

INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÁ ONEMOCNĚNÍ – DOPORUČENÝ POSTUP V INTENZIVNÍ PÉČI

Pracovní skupina České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny: Vladimír Černý, Eduard Kasal, Renata Pařízková, Ivan Novák, Karel Cvachovec, Daniel Nalos, Pavel Ševčík

Poznámka: Materiál je zaměřen výhradně na nejtěžší formy onemocnění a k jeho zpracování byly použity Závěrečná zpráva grantu IGA MZ ČR NI-7109-3 (hlavní řešitel: doc. MUDr. Eduard Kasal, CSc., ARK FN Plzeň) a současná doporučení pro diagnostiku a léčbu těžké sepse (viz seznam literatury).

1. EPIDEMIOLOGICKÁ DATA A KLINICKÉ FORMY ONEMOCNĚNÍ

Invazivní meningokoková onemocnění (IMO) (původce *Neisseria meningitidis*) jsou v ČR vzácná, nicméně jejich smrtnost je relativně vysoká (10 %). Nejčastěji jsou postiženy mladší věkové skupiny, maximum výskytu je v pásmu 0–4 roky (prevalence tzv. séroskupiny B) a mezi 15–19 lety (prevalence tzv. séroskupiny C).

Rozlišují se tři základní klinické formy IMO:

- meningokoková sepse (smrtnost 25 %)
- meningokoková sepse s meningitidou (smrtnost 5 %)
- meningokoková meningitida (smrtnost do 2 %)

Klinický obraz

Onemocnění vzniká náhle, většinou u dříve zdravých dětí a mladistvých. Zpočátku je klinický obraz necharakteristický (chřipkové příznaky, teplota, únavnost, někdy bolesti kloubů), už v této fázi se mohou objevit u pacientů s meningokokovou sepsí a u pacientů se smíšenou formou onemocnění diagnosticky důležité nebolestivé petechie. Pro IMO jsou typické nově vzniklé petechie, které jsou větší než 2 mm, mohou splývat, a které se nacházejí i na dolních končetinách a na břiše. Při lokalizaci petechií pouze na hlavě, krku a horní polovině trupu je IMO málo pravděpodobné. Rozlišení petechií od jiných exantémů je možné pomocí „sklíčkové“ metody (exantém při tlaku pod sklem vybledne až vymizí, petechie přetrvávají).

Klinický obraz meningokokové sepse zahrnuje hemoragický exantém (petechie a sufuze), horečku, event. psychickou alteraci (neklid, agitovanost, zmatenost) a počínající či rozvinutý šok (tachykardie, tachypnoe, chladná periferie, opožděný kapilární návrat (déle než 2 sekundy), periferní, ojediněle centrální cyanóza, hypotenze a oligurie). Bolesti břicha a průjmy, nepřítomnost meningeálních příznaků a afebrilní průběh nevylučují IMO, naopak mohou zpomalit jeho rozpoznání. Vysoké riziko úmrtí je u pacientů s rozvinutým šokovým stavem a s těžkou poruchou vědomí. Klinický obraz smíšené formy (meningokoková sepse s meningitidou) zahrnuje více či méně vyjádřené příznaky uvedené u sepse a navíc bolesti hlavy, zvracení, meningeální příznaky a poruchu vědomí. Klinický obraz meningokokové meningitidy zahrnuje bolesti hlavy, zvracení, meningeální příznaky a poruchy vědomí, křeče, ložiskovou neurologickou symptomatologii. Klinicky je uvedená forma onemocnění nerozlišitelná od jiných purulentních meningitid.

2. DIAGNOSTIKA

Odběr biologického materiálu by měl být proveden vždy před zahájením antibiotické terapie. Provedení diagnostických vyšetření nesmí být důvodem oddálení léčby.

