

Těžká sepse



Roman Kula

FNO
FAKULTNÍ NEMOCNICE
OSTRAVA

CO NÁS TRÁPÍ ...

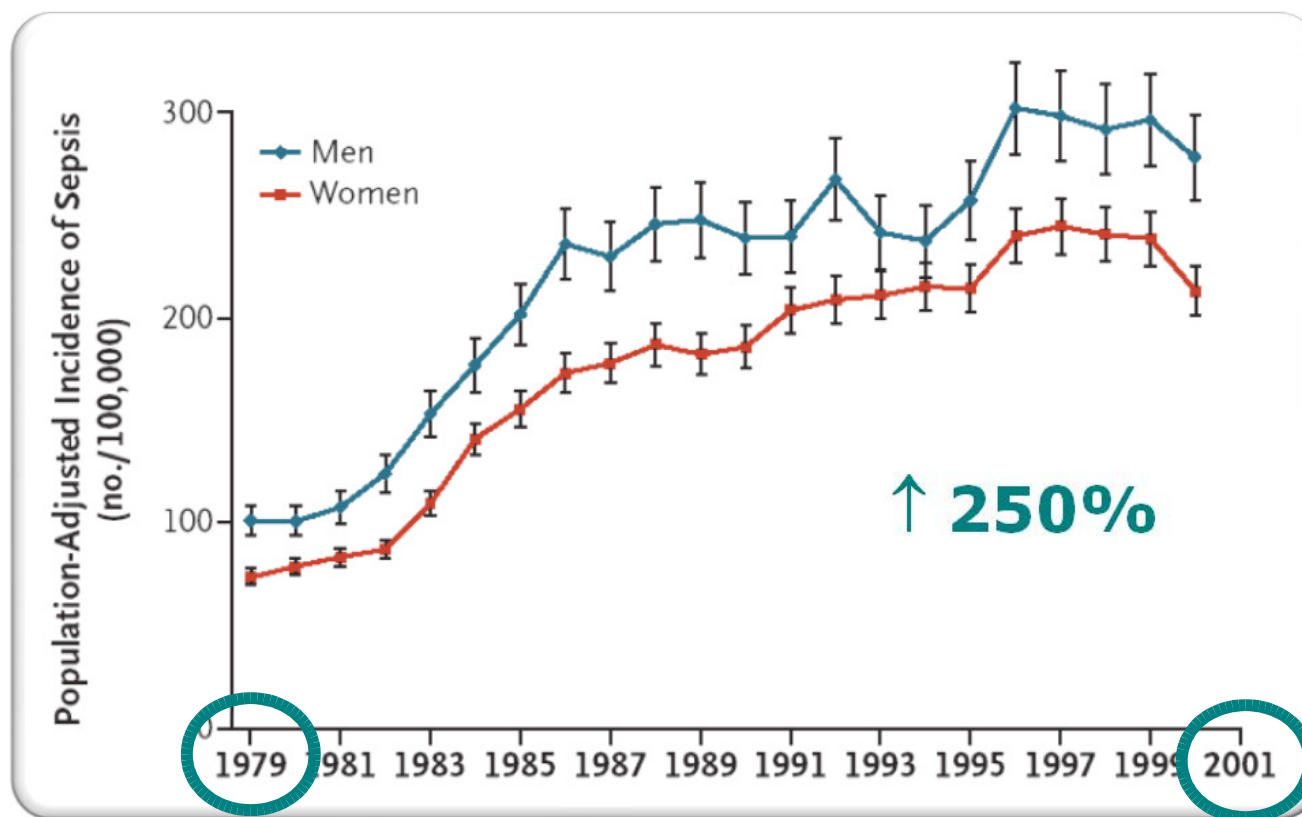
Epidemiologie



CO NÁS TRÁPÍ ...

Epidemiologie

Incidence těžké sepsy (USA, No/105)

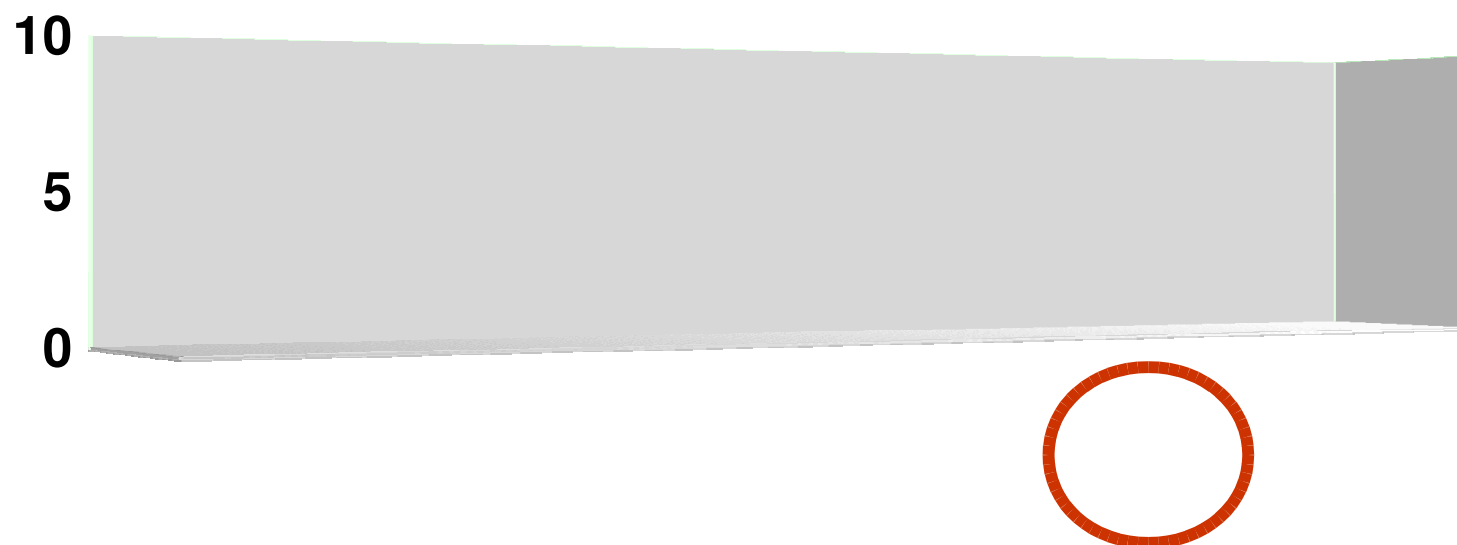


Martin GS et al., *N Engl J Med* 2003., 348:1546-54

CO NÁS TRÁPÍ ...

Epidemiologie

Počet úmrtí za rok (USA, rok 2000)

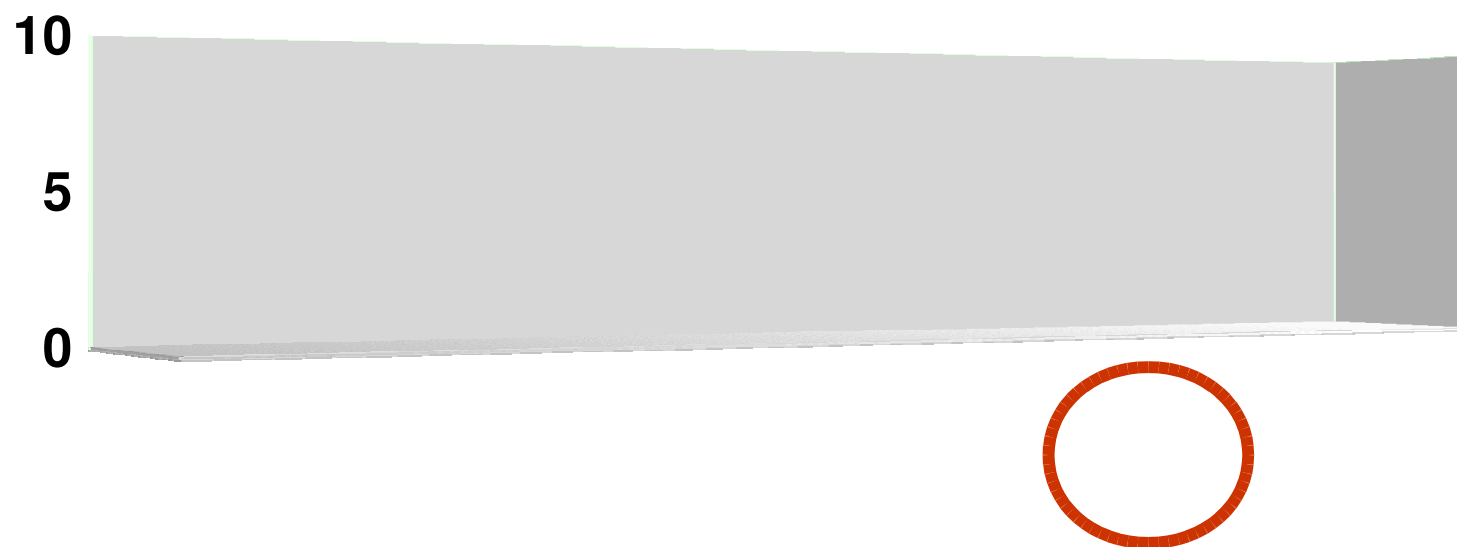


Available at: <http://www.cdc.gov/>

CO NÁS TRÁPÍ ...

Epidemiologie

Počet úmrtí za rok (USA, rok 2000)



Available at: <http://www.cdc.gov/>

CO NÁS TRÁPÍ ...

Epidemiologie

Dnešní letalita ...

„Severe sepsis“ > 30%

„Septic shock“ > 50%



CO NÁS TRÁPÍ ...

Epidemiologie

Dnešní letalita ...

„Severe sepsis“ > 30%

„Septic shock“ > 50%



Schmid A. et al.,
SWISS MED WKLY **2004**;134:97-102

49
%



Záhorec R. et al.,
Infection **2005**;33:122-128

51
%



CO NÁS TRÁPÍ ...

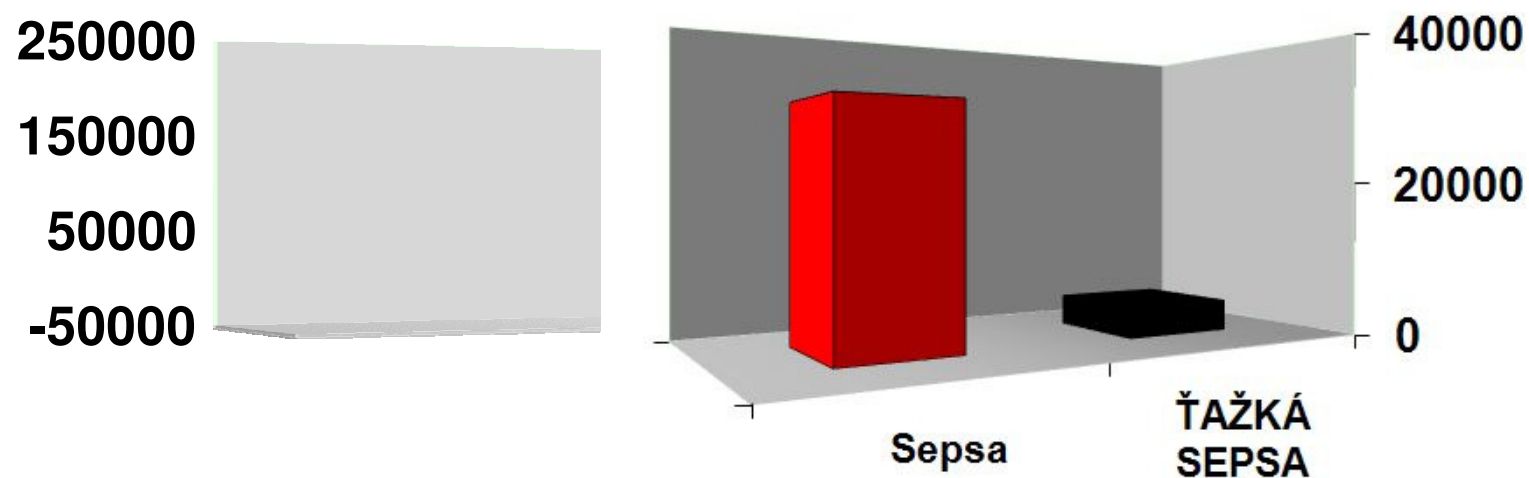
Úroveň povědomí



CO NÁS TRÁPÍ ...

