

# Optimalizace dodávky kyslíku u těžké sepsy a septického šoku

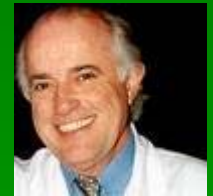
MUDr. Jan Stašek  
KARIM FN Brno



# Vybrané aspekty

- 1. **Fyziologické principy** dodávky a spotřeby kyslíku
- 2. Koncepce **kritické dodávky** kyslíku u šokových stavů
- 3. **Tekutinová optimalizace** tkáňové perfuse u sepse a septického šoku
- 4. Koncept **cytopatické hypoxie** u sepse

# Surviving Sepsis Campaign 2008



## Special Article

### Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008

R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; Jean M. Carlet, MD; Julian Bion, MD; Margaret M. Parker, MD; Roman Jaeschke, MD; Konrad Reinhart, MD; Derek C. Angus, MD, MPH; Christian Brun-Buisson, MD; Richard Beale, MD; Thierry Calandra, MD, PhD; Jean-Francois Dhainaut, MD; Herwig Gerlach, MD; Maurene Harvey, RN; John J. Marini, MD; John Marshall, MD; Marco Ranieri, MD; Graham Ramsay, MD; Jonathan Sevransky, MD; B. Taylor Thompson, MD; Sean Townsend, MD; Jeffrey S. Vender, MD; Janice L. Zimmerman, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee



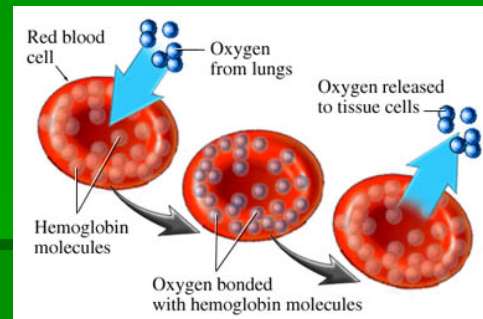
# Transport O<sub>2</sub> - fyziologie

- Obsah kyslíku v arteriální krvi: \_\_\_\_\_

$$CaO_2 = Hb \times SaO_2 \times 1,39 + 0,03 \times PaO_2$$

- Dodávka (transport) kyslíku:

$$DO_2 = TO_2 = CO \times CaO_2$$



$$DO_2I = CI \times CaO_2 \approx CI \times Hb \times SaO_2 \times 1,39$$

# Spotřeba kyslíku

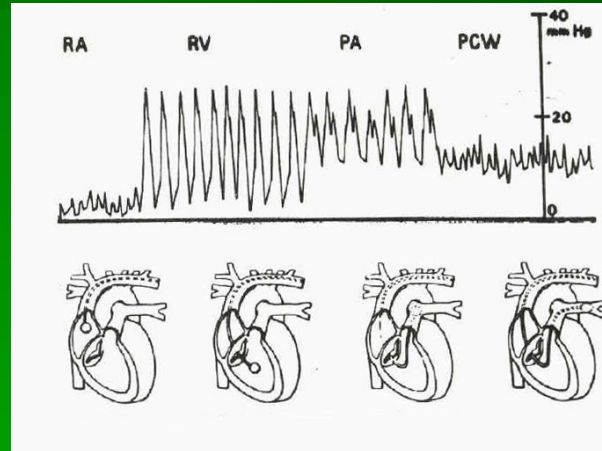
- $VO_2 = CI \times (CaO_2 - CvO_2)$
- $VO_{2I} \approx CI \times Hb \times 1,39 \times (SaO_2 - SvO_2)$



- **Extrakce kyslíku –  $O_2ER$**
- $O_2ER = VO_2/DO_2 = (CaO_2 - CvO_2)/ CaO_2$
- $O_2ER \approx (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2$