2.1 Základní vyšetření

- Krevní obraz včetně počtu trombocytů.
- Vyšetření acidobazické rovnováhy a krevních plynů.
- Biochemické vyšetření (glykemie, mineralogram, urea, kreatinin, bilirubin, CRP, AST, ALT, laktát).
- Hemokoagulační vyšetření (APTT, INR, fibrinogen, D dimery, antitrombin).
- Hemokultury (min. 10 ml krve na jednu hemokulturu u dospělých, 1–5 ml u dětí).
- Latexová aglutinace séra.
- Odběr krve na PCR diagnostiku (podle doporučení Národní referenční laboratoře na adrese www.szu.cz/cem/pcr/pcr.htm).

2.2 Vyšetření mozkomíšního moku (MMM)

- Při podezření na meningitis je doporučeno provedení lumbální punkce (zvážení poměru přínos : riziko u poruchy koagulace).
- Vyšetření MMM – biochemické (protein, glukóza, laktát), cytologické, mikrobiologické (mikroskopie, kultivace a citlivost, latexová aglutinace, PCR).

2.3 Jiný materiál

- Stěr z nosohltanu.
- Odběr materiálu z kožních lézí.

3. LÉČBA

Včasná zahájení léčby je zásadní podmínkou dosažení příznivého klinického výsledku. Oddalování zahájení léčebných postupů do doby přijetí na specializované oddělení je závažnou chybou.

3.1 Iniciální resuscitace

Základním cílem iniciální resuscitace je co nejrychlejší obnovení tkáňové perfuze u všech pacientů s hypotenzí a/nebo klinickými známkami tkáňové hypoperfuze.

Zajištění dýchacích cest tracheální intubací a zahájení ventilační podpory bývá v naprosté většině případů indikováno co nejdříve.

Za cíle iniciální resuscitace u dospělých lze doporučit:

- zvrát klinických známek tkáňové hypoperfuze (prokrvení kůže, kapilární návrat, stav vědomí, diuréza)

- střední arteriální tlak (MAP) > 65–70 mmHg (8,66–9,33 kPa)
- centrální žilní tlak (CVP) = 8–12 mmHg (1,07–1,6 kPa)
- diuréza > 0,5 ml/kg/h
- saturace smíšené žilní krve (S_vO_2) nebo krve z centrální žíly ($S_{vc}O_2$) > 70 %

Mezi základní cíle resuscitace u dětí lze dále doporučit:

- kapilární návrat < 2 s
- absence rozdílu mezi centrálním a periferním pulsem
- teplé končetiny
- diuréza > 1 ml/kg/h
- normální stav vědomí
- pokles hladin laktátu a deficitu bází

Hodnocení krevního tlaku jako jediného ukazatele úspěšné resuscitace by se nemělo u dětí používat. V případě dostupnosti měření srdečního výdeje je za cíl považována hodnota srdečního indexu v pásmu 3,3–6 l/min/m² za současně normální hodnoty tzv. perfuzního tlaku (rozdíl mezi středním arteriálním a centrálním žilním tlakem) pro daný věk.

Tekutinová terapie:

- Tekutiny jsou výchozím krokem resuscitace oběhu a měly být titrovány podle dosažení klinických cílů (viz výše).
- Test s tekutinami: 500–1000 ml krystaloidu (u dětí 20 ml na 1 kg tělesné hmotnosti nebo 300–500 ml koloidu během 30 minut a poté zhodnocení dosažení klinických cílů resuscitace.
- Izotonické roztoky krystaloidů nebo koloidy jsou považovány za ekvivalentní z pohledu dosažení cílů resuscitace.
- Úvodní potřeba tekutin u dětí vyžaduje obvykle podání 40–60 ml/kg, ale může být i mnohem vyšší.