Úroveň povědomí

... o čem se na **Google™** mluví



CO NÁS TRÁPÍ ...

Úroveň povědomí



CSFS
ČESKO-SLOVENSKÉ
FÓRUM PRO SEPSI

Česko-Slovenské fórum pro sepsi

úvodní slovo • zakládající listina • cíle • podpora • Barcelonská deklarace
pracovní skupina CSFS • kontakt pro média
otázky a odpovědi • důležité www adresy • z tisku
přihlásit se k CSFS • informace pro členy
pg kurz sepse a mods

Vítejte na stránkách Česko-Slovenského fora pro sepsi - nadnárodního sdružení zdravotníků zabývajících se onemocněním, které má dnes přívlastek "rapid killer". Ten si vysloužilo alarmujícími statistikami o úmrtnosti pacientů, jejichž výsledky jsou publikovány ve světovém písemnictví.

Vítejte na stránkách Česko-Slovenského fora pro sepsi - sdružení, které chce přispět k řešení problému, lidově označovaného jako "otrava krve". Při celosvětově odhadovaném výskytu onemocnění na 18 miliónů případů ročně, navíc za předpokladu, že incidence bude stoupat a při současných euro-amerických nákladech na léčbu, přesahujících 25 miliard € ročně je na to celkem dobrý důvod!

Vítejte na stránkách Česko-Slovenského fora pro sepsi - sdružení, které podpořilo Surviving Sepsis Campaign (Kampaň za přežití sepse) a její Barcelonskou deklaraci - naléhavou, všestrannou a celosvětově orientovanou výzvu k soustředěnému boji s tímto onemocněním.

**VÝZVA CSFS
ADRESOVANÁ
ČLS JEP A SLS
BALÍČKY PÉČE
PRO SEPSI
ENGLISH VERSION**

**12. ROČNÍK PG
KURZU A MODS**

© Česko-Slovenské fórum pro sepsi • webmaster • licence • 31. 08. 2009

www.csfps.cz

... založeno 2003

CO NÁS TRÁPÍ ...

Znalost patogeneze



Těžká sepsse ...

... je sepsse spojená s rozvojem dysfunkce
tzv. „**vzdálených orgánů**“, nebo orgánových systémů



Těžká sepsse ...



... je sepsse spojená s rozvojem dysfunkce
tzv. „**vzdálených orgánů**“, nebo orgánových systémů

▫ tzv. „vzdálené orgány“ = orgány, nebo systémy **zdánlivě**
nesouvisející s ložiskem infekce ...

- *kupříkladu:*

▫ **hypotenze** u pneumonie

▫ **oligurie** u pneumonie

▫ **trombocytopenie** u pneumonie

▫ **zmatenost** u pneumonie

Těžká sepsse ...

... dysfunkce vzdálených orgánů není způsobená
systémovou propagací infekce, ale **destrukční
formou odpovědi organismu na infekci**



Těžká sepsse ...



... dysfunkce vzdálených orgánů není způsobená systémovou propagací infekce, ale **destrukční formou odpovědi organismu na infekci**



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Thomas L., *N Engl J Med* **1972**, 287:553-555

*„Our arsenals for fighting off bacteria are so powerful... that
we are more in danger from them than the invaders”.*

Těžká sepsse ...



... dysfunkce vzdálených orgánů není způsobená systémovou propagací infekce, ale **destrukční formou odpovědi organismu na infekci**

ARCHIVES OF
SURGERY

Goris, R et al *Arch Surg* 1985, 120:1109-15

- při sekci **nebyly** v selhaných „vzdálených“ orgánech nalezeny bakterie ale ***polymorfonukleáry***

Těžká seps ...



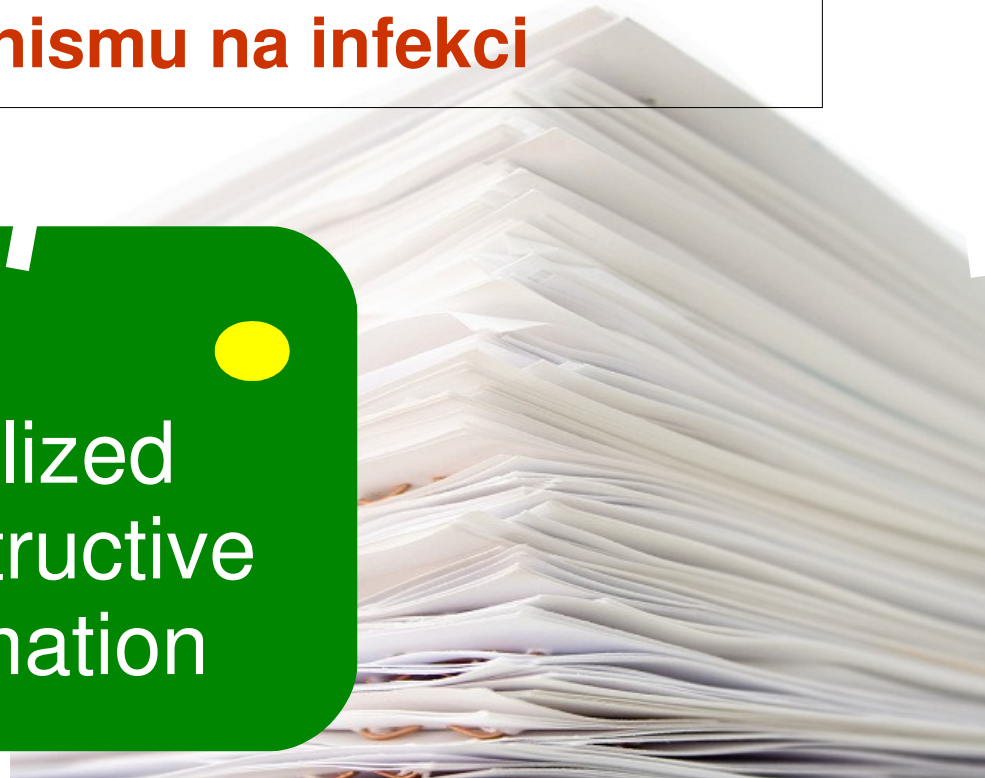
... dysfunkce vzdálených orgánů není způsobená systémovou propagací infekce, ale **destrukční formou odpovědi organismu na infekci**

ARCHIVES OF
SURGERY

Goris, R et al

- při sekci nebyl
ale *polymorfon*

generalized
autodestructive
inflammation





**... k čemu tedy může po invazi
bakterií od tkání dojít ?**

DPOVĚĎ na infekci ...



LOCAL

SYSTEMIC

Pavlov VA et al. *CMLS* 2004., 61:2322-233
Munford RS et al. *AJRCCM* 2001, 163:316-21

DPOVĚĎ na infekci ...



LOCAL

SYSTEMIC

Cíl: - bezpečná likvidace bakterií
polymorfonukleáry (PMN)

Klíčové hráči:

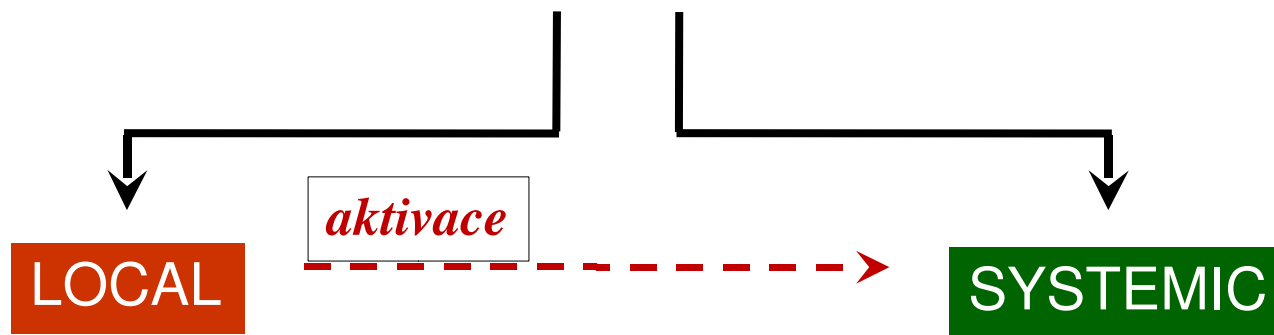
- mechanismy inátní imunity
(M□, cytokíny, PMN, EN, koagul.)

Charakter: - PROINFLAMATORNÍ

Pavlov VA et al. *CMLS* 2004., 61:2322-233

Munford RS et al. *AJRCCM* 2001, 163:316-21

DPOVĚĎ na infekci ...



Cíl: - bezpečná likvidace bakterií
polymorfonukleáry (PMN)

Klíčové hráči:

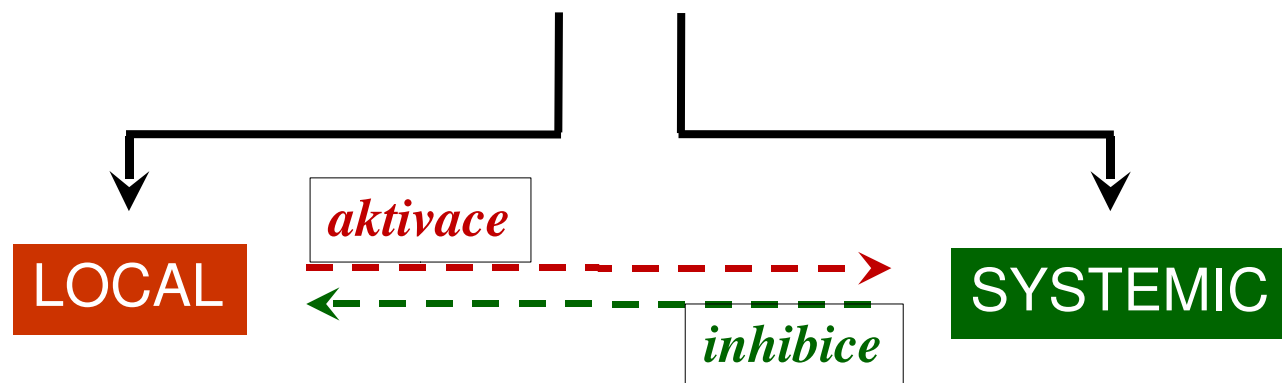
- mechanismy inátní imunity
(M□, cytokíny, PMN, EN, koagul.)