# Měření $DO_2$ a $VO_2$

- Pomocí Fickova principu – **PA katetr**



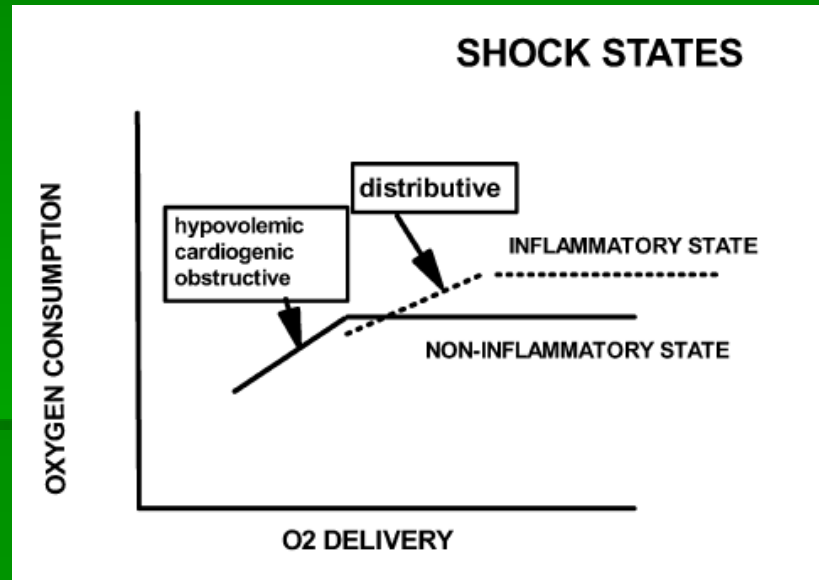
- **Výhody** – komplexní hemodynamický profil (CO, SV, RVEDV, RVEF, SvO<sub>2</sub>)
- **Nevýhody** – 1. komplikace zavedení PAC  
2. podcenění spotřeby kyslíku plicní tkání

# Přímé měření $VO_2$

- **Nepřímá kalorimetrie** (Deltatrac II)
- Metabolické monitorování (Evita 4, Physio-flex, M-COVX)
- **Výhody:** možnost měření u pacientů na UPV i spont. ventilujících
- **Nevýhody:**
  1. při 30' měření nutná variace HR, BP a  $SpO_2$  do 20%
  2. přesná při  $FiO_2 \leq 0,65$
  3. nutnost eliminace všech netěsností
  4. KI pacienti s hrudní drenáží
  5. kalibrace před každým měřením

# Koncept kritické $DO_2$

- $VO_2$  dependentní na  $DO_2$
- nepoměr  $DO_2$  a  $VO_2$  → **dysoxie**



*JL Vincent / Int Care Med 30 (2004)1990-6*



# Detekce kritické $DO_2$

- Globální markery orgánové hypoperfúze (laktát, pH, BE) – korelace s orgánovou dysfunkcí a outcomem

*J. Bakker et al. / Am J Surg 171 (1996) 221–226*

- Detekce regionální  $DO_{2crit}$  – měření hepatální  $SvO_2$ , gastrická tonometrie

*D. De Backer et al. / Am J Resp CCM 157 (1998) 1219 - 1225*

# Kritika „critical DO<sub>2</sub>“

- U umírajících pacientů podstupujících odnětí terapie – DO<sub>2crit</sub> pouze v extrémních hodnotách  
*J.J. Ronco et al. / JAMA 270 (1993) 1724 – 30*
- Pokud provedena korekce mat. párování → patologická dependence VO<sub>2</sub> nebyla nalezena  
*T.P. Phang et al. / Am J Respir Crit Care Med 150 (1994) 318 – 23*
- Termogenní efekt katecholaminů + matematické párování
- Limitace měření sérového laktátu - více možných příčin hyperlaktacidemie

# Existuje kritická $DO_2$ ?

- **Ne** u stabilizovaných pacientů (ARDS, sepse)
- **Ano** u těžkého hypodynamického šoku
- **Možná globálně** u pacientů v septickém šoku a **pravděpodobně regionálně** u pacientů v těžké sepsi