3.2 Antibiotická léčba

Je-li podezření na IMO, měla by být antibiotika podána do 30 minut. V ČR dosud nebyla prokázána rezistence *Neisseria meningitidis* na penicilin. Velice podobný klinický obraz jako IMO však mohou vyvolat i jiná agens (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, enterobakterie), která nemusí být na penicilin citlivá. Do doby potvrzení IMO je antibiotikem volby cefalosporin 3. generace (ceftriaxon nebo cefotaxim). V případě prokázaného IMO lze pokračovat v původním antibiotiku nebo je nahradit penicilinem. Podání antibiotik je vždy nitrožilní, doporučená doba podávání je 7–10 dní. Podání steroidů před první dávkou antibiotik je doporučeno především u pacientů s meningitidou (viz níže).

Doporučená volba antibiotika (pokud již nebylo podáno před přijetím):

- Ceftriaxon: dospělí 4 g/d, děti 100 mg na 1 kg tělesné hmotnosti za den.
- Cefotaxim: dospělí 3 g každých 6 h, děti 50 mg na 1 kg tělesné hmotnosti do celkové denní dávky 200 mg na 1 kg tělesné hmotnosti.
- Penicilin (draselná sůl): dospělí 5 mil. j. každých 6 h, děti 100 000 j. na 1 kg tělesné hmotnosti každých 6 h.

3.3 Další terapie

Další léčebná opatření a monitorování nemocných s IMO se zásadně neliší od nemocných s jinými příčinami těžké sepse a septického šoku:

Vazopresory

- Jsou indikovány vždy při nemožnosti dosažení cílů terapie (tj. dosažení „adekvátní“ hodnoty krevního tlaku nebo zvratu známek orgánové hypoperfuze) podáním tekutin.
- Vazopresorem volby je noradrenalin.
- Adrenalin je doporučen pro refrakterní hypotenzi.

Inotropika

- Podávání inotropik je nutno zvážit u pacientů s přetrvávajícími klinickými známkami nízkého srdečního výdeje i navzdory podávání tekutin.
- Inotropikem volby je dobutamin. U nemocných s výraznou tachykardií lze zvážit použití inhibitorů fosfodiesterázy.
- Snaha o dosažení předem definovaných hodnot srdečního výdeje není obecně doporučena s výjimkou stavů přetrvávajících známek tkáňové hypoperfuze.

Steroidy

- U pacientů s meningokokovou sepsí je vždy nutno počítat s akutní nadledvinovou insuficiencí (Waterhouseův-Friderichsenův syndrom) a jsou doporučeny i vyšší dávky steroidů.
- Podání dexamethasonu je doporučováno u všech nemocných s akutní bakteriální (a tedy i meningokokovou) meningitidou. V této indikaci lze podat např. 10 mg i.v. 15–20 minut před první dávkou antibiotika a dále 10 mg á 6 h po dobu 6 dní, u dětí s bakteriální meningitidou je doporučeno podat dexamethason v dávce 0,15 mg/kg á 6 hodin po dobu 4 dnů (Cochrane Database Syst Review 2003).
- U pacientů s přetrvávajícím septickým šokem a současnou nutností podávání vazopresorů se doporučuje podání steroidů, např. hydrokortisonu 200 až 300 mg rozděleno do 3–4 dávek po dobu 7 dní.

Podání krve a krevních derivátů

- Podání krevní transfuze se doporučuje při poklesu hodnoty hemoglobinu pod 70–80 g/l.
- Rutinní podávání plasmy s cílem korekce laboratorních abnormalit při absenci klinických známek krvácení se nedoporučuje.
- Podání antitrombinu se doporučuje s cílem dosažení normálního rozmezí (minimálně 60 %).
- Transfuze destiček je doporučena při hodnotě $< 5000/\text{mm}^3$ i při absenci klinických známek krvácení nebo při hodnotě 5000–30 000/ mm^3 u nemocných s rizikem krvácení, dosažení vyšší hodnoty trombocytů (nad 50 000/ mm^3) se doporučuje před invazivním výkonem (např. kanylace apod.).

