

Septický šok

- čo nie je v zborníku



Tekutiny a vazopresory u SS ...



Prof. E. Rivers
Ostrava 2011

- ... z uhlu pohľadu štúdií testujúcich Riversov **Early Goal Directed Therapy** protokol
- ... zníženie mortality pacientov v septickom šoku zo **46,5%** na **30,5%**

N Engl J Med **2001**; 345:1368-1377





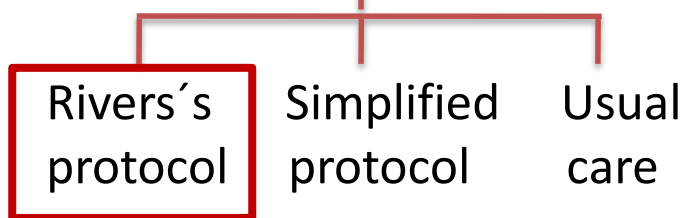
2008 - design štúdií



Prof. D. Angus

ProCESS trial

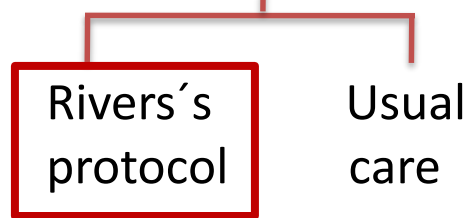
RND



Prof. K. Rowan

ProMISe trial

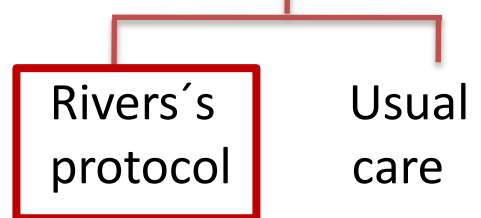
RND



Prof. R. Bellomo

ARISE trial

RND





Prof. D. Angus

ProCESS trial

RND



Prof. K. Rowan

ProMISe trial

RND



Prof. R. Bellomo

ARISE trial

RND

Rivers's
protocol

**ŽIADNA ZO ŠTÚDII NEDOKÁZALA
ZOPAKOVAŤ RIVERSOV ÚSPECH**

Usual
care



2014

Koniec EGDТ éry ?

Tekutiny a vazopresory v EGDT trials ...



	Tekutiny/6 hod	Vazopresory/6h	Mortalita
--	-----------------------	-----------------------	------------------

EGDT	4980 ml	27%	46%
-------------	----------------	------------	------------

ProCESS	2300 ml	44%	34%
----------------	----------------	------------	------------

ProMISe	2000 ml	47%	29%
----------------	----------------	------------	------------

ARISE	1700 ml	58%	19%
--------------	----------------	------------	------------

Peake et al. *N Engl J Med* 2014; 371:1496-506

Mouncey et al. *N Engl J Med* 2015; 372:1301-11

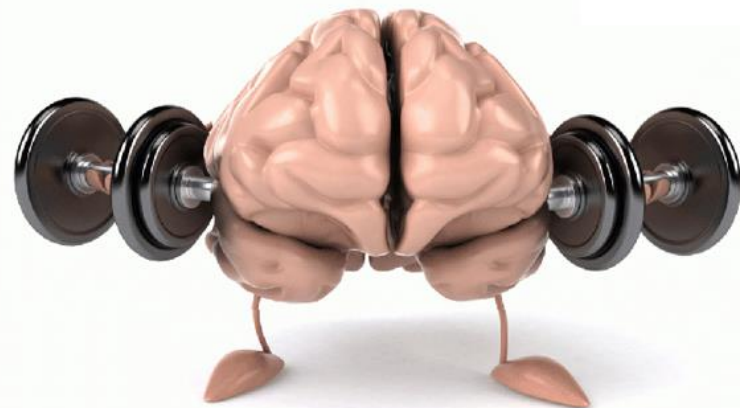
Angus et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-93

Rivers et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77

Tekutiny a vazopresory v EGDT trials ...



- **hodne tekutín** v resuscitácii septického šoku **ŠKODÍ**
- **včasnejšie použitie vazopresorov** v resuscitácii septického šoku je **PROSPEŠNÉ**



Tekutiny a vazopresory v EGDT trials ...



ANAFYLAKTICKÝ ŠOK
= VAZODILATÁCIA



SEPTICKÝ ŠOK
= VAZODILATÁCIA



Paul Ellis Marik. **Evidence-Based Critical Care**
(Third Edition). Springer International Publishing 2015

„Furthermore, patients with sepsis are primarily not dehydrated but suffering from vasoplegic shock with an increase in the non-stressed blood volume (venodilatation); it is therefore totally illogical (and stupid) to give large volumes of fluid to patients with sepsis“

Paul Marik

Nie každý pacient v septickom šoku potrebuje tekutiny,
KAŽDÝ VŠAK POTREBUJE NORADRENALIN

Čím viac tekutiny, tým lepšie ... 1988



Reviews

CHEST 1998; 114:854–860

The Hemodynamic Derangements in Sepsis*

Implications for Treatment Strategies

Paul E. Marik, MD, FCCP; and Joseph Varon, MD, FCCP

„Aggressive volume resuscitation is considered the best initial therapy for the cardiovascular instability of sepsis. Hypotension can often be reversed with fluid administration alone. Fluid requirements for the initial resuscitation of patients with septic shock are frequently large, with up to 10 L of crystalloid or 4 L of colloid being required in the first 24 hours“.

Cesty poznania sú nevyšpytatel'né ...



Tekutiny jsou FAJN ...



... nejčastější léčebná intervence na ICU

... kauzální léčebná intervence u hypovolémie/hypovolemického šoku

... u septického šoku není radno se ani zpozdit v zahájení tekutinové resuscitace ☹️



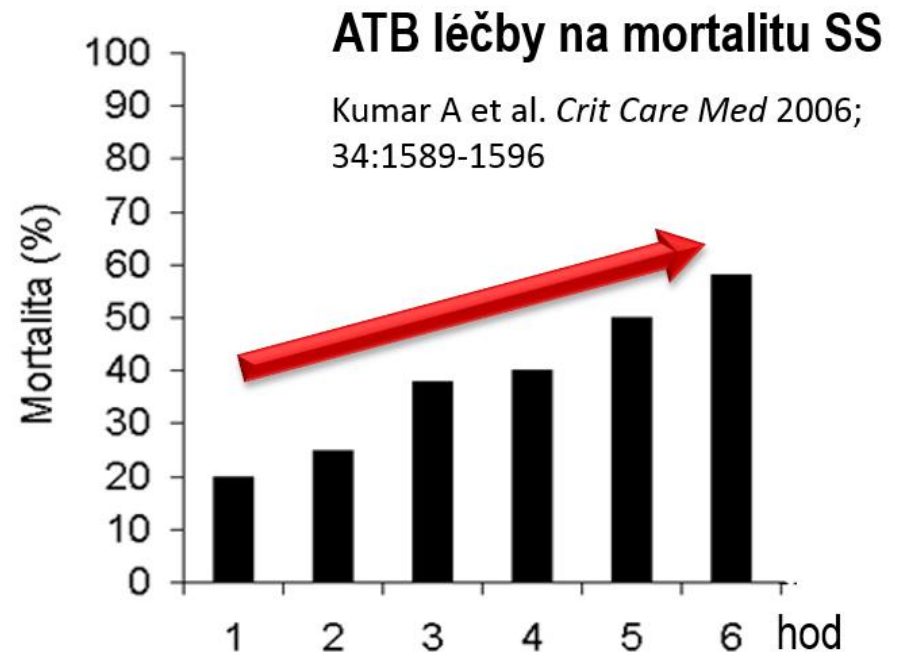
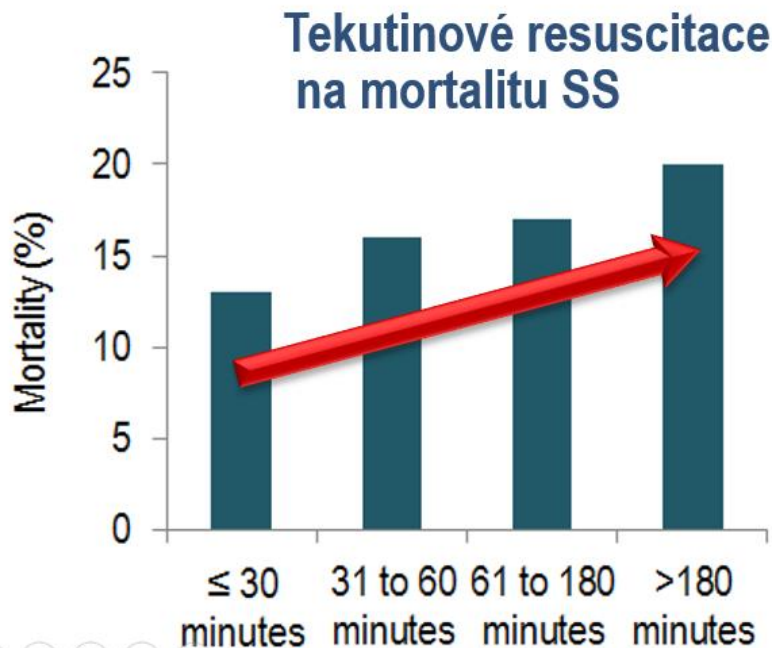
Tekutiny u SS jsou FAJN ...



Association of Fluid Resuscitation Initiation Within 30 Minutes of Severe Sepsis and Septic Shock Recognition With Reduced Mortality and Length of Stay

Leisman D et al., *Ann Emerg Med.* 2016;68:298-311

Vliv zpoždění v zahájení



Tekutiny u SS jsou FAJN ...



Association of Fluid Resuscitation Initiation Within 30 Minutes of Severe Sepsis and Septic Shock Recognition With Reduced Mortality and Length of Stay

Leisman D et al., *Ann Emerg Med.* 2016;68:298-311

Vliv zpoždění v zahájení

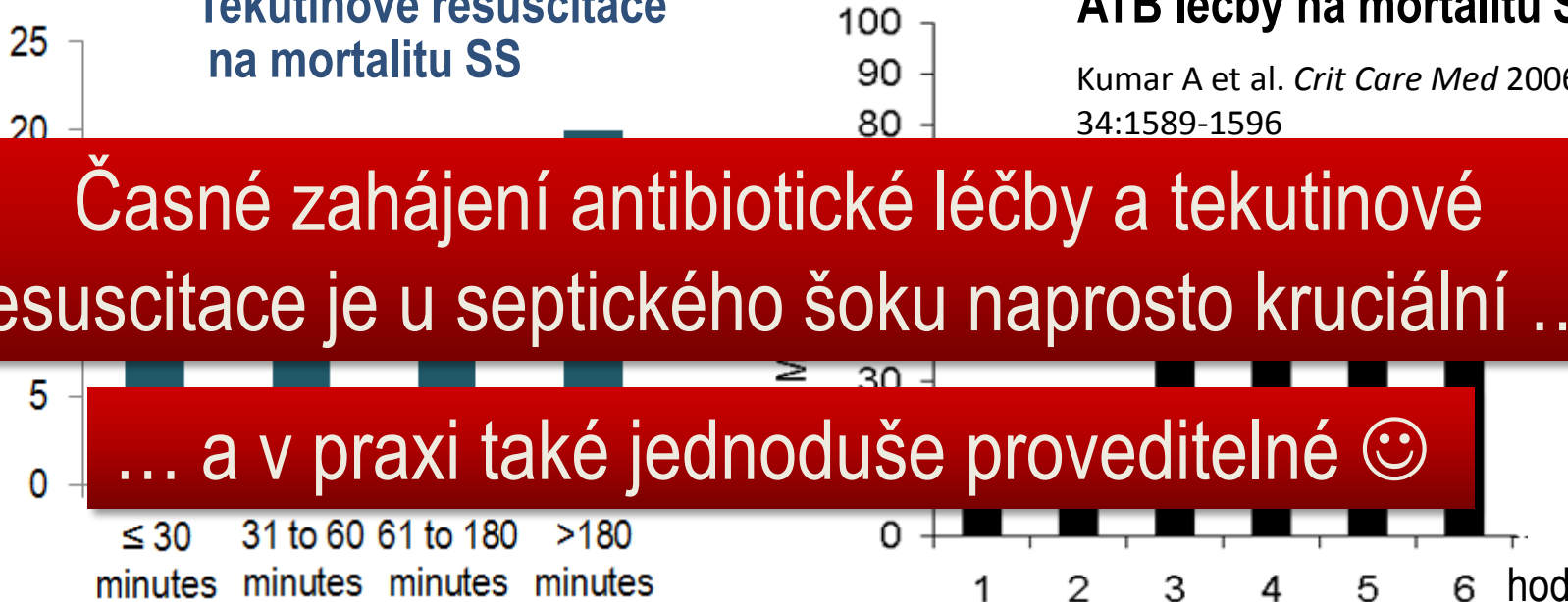
Tekutinové resuscitace na mortalitu SS

ATB léčby na mortalitu SS

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

Časně zahájení antibiotické léčby a tekutinové resuscitace je u septického šoku naprosto krucální ...

... a v praxi také jednoduše proveditelné 😊



Tekutiny u SS jsou FAJN, **ALE** ...



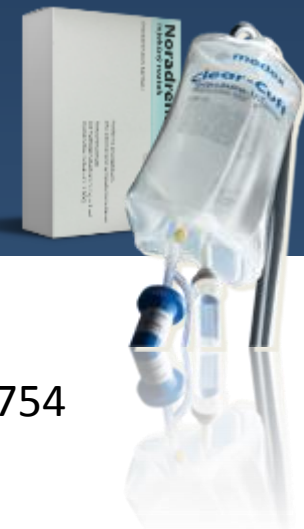
... kazí nám to **fenomén „tekutinového přetížení“**
(„fluid overload“ ... pozitivní tekutinová bilance)



... kazí nám to **fenomén „agresivity“**
(„FBT - fluid bolus therapy“ ...bolusy tekutin)



Fluid overload ... rok 2000



CHEST 2000; 117:1749–1754

critical care review

Negative Fluid Balance Predicts Survival in Patients With Septic Shock*

A Retrospective Pilot Study

*Fadi Alsous, MD; Mohammad Khamiees, MD; Angela DeGirolamo, MD;
Yaw Amoateng-Adjepong, MD, PhD; and Constantine A. Manthous, MD, FCCP*

Conclusion: These results suggest that **at least 1 day of negative fluid balance** achieved by the third day of treatment may be a good **independent predictor of survival** in patients with septic shock.

Fluid overload ... rok 2000



Reviews

CHEST 1998; 114:854–860

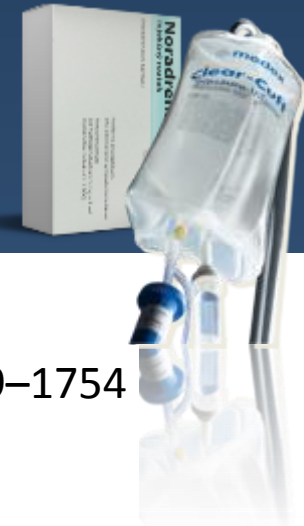
The Hemodynamic Derangements in Sepsis*

Implications for Treatment Strategies

Paul E. Marik, MD, FCCP; and Joseph Varon, MD, FCCP

„Aggressive volume resuscitation is considered the best initial therapy for the cardiovascular instability of sepsis. Hypotension can often be reversed with fluid administration alone. Fluid requirements for the initial resuscitation of patients with septic shock are frequently large, with up to 10 L of crystalloid or 4 L of colloid being required in the first 24 hours“.

Fluid overload ... rok 2000



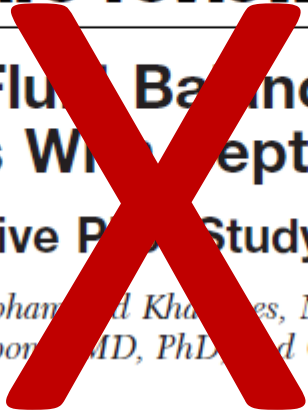
CHEST 2000; 117:1749–1754

critical care review

Negative Fluid Balance Predicts Survival in Patients With Septic Shock*

A Retrospective Cohort Study

Fadi Alsous, MD; Mohan and Kh... MD; Angela DeGirolamo, MD; Yaw Amoateng-Adjepo... MD, PhD; and Constantine A. Manthous, MD, FCCP



CHEST 2000; 117:1535 - 6

critical care review

Fluid Balance in Sepsis

Are We Ready for a Negative Balance?