*JL Vincent / Int Care Med 30 (2004)1990-6*

# Fyziologické principy

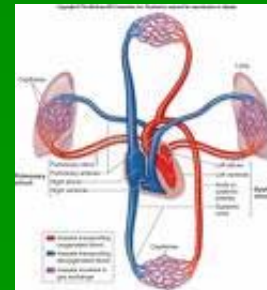
- Optimalizace oxygenace



- Optimalizace nosiče kyslíku



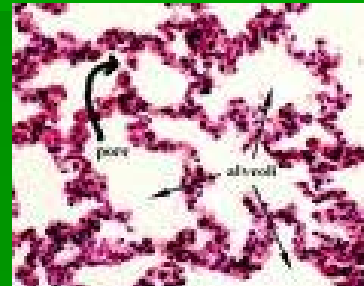
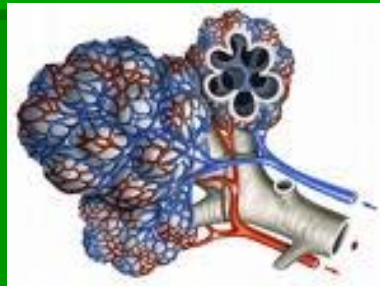
- Optimalizace perfuse



# Optimalizace ventilace

- $DO_2I \approx CI \times Hb \times SaO_2 \times 1,39$
- Oxygenoterapie, umělá plicní ventilace
- **Lung-protective ventilation**

*The Acute Respiratory Distress Syndrome Network /  
NEJM 342 (2000) 1301–1308*



# Optimalizace nosiče

- $DO_2I \approx CI \times Hb \times SaO_2 \times 1,39$
- Iniciální vs. pozdní fáze septického šoku
- Hemoglobin **70 – 90 g/l** vs. 100-120 g/l  
*P.C. Hébert et al / NEJM 340 (1999) 409–417*
- **Iniciální (< 6h)** resuscitace →  $Htk > 0,30$   
*E. Rivers et al. / NEJM 345 (2001) 1368 – 1377*
- Transfuse erytrocytů nezvýší  $VO_2$   
*C.J. Fernandes et al. / Crit Care 5 (2001) 362–567*
- Transfuse starých erytrocytů (> 15 dnů)  
**zhoršuje mikrocirkulaci**  
*P.E. Marik et al. / JAMA 269 (1993) 3024–3029*

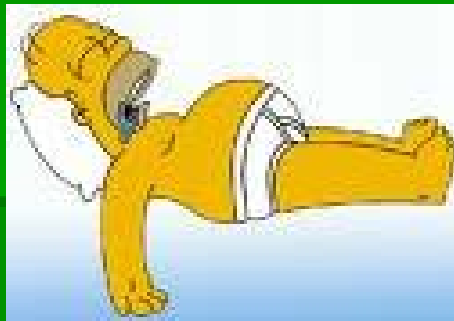
# Optimalizace perfuse

- $DO_2I \approx CI \times Hb \times SaO_2 \times 1,39$
- Cíle tekutinové resuscitace :
  - Jak optimalizovat preload ?
  - Jaký zvolit cílový MAP ?
  - Kdy invazivně monitorovat CO ?
  - Lze použít  $SvO_2$  a  $ScvO_2$  ?
  - Kdy monitorovat mikrocirkulaci ?
  - Co nám řekne vysoký laktát ?
  - Má smysl koncepce supranormální  $DO_2$  i u sepsy ?

# Cíle hemodynamické podpory

- Adekvátní odpověď organismu není synonymem normálních hodnot (!!!)