Charakter: - PROINFLAMATORNÍ

Pavlov VA et al. *CMLS* 2004., 61:2322-233

Munford RS et al. *AJRCCM* 2001, 163:316-21

DPOVĚĎ na infekci ...



Cíl: - bezpečná likvidace bakterií
polymorfonukleáry (PMN)

Klíčové hráči:

- mechanismy inátní imunity
(M□, cytokíny, PMN, EN, koagul.)

Charakter: - **PROINFLAMATORNÍ**

Cíl: - kontrola intenzity lokálních
pro-IR mechanismů

Klíčové hráči:

- n.vagus, noradrenergní tonus,
HPA-tonus, termoregulace

Charakter: -
ANTIINFLAMATORNÍ

Pavlov VA et al. *CMLS* 2004., 61:2322-233

Munford RS et al. *AJRCCM* 2001, 163:316-21

DPOVĚĎ na infekci ...



LOCAL



... angel face of local IR

SYSTEMIC



... angel face of systemic IR

Jsou důležité
pro přežití

Cavaillon JM., *Sepsis* 1998., 2:127-140

DPOVĚĎ na infekci ...



LOCAL



... **devil face** of local IR

SYSTEMIC

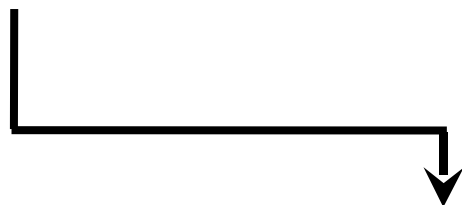


... **devil face** of systemic IR

Dysregulace
vede k MODS

Cavaillon JM., *Sepsis* 1998., 2:127-140

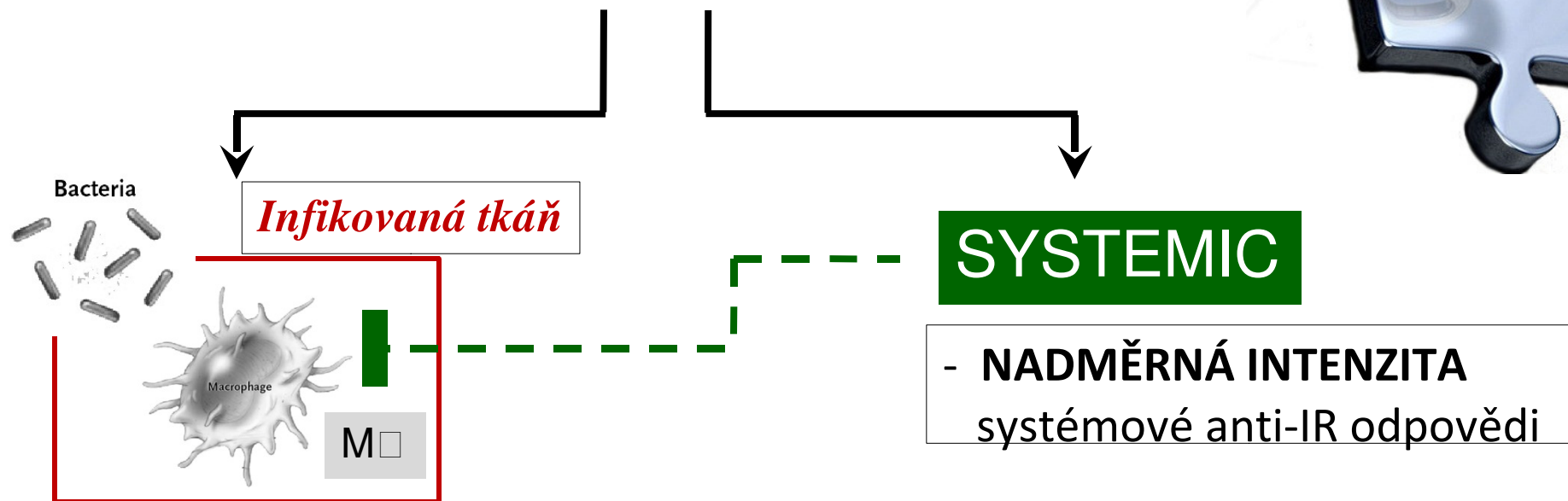
ysregulace ODPOVĚDI...



SYSTEMIC

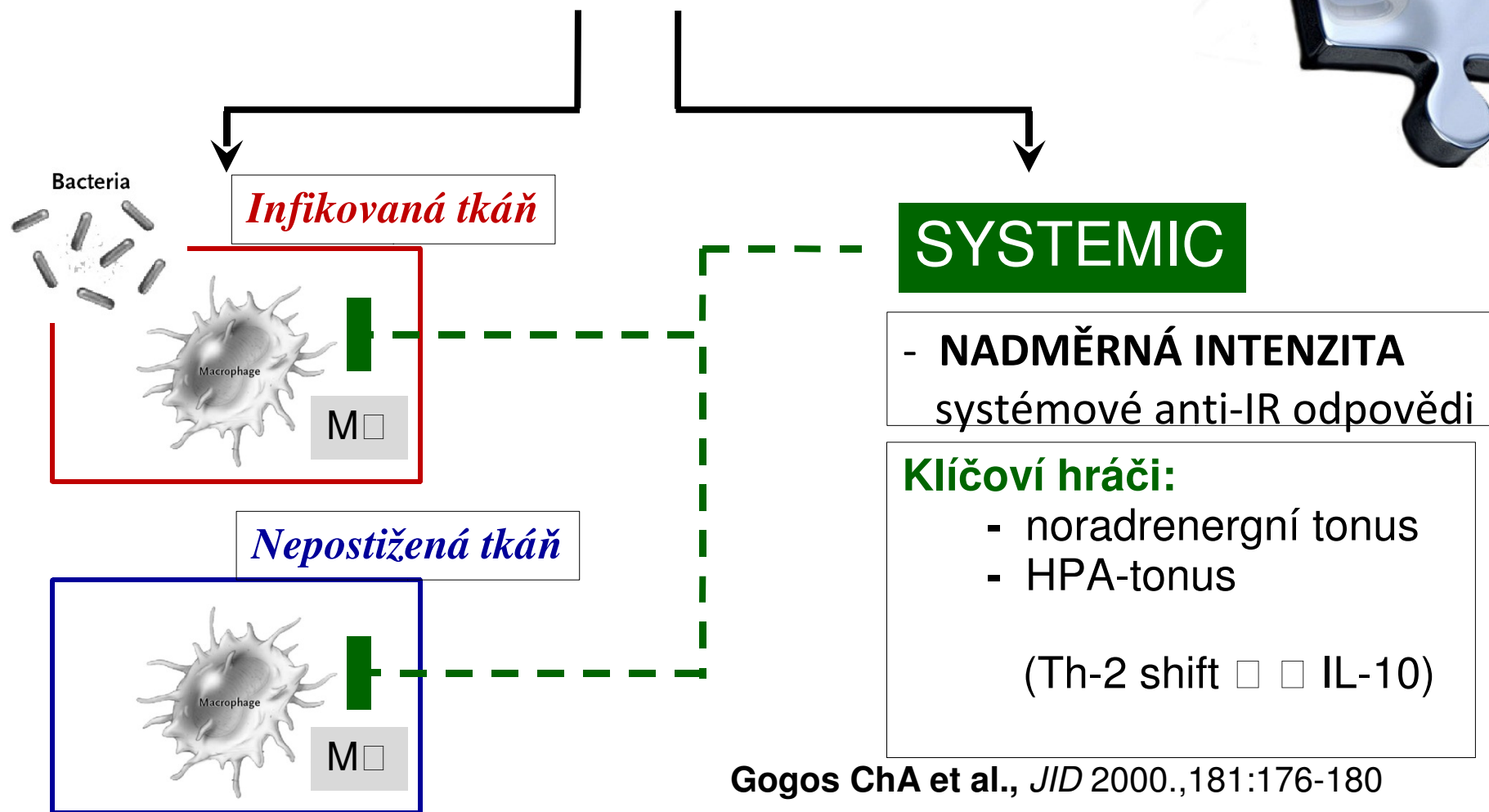


ysregulace ODPOVĚDI...



Gogos ChA et al., *JID* 2000.,181:176-180
Munford RS et al. *AJRCCM* 2001, 163:316-21

ysregulace ODPOVĚDI...

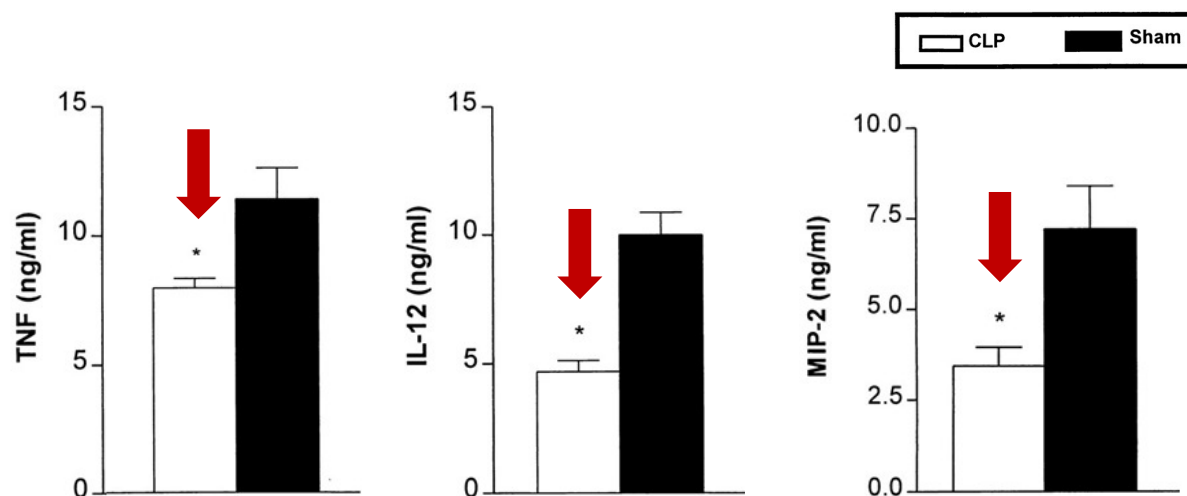


Gogos ChA et al., *JID* 2000., 181:176-180

Munford RS et al. *AJRCCM* 2001, 163:316-21

Alveolar Macrophage Deactivation in Murine Septic Peritonitis: Role of Interleukin 10

RAJU C. REDDY,¹ GINA H. CHEN,¹ MICHAEL W. NEWSTEAD,¹ TOM MOORE,¹ XIANYING ZENG,¹
KAZUHIRO TATEDA,² AND THEODORE J. STANDIFORD^{1*}