Varon J, Fromm RE Jr.

Fluid overload ... rok 2000



[Crit Care](#). 2000; 4(Suppl 1): P19.

PMCID: PMC3332943

Published online 2000 Mar 21. doi: [10.1186/cc739](https://doi.org/10.1186/cc739)

The clinical relevance of the fluid balance in critically ill patients

[I Petrašovicová](#),¹ [P Sklienka](#),¹ [L Kolár](#),¹ [J Jahoda](#),¹ and [R Kula](#)¹

NONSURVIVORS (n=47)

SURVIVORS (n=70)

1580 ± 1900 ml

$p < 0.05$

520 ± 1480 ml

In the nonsurvivors group a **much more positive fluid balance was found within the interval from 3rd until 13th day of ICU stay ...**

Fluid overload ... rok 2000



 **BioMed Central**
The Open Access Publisher

 **CRITICAL CARE**

[this article](#) [search](#) [submit a manuscript](#) [register](#)

Crit Care. 2000; 4(Suppl 1): P19.

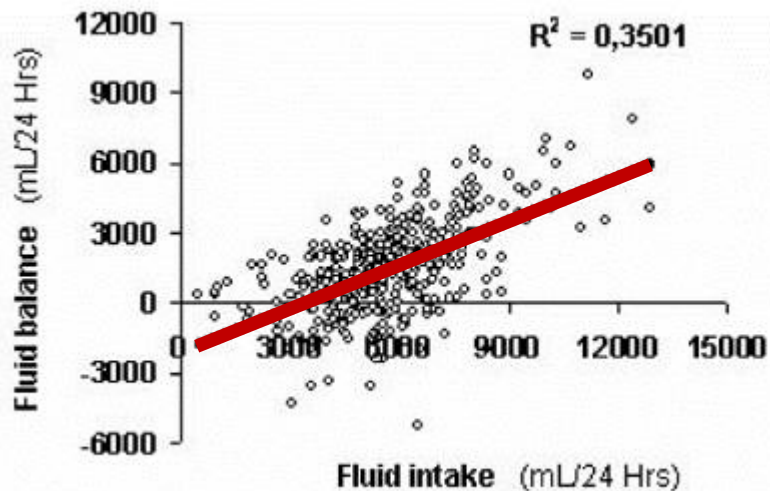
PMCID: PMC3332943

Published online 2000 Mar 21. doi: [10.1186/cc739](https://doi.org/10.1186/cc739)

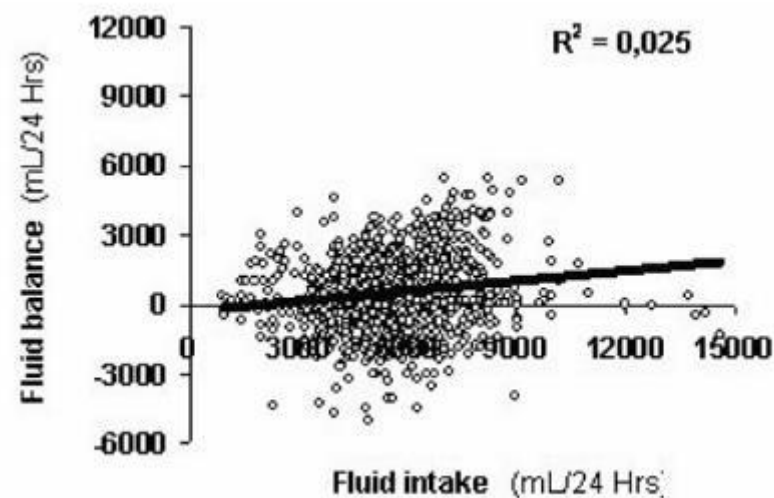
The clinical relevance of the fluid balance in critically ill patients

I Petrašovicová,¹ P Sklienka,¹ L Kolár,¹ J Jahoda,¹ and R Kula¹

NONSURVIVORS



SURVIVORS

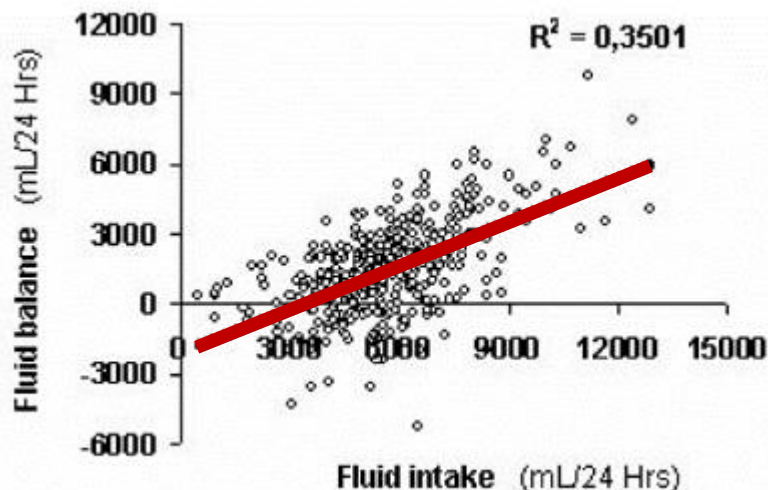


Fluid overload ... rok 2000

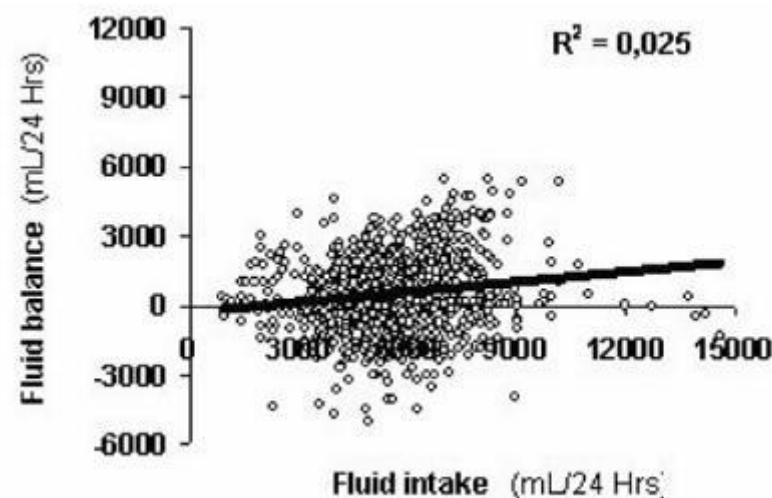


Conclusion: In the nonsurvivors group a much more positive fluid balance was found within the interval from 3rd until 13th day of ICU stay, together with increasing extent of the organ dysfunction. The stronger correlation between fluid intake and fluid balance in nonsurviving patients compared to survivors points to the need for **careful fluid management in critically ill patients, especially in those with an intensive inflammatory response.**

NONSURVIVORS (CRP 125 ± 62)



SURVIVORS (CRP 92 ± 60)



Fluid overload ... rok 2000



toto není šťastný pacient ...!

- otoky prodlužují difuzní dráhu pro kyslík
- otoky generují další nárůst otoků
- v orgánech s pevnou kapsulou generují otoky nárůst subkapsulárního tlaku



Fluid overload ... rok 2000



**toto JE šťastný
pacient ...!**

**otoky jsou pouze
kozmetický
problém :-)**



Fluid overload ... rok 2006



Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*

Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM; Yasser Sakr, MB, BCh, MSc; Charles L. Sprung, MD; V. Marco Ranieri, MD; Konrad Reinhart, MD, PhD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Rui Moreno, MD, PhD; Jean Carlet, MD, PhD; Jean-Roger Le Gall, MD; Didier Payen, MD; on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators

Crit Care Med 2006; 34:344–353



Fluid overload ... rok 2006



Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*

Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM; Yasser Sakr, MB, BCh, MSc; Charles L. Sprung, MD; V. Marco Ranieri, MD; Konrad Reinhart, MD, PhD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Rui Moreno, MD, PhD; Jean Carlet, MD, PhD; Jean-Roger Le Gall, MD; Didier Payen, MD; on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators

Crit Care Med 2006; 34:344–353

Table 7. Multivariate, forward stepwise logistic regression analysis in sepsis patients (n = 1177), with intensive care unit mortality as the dependent factor

	OR (95% CI)	p Value
Initial SOFA score (per point increase)	1.1 (1.0–1.1)	.002
Blood stream infection	1.7 (1.2–2.4)	.004
Cirrhosis	2.4 (1.3–4.5)	.008
<i>Pseudomonas</i> infection	1.6 (1.1–2.4)	.017
Medical admission	1.4 (1.0–1.8)	.049
Female gender	1.4 (1.0–1.8)	.044



Cumulative fluid balance during first 72 hours

2. místo

Fluid overload ... rok 2006



Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*

Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM; Yasser Sakr, MB, BCh, MSc; Charles L. Sprung, MD; V. Marco Ranieri, MD; Konrad Reinhart, MD, PhD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Rui Moreno, MD, PhD; Jean Carlet, MD, PhD; Jean-Roger Le Gall, MD; Didier Payen, MD; on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators

Crit Care Med 2006; 34:344–353

Discussion

... this is a new finding that raises the hypothesis that **reducing fluid balance may result in better outcomes from sepsis**, and this needs further investigation.

Fluid overload ... po roku 2006 -



Fluid overload ... po roku 2006 -



Uchino S et al. *Crit Care* 2006;10:R174

Wiedemann HP et al. *NEJM* 2006;354:2564-75

Arlati S. et al. *Resuscitation* 2007; 72:371-78

Payen D et al. *Crit Care* 2008;12:R74.

Vidal MG et al. *Crit Care Med* 2008; 36: 1823-31

Adesanya A et al. *Endovascular Surg* 2008; 42, 531-36

McArdle GT et al. *Ann Surg* 2009; 250:28-34

Bouchard J et al. *Kidney Int* 2009;76:422-27

Rosenberg AL et al. *J Intensive Care Med* 2009, 24:35-46

Murphy VC et al., *Chest* 2009., 136:102-9

Boyd HJ et al. *Crit Care Med* 2011; 39:1-7

Liu KD et al. *Crit Care Med* 2011; 39: 2665-71

Shum HP et al. *J Crit Care* 2011; 26: 613-19

Dass B et al. *Clinical Nephrology* 2012., 77: 438-44

Cordemans C et al. *Ann Intensive Care* 2012;2:S15 & S1

de Almeida et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:712-7

Bellomo R et al. *Crit Care Med* 2012; 40: 1753-60

- Pozitivní tekutinová bilance je spojená s horší prognózou
- Pozitivní tekutinová bilance je nezávislým prediktorem mortality

Fluid overload ...

*Keep it
simple!*

- ... když se pacient „náhodou“ dostane do pozitivní tekutinové bilance, pak dej furosemid
- ... a když náhodou už nemočí, pak přeci máme CRRT 😊



Fluid overload ... a dekongesce



SHOCK, Vol. 43, No. 1, pp. 68–73, 2015

FLUID OVERLOAD IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK TREATED WITH EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IS ASSOCIATED WITH INCREASED ACUTE NEED FOR FLUID-RELATED MEDICAL INTERVENTIONS AND HOSPITAL DEATH

Diana J. Kelm,^{*†} Jared T. Perrin,^{*} Rodrigo Cartin-Ceba,^{*†} Ognjen Gajic,^{*†}
Louis Schenck,[‡] and Cassie C. Kennedy^{*†}

... přesto, že metody dekongesce u „přelitých“ pacientů aplikujeme, **je jejich mortalita vyšší**, než u pacientu primárně „nepřelitých“ !



Fluid overload ... důraz na prevenci



REVIEW

Curr Opin Crit Care 2015, 21:315–321



How to avoid fluid overload

Ogbonna C. Ogbu^{a,b}, David J. Murphy^{a,b,c}, and Greg S. Martin^{a,b,c}

Purpose of review

This review highlights the recent evidence describing the outcomes associated with fluid overload in critically ill patients and provides an overview of fluid management strategies aimed at preventing fluid overload during the resuscitation of patients with shock.

Recent findings

Fluid overload is a common complication of fluid resuscitation and is associated with increased hospital costs, morbidity and mortality.

Summary

Fluid management goals differ during the resuscitation, optimization, stabilization and evacuation phases of fluid resuscitation. To prevent fluid overload, strategies that reduce excessive fluid infusions and emphasize the removal of accumulated fluids should be implemented.

Keywords

fluid overload, fluid resuscitation, shock

Fluid overload ... PREVENCE V PRAXI



SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

Intensive Care Med (2015) 41:1529–1537
DOI 10.1007/s00134-015-3850-x



Fluid challenges in intensive care: the FENICE study

A global inception cohort study

Cecconi M et al

ORIGINAL

Intensive Care Med (2015) 41:248–256
DOI 10.1007/s00134-014-3576-1

Volume expansion in the first 4 days of shock: a prospective multicentre study in 19 French intensive care units

Boulain T et al



Fluid overload ... PREVENCE V PRAXI



SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

Intensive Care Med (2015) 41:1529–1537
DOI 10.1007/s00134-015-3850-x



Fluid challenges in intensive care: the FENICE study

A global inception cohort study

Cecconi M et al

Co bylo použito k predikci reakce na tekutiny ?

No 1. **NIC** **43%**

No 2. **CVP** **26%**

V 49% případů bylo pokračováno v podávání tekutin i přes negativní reakci na podání tekutin ...



Jak předejít „fluid overload“ ...



RIGHT



WRONG

- nepodávej tekutiny zbytečně
- pokud se už rozhodneš tekutiny podat, pak vždy nejdříve otestuj jestli je pacient „fluid responder“
- měj na paměti, že septický šok je hlavně šokem vazoplegickým a tudíž dříve použij podporu noradrenalinem
- **měj na paměti, že denní potřeba soli je kolem 3g**
 - při dávce balancovaného krystaloidu 150 ml/hod dostaneme do pacienta **dávku nátria odpovídající cca 30g kuchyňské soli !!!**

Fluid **BOLUS** Therapy...



AGGRESSIVENESS

Agresivní léčba...



... snaha o rychlou korekci život ohrožující odchyly homeostázy je na ICU běžná praxe

AKUTNÍ respirační selhání

... **hypoxemie** ($paO_2 = 6$ kPa)

... **hyperkapnie** ($paCO_2 = 11$ kPa)

... $pH < 7.3.$, $BE = -10$ (MAC+RAC)

Tracheální intubace a UPV s cílem AGRESIVNÍ úpravy krevních plynů do normálního pásma

Agresivní léčba...



... snaha o rychlou korekci život ohrožující odchylky homeostázy je na ICU běžná praxe

CHRONICKÉ respirační selhání

... hypoxemie ($p_{aO_2} = 6$ kPa)

... **hyperkapnie** ($p_{aCO_2} = 11$ kPa, **RAC**)

... $pH < 7.3.$, **BE = + 11** (**metabolická kompenzace RAC**)

Tracheální intubace a UPV s cílem OPATRNÉ úpravy CO_2 tak, aby se pH nedostalo na „alkalickou stranu“

Agresivní léčba...



- ... snaha o rychlou korekci život ohrožující odchylky homeostázy je na ICU běžná praxe
- ... míru agresivity korekce odchylky homeostázy by měl vždy ovlivňovat ČAS TRVÁNÍ odchylky a přítomnost známek KOMPENZACE

Agresivní léčba tekutinami...



... experiment - **hemoragický šok**

SHOCK, Vol. 18, No. 3, pp. 242–247, 2002

DETRIMENTAL EFFECTS OF RAPID FLUID RESUSCITATION ON HEPATOCELLULAR FUNCTION AND SURVIVAL AFTER HEMORRHAGIC SHOCK

Kaushal J. Shah, William C. Chiu, Thomas M. Scalea, and Drew E. Carlson

*Department of Surgery and Program in Trauma, R Adams Cowley Shock Trauma Center, University of
Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland 21201*

Agresivní léčba tekutinami...