Kontrola glykemie

- Doporučuje se udržování glykemie pod hodnotu 8 mmol/l.
- Používání kontinuálního podávání inzulinu a glukózy je doporučeno.
- Po stabilizaci glykemie se doporučuje monitorovat glykemii každé 4 hodiny.

Aktivovaný protein C

- Podání APC se doporučuje u nemocných s vysokým rizikem smrti (definováno např. jako hodnota Apache II skóre > 25, sepsí vyvolané orgánové selhání nebo sepsí vyvolaný syndrom akutní dechové tísně dospělých ARDS) bez rizika krvácení.
- Při podávání APC se doporučuje udržovat hodnotu počtu trombocytů nad 30 000/mm³.
- Současná přítomnost meningitis a trombocytopenie při léčbě APC výrazně zvyšuje riziko krvácení do CNS.

Imunoglobuliny

- Podání imunoglobulinů u nemocných bez předpokladu imunodeficitu se nedoporučuje.

Náhrada renálních funkcí

- Kontinuální eliminační techniky jsou považovány za ekvivalentní s intermitentními.
- Kontinuální eliminační techniky umožňují snazší kontrolu tekutinové bilance u oběhově nestabilních nemocných.
- Při použití kontinuálních eliminačních technik někteří experti doporučují velikost ultrafiltrace minimálně 35 ml/kg/h.

Léčba bikarbonátem

- Podávání bikarbonátu se nedoporučuje v terapii laktátové acidózy s pH > 7,15.

Profylaxe hluboké žilní trombózy (DVT)

- Profylaxe DVT heparinem (UH nebo LMWH) je doporučena.
- U nemocných s kontraindikací k heparinu se doporučuje používat mechanické způsoby prevence DVT.

Profylaxe stresových ulcerací

- Profylaxe je doporučena.
- Blokátory H₂-receptorů jsou preferovány.

Tělesná teplota

- Doporučuje se kontrola hypertermie.

Doporučená literatura

1. Dellinger, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32:858–873.
2. Ettingshausen, C. E. et al. Replacement Therapy with Protein C Concentrate in Infants and Adolescents with Meningococcal Sepsis and Purpura Fulminans. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1999; 25:537–541.
3. Hotchkiss, R. S. et al.: The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. NEJM 2003; 348: 138–150.
4. Kasal E. Úloha skórovacích systémů při volbě léčebné strategie u invazivního meningokokového onemocnění. Plzeň. lék. Sborn. 2000; Suppl 75: 121–227.

5. Malay, M. et al. Heterogeneity of the vasoconstrictor effect of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1327–1331.
6. Pollard AJ et al: Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999;80:290–296.
7. Rožnovský L., Gutwirth J., Beneš J., Dostál V., Kasal E. et al: Standard efektivní klinické péče v přednemocniční neodkladné péči (PNP): Invazivní meningokoková onemocnění. *Urgentní medicína* 2002;3:18–20.
8. Sáez-Llorens, X. et al.: Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003; 361: 2139–48.
9. Van Den Berghe G, Wouters P, Bouillon R et al.: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359–66.
10. van Deuren, M. et al.: Update on Meningococcal Disease with Emphasis on Pathogenesis and Clinical Management. *Clinical Microbiology Reviews* 2000; 13:144–166.
11. Wall, R. A.: Meningococcal Disease – Some Issues in Treatment. *Jornal of Infection* 2001; 42: 87–99.
12. Weisel, Gregory MD et al.: Human Recombinant Activated Protein C in Meningococcal Sepsis *Chest* 2002; 121 (1): 292–295.
13. Černý, V., Novák, I., Cvachovec K.: *Sepse v intenzivní péči – vybraná doporučení v diagnostice a terapii*, Maxdorf Jessenius, Praha 2002, 211 stran.
14. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003, 3: CD004305.
15. De Gans, J, van den Beek, D: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002, 347, 1549-1556.
16. Cariou, A, Vinsonneau, Ch, Dhainaut, J-F: Adjunctive therapies in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11) Supplement:S562-S570.