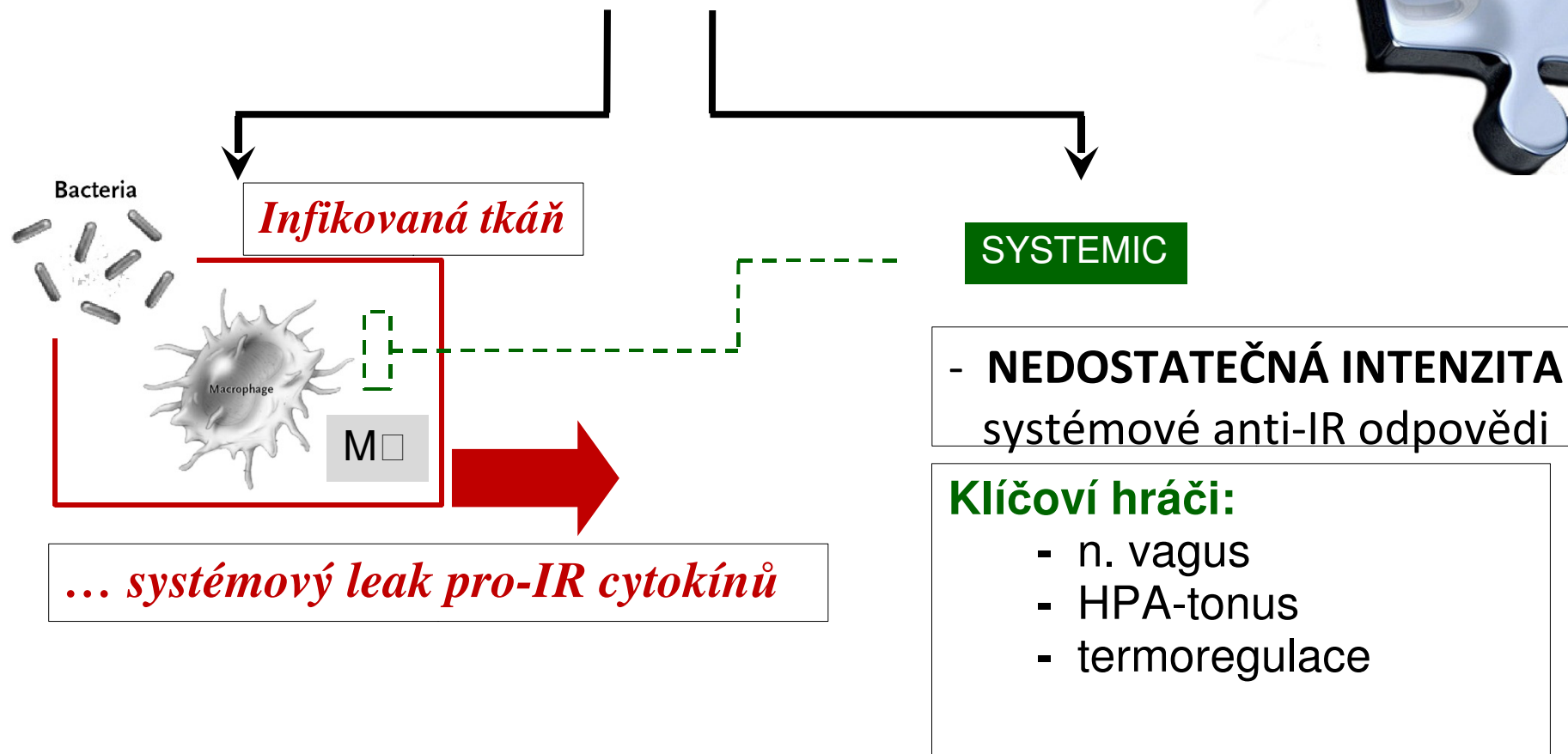


... také zjištěn významný
pokles fagocytární
aktivity plicních M ϕ

... deaktivace korelovala
se sérovou hladinou IL-10

... produkce pro-IR cytokínů plicními M ϕ po stimulaci LPS
u zvířat s experimentální peritonitidou

ysregulace ODPOVĚDI...



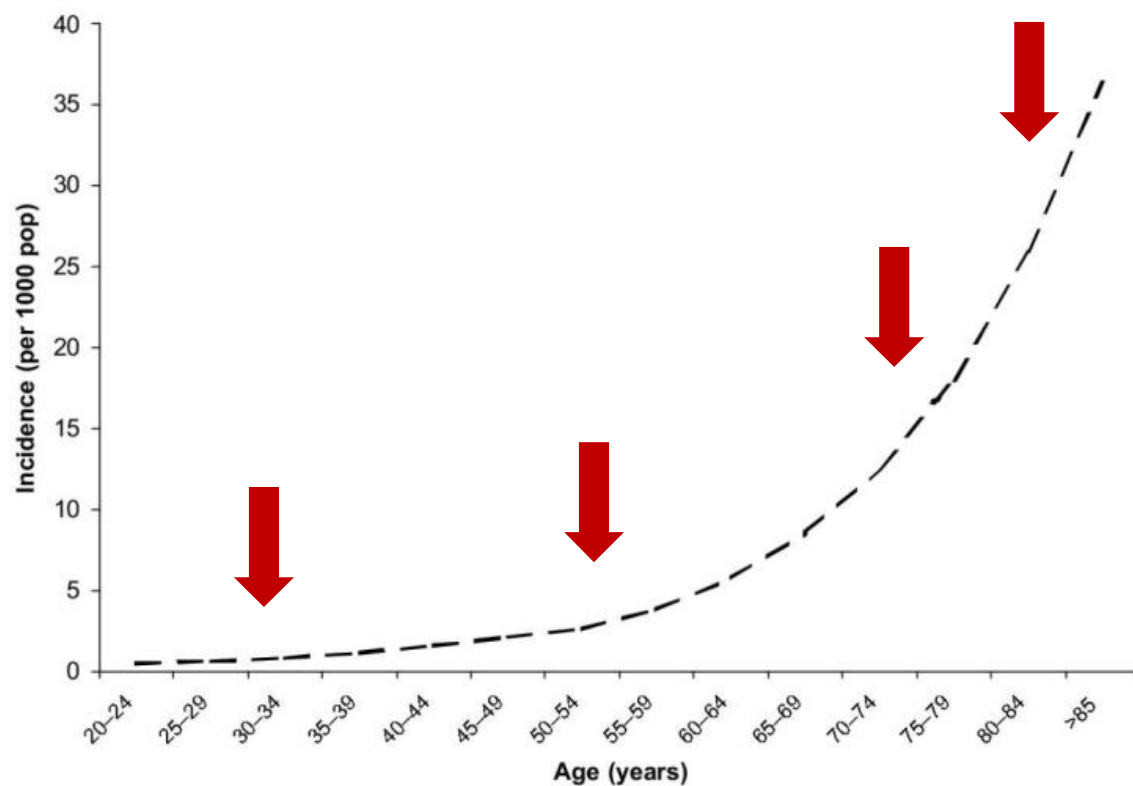
Munford RS et al. *Molecular Medicine* 2002., 8:437-42

ysregulace ODPOVĚDI...



Age-specific incidence of severe sepsis

(Williams MD et al., *Critical Care* 2004., 8:R291)

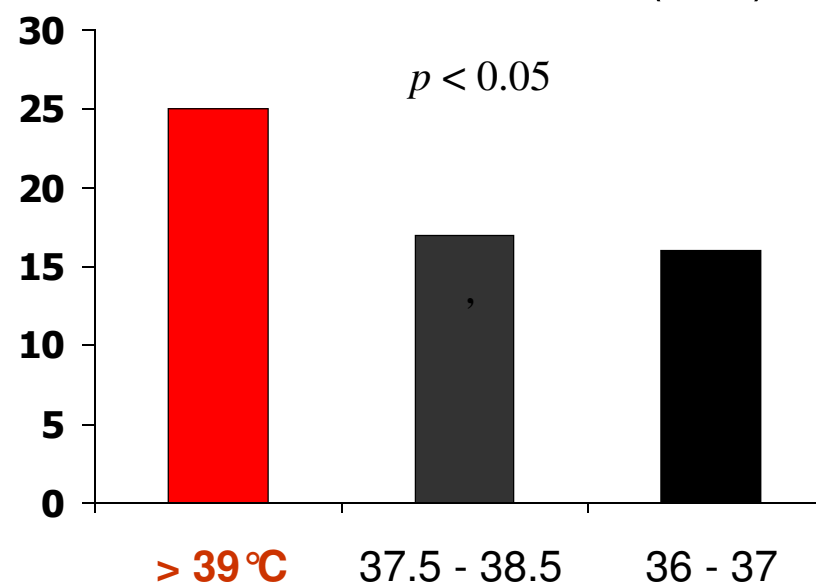




Su F et al., Shock 2005., 23:516-20

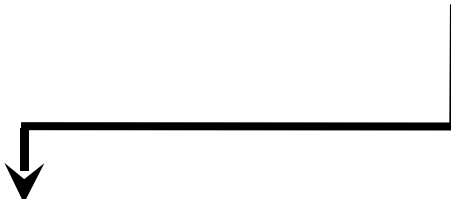
- experimentální těžká peritonitis (ovce)
- efekt chlazení (snížování TT) na:
 - délku přežívání
 - produkci HSP-70
 - paO_2/FiO_2
 - hladinu sérového laktátu

Přežívání zvířat (hod)



- ☐ HSP-70
- ☐ paO_2/FiO_2
- ☐ laktát

ysregulace ODPOVĚDI...



LOCAL

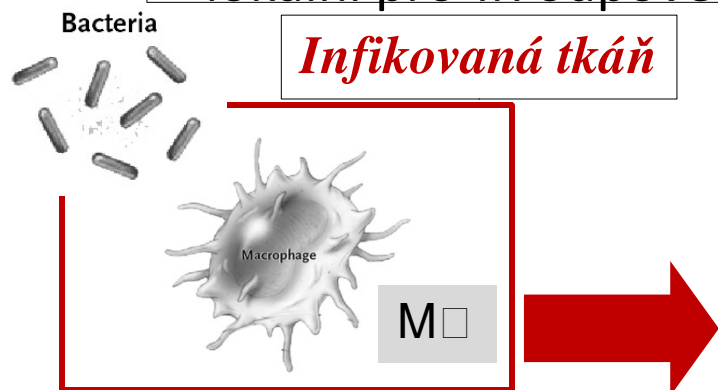


ysregulace ODPOVĚDI...