... experiment - **hemoragický šok**

- experiment (potkany)
- fáza krvácania: 33-36 ml/kg/2.5 hod
- fáza hypovolémie: **150 min**
- fáza objemovej resuscitácie:



BOLUS Ringer laktát o objeme = 3x krvná strata

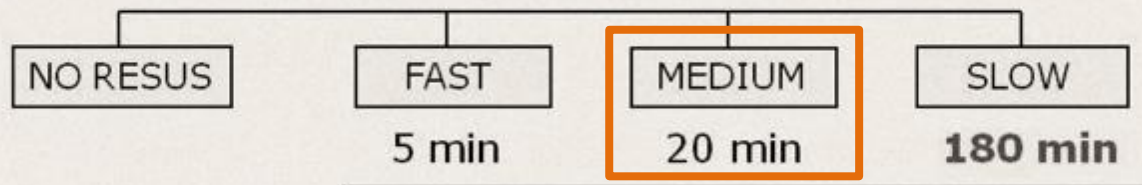
Shah KJ et al., *Shock* 2002., 18:242-247

Agresivní léčba tekutinami...



... experiment - **hemoragický šok**

- experiment (potkany)
- fáza krvácania: 33-36 ml/kg/2.5 hod
- fáza hypovolémie: **150 min**
- fáza objemovej resuscitácie:



BOLUS Ringer laktát o objeme = 3x krvná strata

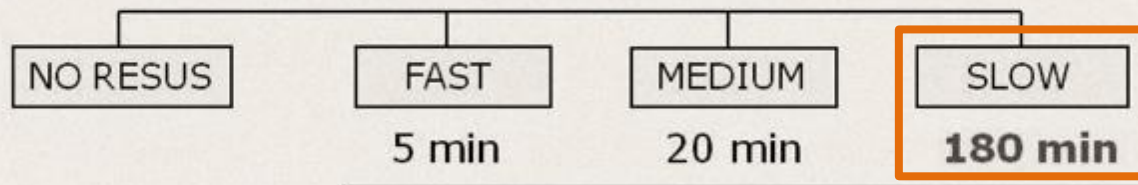
Shah KJ et al., *Shock* 2002., 18:242-247

Agresivní léčba tekutinami...



... experiment - **hemoragický šok**

- experiment (potkany)
- fáza krvácania: 33-36 ml/kg/2.5 hod
- fáza hypovolémie: **150 min**
- fáza objemovej resuscitácie:



BOLUS Ringer laktát o objeme = 3x krvná strata

Shah KJ et al., *Shock* 2002., 18:242-247

Agresivní léčba tekutinami...



... experiment - **hemoragický šok**

Příčina úmrtí ve FAST group – **kardiovaskulární kolaps**

- experiment (potkany)
- fáza krvácania: 33-36 ml/kg/2.5 hod
- fáza hypovolémie: 150 min
- **PREŽÍVANIE** (po 72 hodinách., $p < 0.05$)



Shah KJ et al., *Shock* 2002., 18:242-247

Agresivní léčba tekutinami...



... experiment - **septický šok**

SHOCK, Vol. 18, No. 3, pp. 242–247, 2002

DETRIMENTAL EFFECTS OF RAPID FLUID RESUSCITATION ON HEPATOCELLULAR FUNCTION AND SURVIVAL AFTER HEMORRHAGIC SHOCK

Kaushal J. Shah, William C. Chiu, Thomas M. Scalea, and Drew E. Carlson

Department of Surgery and Program in Trauma, R Adams Cowley Shock Trauma Center, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland 21201

Critical Care 2009, **13**:R186

Research

Open Access

Effect of fluid resuscitation on mortality and organ function in experimental sepsis models

Sebastian Brandt¹, Tomas Regueira^{2*}, Hendrik Bracht^{2*}, Francesca Porta², Siamak Djafarzadeh², Jukka Takala², José Gorrasi², Erika Borotto², Vladimir Krejci¹, Luzius B Hildebrand¹, Lukas E Bruegger³, Guido Beldi³, Ludwig Wilkens⁵, Philipp M Lepper², Ulf Kessler⁴ and Stephan M Jakob²

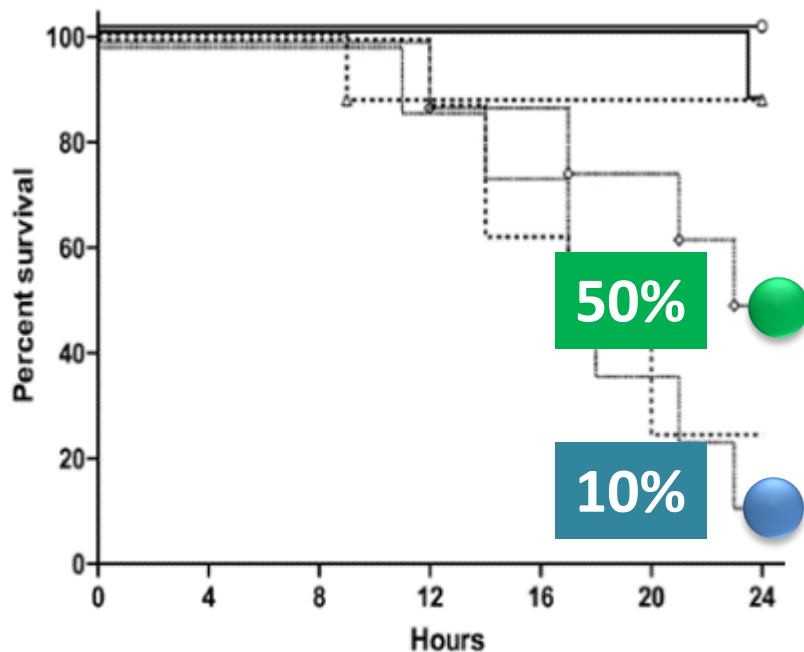
Agresivní léčba tekutinami...



... experiment - **septický šok**

Diskutovaná **role vazodilatace po bolusech tekutin** ... potenciální mechanismus škodlivosti bolusů = **KVS kolaps** ...

Přežívání zvířat s peritonitidou



Tekutinová resuscitace

**POUZE kontinuální infuze
10 ml/kg/h H1/1**

Agresivní léčba tekutinami...



... humánní studie - **traumatický šok**

J Trauma Acute Care Surg 2013;74: 1207-1214

Goal-directed resuscitation in the prehospital setting: A propensity-adjusted analysis

Joshua B. Brown, MD, Mitchell J. Cohen, MD, Joseph P. Minei, MD, Ronald V. Maier, MD,
Michael A. West, MD, Timothy R. Billiar, MD, Andrew B. Peitzman, MD, Ernest E. Moore, MD,
Joseph Cuschieri, MD, Jason L. Sperry, MD, MPH,
and The Inflammation and the Host Response to Injury Investigators, Pittsburgh, Pennsylvania

Pokud dostali **normotenzní, tachykardičtí a „kyselí“ pacienti** s „blunt trauma“ v přednemocniční péči bolus tekutin (>500 ml krystaloidu) pak:

- potřebovali v průběhu následujících 24 hod **významně více tekutin**
- měli **významně vyšší mortalitu** (vše ve srovnání s těmi co bolus nedostali)

Agresivní léčba tekutinami...



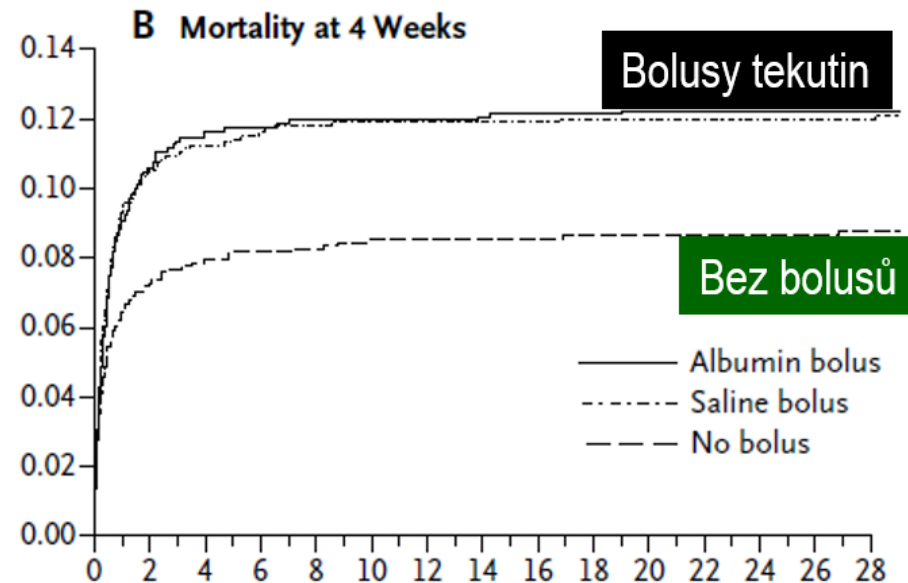
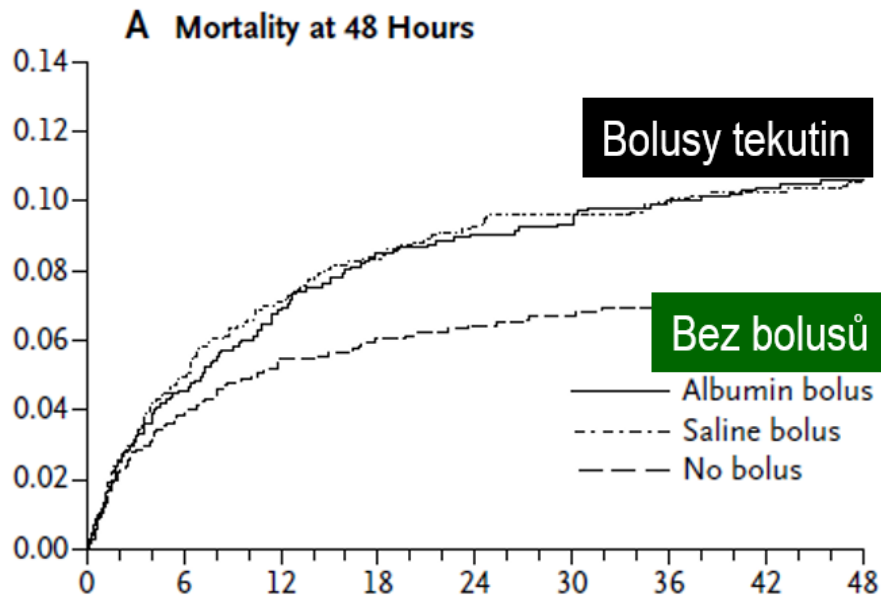
... humánní studie - **septický šok**

Maitland K et al., *N Engl J Med* 2011;364:2483-95.



Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection

... 3000 septických dětí se známkami tkáňové hypoperfuze



Agresivní léčba tekutinami...



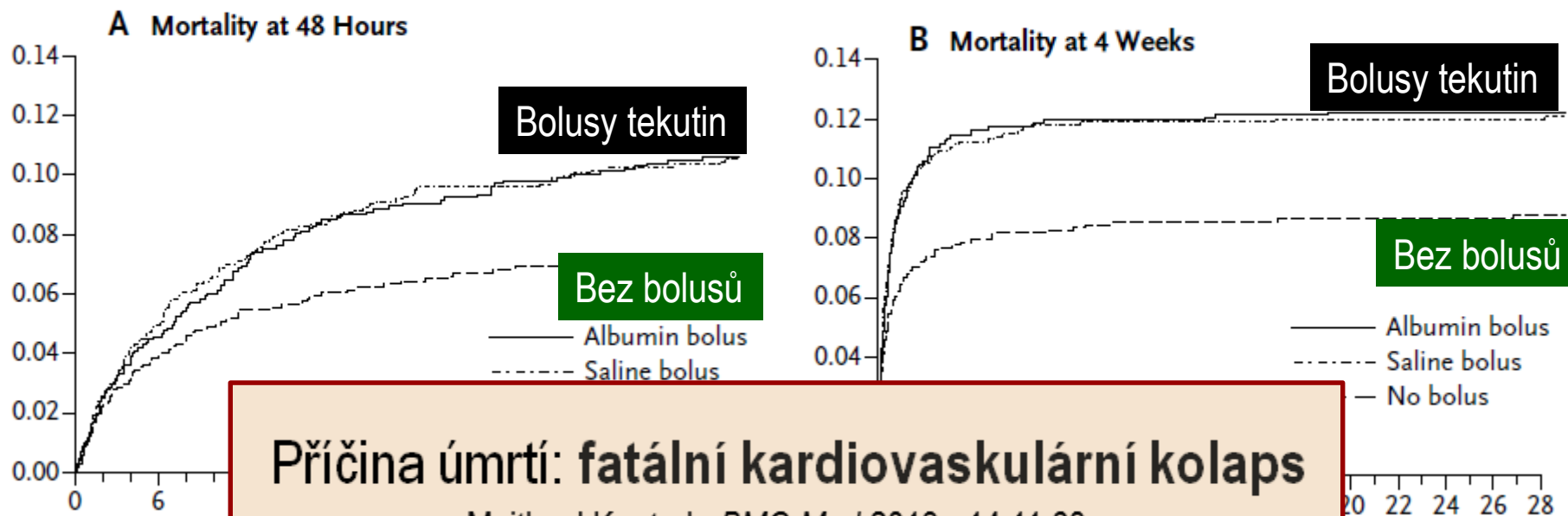
... humánní studie - **septický šok**

Maitland K et al., *N Engl J Med* 2011;364:2483-95.



Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection

... 3000 septických dětí **se známkami tkáňové hypoperfuze**



Příčina úmrtí: fatální kardiovaskulární kolaps
Maitland K, et al., *BMC Med* 2013., 14:11:68

Agresivní léčba tekutinami...

... humánní studie - **septický šok**

Maitland K et al., *N Engl J Med* 2011;364:2483-95.

Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection

... 3000 septických dětí **se známkami tkáňové hypoperfuze,**

Pokud dostali **normotenzní, tachykardičtí a „kyselí“ dětské pacienti** se sepsí bolus tekutin (albumin, FR) pak **měli o 30% vyšší mortalitu** ve srovnání s dětmi, které dostali pouze udržovací dávku FR (4 ml/kg/hod) ...

Příčina úmrtí: **fatální kardiovaskulární kolaps**

Maitland K, et al., *BMC Med* 2013., 14:11:68



Agresivní léčba tekutinami...



... humánní studie - **septický šok**

JAMA. 2017;318(13):1233-1240.

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension A Randomized Clinical Trial

Ben Andrews, MD; Matthew W. Semler, MD, MSc; Levy Muchemwa, MBChB; Paul Kelly, MD, FRCP; Shabir Lakhi, MBChB; Douglas C. Heimbarger, MD, MS; Chileshe Mabula, MBChB; Mwangi Bwalya, MBChB; Gordon R. Bernard, MD

Pokud byli **tachykardičtí**, „**kyselí**“, **lehce hypotenzní mladí pacienti** (37 let) se sepsí (50% pneumonie, 90% HIV+) oběhově/6 hod resuscitování podle protokolu, pak měli o **45% vyšší mortalitu**, než pacienti se „zvyklou“ péčí ...

Protocol group: v průměru **5x vyšší potřeba vazopresoru** v průběhu prvních 24 hodin ...

Agresivní léčba tekutinami...



... humánní studie - **septický šok**

JAMA. 2017;318(13):1233-1240.

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension A Randomized Clinical Trial

Ben Andrews, MD; Matthew W. Semler, MD, MSc; Levy Muchemwa, MBChB; Paul Kelly, MD, FRCP; Shabir Lakhi, MBChB; Douglas C. Heimbarger, MD, MS; Chileshe Mabula, MBChB; Mwangi Bwalya, MBChB; Gordon R. Bernard, MD

Pokud byli **tachykardičtí**, „**kyselí**“, **lehce hypotenzní mladí pacienti** (37 let) se sepsí (50% pneumonie, 90% HIV+) oběhově/6 hod resuscitování podle protokolu, pak měli o **45% vyšší mortalitu**, než pacienti se „zvyklou“ péčí ...