*JL Vincent / Crit Care Med 26 (2008) Epub.*





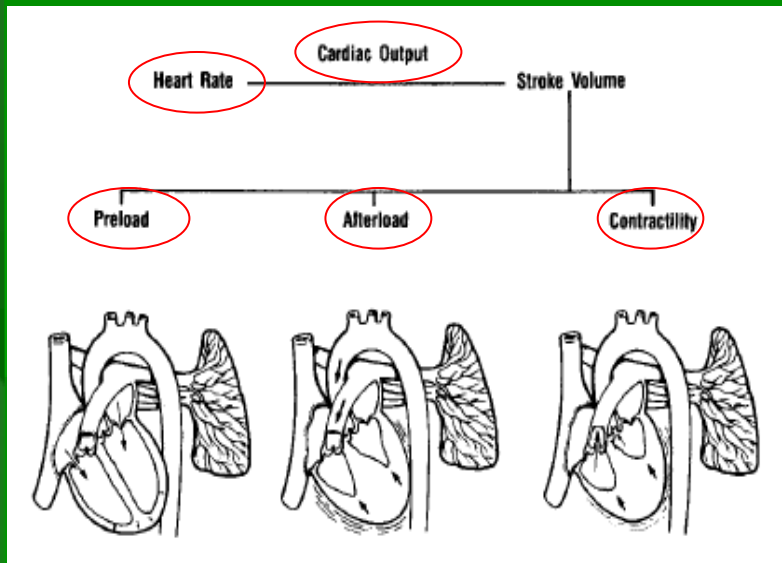
# Šok – definice



- život ohrožující, **generalizovaná maldistribuce krevního toku** resultující v selhání dodávky a / nebo spotřeby dostatečného množství kyslíku, jež vede k buněčné dysoxii
- **Hypotenze** (SBP < 90 mmHg, pokles SBP o 40 mmHg, nebo MAP < 65 mmHg) **nemusí být přítomna**

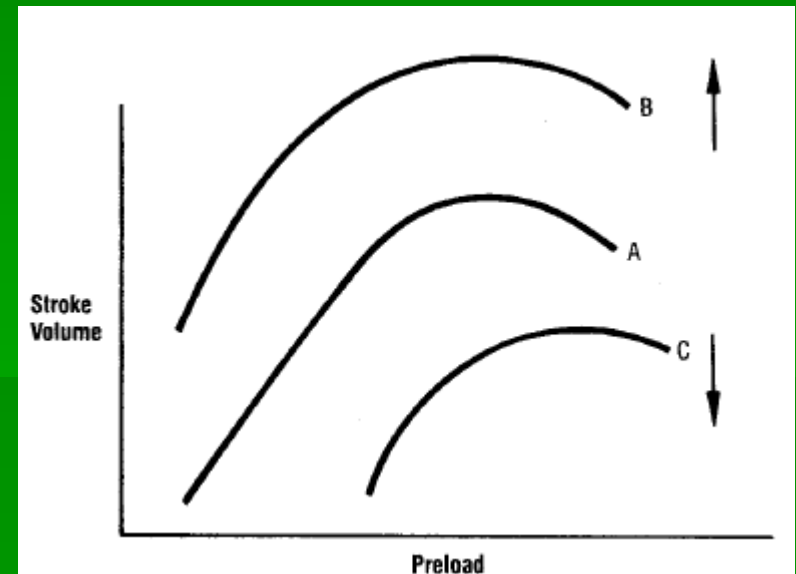
# Makrohemodynamika – srdeční výdej

- Determinanty srdečního výdeje



[www.edwards.com](http://www.edwards.com)

- Frank-Starlingova křivka



[www.edwards.com](http://www.edwards.com)

# Statické ukazatele preloadu

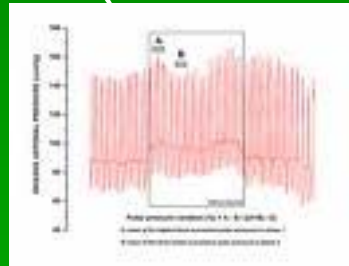
- **Tlakové** : CVP, RAP, PAOP
- Dle SSC : CVP 8-12, PAOP 12-15
- **Špatná predikce** odpovědi na tekutiny

*D. Osman et al. / Crit Care Med 35 (2007) 64-68*
- **Objemové** :GEDV, ITBV (PiCCO) RVEDV (PAC), LVEDV (TTE,TEE)
- **Nejednoznačné výsledky predikce** odpovědi na tekutiny

*K. Bendjelid, J.A. Romand / Int Care Med 29 (2003) 352-360*

# Dynamické ukazatele a fluid responsiveness

- Spontánně ventilující vs. mechanicky ventilovaní pacienti
- dPPV, SVV, SPV (PiCCO...), VTI<sub>ao</sub> (TEE)



- **Dobrá korelace** (dPPV > 13%, SPV > 10 Torr, SVV + VTI<sub>ao</sub> > 10%) s fluid responsiveness
- **Fluid responsiveness ≠ preload**