LOCAL

- **NADMĚRNÁ INTENZITA**
lokální pro-IR odpovědi



... systémový leak pro-IR cytokínů

Klíčoví hráči:

- genetická predispozice
- sexuální predispozice
- iatrogenní vlivy

Cohen J., *Nature* 2002.,420:885-891



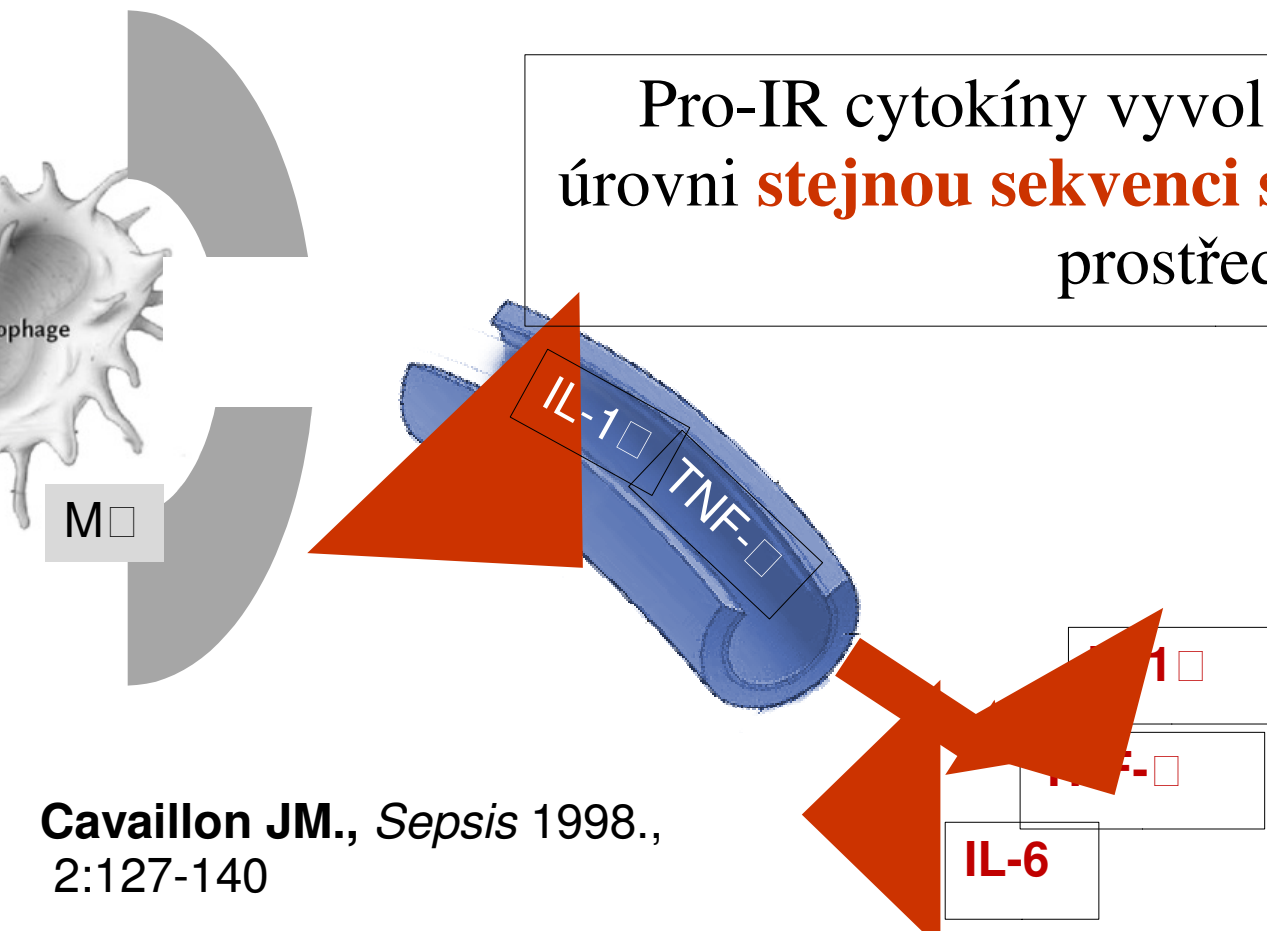
**... jaká systémová akce
prozánětlivých cytokínů ?**

stémová Pro-IR akce ...

LOCAL

SYSTEMIC

Pro-IR cytokíny vyvolávají na systémové úrovni **stejnou sekvenci stádií** jako v lokálním prostředí...



Cavaillon JM., *Sepsis* 1998.,
2:127-140

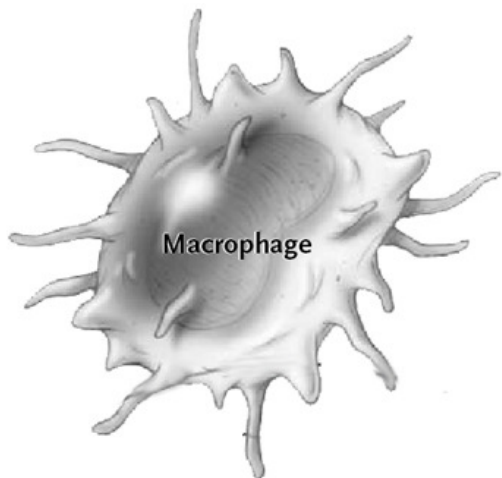
lokální Pro-IR akce ...

LOCAL

Bacteria



Macrophage

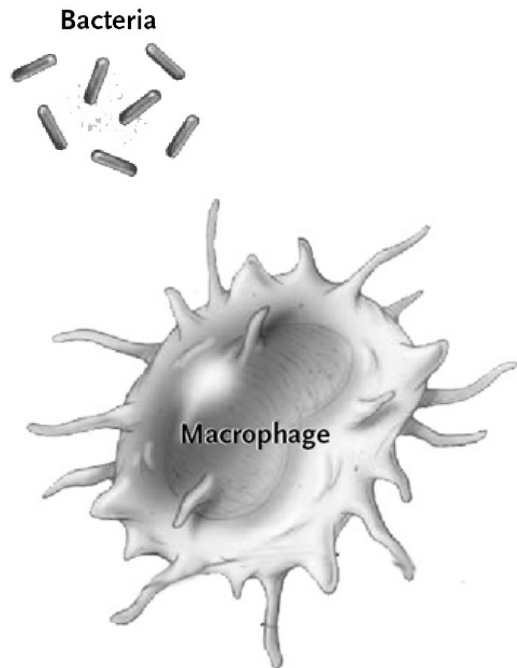


Cytokíny zprostředkující
mechanizmy likvidace
baktérií leukocyty



okální Pro-IR akce ...

LOCAL



Cytokíny zprostředkující
mechanizmy likvidace
baktérií leukocyty

Stage I

Interval: 0 ☐ 6 hod

HOST-DEFENCE RESPONSE

- **VASODILATACE** (prekapilární)
- **AKTIVACE FIBRINOLÝZY**

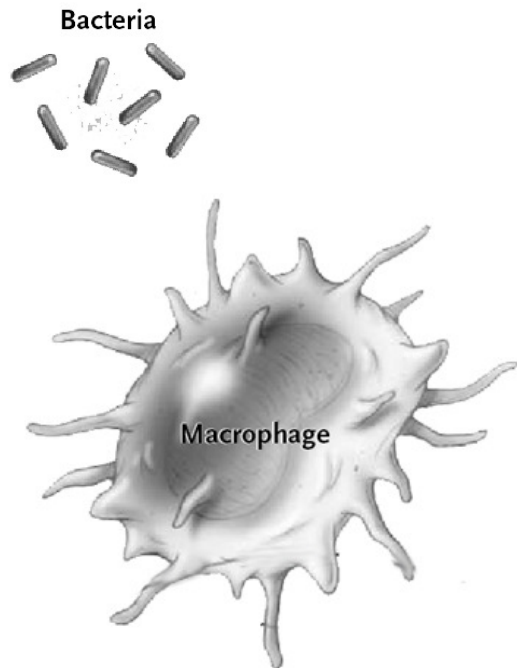
... jsou důsledkem aktivity TNF-

Tucker JJ et al *Arch Surg* 1998.,
133:1335-42
Tees DFJ et al *News Physiol Sci* 2003.,
18: 186-190
van der Poll T et al *Sem Thromb Hemost*
2001., 27:639-651



okální Pro-IR akce ...

LOCAL



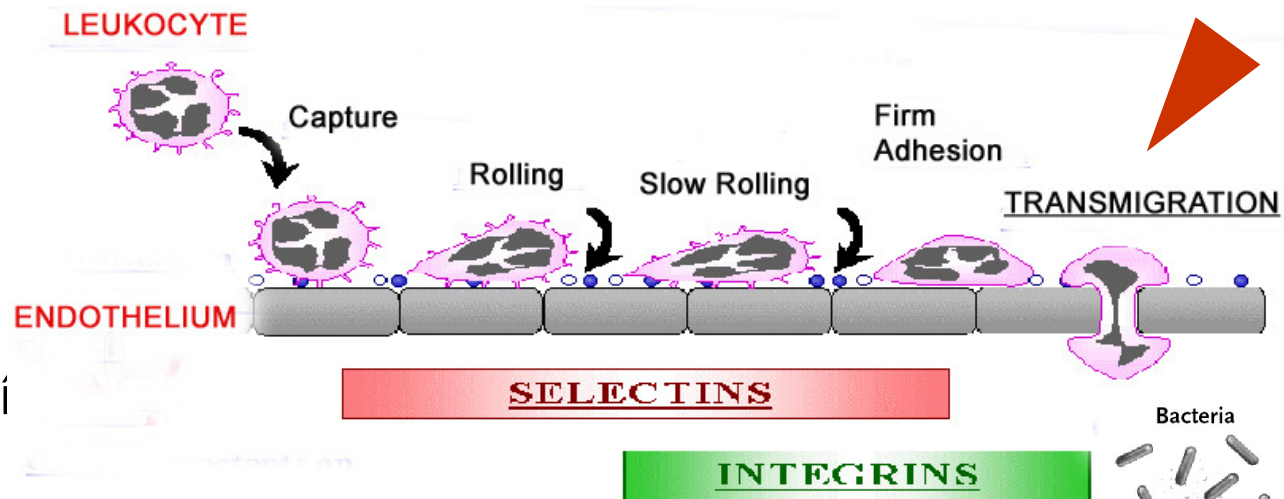
Cytokíny zprostředkující
mechanizmy likvidace
baktérií leukocyty

Stage II

Interval: 6 □ 12 hod

HOST-DEFENCE RESPONSE

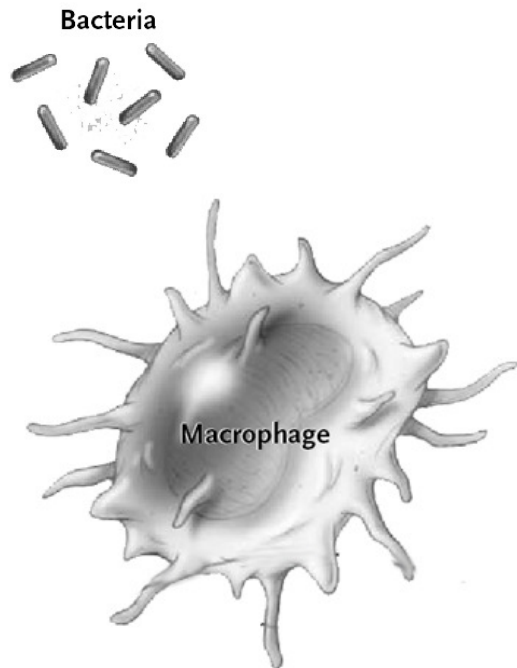
● TRANSMIGRACE PMN



... je důsledkem aktivity IL-1 □ a IL-6

lokální Pro-IR akce ...

LOCAL



Cytokíny zprostředkující
mechanizmy likvidace
baktérií leukocyty

Stage III

Interval: 12 □ 24 hod

HOST-DEFENCE RESPONSE



KOMPARTMENTIZACE

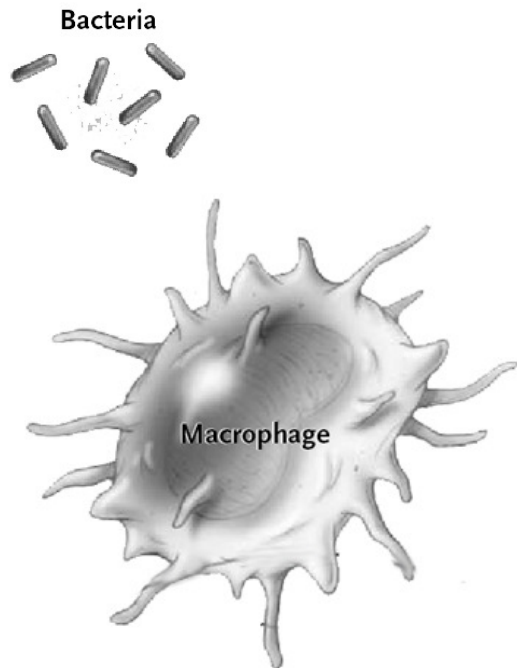
- prekapilární vazokonstrikce
a otevření a-v zkratů
- postkapilární aktivace koagulace
a inhibice fibrinolýzy

Pavlov VA et al. *CMLS* 2004.,
61:2322-233
Afshar-Kharghan V et al
Curr Opin Hematol 2006.,13:34-9



okální Pro-IR akce ...