PROTOCOL: více jak 50% pacientů **bolus 2000 ml krystaloidu/60 min**
USUAL CARE: více jak 50% pacientů **pouze 3000 ml krystaloidu/24 hod**

FBT a KVS kolaps ...



... mechanismy **nejsou** zcela jasné

- ↑ napětí ve stěně myokardu **po bolusu tekutiny** vede k nadprodukci natriuretického peptidu (**vazodilatace** + alterace GLX s akcentací kapilárního leaku)
- cévní shear stress **po bolusu tekutiny** vede k **vazodilataci** (↓ napětí sympatiku., ↑ produkce NO)
- reperfuční trauma **po bolusu tekutiny** (hyperemie = **vazodilatace** po ischemii je fyziologická)
- zaplavení organismu Pro-IR cytokíny = **vazodilatace**

Marik and Bellomo. *BJA* 2016, 116: 339–49

Myburgh JA. *N Engl J Med* 2011, 364:2543-4

Myburgh and Finfer . *BMC Med* 2013 Mar 14;11:67

FBT a KVS kolaps ...



... mechanismus zřejmě **VAZODILATACE**

BJA 2016, 116: 339–49



Fluid boluses should be considered vasodilator therapy in patients with sepsis and that aggressive fluid resuscitation may potentiate the hyperdynamic state.

R. Bellomo

... agresivní tekutinová resuscitace bolusy tekutin může vést k maligní vazodilataci – **fatálnímu KVS kolapsu**

Tekutiny na ICU (fokusované na SS) ...



Sečteno a podtrženo ...

... tekutinová resuscitace septického šoku:

- má být vedena s cílem **prevence objemového přetížení**
 - pozitivní tekutinová bilance = hypoxie otoky postižených tání
- má být vedena **bez bolusového podání tekutin**
 - bolusy tekutin vedou k vazodilataci s rizikem KVS kolapsu
 - CAVE:** normotenzní, tachykardičtí, „kyselí“ pacienti s delší anamnézou stonání

„Čerstvý“ důkaz - CLASSIC trial ...



Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial

Peter B. Hjortrup¹, Nicolai Haase¹, Helle Bundgaard², Simon L. Thomsen³, Robert Winding⁴, Ville Pettilä⁵, Anne Aaen⁶, David Lodahl⁷, Rasmus E. Berthelsen⁸, Henrik Christensen⁹, Martin B. Madsen¹, Per Winkel¹⁰, Jørn Wetterslev¹⁰, Anders Perner^{1,11*}, The CLASSIC Trial Group, The Scandinavian Critical Care Trials Group

	Fluid Restriction	Standard Care	P value
	No. of events / No. at risk		
Death by day 90	25/75 (33%)	31/76 (41%)	0.32
Ischemic events in the ICU	3/75 (4%)	9/76 (12%)	0.11
Worsening of AKI	27/73 (37%)	39/72 (54%)	0.03



Sepse a tekutinová resuscitace ...

... UČME SE OD VETERINÁŘŮ 😊

MŮJ PŘÍBĚH





NAIROBI 2013



The David Sheldrick
Orphan's project



Dr. Dame Daphne Sheldrick,
*DBE, MDB, MBS, DVMS, Chair of the David
Sheldrick Wildlife Trust, Nairobi, Kenya*

- trpí infekcí a má horečku
- je těžce dehydratované
- **rychlá rehydratace ho může zabít** - dnes dostane jenom malé množství mléka

http://voices.nationalgeographic.com

/2013/12/06/elephant-foster-mom-a-conversation-with-daphne-sheldrick/#



Connect:

Search:

News Video Photography The Magazine Environment Travel Adventure Television Kids [Subscribe](#) [Shop](#)

VOICES **SAVING ELEPHANTS**

A Forum for Discussion



Elephant Foster Mom: A Conversation with Daphne Sheldrick

Posted by **Laurel Neme** in *A Voice for Elephants* on December 6, 2013

(29)

More >

Orphaned elephants “can be fine one day and dead the next,” says Daphne Sheldrick, a Kenyan conservationist and expert in animal husbandry.

She knows. To date, she has fostered over 250 calves, first in partnership with her husband, David Sheldrick, founding warden of Kenya’s Tsavo East National Park and a legendary naturalist, and later (following his death in 1977) as part of the David Sheldrick Wildlife Trust (DSWT), which she founded in his memory.

Many are victims of poaching, like one-year-old Lima Lima, who was found weak and dehydrated. When she arrived at DSWT in February, Lima Lima was very thin and sickened from browsing on the invasive prickly pear plant (which can be poisonous) during her abandonment.

Lima Lima took milk from a hand-held bottle and was warm in the nursery, but she mourned for her lost mother. Her behavior for an elephant was unusual.



Daphne Sheldrick. Photograph courtesy the David Sheldrick Wildlife Trust.

Elephants are increasingly endangered by a growing human incursion into their habitats. Poaching has drastically exacerbated the plight of the African elephant in particular. “A Voice for Elephants” is a resource for information, a forum for discussion, and a rally point for those who want to get involved.

Recent Posts

- [To Stem Thriving Online U.S. Ivory Market, Stronger Laws and Enforcement Needed, Says Author of New Report Laurel Neme](#)
- [For Africa’s Elephants, Bearing Witness Bears Fruit Wildlife Conservation Society](#)
- [In South Africa, Where Elephants Are Fenced In, Choosing Contraception Over Culling Could Help](#)
- [Ivory Is Worthless, Elephants Are Safe, Study Says Malawi’s Ivory Is Not For Sale](#)
- [Congo Ivory Burned, Conservationists Hope Against More Poaching](#)

„ can be fine one day and dead the next “

<http://www.vetfolio.com/article/bolus-fluids-for-the-shocky-veterinary-patient-how-much-should-i-give>

Bolus Fluids for the Shocky Veterinary Patient: How Much Should I Give?

JUSTINEA LEE, DVM, DACVECC, DABT
CEO, VETGIRL
VETGIRLONTHERUN.COM



About to see a hit-by-car (aka, an HBC) dog? Wondering how much fluid should you bolus?

For the shocky patient, the classic response to “how much IV fluids should I give?” is often “60–90 mL/kg.”

We no longer use this amount!

In older emergency textbooks, this “shock dose” of 60–90 mL/kg was extrapolated from the blood volume of the patient (eg, 60–90 mL/kg for dogs; 60 mL/kg for cats). This older shock dose didn’t have a time association with it—it wasn’t 60 mL/kg/hour, nor was it 60 mL/kg/minute. This number just represented blood volume.

More recently, emergency and critical care specialists have moved away from the shock dose when trying to stabilize hypovolemic patients with smaller aliquots of IV crystalloids. So, consider the shock dose (approximately 20 mL/kg) as a starting point.



„ do not give more then 20ml/kg “

OMG!

<http://www.survivingsepsis.org>

Surviving Sepsis
Campaign

3-Hour Bundle

Hemodynamic Support and Adjunctive Therapy

FLUID THERAPY OF SEVERE SEPSIS

Initial fluid challenge in patients with sepsis-induced tissue hypoperfusion **should be a minimum of 30 mL/kg of crystalloids** (a portion of this may be albumin equivalent). **More rapid administration and greater amounts of fluid may be needed in some patients.**

„ give minimum 30ml/kg or more “

First



Do No Harm

Septický šok kedy zahájit podporu NA





ZAVČASU !!

Prečo NA zavčas ?



- 1.** doba trvania s stupeň hypotenzie sú spojené **so vzostupom mortality** pacientov v septickom šoku ...

Hypotenzia a prognóza ...



Intensive Care Med (2005) 31:1066–1071
DOI 10.1007/s00134-005-2688-z

ORIGINAL

Marjut Varpula
Minna Tallgren
Katri Saukkonen
Liisa-Maria Voipio-Pulkki
Ville Pettilä

Hemodynamic variables related to outcome in septic shock

... autori skúmali, **ktoré hemodynamické parametre v priebehu prvých 48h** majú naväčší vplyv na prognózu pacientov v septickom šoku

Hypotenzia a prognóza ...

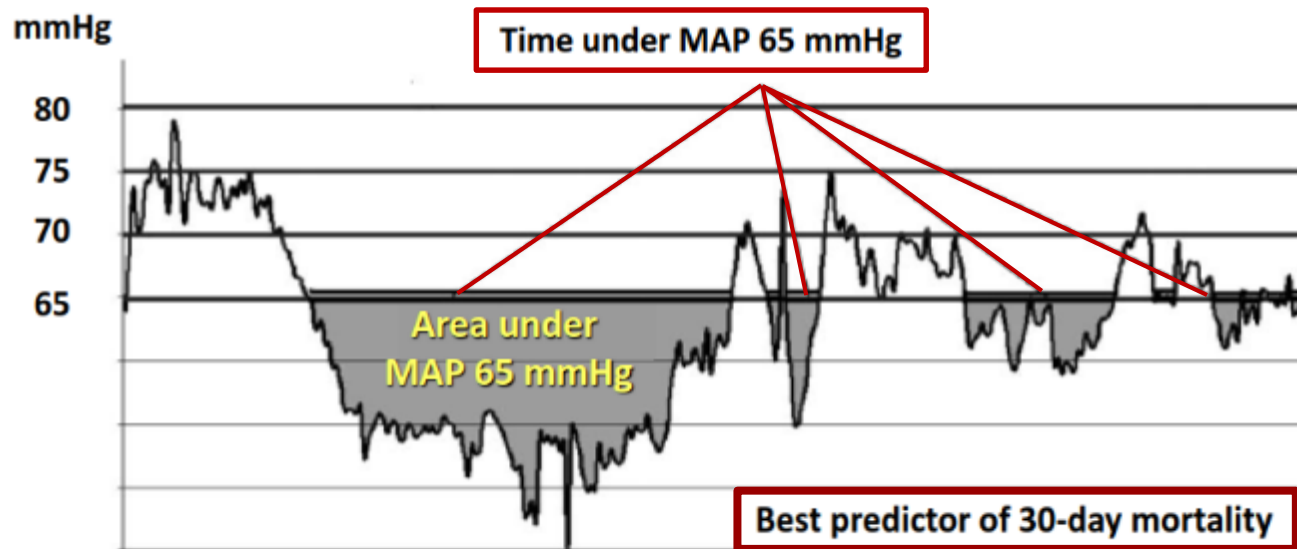


Intensive Care Med (2005) 31:1066–1071
DOI 10.1007/s00134-005-2688-z

ORIGINAL

Marjut Varpula
Minna Tallgren
Katri Saukkonen
Liisa-Maria Voipio-Pulkki
Ville Pettilä

Hemodynamic variables related to outcome in septic shock



Čas, ktorý strávi pacient v pásme hypotenzie (< 65 mmHg) v priebehu prvých 48h septického šoku **je nezávislým prediktorom mortality**

Hypotenzia a prognóza ...



- každá epizóda poklesu MAP < 60 mmHg v priebehu prvých 24 hodín septického šoku zvyšuje riziko úmrtia 3x

Dünser MW et al. *Intensive Care Med* 2009;35:1225-33

- poklesy DAP < 50 mmHg v priebehu prvých 48 hodín septického šoku sú nezávislým prediktorom mortality

Benchekroune S et al. *J Trauma* 2008;64:1188-95

MAP < 65 mmHg a/alebo DAP < 50 mmHg u septického pacienta sú indikáciou pre **okamžité zahájenie podpory noradrenalinom**

Prečo NA zavčas ?



- 1.** doba trvania s stupeň hypotenzie sú spojené so vzostupom mortality pacientov v septickom šoku ...
- 2.** **NA priaznivým mechanizmom ovplyvňuje venózný návrat** u pacientov v septickom šoku ...

Venózný návrat u SS ...



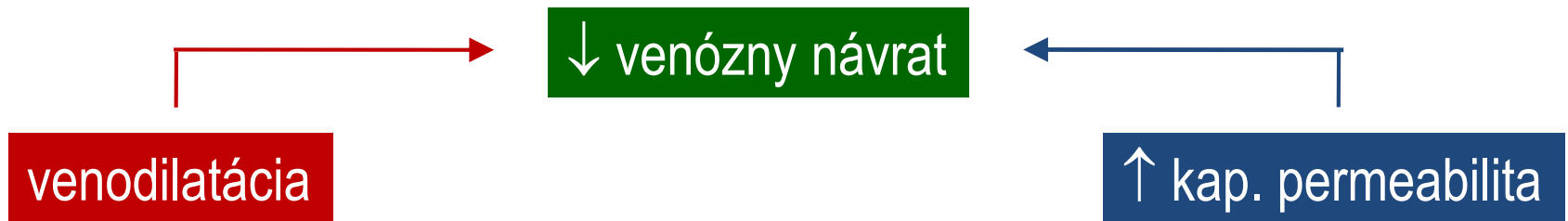
Pacient v septickom šoku



Venózný návrat u SS ...



Pacient v septickom šoku



Research

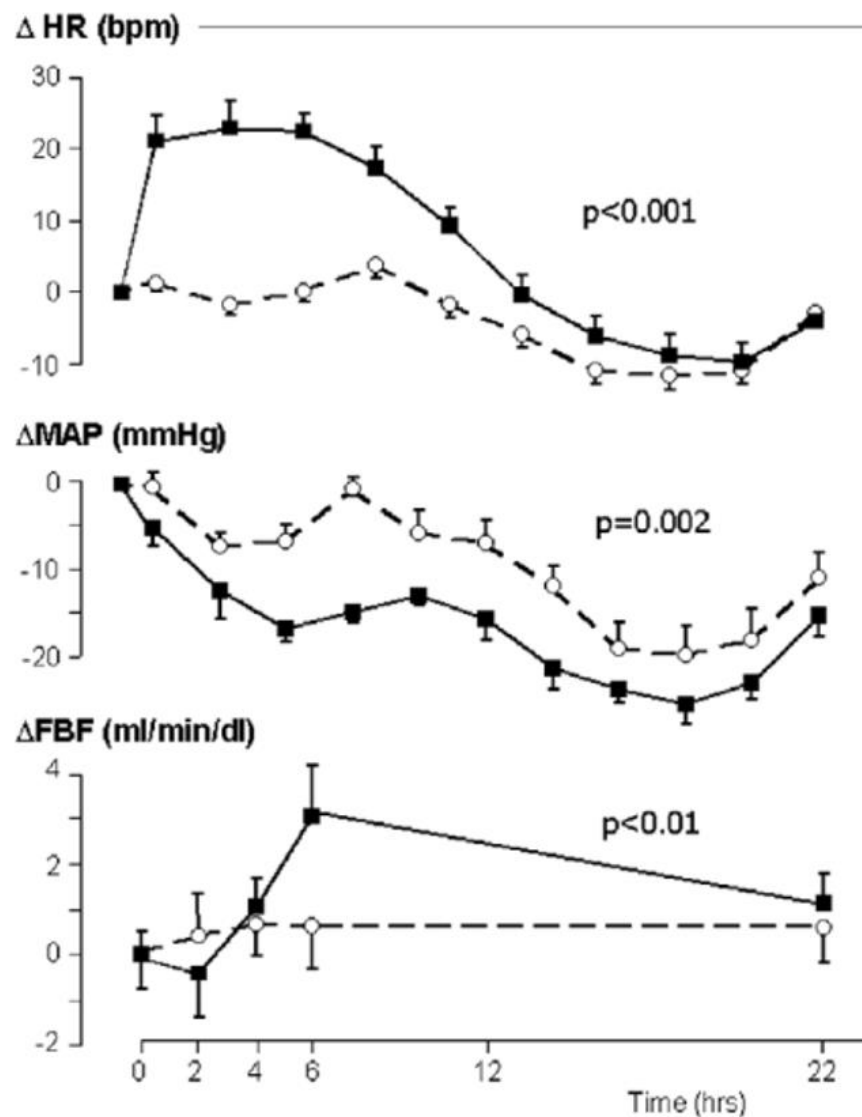
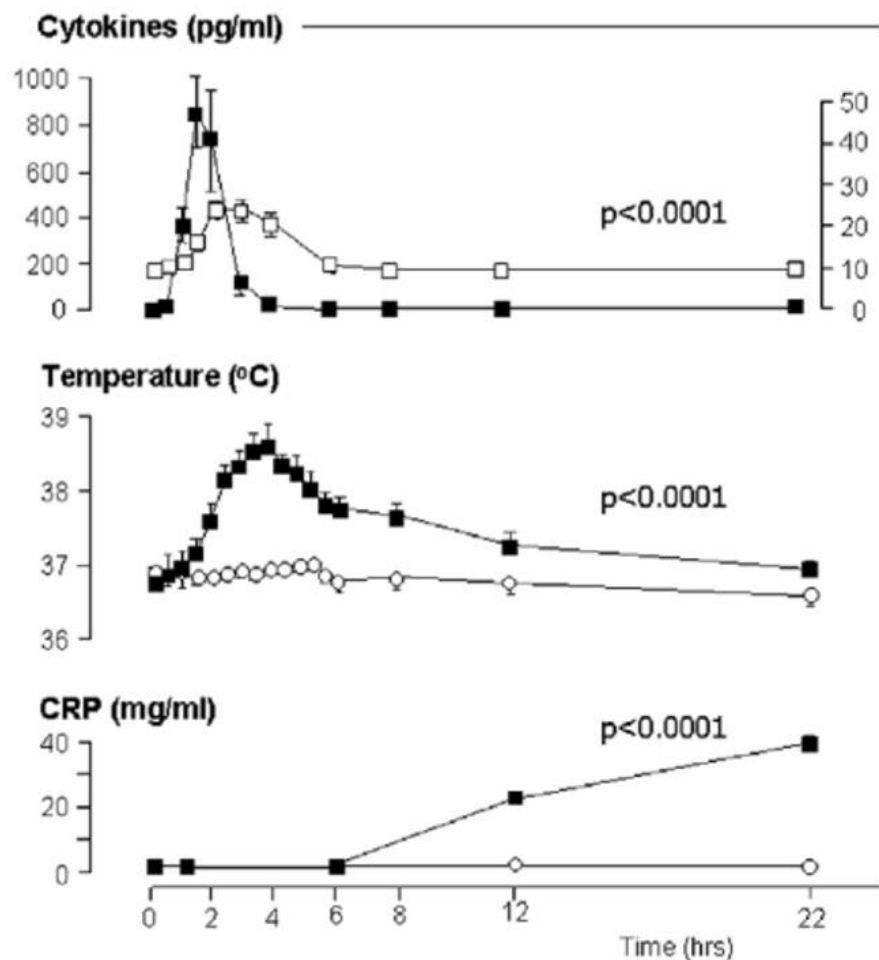
Open Access