*D. De Backer / Int Care Med 33 (2007) 1111–1113*

# Objemová výzva

- Různé techniky – doba trvání 10-30 min, použity různé tekutiny
- Dle SSC : 1000 ml krystaloidu nebo 300 – 500 ml koloidu během 30 min
- Použití objemové výzvy k **posouzení fluid responsiveness** – doporučeno 250 ml koloidu / krystaloidu nebo straight-leg raise : pozitivita = **zlepšení známek orgánové perfuse**

# Afterload - střední arteriální tlak

- Modifikovaná GDT: **MAP > 65 mmHg** (+ CVP 8-12 mmHg, diuresa > 0,5 ml/kg/h)

*Shu-Min Lin et al. / Shock 26 (2006) 551-557*

- cílové MAP : > 65 mmHg u většiny šokových stavů; > 40 mmHg u traumatu s nekontrolovaných krvácením, > 90 mmHg u těžkého TBI

- Tkáňová hypoperfúze může být přítomna **i při normálním TK**

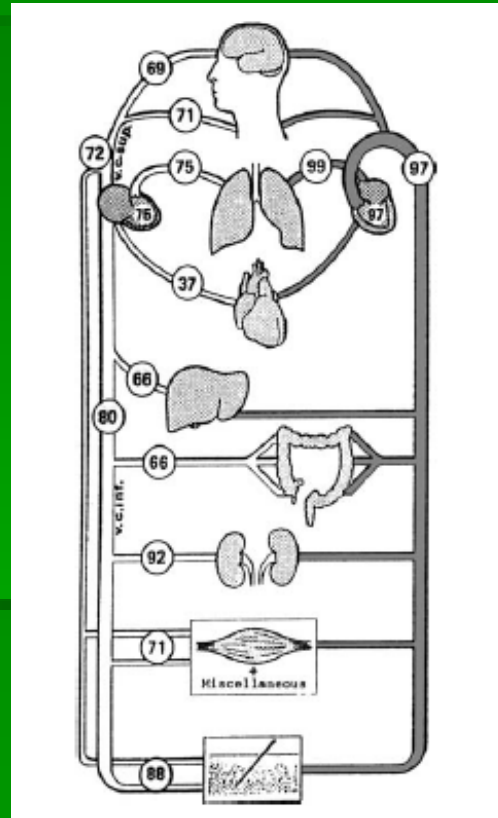
*M. Antonelli et al. / Int Care Med 33 (2007) 575–590*

# Monitorace srdečního výdeje

- Měření pomocí termodiluce (pulmonární, transpulmonární, semikontinuální), diluce barviva, analýza tepové křivky
- **Neexistuje** doporučená **cílová hodnota** – nutno brát v kontextu s ostatními ukazateli tkáňové perfuse
- Indikováni pacienti s **trvajícímími známkami orgánové hypoperfuse** a/nebo se známkami srdečního selhávání

*M. Antonelli et al. / Int Care Med 33 (2007) 575–590*

# Venosní oxymetrie



*F. Bloos, K. Reinhart / Int Care Med 31 (2003) 911-913*



# SvO<sub>2</sub> versus ScvO<sub>2</sub>

- Za normálních okolností – ScvO<sub>2</sub> < SvO<sub>2</sub> o cca 2-3 %
- U šoku (hypodynamického i hyperdynamického) – ScvO<sub>2</sub> > SvO<sub>2</sub> o cca 5%
- Trend ScvO<sub>2</sub> ≈ trend SvO<sub>2</sub>

*T.C. Jansen, J. Bakker in R.Kuhlen et al / Controversies in Intensive Care Medicine, MWV (2008), 211-218*

# ScvO<sub>2</sub>

- **Early goal-directed therapy :**
- CVP 8-12 mm Hg, MAP nad 65 mm Hg, diuresa nad 0,5 ml/kg/hod, ScvO<sub>2</sub> nad 70% (Htk nad 30%, dobutamin) *během prvních 6 hodin*
- Snížení nemocniční mortality o 16%  
*E. Rivers et al. / NEJM 345 (2001) 1368 – 1377*
- **Surviving Sepsis Campaign guidelines**  
*RP Dellinger et al. / Crit Care Med 36 (2008) 296 - 327*

