

### Obsah

Novinky v podpůrné farmakologické terapii těžké sepse ..... 1

## NOVINKY V PODPŮRNÉ FARMAKOLOGICKÉ TERAPII TĚŽKÉ SEPSE

Těžká sepse a septický šok představují významný zdroj mortality a morbidit obyvatelstva. Následující text si klade za cíl připomenout odborné veřejnosti podstatu patofyziologie těchto syndromů a léčebné principy se zaměřením na podpůrnou farmakoterapii. Vzhledem k rozsahu článku nejsou bez ohledu na jejich důležitost diskutována taková témata jako nutriční, rehabilitační a instrumentální podpora či náhrada funkce některých orgánů (čili specifická orgánová podpora).

### Definice sepse, těžké sepse a septického šoku

Co je to vlastně sepse, těžká sepse a septický šok? V odborné veřejnosti jsou doposud tyto hojně užívané pojmy často chápány nejednotně s různými nuancemi, proto je na úvod uvedeno několik upřesnění. Definice těchto syndromů byly poprvé přesněji popsány v 90. letech minulého století a ač hodně diskutované, používají se i v současnosti bez podstatnějších změn<sup>1/</sup>.

**Sepse** je definována jako infekce spolu s celkovou reakcí organismu neboli syndromem systémové zánětlivé odpovědi (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), jenž se manifestuje přítomností dvou a více z následujících kritérií: tělesná teplota > 38 °C či < 36 °C, srdeční frekvence nad 90 tepů za minutu, dechová frekvence nad 20 dechů za minutu či parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi (PaCO<sub>2</sub>) pod 32 mmHg, leukocyty > 12 000 či < 4000/mm<sup>3</sup> nebo > 10 % nezralých forem. Infekce je zánětlivá reakce organismu na přítomnost mikroorganismů či jejich invaze do jinak sterilních tkání.

Jako **těžká sepse** je označován stav komplikovaný orgánovou dysfunkcí, hypotenzí či hypoperfuzí. Jako kritické hodnoty krevního tlaku jsou většinou udávány následující: systolický tlak pod 90 mm Hg, střední arteriální tlak (Mean Arterial Pressure – MAP) pod 60 mm Hg nebo pokles systolického tlaku o 40 mm Hg oproti výchozí hodnotě. K posouzení orgánové dysfunkce se v dospělé populaci v současnosti nejčastěji užívá tzv. SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment score), které hodnotí 6 orgánových systémů (kardiovaskulární, respirační, renální, jaterní, hematologický a centrální nervový) a umožňuje stanovit nejen počet, ale i stupeň selhávání jednotlivých orgánů, včetně jeho průběhu v čase<sup>2/</sup>.

**Septický šok** je definován jako sepsi indukovaná hypotenze trvající i po adekvátní tekutinové náhradě spolu s přítomností hypoperfuzních abnormalit, jako jsou oligurie či laktátová acidóza.

V pediatrické populaci jsou sepse, těžká sepse a septický šok definovány obdobně s přihlédnutím k věkovým fyziologickým odlišnostem a s tím zásadním rozdílem, že hypotenze je až pozdní známkou většinou již dekompenzovaného šoku.

### Epidemiologie

Těžká sepse je celosvětově jednou z hlavních příčin úmrtnosti s incidencí zhruba 300 případů / 100 000 obyvatel / rok a se značně variabilní mortalitou pohybující se podle tíže stavu mezi 18–70 %<sup>3/</sup>. Z celospolečenského pohledu navíc představuje významnou ekonomickou zátěž s odhadovanými náklady zhruba 22 000 USD na dospělého a 54 000 USD na dětského pacienta<sup>4/</sup>. Toto jsou fakta, která celosvět-

ově motivují výzkum ve studiu patofyziologie sepse a samozřejmě i aplikovaný výzkum v oblastech orgánové podpory a farmakoterapie. Epidemiologie těchto nemocí v ČR není známa, protože nemáme odpovídající systém hlášení.