Microvascular permeability during experimental human endotoxemia: an open intervention study

Lucas TGJ van Eijk¹, Peter Pickkers¹, Paul Smits², Wim van den Broek³, Martijn PWJM Bouw⁴ and Johannes G van der Hoeven⁴

Critical Care 2005, **9**:R157-R164

... po podaní LPS všetko fungovalo v priebehu 22 hodín tak ako má 😊



Lucas TGJ et al. *Critical Care* 2005,
9:R157-R164

... až na to, že ani troma metódami nezistili vzostup kap. permeability 😊

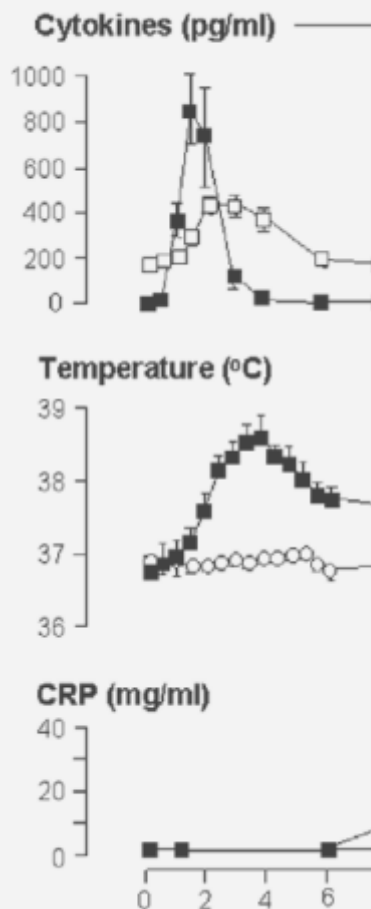
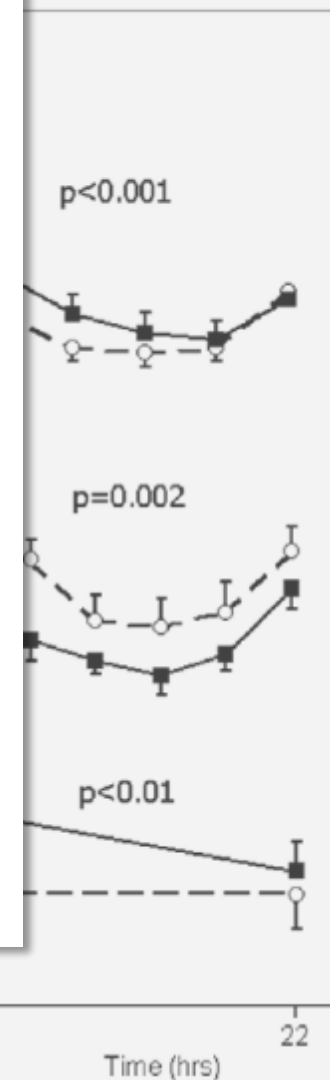
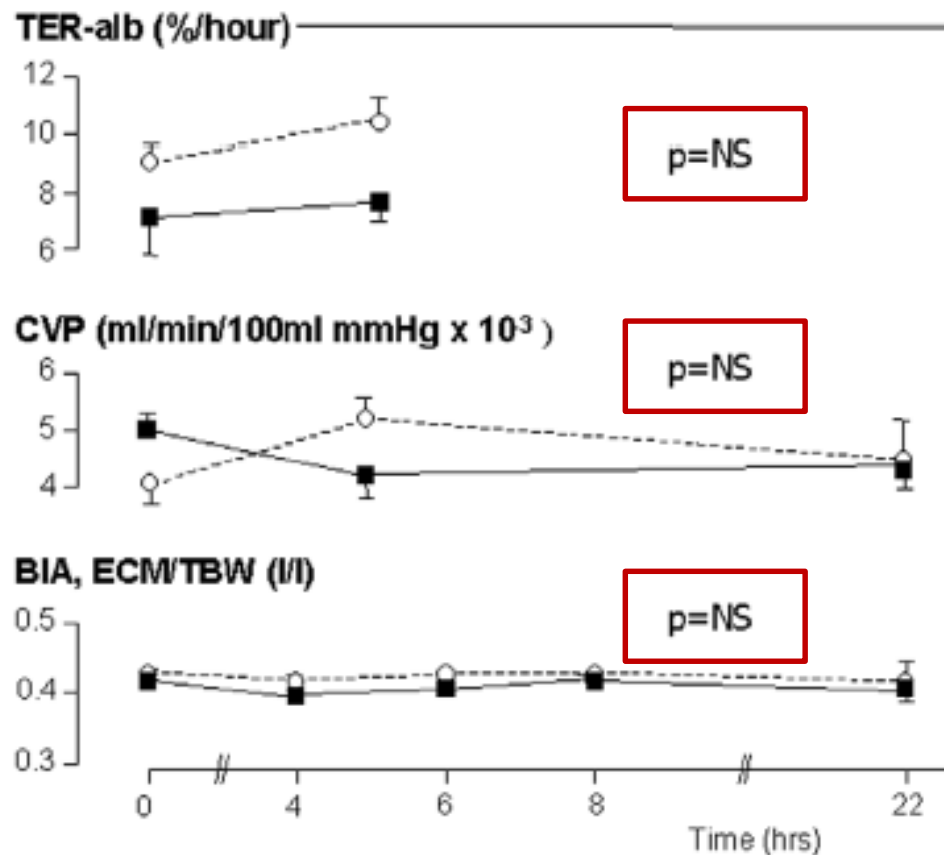


Figure 3



Lucas TGJ et al. *Critical Care* 2005, 9:R157-R164

Venózný návrat u SS ...



Pacient vo **včasnej fáze septického šoku**



NA a venózný návrat u SS ...



... a ono to aj funguje 😊 😊

Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients *

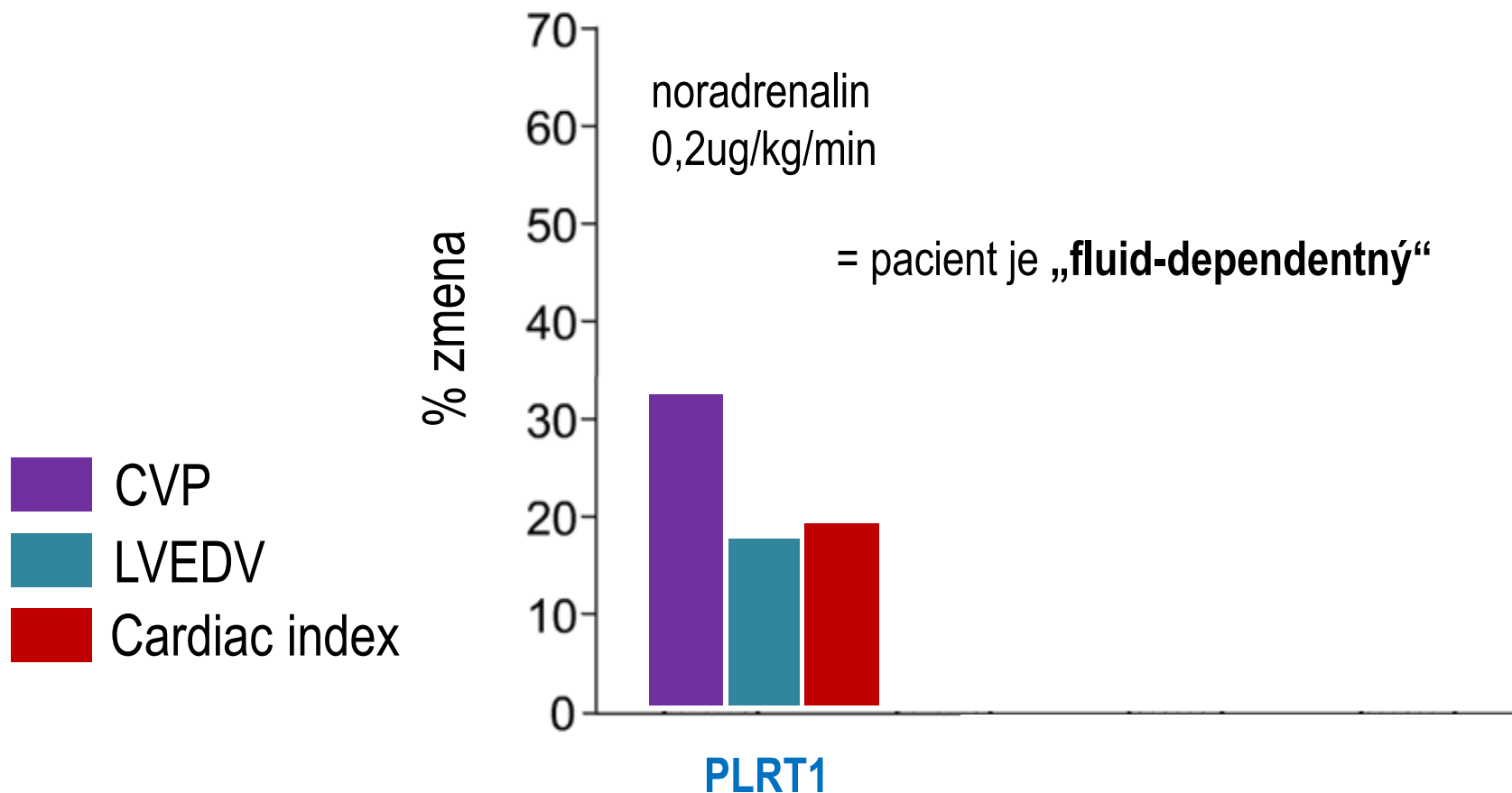
Monnet X, Jabot J, Maizel J, Richard C, Teboul JL
Crit Care Med 2011;39:689-94.

... autori skúmali **zmenu hemodynamickej odpovede na PLR-test „PRED“ a „PO“** navýšení dávky noradrenalinu (**n=25 pts**)

NA a venózný návrat u SS ...



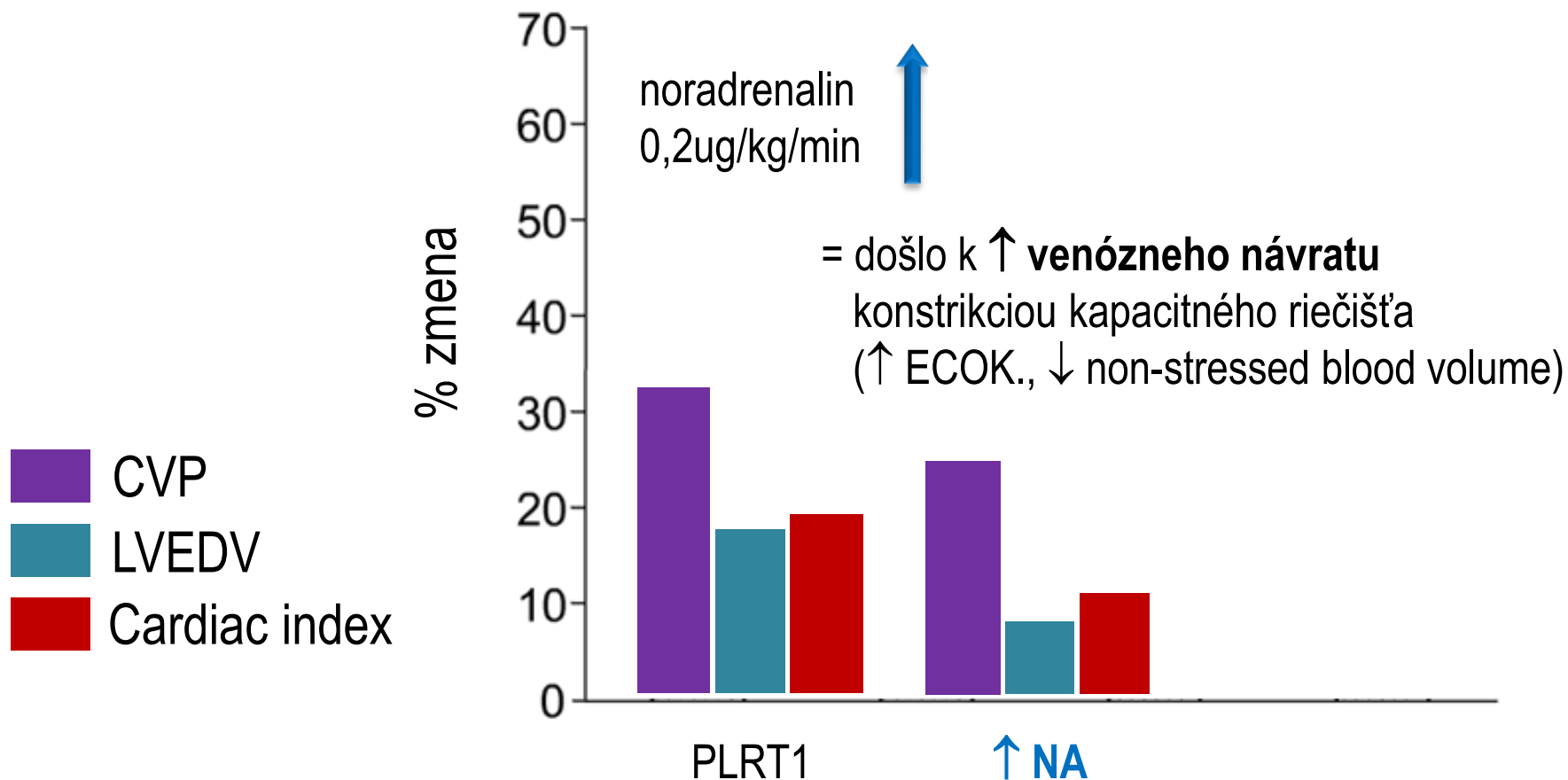
Monnet X et al., *Crit care Med* 2011
39:689-94



NA a venózný návrat u SS ...