LOCAL



Cytokíny zprostředkující
mechanizmy likvidace
baktérií leukocyty

Stage IV

Interval: ☐ 24
hod

HOST-DEFENCE RESPONSE



ADAPTACE STRUKTURÁLNÍCH BB

- útlum dýchacího řetězce mitochondrií (pokles ATP)
- exprese fetálního genetického kódu s následní konverzí do stavu s nízkou energetickou potřebou

Frost MT et al.,
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005., 288: R394-R400



ynamika těžké sepse



- **LOKALIZOVANÁ INFEKCE** (teplota, tachykardie leukocytóza)
- nejsou známky alterace funkce „vzdálených orgánů“
(tj. nejsou známky systémového leak-u PRO-IR cytokínů)

ynamika těžké sepse



... systémová akce PRO-IR cytokínů



- alterace **MAKROCIRKULACE** (hypotenze, nebo septický šok)
- **ekvivalent** iniciální vazodilatace v lokálním prostředí
- orgány vzdálené od místa infekce **jsou ohroženy hypoxií pro pokles perfúzního tlaku**

ynamika těžké sepse



... systémová akce PRO-IR cytokínů



- alterace **MAKROCIRKULACE** (hypotenze, nebo septický šok)
- v izolované podobě toto **STÁDIUM TRVÁ 6 HODIN**

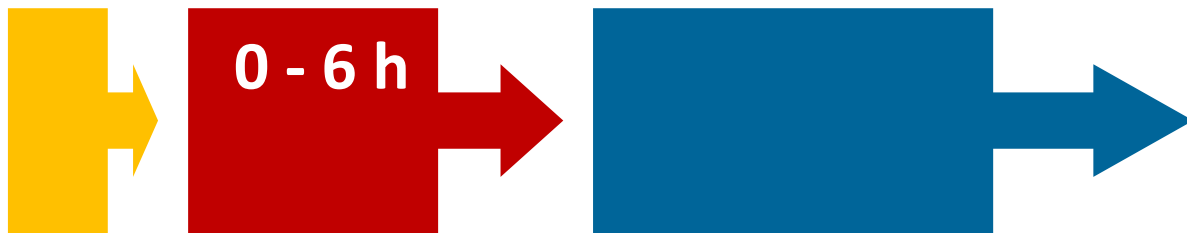
Rivers E et al., *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77
Gattinoni L et al., *N Engl J Med* 1995., 333:1025-32

Hayes M et al., *N Engl J Med* 1994; 330:1717-22

dynamika těžké sepse



... systémová akce PRO-IR cytokínů

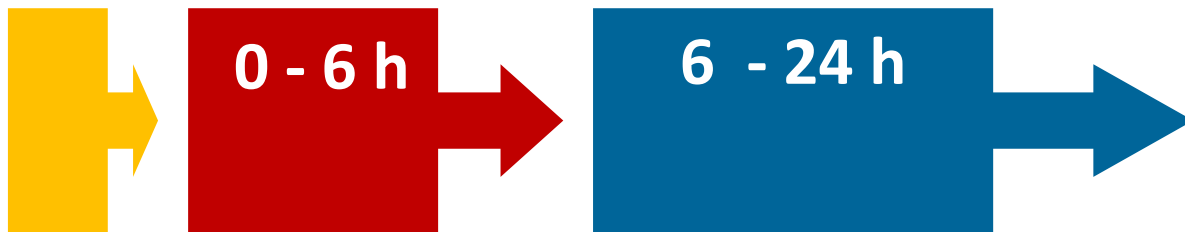


- alterace **MIKROCIRKULACE** (pokles density perfund.kapilár)
- **ekvivalent kompartmentizace** v lokálním prostředí
- orgány vzdálené od místa infekce jsou ohroženy **hypoxií zejména pro mikrotrombotizaci a intersticiální edém**

ynamika těžké sepse



... systémová akce PRO-IR cytokínů



- alterace **MIKROCIRKULACE** (pokles density perfund.kapilár)
- v izolované podobě toto **STADIUM TRVÁ OD 6 DO 24 HODIN**

Abraham E et al., *N Engl J Med* 2005., 353:1332-41

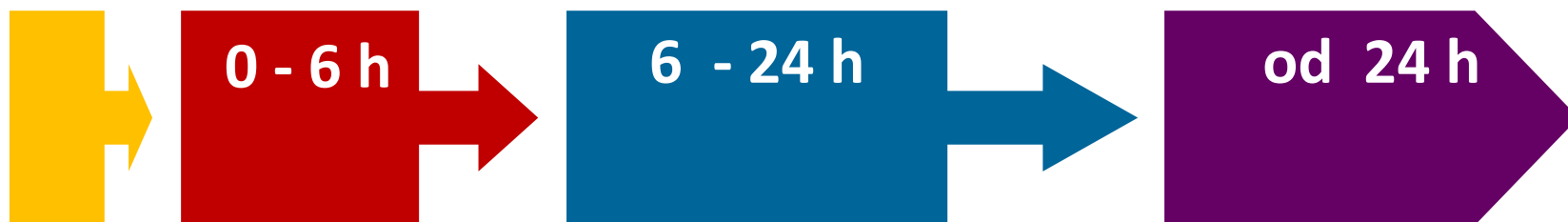
Bernard G et al. , *N Engl J Med* 2001.,344:699-708

Vincent JL et al., *Crit Care Med* 2005; 33:2266-77

ynamika těžké sepse



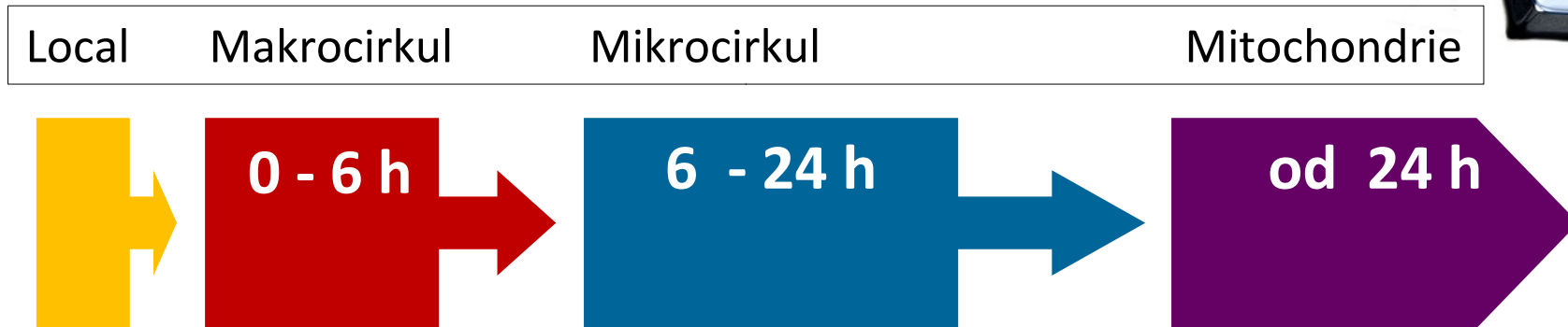
... *systémová akce PRO-IR cytokínů*



- alterace **MITOCHONDRIÍ**
- **ekvivalent hibernační adaptace** v lokálním prostředí
- orgány vzdálené od místa infekce **neumí nebo „vědomě“ neutilizují kyslík** (dysoxie vs hibernace)

Hotchkiss RS et al., *Crit Care Med* 1999., 27:1230-1251
Singer M et al., *Lancet* 2004., 364:545-548