### Patofyziologie orgánové dysfunkce v těžké sepsi

Pro pochopení účinku a racionální odůvodnění jednotlivých farmakologických intervencí v sepsi je třeba nejdříve poznat hlavní mechanismy, jež vedou ve svém důsledku k narušení buněčného metabolismu, buněčné a potažmo k orgánové dysfunkci. Patogenní mikroorganismy jsou ve tkáních lidského těla identifikovány pomocí receptorů na povrchu některých buněk imunitního systému a specifických protilátek a tím dochází k aktivaci zánětlivé reakce. Tato reakce je zprostředkována prostřednictvím vzájemně interagujících kaskád cytokinů, koagulačních faktorů, prostaglandinů, reaktivních forem kyslíku a celé řady dalších molekul. Výsledný efekt na krevní oběh a dodávku kyslíku do tkání lze nicméně chápat jako důsledek těchto následujících akutních změn.

**Vazodilatace.** Prozánětlivé mediátory a snad i samotné mikroorganismy indukují v endotelálních a některých jiných buňkách tvorbu inducibilní NO-syntázy (iNOS). Tento enzym katalyzuje konverzi aminokyseliny citrulinu v arginin, čímž vzniká molekula oxidu dusnatého (NO), což je velmi potentní přímý vazodilatátor<sup>5/</sup>. V sepsi dochází k excesivní tvorbě NO a následně generalizované vazodilataci, zvýšení kapacity vaskulárního řečiště, indukci relativní hypovolémie a dalšímu prohlubování hypotenze. NO působí zejména ztrátu odporu na úrovni arteriol. To vede ke zrychlení pasáže krve skrze kapiláry a tedy snižuje čas, po který může kyslík navázaný na erythrocyty pasivně difundovat do tkání.

**Tvorba edémů.** Zvýšená permeabilita kapilár způsobená rozpojením tight-junctions mezi endoteliemi<sup>6/</sup> vede k přesunu tekutin a plazmatických proteinů do intersticia. Vzniklý edém přispívá k relativní hypovolémii a dále ztěžuje transport kyslíku do tkání prodloužením vzdálenosti mezi erythrocyty v kapilárách a cílovými buňkami.

**Dysfunkce mikrocirkulace.** Mikrocirkulace je místem výměny krevních plynů a živin mezi krevním řečištěm a tkáněmi. Zaujímá oblast arteriol, kapilár a venul. Hladká svalovina arteriol reguluje průtok krve kapilárami, které jsou hlavním místem interakce mezi endoteliemi, krevními buňkami, cytokiny a koagulačními faktory. Struktura a funkce kapilár je v různých orgánech značně heterogenní. Za hlavní mediátor podílející se na regulaci průtoku krve na úrovni mikrocirkulace je považován NO. Již zmíněná iNOS je tvořena v různé míře v rámci jednotlivých kapilárních řečišť, přičemž dochází nejen k vazodilataci, ale také vzniku arteriovenózních zkratů (tzv. shuntování krevního průtoku)<sup>7/</sup>. Některá kapilární řečiště se tak stávají hypoperfundovanými, v jiných je naopak krevní průtok abnormálně vysoký. Aktivovaná koagulace s tvorbou mikrovaskulárních trombů a snížená deformabilita erythrocytů vede k přímé okluzi kapilár.

**Myokardiální deprese.** Sepse může vést k systolické a/nebo diastolické dysfunkci srdečního svalu čili myokardiální deprese. Mechanismus jejího vzniku je multifaktoriální a je vysvětlován změnami

v mikrocirkulaci a v dalším odstavci popsanou mitochondriální dysfunkcí, která při sepsi postihuje nejen myokard, ale i všechny svalové tkáně. Naproti tomu koronární průtok v sepsi je zachován. Deprese myokardu se jako taková podílí na snížené dodávce kyslíku do tkání. Nicméně, jak je pozorováno u přeživších pacientů, funkce myokardu se po překonání šokového stavu obnovuje, čili jde o proces většinou plně reverzibilní<sup>8/</sup>.

**Cytopatická hypoxie.** Prolongovaný zánět vede k mitochondriální dysfunkci vedoucí k depleci intracelulárních zdrojů energie ve formě adenosin-trifosfátu (ATP), a to i přes adekvátní dodávku kyslíku do tkání. Aktivita dýchacího řetězce na vnitřní mitochondriální membráně je utlumena<sup>9/</sup>. V následující fázi zlepšování klinického stavu dochází naproti tomu k tzv. biogenezi, čili opětovné restauraci mitochondriálních funkcí. Není však zatím jasné, zda toto tzv. „metabolické uzamčení“ (metabolic shut-down) je procesem adaptace na sníženou dodávku kyslíku, či je to pouze epifenomén reflektující sníženou dodávku kyslíku do tkání, na níž se v zásadní míře podílí výše popsaná dysfunkce mikrocirkulace.