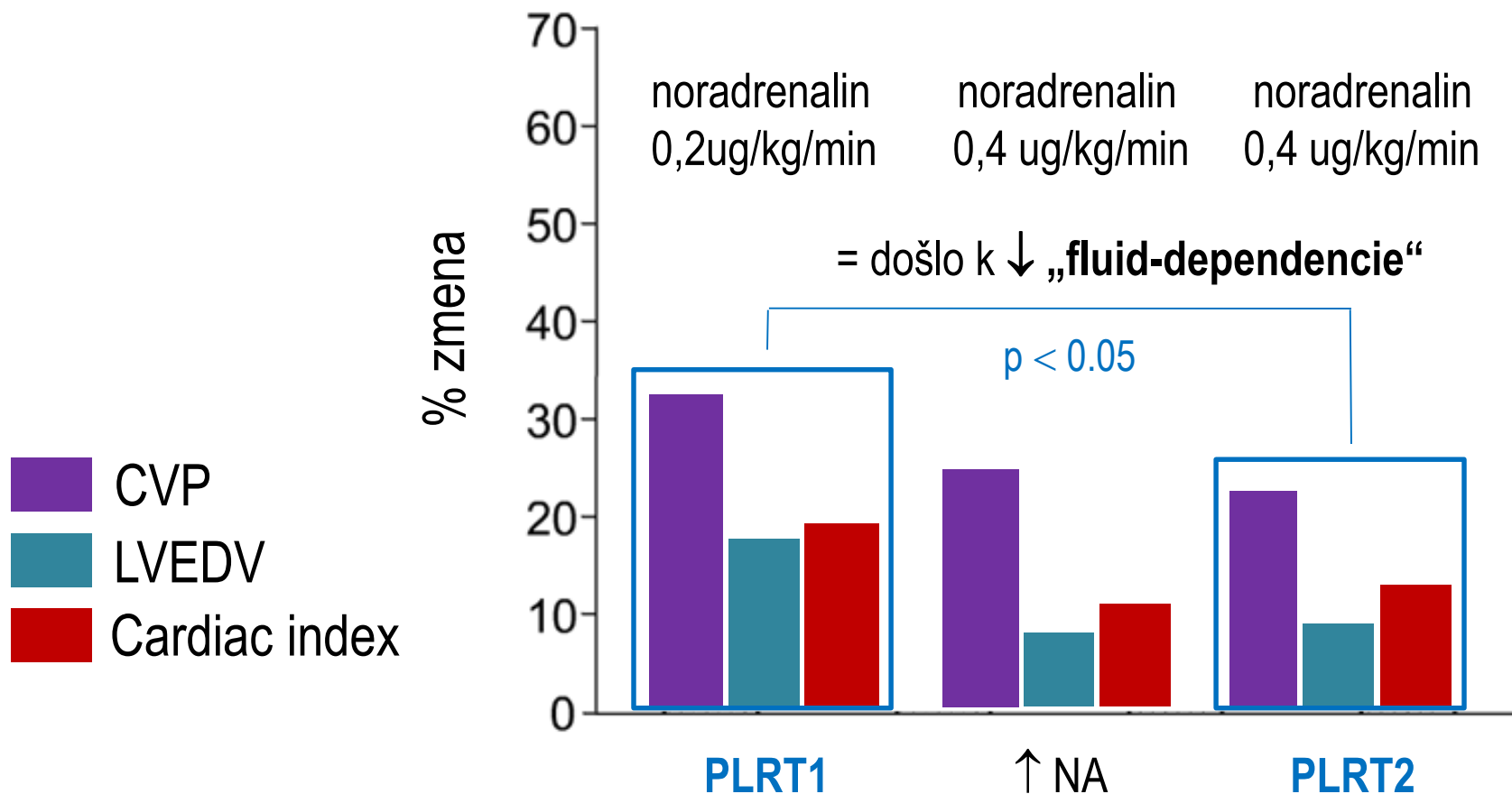
Monnet X et al., *Crit care Med* 2011
39:689-94



NA a venózný návrat u SS ...



Monnet X et al., *Crit care Med* 2011
39:689-94



Prečo NA zavčas ?



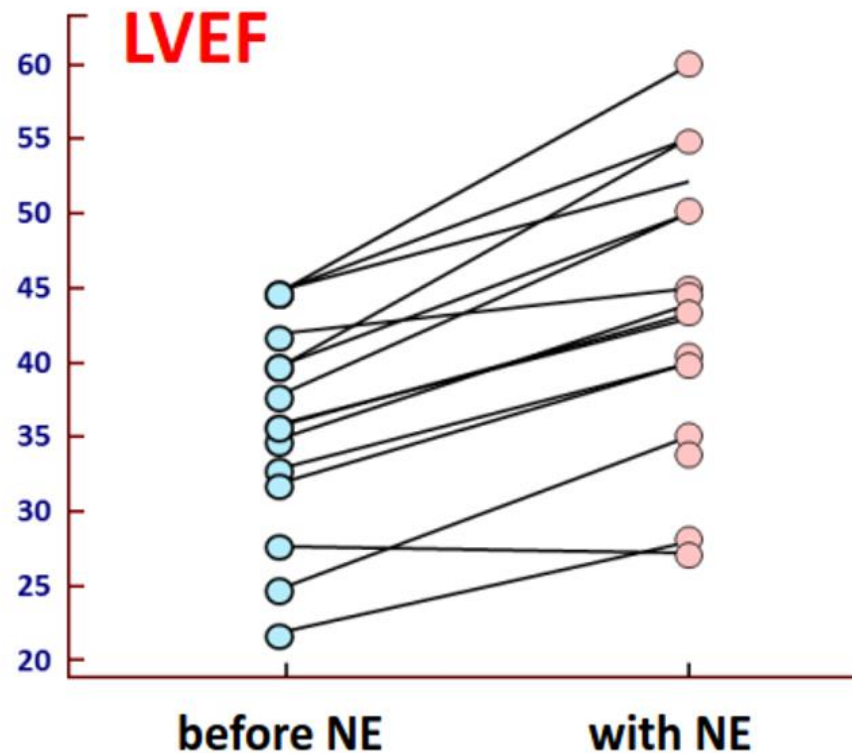
- 1.** doba trvania s stupeň hypotenzie sú spojené so vzostupom mortality pacientov v septickom šoku ...
- 2.** NA priaznivým mechanizmom ovplyvňuje venózný návrat u pacientov v septickom šoku ...
- 3.** NA má inotropný vplyv na myokard a u pacientov v septickom šoku a **zvyšuje minutový objem srdca...**

Inotropný efekt NA ...



Pacienti vo **včasnej fáze septického šoku** s **LVEF < 45%**

Hamzaoui O et al. ESICM 2015



Prečo NA zavčas ?



- 1. doba trvania s stupeň hypotenzie sú spojené so vzostupom mortality pacientov v septickom šoku ...**
- 2. NA priaznivým mechanizmom ovplyvňuje venózný návrat u pacientov v septickom šoku ...**
- 3. NA má inotropný vplyv na myokard a u pacientov v septickom šoku a zvyšuje minutový objem srdca...**
- 4. oneskorenie zahájenia podpory NA u pacientov v septickom šoku je spojené so zvýšenou mortalitou...**



Čas zahájenia podpory NA ...

... a prognóza pacientov v septickom šoku
(**prospektívna observácia**)

Bai et al. *Critical Care* 2014, 18:532



RESEARCH

Open Access

Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock

Xiaowu Bai, Wenkui Yu*, Wu Ji, Zhiliang Lin, Shanjun Tan, Kaipeng Duan, Yi Dong, Lin Xu and Ning Li*

Čas zahájenia podpory NA ...



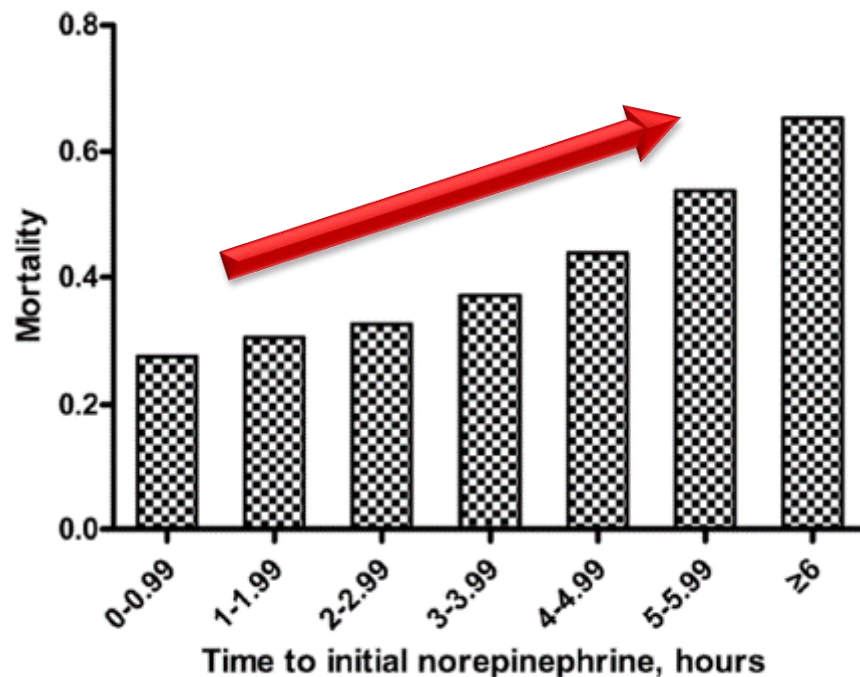
... a prognóza pacientov v septickom šoku
(**prospektívna observácia**)

Bai et al. *Critical Care* 2014, 18:532

RESEARCH

Early versus delayed ad
norepinephrine in pati

Xiaowu Bai, Wenkui Yu*, Wu Ji, Zhiliang Lin, Shanju



Čas zahájenia podpory NA ...

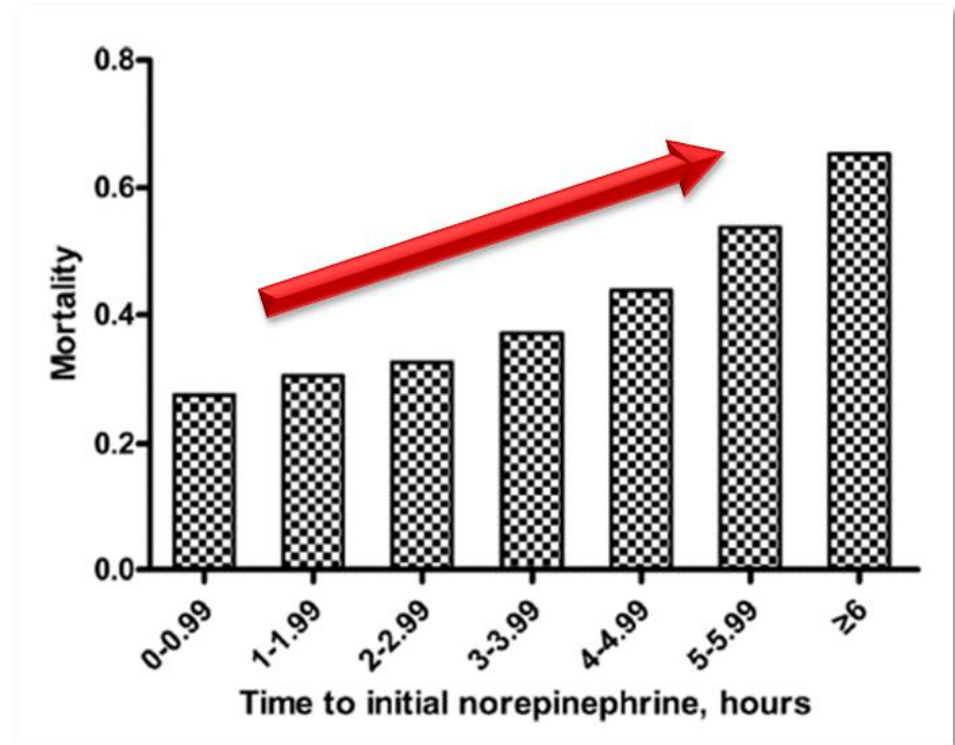


... a prognóza pacientov v septickom šoku
(**prospektívna observácia**)

Bai et al. *Critical Care* 2014, 18:532

.... pri včasnom zahájení NA

- významne nižšia potreba tekutín
- významne rýchlejšia úprava laktátu
- významne nižšia potreba NA/24 hod



Tekutiny a vazopresory u SS ... 2017



- **hodne tekutín** v resuscitácii septického šoku **ŠKODÍ**
- **včasnejšie použitie vazopresorov** v resuscitácii septického šoku je **PROSPEŠNÉ**



Hemodynamicky „**areaktivní**“ septický šok



Hemodynamicky „areaktivní“ septický šok

Doktore, musím
stále navyšovat
„NORÁK“

- **ATB léčba je adekvátní**
... i když ATB nejsou vazopresory ☺
- **pacient není hypovolemický**
... negativní PLR test, ECHO nález
- **pacient nemá septickou KMP**
... ECHO nález
- **laboratoř: PCT, ↑ IL-6**
- **hemodynamika: ↑ CI, ↓ SVRI**



Hemodynamicky „areaktivní“ septický šok

Doktore, musím
stále navyšovat
„NORÁK“

- **ATB léčba je adekvátní**
... i když ATB nejsou vazopresory
- **pacient není hypotenzivní**
... negativní PLP, negativní nálezy
- **pacient má septickou KMP**
... ECG normální
- **laboratorní vyšetření: PCT, ↑ IL-6**
- **hemodynamika: ↑ CI, ↓ SVRI**

VAZODILATAČNÍ ŠOK



Hemodynamicky „areaktivní“ septický šok



Co je příčinou areaktivní vazodilatace ?