# SvO<sub>2</sub> a supranormální DO<sub>2</sub>

- Žádný rozdíl v mortalitě a morbiditě při elevaci CO (CI >4,5) a SvO<sub>2</sub> > 70% hodnot u obecné populace kriticky nemocných (randomizace během 48 hodin od přijetí na ICU, terapeutický protokol po 5 dní)
- pouze 44,9% pacientů dosáhlo cílového CI a 66,7% cílového SvO<sub>2</sub>

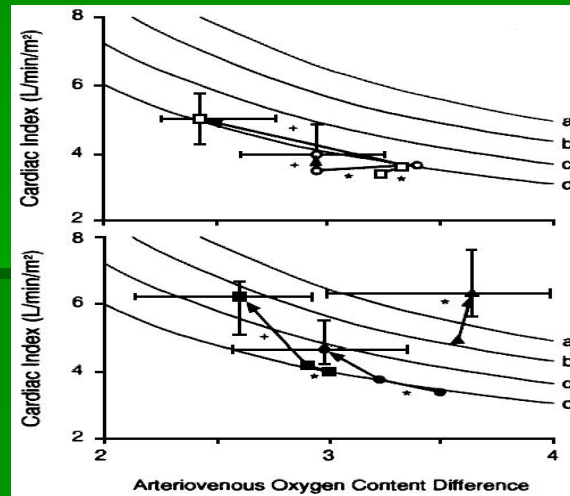
*L. Gattinoni et al. / NEJM 333 (1995) 1025–1032*

# Supranormální $DO_2$ - ANO

- **Perioperačně** u vysoce rizikových chirurgických pacientů ( $DO_2I > 600$ ) pomocí dopexaminu  
*O. Boyd et al. / JAMA 270 (1993) 2699 - 2707*
- **U septických pacientů** randomizovaných během 4 hodin od přijetí na ICU (**ø 49 let**)  
*J. Tuschmidt et al. / Chest 102 (1992) 216 - 220*

# Supranormální $DO_2$ - NE

- Zvýšená mortalita při snaze o **supranormální  $DO_2$**  (CI >4,5;  $DO_2I > 600$ ;  $VO_2I > 170$ ) pomocí dobutaminu v obecné populaci kriticky nemocných (randomizace během 24 po přijetí na ICU)  
*MA Hayes et al. / NEJM 330 (1994) 1717–1722*
- Podskupina septických pacientů



*MA Hayes et al. / Crit Care Med 25 (1997) 926 - 36*

# Laktát

- Tvorba za anaerobních i aerobních podmínek
- Čas, po který je sérový laktát  $> 2$  mmol/l, koreluje s mortalitou (normalizace do 24 hodin signalizuje lepší outcome)

*J. Bakker et al. / Am J Surg 171 (1996) 221-226*

- Pouze 1 studie s cílem normalizovat laktát (a SvO<sub>2</sub>) u kardiochir. pacientů

*P. Polonen et al. / Anesth Analg 90 (2000) 1052–1059*

# DO<sub>2</sub> a regionální cirkulace

- Gastrická tonometrie, sublingvální kapnometrie, ICG clearance
- Parametry gastrické tonometrie a ICG clearance **lepšími prediktory** mortality **po oběhové stabilizaci** (cca 12 hod)