### Základy terapie těžké sepe

V roce 2001 byla založena mezinárodní platforma Surviving Sepsis Campaign, která v sobě sdružuje zástupce nejvýznamnějších evropských a severoamerických společností zabývajících se intenzivní medicínou. Tato kampaň usiluje o zvýšení celkového společenského povědomí o sepsi a také zlepšování kvality péče o septické pacienty. V roce 2001 byly tudíž vydány poprvé mezinárodní postupy terapie těžké sepe, jež byly následně aktualizovány a doplněny v letech 2004 a 2008<sup>10/</sup>.

Základní principy terapie těžké sepe a septického šoku jsou v zásadě tyto:

- podání tekutin a vazoaktivních látek pro zlepšení hemodynamiky, odběr hemokultury,
- podání širokospektrých antibiotik,
- odstranění zdroje infekce (případný chirurgický či miniinvasivní zákrok) a
- orgánová podpora ve formě umělé plicní ventilace, mimotělní eliminace a dalších modalit.

Všechny tyto léčebné intervence by měly být provedeny co nejdříve. Podání tekutin, vazoaktivních látek a antibiotik by mělo nastat do jedné hodiny od rozvoje septického šoku. Proto předpokladem úspěšné léčby je rychlá/časná diagnostika. Detailnější popis jednotlivých složek terapie tak komplexního a náročného stavu, jakými jsou těžká sepe a septický šok, daleko přesahuje rámec tohoto textu. Zde se budeme zabývat pouze několika farmakologickými intervencemi, jež mají charakter terapie adjuvantní.

### Přehled současných doporučení pro adjuvantní terapii

Následující stručný přehled shrnuje aktuální doporučení pro jednotlivé skupiny léčiv využívaných k podpůrné terapii septických pacientů. Je psán z pohledu intenzivisty, čili nevěnuje se, až na výjimky, zvláštěm chirurgických, kardiologických, interních, neurologických a pediatrických pacientů. Rozsah textu neumožňuje detailnější rozbor jednotlivých přípravků, spíše ho lze chápat jako určitý návod pro případné další studium.

#### **Analgezie, sedace a svalová relaxace**

Analgetika, případně sedativa a svalová relaxancia jsou velice často užívaná farmaka při péči o kriticky nemocné pacienty s těžkou sepsi a septickým šokem. Opioid, například sufentanil či ultrakráte působící remifentanil, podávaný buď bolusově či ve formě kontinuální infuze má za cíl kromě terapie bolesti i snížení pocitu dušnosti, dechové práce a v případě nutné umělé plicní ventilace i adekvátní synchronizace s ventilátorem. Cílem sedace je opět dosažení komfortu pacienta a/nebo krátkodobá narkóza během invazivních výkonů. Nejčastěji užívaná sedativa

jsou benzodiazepiny (např. midazolam), propofol, případně dexmedetomidin. Svalová relaxancia (např. cisatracurium či rocuronium) jsou aplikována během invazivních procedur či k podvození pacienta s respiračním selháním agresivní umělé plicní ventilaci.

Při aplikaci zmíněných léčiv u kriticky nemocných pacientů (septické pacienty nevyjímaje) platí zásada „ne více a ne déle, než je skutečně potřeba“. Vyhne se tím uměle prodloužené doby hospitalizace, zvýšeného rizika nozokomiální infekce a některým dalším potenciálně odvrátitelným komplikacím. Je doporučeno titrování analgetik a sedativ k dosažení předem definovaných cílů. Vědomí a komfort pacientů by měl být monitorován nejlépe podle standardizovaných skórovacích systémů, jejichž detailnější popis přesahuje rámec tohoto textu.