Hemodynamicky „**areaktivní**“ septický šok

Za předpokladu, že je vše ostatné OK,
(**ATB-OK.**, nejedná se o **low-flow state !!**)



Hemodynamicky „**areaktivní**“ septický šok

Deficit vazopresinu



Hemodynamicky „areaktivní“ septický šok

Deficit vazopresinu

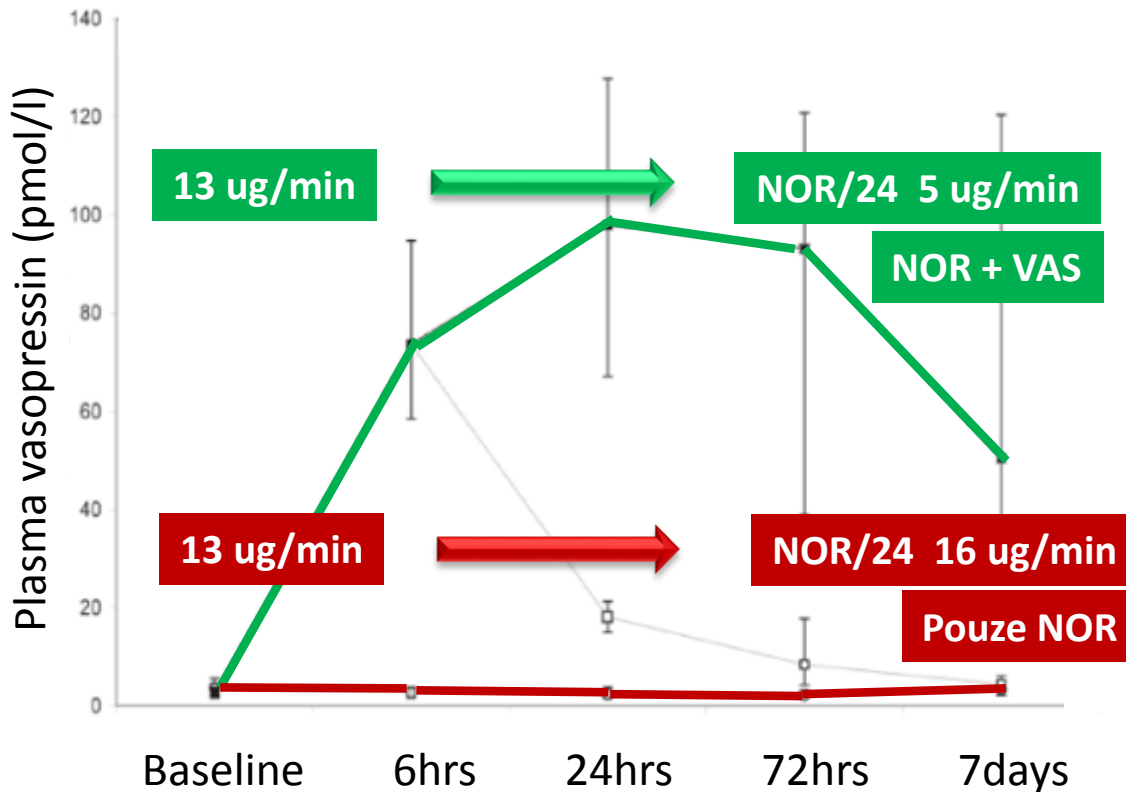
Něco s patofyziologie

- ... normální hladina vazopresinu v seru je 4-8 pmol/l podle stupně potřeby hospodařit s vodou (**stimul = osmolarita**)
 - pro tento účel stačí malé množství vazopresinu skladovaného v neurohypofyze
- ... u šokových stavů hladina v séru prudce stoupá na 50-100 pmol/l (**stimul = hypotenze**)
 - důsledkem je rychlé vyčerpání zásob s poklesem hladiny vazopresinu v seru k nulovým hodnotám již po 24h



Hemodynamicky „areaktivní“ septický šok

Deficit vazopresinu



Hemodynamicky „**areaktivní**“ septický šok

Doktore, musím
stále navyšovat
„NORÁK“

Proč je vazopresin **schopen**
zastavit stoupající potřebu NOR
a posléze jeho **dávku významně snížit** ?

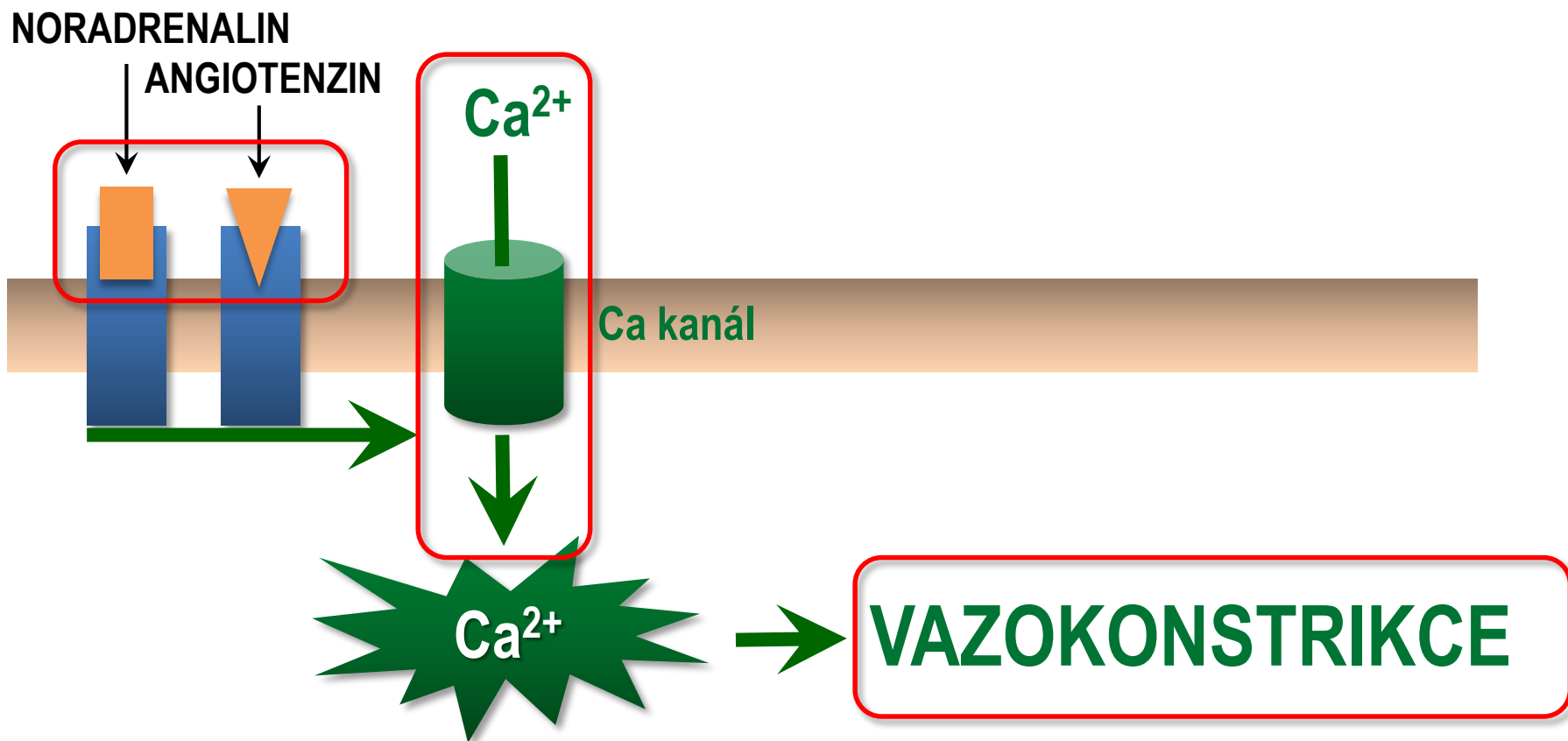
... potentnější vazokonstrikční účinek ?



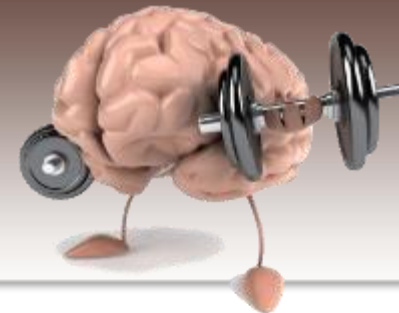
Fyziologie ...



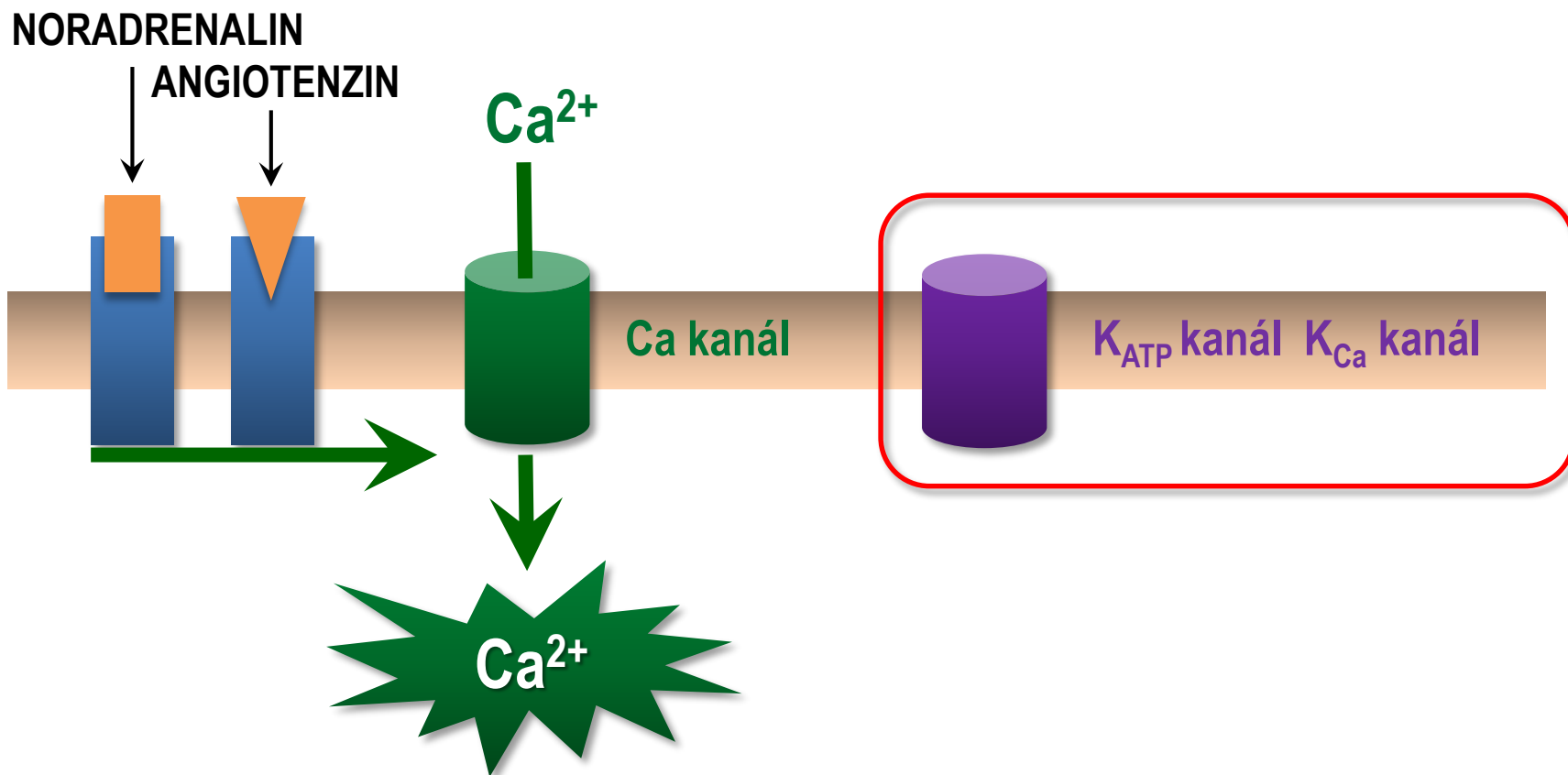
... vazokonstriční účinek NOR



Patologická vazodilatace ...



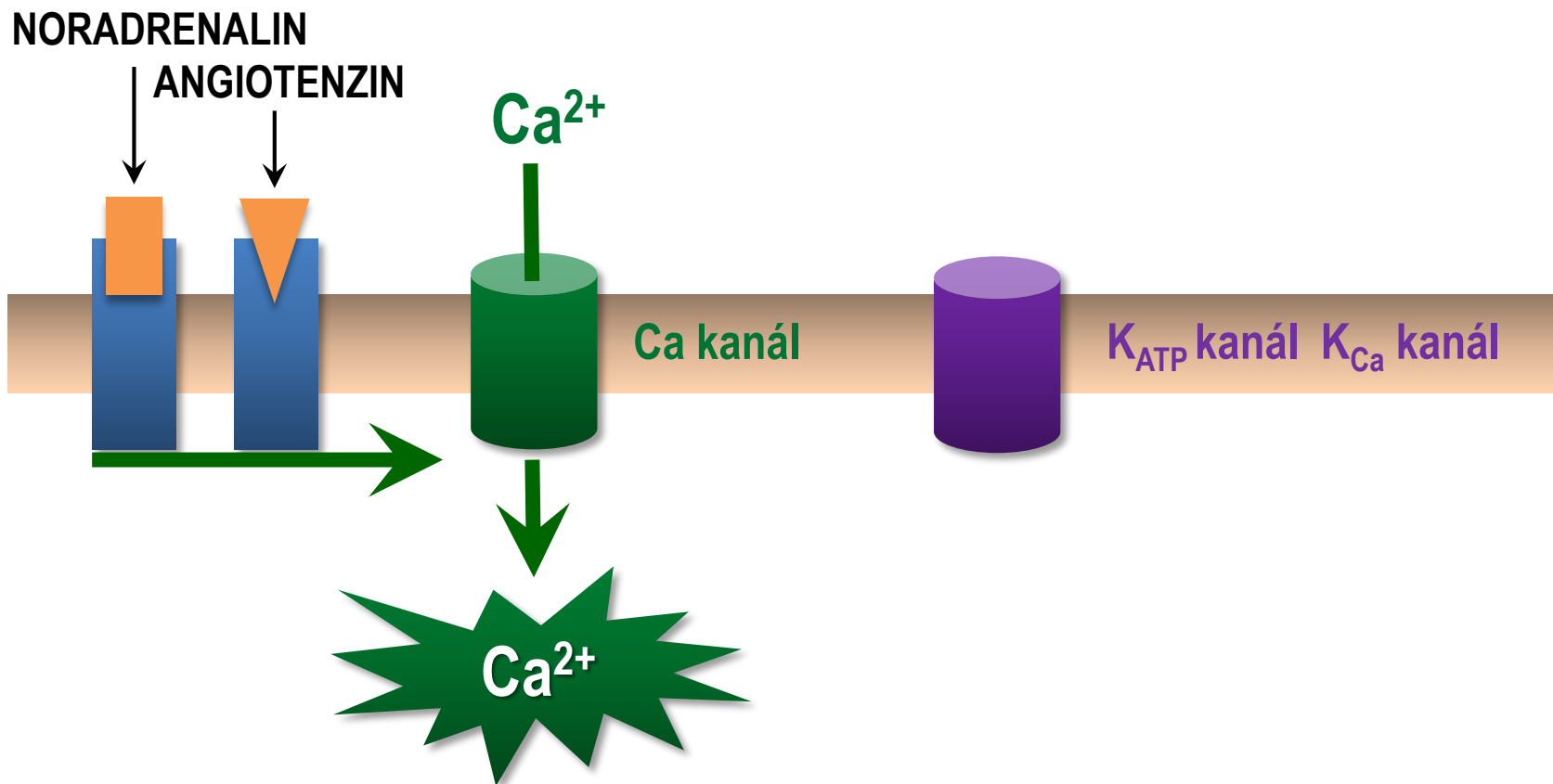
... ztráta efektivity NOR (patologická vazodilatace)



Patologická vazodilatace ...



