektované populaci je těžké prokázat.

Závěrem lze říci, že trochu pozměněný výrok Williama z Ockhamu, známý jako tzv. Ockhamova břitva, tedy že nejjednodušší postup je vždy ten správný, platí i v roce 2013 [20]. Je totiž třeba na těžkou sepsi jednoduše myslet a při její další léčbě používat jednoduché principy – antibiotika, kyslík, tekutiny a v případě potřeby vazopresory. Vše jednoduše podáno včas a adekvátně. Můžeme vést akademické debaty nad konkrétními doporučeními, můžeme upírat svůj zrak v naději k novým lékům a postupům při boji s touto zákeřnou nemocí. Nesmíme ale přitom zapomínat na to, že máme k dispozici jednoduché postupy, kterými právě teď můžeme pomoci našim pacientům s těžkou sepsí. Bohužel stále existují rezervy v jejich aplikaci a tudíž rezervy ve snížení počtu pacientů, kteří v důsledku rozvoje těžké seps umírají. Přivítáme tedy jakoukoliv možnost zvýšení povědomí odborné veřejnosti o těžké seps a jejího managementu.

Literatura

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7): 1303–1310.
2. HCUP Facts and Figures: Statistics on Hospital-Based Care in the United States, 2009. Rockville, MD: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP); 2011. Dostupné na WWW: <http://hcup-us.ahrq.gov/reports/factsandfigures/2009/TOC_2009.jsp>
3. Time to act. Severe sepsis: rapid diagnosis and treatment saves lives. Dostupné na WWW: http://www.ombudsman.org.uk/_data/assets/pdf_file/0004/22666/FINAL_Sepsis_Report_web.pdf.
4. Maláška J, Slezák M, Schwarz D et al. Léčba těžké seps na pracovišti intenzivní péče v České republice - pilotní výsledky projektu EPOSS. *Vnitř Lék* 2013; 59(11): 962–970.
5. Chalupka AN, Talmor D. The economics of sepsis. *Crit Care Clin* 2012; 28(1): 57–76.
6. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 858–873.
7. Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving sepsis – practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. *N Engl J Med* 2006; 355(16): 1640–1642.
8. Hicks P, Cooper DJ. The Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Resusc* 2008; 10(1): 8.
9. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36(2): 222–231.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2): 580–637.
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39(2): 165–228.

12. Chvojka J, Matějovič M. Mezinárodní doporučení pro léčbu těžké sepsy a septického šoku 2012 – komentovaný výběr. Vnitř Lék 2014; 60: 59–67.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336(7650): 924–926.
14. Wollersheim H, Burgers J, Grol R. Clinical guidelines to improve patient care. Neth J Med 2005; 63(6): 188–192.
15. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. Chest 2008; 134(1): 172–178.
16. Ledvinová L, Danihel V, Matějovič M. Perspektivní přístupy v léčbě sepsy založené na principu nových patogenetických poznatků. Vnitř Lék 2014; 60: 68–72.
17. Freeman BD, Natanson C. Anti-inflammatory therapies in sepsis and septic shock. Expert Opin Investig Drugs 2000; 9(7): 1651–1663.

18. Dellinger RP. Severe sepsis trials: why have they failed? Minerva Anesthesiol 1999; 65(6): 340–345.

19. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. N Engl J Med 2012; 366(2): 2055–2064.

20. Thorburn WM. The Myth of Occam's Razor. Mind 1918; 27(3): 345–353.

MUDr. Jan Maláska, Ph.D.

✉ jan.malaska@gmail.com; jmalaska@fnbrno.cz

Klinika anesteziologie resuscitace a intenzivní medicíny,
LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 16. 12. 2013