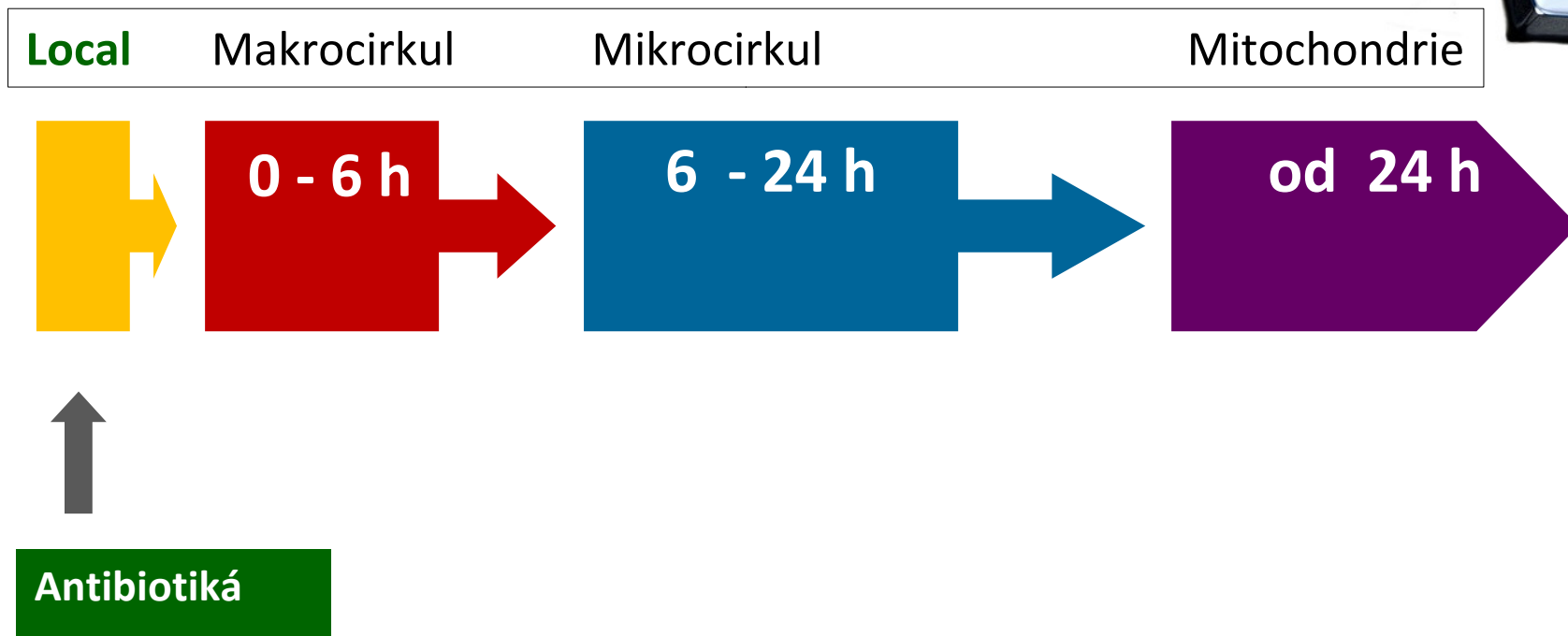
Možnosti th. intervence



... JSOU ČASOVĚ LIMITOVANÉ



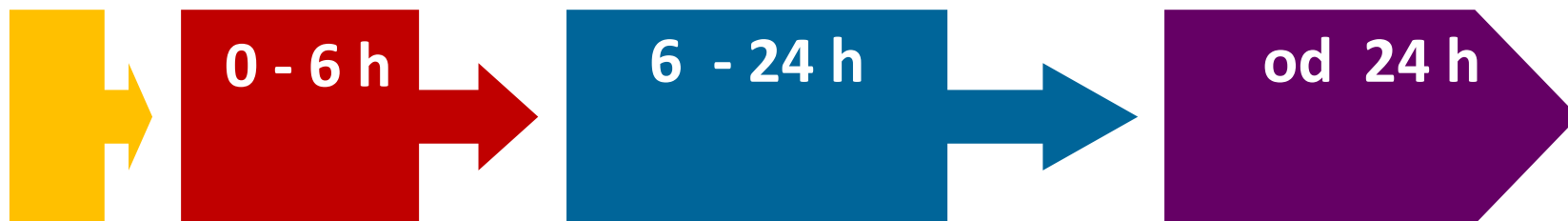
Možnosti th. intervence



Možnosti th. intervence



Local Makrocirkul Mikrocirkul Mitochondrie



Antibiotiká

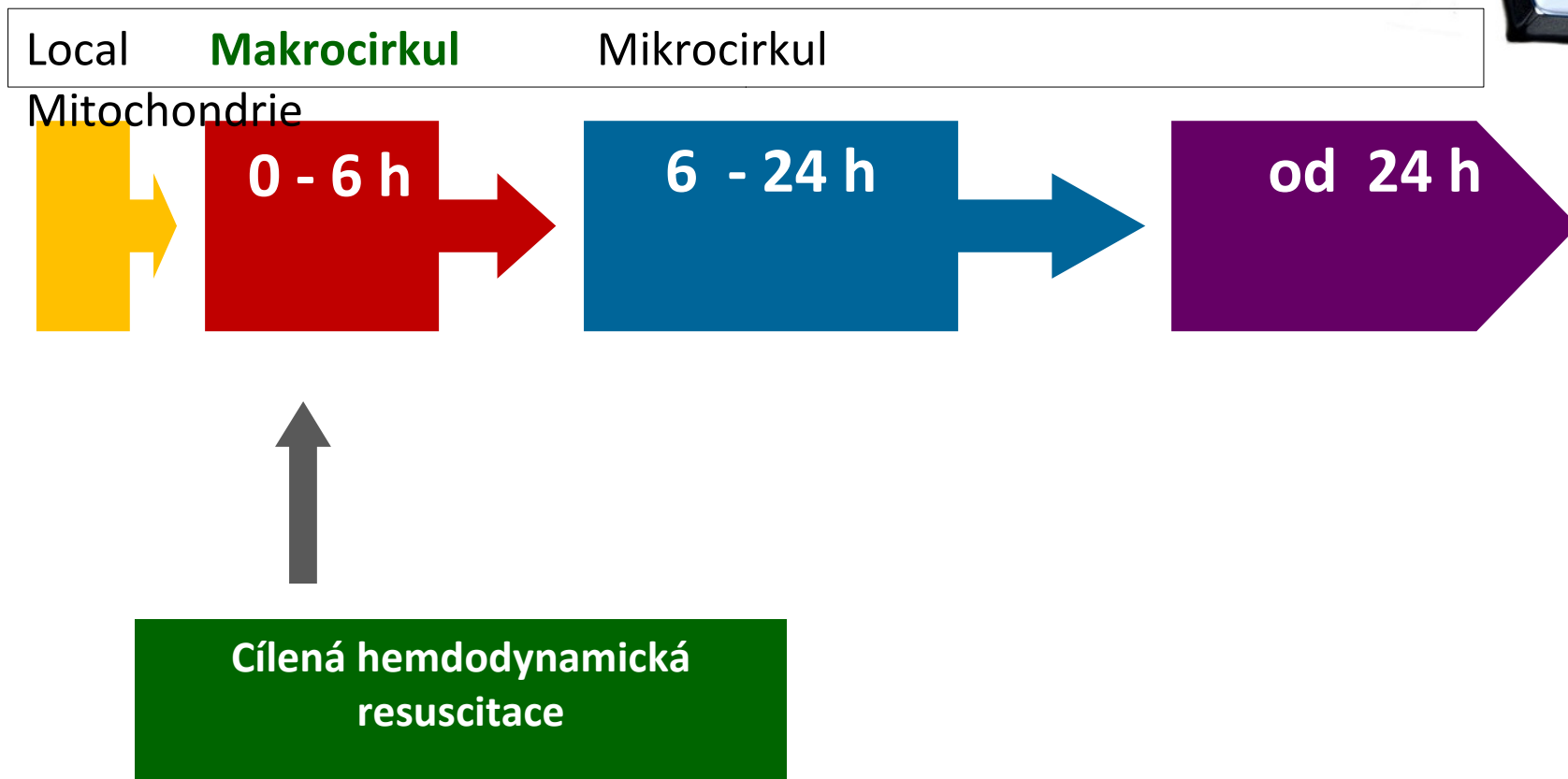
Přežívání

10
8
6
4
2
0

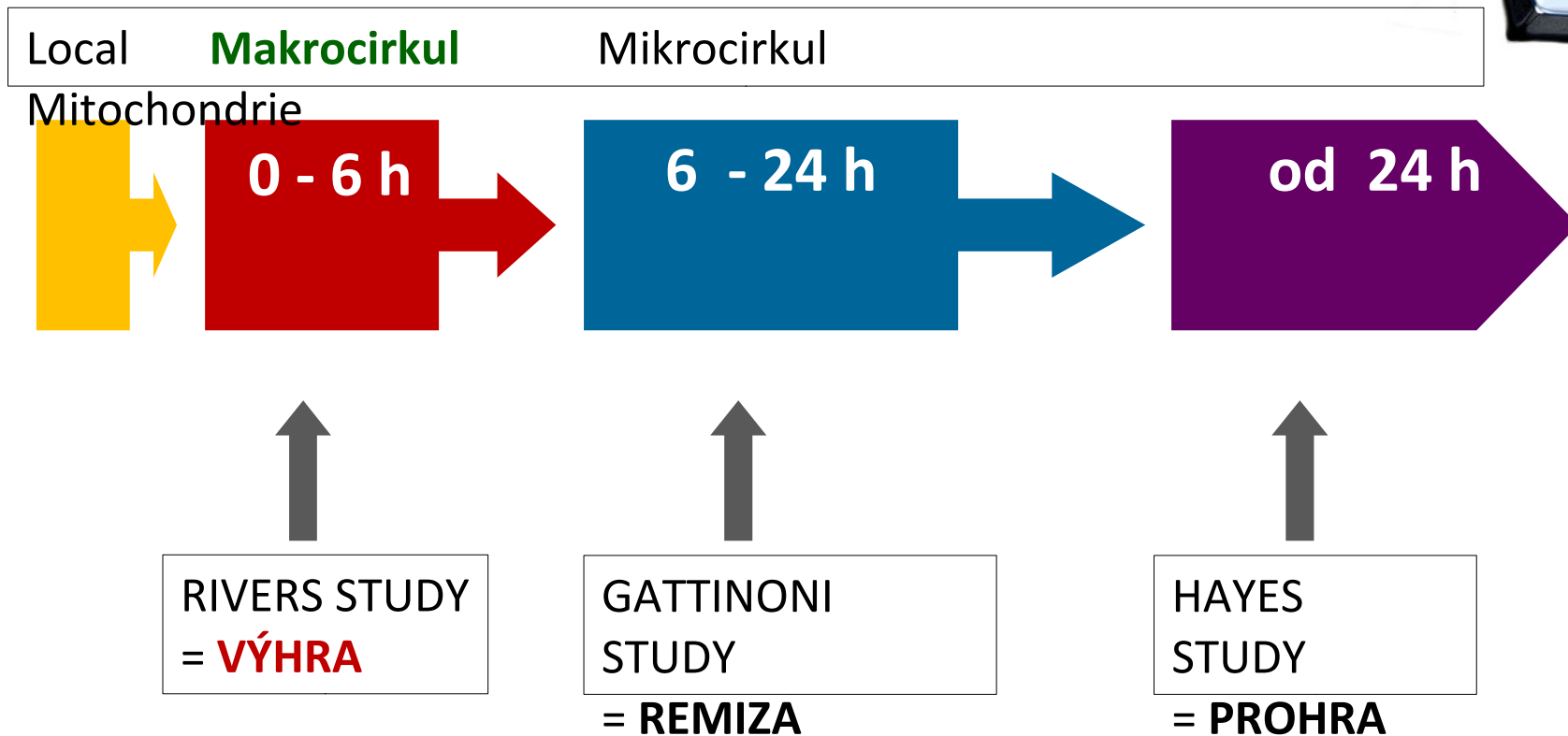
Vliv ATB na přežívání podle času **první aplikace** od vzniku **HYPOTENZE**