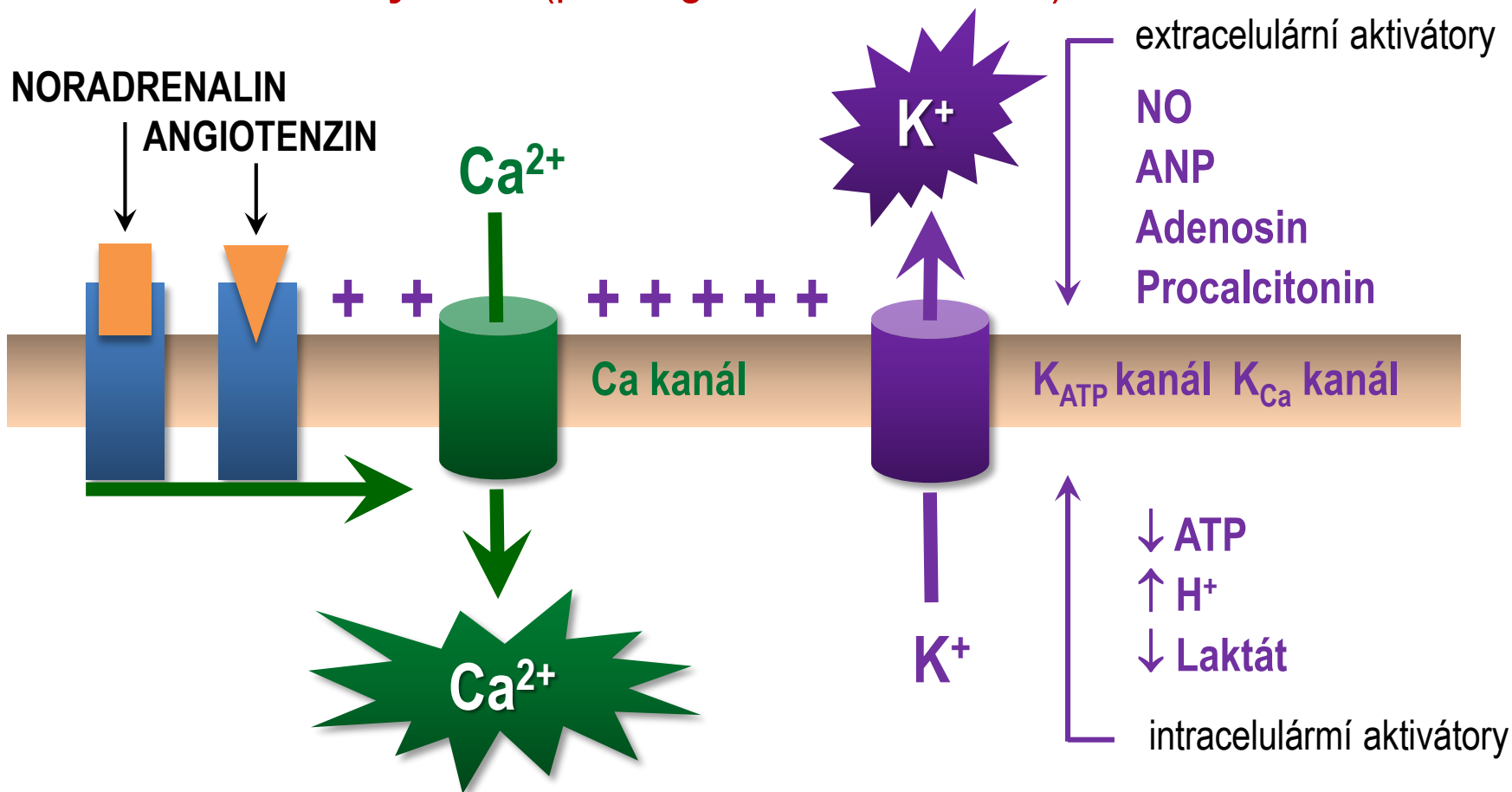
... ztráta efektivity NOR (patologická vazodilatace)



Patologická vazodilatace ...



... ztráta efektivity NOR (patologická vazodilatace)



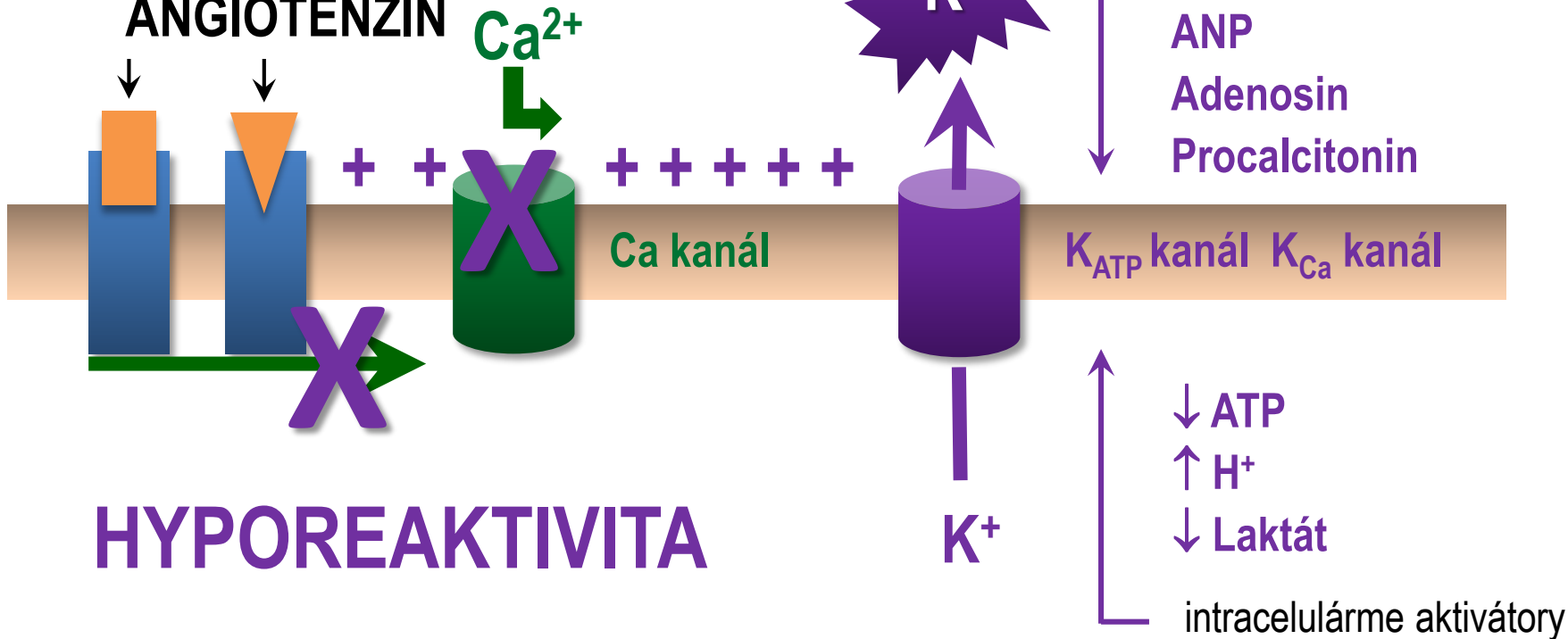
Patologická vazodilatace ...



... ztráta efektivity NOR (patologická vazodilatace)

NORADRENALIN

ANGIOTENZIN



Jak působí vazopresin

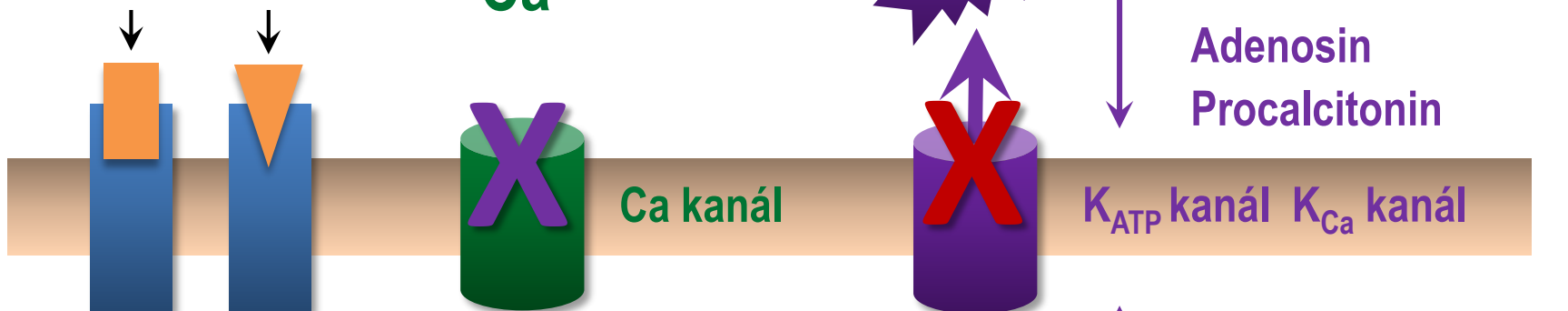


... ztráta efektivity NOR (patologická vazodilatace)

NORADRENALIN

ANGIOTENZIN

Ca²⁺



Vazopresin

= inhibitor K_{ATP} kanálů

extracelulární aktivátory

NO
ANP
Adenosin
Procalcitonin

↓ ATP
↑ H⁺
↓ Laktát

intracelulární aktivátory

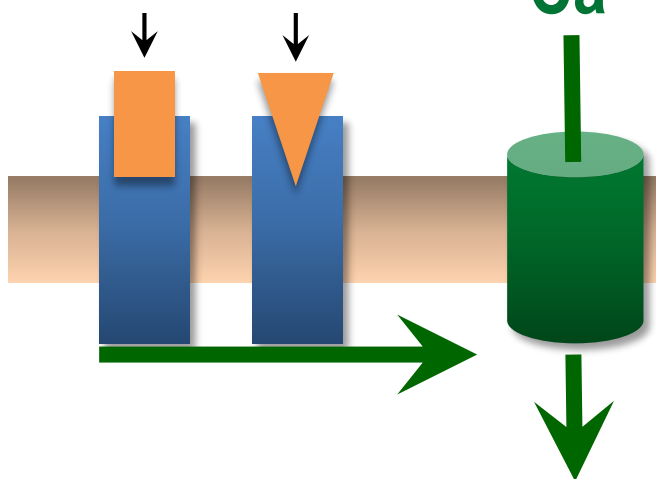
Jak působí vazopresin



... ztráta efektivity NOR (patologická vazodilatace)

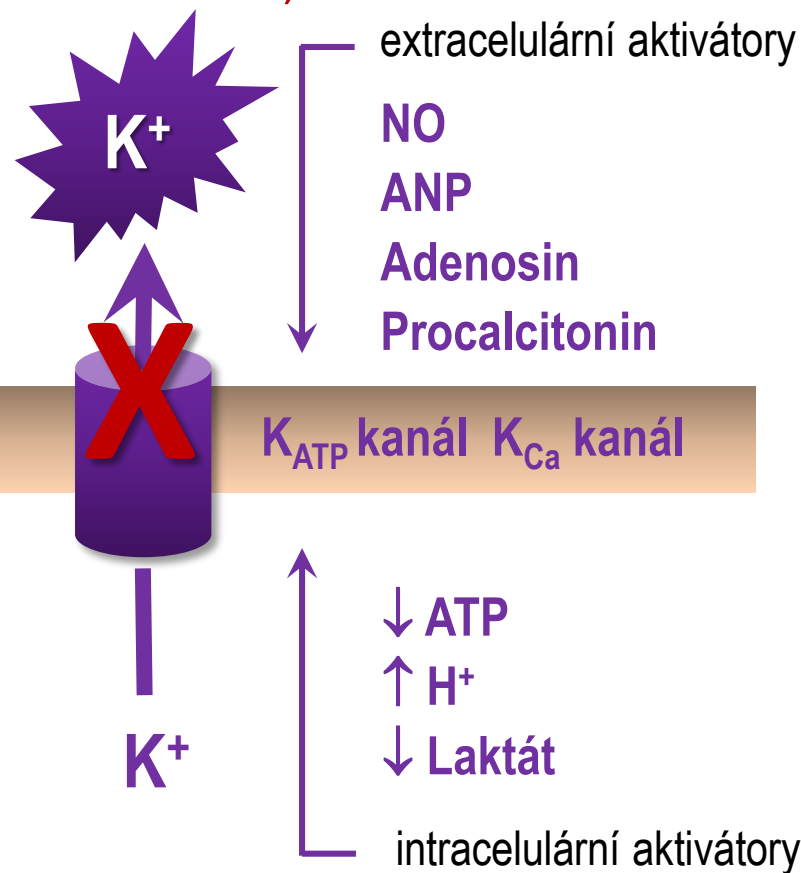
NORADRENALIN

ANGIOTENZIN



Vazopresin

= inhibitor K_{ATP} kanálů



Klinická praxe



... pokud víme jak působí **hormon** vazopresin u šokových stavů ...
... a pokud víme, že hladina vazopresinu v seru klesá po 24 hodinách „k nule“ (vyčerpání zásob)

Doktore, musím
stále navyšovat
„NORÁK“

... potom je jeho podání a areaktivního
vazodilatačního šoku absolutně indikované,
protože se jedná o hormonální substituci
... čím DŘÍVE, tím LÉPE

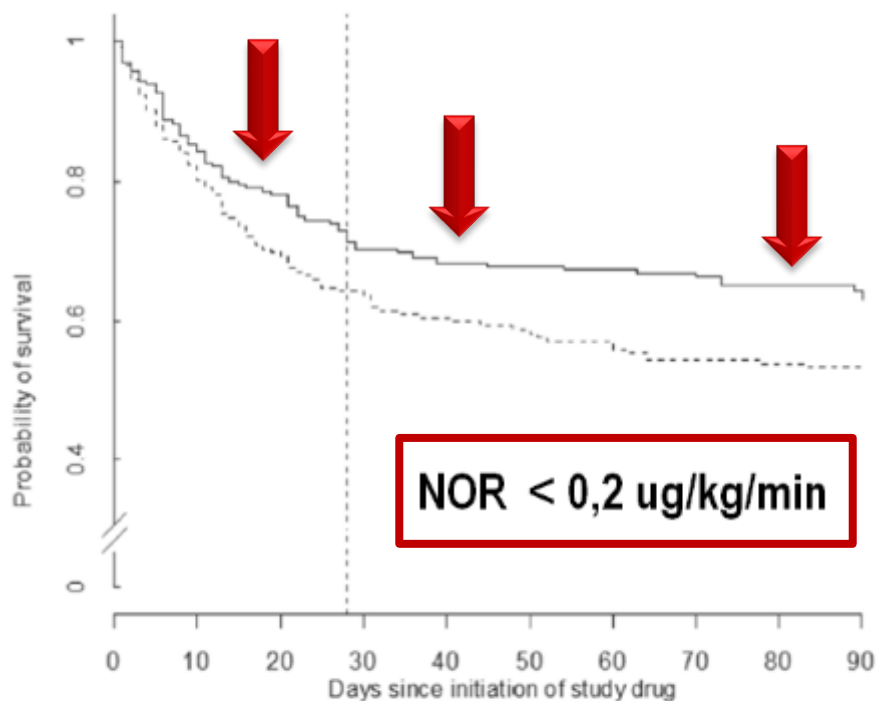


Klinická praxe

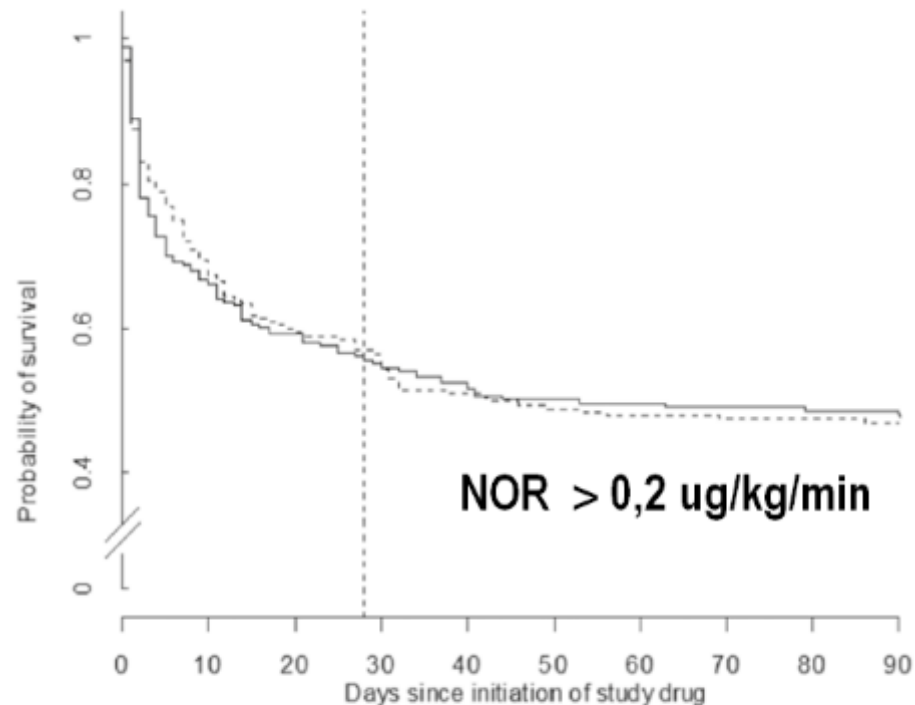


Přežívání pacientů

Časné nasazení vazopresinu



Pozdní nasazení vazopresinu



Klinická praxe



NIKDY NEDÁVEJ VAZOPRESIN U LOW-FLOW STATE !!!
(DIGITÁLNÍ ISCHÉMIE, SPLANCHNICKÁ ISCHEMIE)



VŽDY SPOLEČNĚ S LOW-DOSE KORTIKOSTEROIDŮ
(Post-hoc analýza VASST trial)



KDY NEMÁŠ EMPRESSIN® TAK POUŽIJ REMESTYP®