#### **Kortikosteroidy**

Sepse představuje pro organismus výrazný stres se zvýšenou denní potřebou kortikosteroidů jako stresových hormonů. U části nemocných v průběhu sepe dochází k vyčerpání nadledvin a nedostatečné tvorbě kortisolu, čili k tzv. relativní adrenokortikální insuficienci. Podání kortikosteroidů nicméně obnáší zvýšené riziko krvácení do zažívacího traktu či prohloubení imunosuprese a následně vyšší riziko superinfekce. Názor odborné veřejnosti na steroidy v těžké sepsi prodělal v uplynulých dekádách několik významných změn. Původní gramové dávky hydrokortisonu a methylprednisolonu byly pro následně prokázanou škodlivost (vyšší mortalita a riziko nozokomiální sepe) nahrazeny daleko subtilnějšími dávkovacími schémata, tzv. stresovými dávkami hydrokortisonu. Francouzští autoři dokumentovali pokles mortality pacientů při terapii několika malými denními dávkami hydrokortisonu spolu s jednou dávkou fludrokortisonu po dobu 7 dnů u pacientů s relativní adrenokortikální insuficiencí, tzn. nedostatečným zvýšením sérových hladin kortisolu po podání definovaného množství analogu adrenokortikotropního hormonu<sup>11/</sup>. V následujících letech byl tento efekt potvrzen pouze nekonstantně, proto byla provedena velká mezinárodní studie CORTICUS, a to s obdobným dávkovacím schématem hydrokortisonu včetně testování odpovědi na kortikotropin, jak bylo použito ve zmíněné práci<sup>11/</sup>. Tato neprokázala žádný pozitivní efekt na úmrtnost, a to ani ve skupině pacientů s nedostatečnou odpovědí na kortikotropin<sup>12/</sup>. Nelze však tvrdit, že by tato práce vyšla veskrze negativně - kortikoidy vedly k urychlení hemodynamické stabilizace u těch pacientů, u nichž došlo ke zvládnutí šokového stavu.

V současnosti se proto většina expertů k použití stresových dávek hydrokortisonu staví spíše pozitivně. Vymezení cílové populace septických pacientů by se mělo dít na základě aktuálních potřeb vazopresorů při adekvátně probíhající tekutinové terapii, nemělo by se vyčkávat výsledku kortikotropinového testu. Pokud k terapii kortikoidy přistoupíme, je vhodné použít dávkovací schéma ověřené ve výše zmíněné práci<sup>12/</sup> - hydrokortison 50 mg po 6 hodinách po dobu 5 dnů a poté pozvolné vysazení během dalších 6 dnů. Rutinní provádění kortikotropinového testu rovněž není doporučováno<sup>13/</sup>.

#### **Kontrola glykémie**

Podobně jako steroidy i kontrola glykémie u kriticky nemocných doznala v poslední dekádě zásadních změn. Nejen dlouholeté diskuse, ale následně i několik důležitých prací, byly vyvolány přelomovou studií van den Berghové, ve které došlo u populace chirurgicky nemocných léčených v protokolu tzv. těsné kontroly glykémie (cílová hladina glukózy 4,4 - 6,1 mmol/l) k signifikantnímu snížení morbidity i mortality<sup>14/</sup>. Stejná skupina autorů provedla posléze podobně designovanou studii na převážně interních pacientech, v níž se však již nepodařilo snížení mortality zopakovat<sup>15/</sup>. Skupina pacientů s těsnou kontrolou glykémie sice vykázala mírné zkrácenou dobu hospitalizace na jednotce intenzivní péče a několik dalších podobných ukazatelů, ale také výrazně vyšší riziko hypoglykémie. Na základě těchto nejednoznačných výsledků bylo v následujících letech provedeno několik velkých multicentrických studií<sup>16,17,18/</sup>. V žádné z těchto studií nebyl potvrzen pozitivní vliv těsné kontroly glykémie ani

na úmrtnost ani na jiné významné ukazatele kvality léčby (doba na umělé plicní ventilaci, nozokomiální infekce atd.). Naopak těsná kontrola glykémie vedla vždy k výraznému zvýšení rizika hypoglykémie. Celkově lze tedy výsledky zmíněných studií shrnout tak, že těsná kontrola glykémie nepřináší kriticky nemocným pacientům, až na výjimky, žádný benefit a obecně je doporučeno v této skupině pacientů udržovat hladinu glykémie v rozmezí 6 – 10 mmol/l pomocí kontinuálně intravenózně podávaného krátkodobě působícího insulínu. Tou výjimkou mohou být pacienti po kardiochirurgických výkonech, kteří tvořili většinu populace ve zmíněné studii s pozitivním výsledkem<sup>14/</sup>.