Kumar A et al., *Crit Care Med*
2006., 34:1589-1596

Možnosti th. intervence



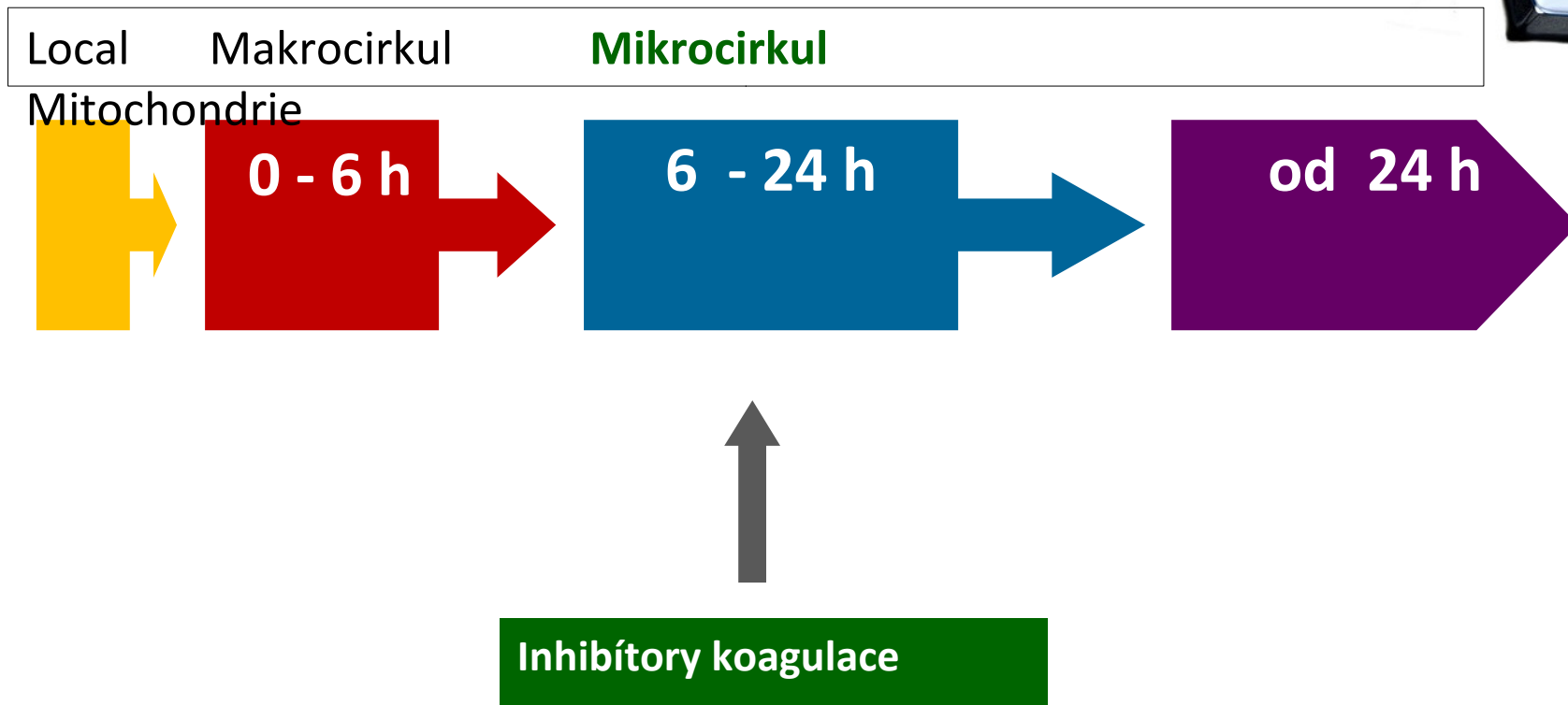
Možnosti th. intervence



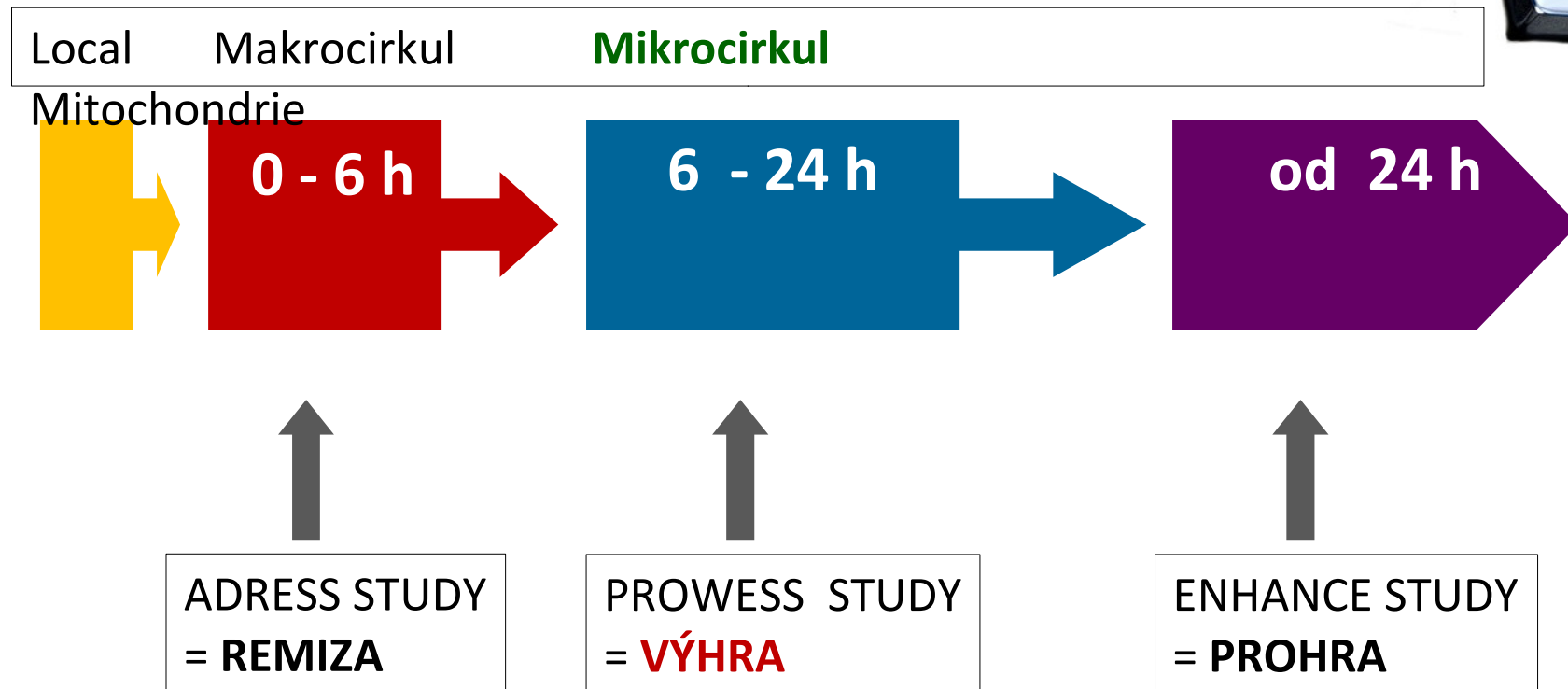
Rivers E et al., *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77
Gattinoni L et al., *N Engl J Med* 1995; 333:1025-32

Hayes M et al., *N Engl J Med* 1994; 330:1717-22

Možnosti th. intervence



Možnosti th. intervence

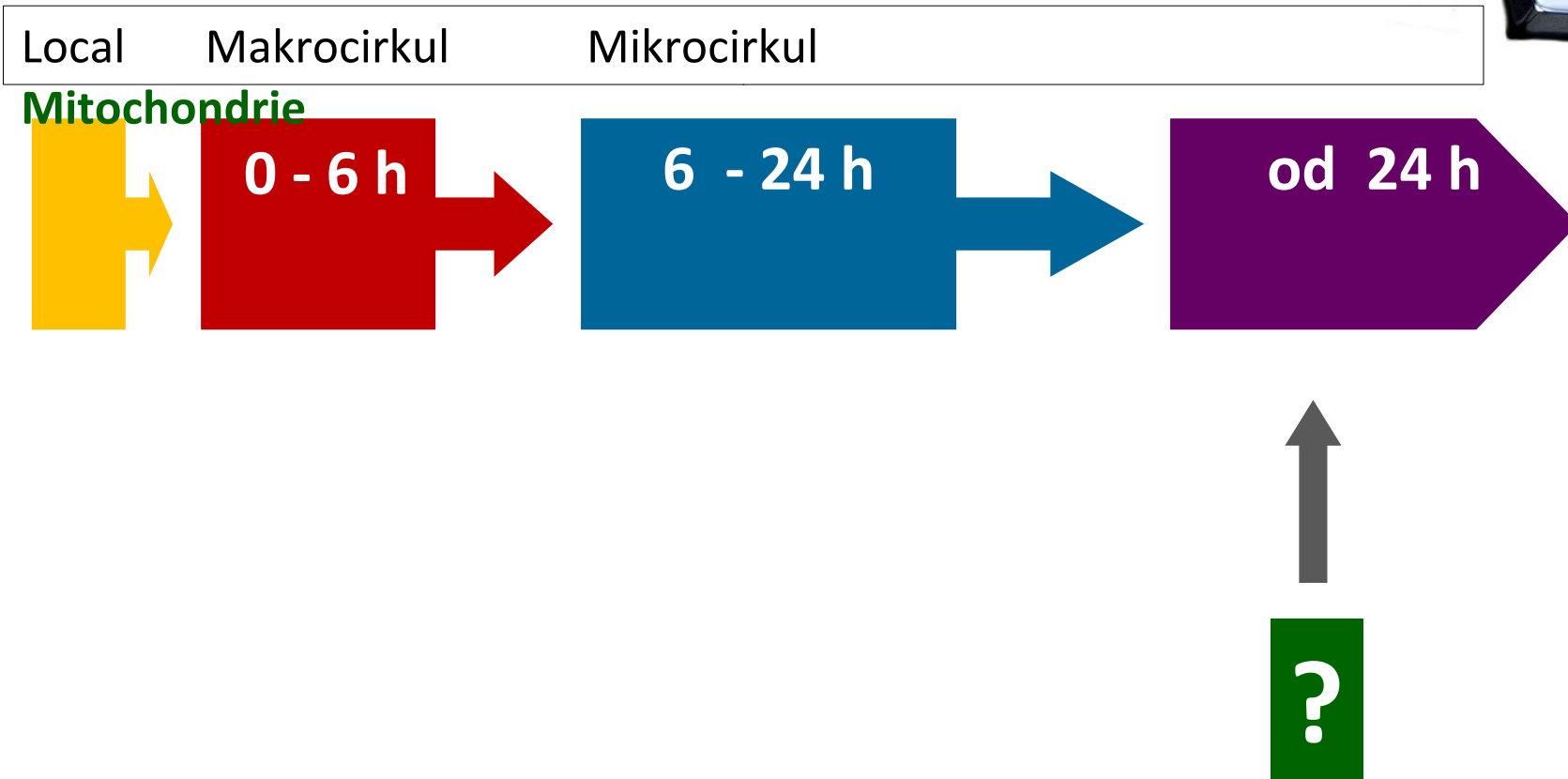


Abraham E et al., *N Engl J Med* 2005., 353:1332-41

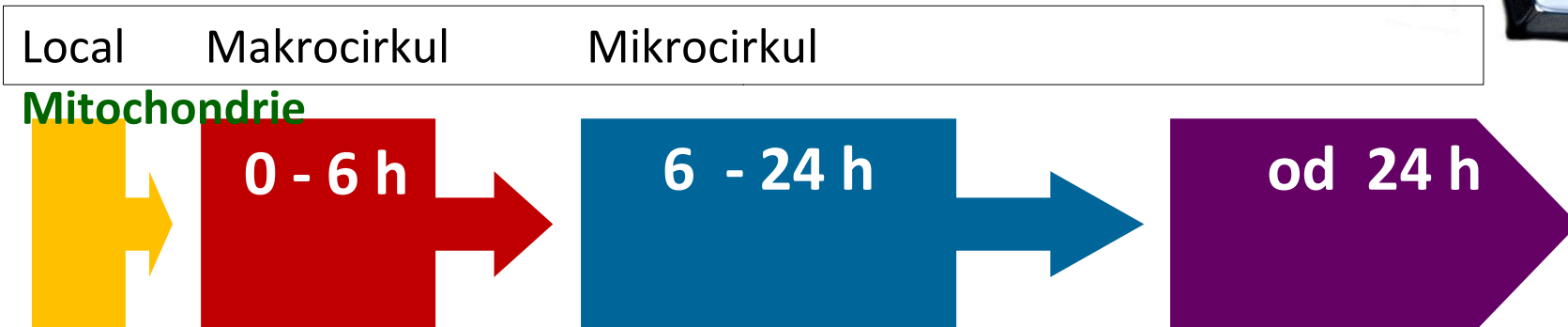
Bernard G et al. , *N Engl J Med* 2001.,344:699-708

Vincent JL et al., *Crit Care Med* 2005; 33:2266-77

Možnosti th. intervence



Možnosti th. intervence



- souvislost s elevací HMGB-1

- v experimentu efektivní: ETYLPYRUVÁT
NIKOTIN
GREEN TEA



More green tea ...

More tea for septic patients?

Green tea may reduce endotoxin induced release of high mobility group box 1 (HMGB1) and other pro-inflammatory cytokines.

Chen X et al., *Med Hypotheses*. 2006 ; 66: 660–663