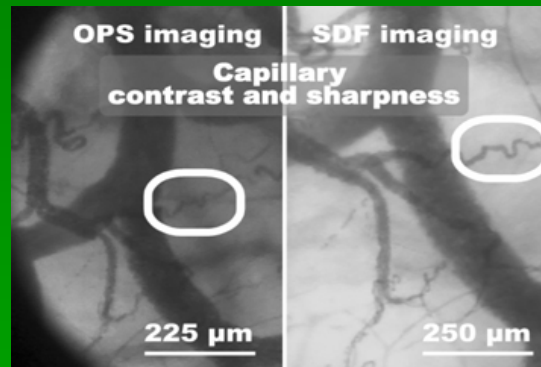
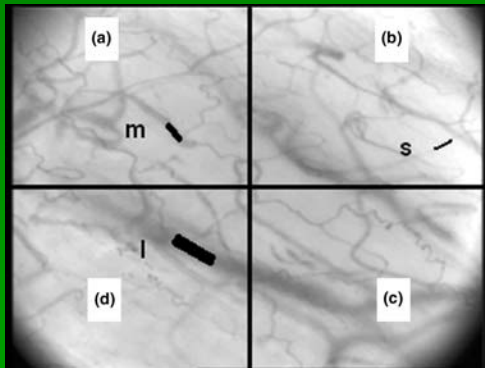
*M. Poeze et al. / Crit Care Med 33 ( 2005) 2494 - 2500*

- Terapeutický protokol zacílený na změnu **pHi (> 7,35)** – snížení mortality u pacientů s normálními hodnotami u přijetí

*G. Gutierrez et al. / Lancet 339 (1992) 195 - 199*

# Mikrocirkulace

- OPS, SDF, NIRS



- **Změny** v mikrocirkulaci **korelují s tíží stavu a outcomem** u pac. se septickým šokem

*Y. Sakr et al. / Crit Care Med 32 (2004) 1825 – 1831*



# Optimalizace terapie dle mikrocirkulace ?

- **Zlepšení** parametrů mikrocirkulace měřené pomocí OPS **po podání nitroglycerinu** 0,5 mg/h

*P.E. Spronk et al. / Lancet 360 (2002) 1395 - 1396*

- Stejně tak po inf. **dobutaminu** 5  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$

*D. De Backer et al. / Crit Care Med 34 (2006) 403 - 408*

- **Rutinní monitorace** mikrocirkulace a regionální cirkulace **není doporučena !**

*M. Antonelli et al. / Int Care Med 33 (2007) 575–590*

# Makro vs. mikrocirkulační cíle

- **Identifikace cirkulačního selhání** (MAP < 65 mmHg, laktát > 2 mmol/l)
  - ↓
- **Makrocirkulační cíle** - MAP > 65 mmHg
  - SvO<sub>2</sub> > 65 % nebo ScvO<sub>2</sub> > 70%
  - ↓
- **Mikrocirkulační cíle** - MFI > 2
  - proporce perfundovaných cév > 80%
  - PCO<sub>2</sub> gap < 20 mm Hg
  - NIRS ascending slope > 2,5% / sek.
  - laktát < 2 mmol/l

*D. De Backer et al. in R.Kuhlen et al / Controversies in Intensive Care Medicine, MWV (2008), 103-110*

# Metabolismus O<sub>2</sub>

- **Mitochondrie** - hlavní místo spotřeby O<sub>2</sub>
- >90% O<sub>2</sub> je využito na tvorbu ATP v oxidativní fosforylaci
- Menší množství O<sub>2</sub> → **kyslíkové radikály (ROS)** ( O<sub>2</sub><sup>·-</sup>, ONOO<sup>-</sup>, OH<sup>·</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>...) – únikem elektronů v mitochondriích, dále např. NADPH oxidasa fagocytů (respiratory burst) atd.
- **Oxidativní fosforylace** na vnitřní membráně → 95% generovaného ATP

# Koncept cytopatické hypoxie u sepse

- Rozsah apoptosy a nekrosy neodpovídá tíži multiorgánové dysfunkce

*R.S. Hotchkiss et al. / Crit Care Med 27 (1999) 1230 – 51*

- Prokázána výrazná korelace mezi snížením aktivity komplexu I a tíží sepse (+ koncentrací NO) a dále mezi hladinou ATP a mortalitou

*D. Brealey et al. / Lancet 360 (2002) 219 – 223*

- Aktivita mitochondrií u animálních modelů sepse - **iniciální vzestup** (6 hod) **následovaný poklesem aktivity** (po 12 – 18 hod) - v játrech, svalu

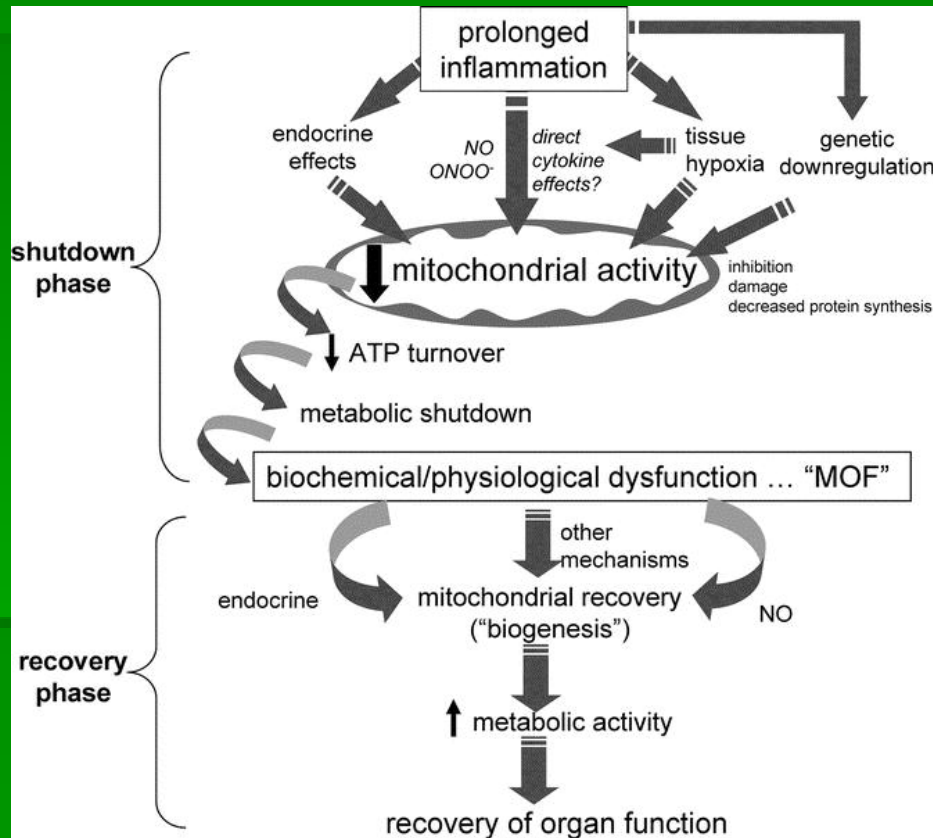
*M. Singer / Crit Care Med 35 (2007) S441 – S448*

# Laboratorní modely mitochondriální dysfunkce

- sledování aktivity mitochondrií
- u krátkodobých modelů sepse ( $\sim < 6$  hod) různé hodnoty mitochondriální aktivity
- u déledobějších modelů ( $\sim > 16$  hod) - většinou snížená aktivita, prokázána v ledvinách, mozku, střevu, játrech (nekonstantně), příčně pruhovaném svalu
- **iniciální vzestup** (6 hod) následovaný **poklesem aktivity** (po 12 – 18 hod) - v játrech, svalu

*M. Singer / Crit Care Med 35 (2007) S441 – S448*

# Metabolic shut-down



*M. Singer / Crit Care Med 35 (2007) S441 – S448*

# Individualizovaný přístup

- Opakované klinické vyšetření + zhodnocení CO, SvO<sub>2</sub>, (event. ScvO<sub>2</sub>), laktát, pH, BE a možná i regionální pCO<sub>2</sub> a mikrocirkulace
- **Žádný z jednotlivých ukazatelů tkáňové hypoperfúze není ideální**, pokud je hodnocen bez ohledu na celkový klinický stav

*JL Vincent / Int Care Med 30 (2004)1990-6*

# Závěrem

- Hypotenze ≠ šok
- Iniciální fáze septického šoku (cca 6 hod) → optimalizace makrohemodynamických ukazatelů
- Refrakterní šok → invazivní hemodynamické monitorování
- Absence hypotenze → markery tkáňové hypoperfúze, monitorace mikrocirkulace
- Existence mitochondriální dysfunkce u septického šoku



**Děkuji za pozornost !**