### Imunoglobuliny

Zajímavou terapeutickou modalitu v léčbě těžké sepse představují polyvalentní intravenózní imunoglobuliny (IVIg). Základní úlohou imunoglobulinů, jako složky adaptivní imunitní odpovědi, je opsonizace bakterií s aktivací komplementu a efektorových imunitních buněk (zejména neutrofilů a makrofágů), nicméně hrají rovněž velice důležitou roli v regulaci imunitního systému jako celku. Hladiny imunoglobulinů v těžké sepsi jsou z mnoha důvodů sníženy, proto bylo provedeno několik randomizovaných studií zaměřených na přínos jejich podání. Tento efekt nebyl prokázán, nicméně s tím, jak rostou naše znalosti ohledně jejich role v modulaci imunitní odpovědi, je pravděpodobné, že polyvalentní intravenózní imunoglobuliny budou v následujících letech podrobeny dalšímu testování na větším souboru pacientů s těžkou sepsi<sup>19/</sup>.

### Krevní deriváty

Mírné snížení počtu erytrocytů zlepšuje rheologické vlastnosti krve, což je zásadně důležité při sepsi indukované generalizované poruše mikrocirkulace (viz výše). Zároveň klesá schopnost periferních tkání kyslík užívat. Septičtí pacienti proto obecně neprofitují z transfuze erymasy k cílovým hladinám hemoglobinu nad 100 g/l, naopak ve velké multicentrické studii severoamerických autorů byl zaznamenán snížený výskyt komplikací u pacientů, u nichž se hladina hemoglobinu udržovala v rozmezí 70 – 90 g/l<sup>20/</sup>. Výjimku v uvedené studii představovali pacienti s klinicky významnou myokardiální ischemií. Podskupin pacientů, kteří mají benefit z vyššího obsahu hemoglobinu, je však pravděpodobně více. V dobře známé severoamerické práci autorů prokázali významné snížení mortality u septických pacientů, kteří podstoupili časnou hemodynamickou optimalizaci podle protokolu sestávajícího z bolusů tekutin, podání vazopresoru, inotropika a případně krevních transfuzí s cílovou hodnotou hematokritu nad 30 %<sup>21/</sup>. Je však nutné zmínit, že soubor tvořili pacienti s těžkou orgánovou dysfunkcí v časně fázi septického šoku, což je poměrně vyhraněná a ne zcela typická klinická situace, z čehož vyplývají poměrně značné a v současnosti hojně diskutované kontroverze. V současnosti probíhají celkem tři velké mezinárodní studie, které by měly tento terapeutický postup jednoznačně ověřit či vyvrátit, nicméně výsledky budou známy patrně až v letech 2014 – 2015.

### Prevence tromboembolické nemoci (TEN)

Sepse je z principu stavem prokoagulačním, navíc pacienti s těžkou sepsi jsou většinou imobilní. V těch nejtěžších případech je u nich prováděna sedace a případně svalová relaxace. Toto vše přispívá ke zvýšenému riziku TEN. Proto je v současnosti farmakologická prevence brána jako součást standardní podpůrné terapie pacientů v těžké sepsi. Dvěma základními formami této terapie jsou nefracionovaný heparin (unfractionated heparin, UFH) a nízkomolekulární hepariny (low molecular weight heparins, LMWH). Existují samozřejmě i nefarmakologické postupy, jako kompresivní punčochy a intermitentní pneumatické komprese. Jejich účinnost je však nižší a jako samostatné prostředky by měly být vyhraněny pouze pro pacienty s výrazně zvýšeným rizikem krvácení, případně s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT). Co se týče rozdílu mezi UFH a LMWH, nedávná velká multicentrická studie neprokázala nadřazenost LMWH ve snížení rizika TEN<sup>22/</sup>. Uvážíme-li tedy jasně

cenové (a do určité míry i farmakokinetické) výhody UFH, má tento přípravek v podpůrné terapii těžké sepse i nadále své pevné místo.

### Prevence stresového vředu

V prevenci stresových ulcerací žaludku a duodena jsou v současnosti využívány tři skupiny léků - inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors, PPI), antihistaminika a sukralfát. Mezi hlavní rizikové faktory vzniku ulcerací v prostředí intenzivní péče patří koagulopatie, déledobá umělá plicní ventilace, renální insuficience a případné podávání kortikosteroidů. To vše jsou stavy velice často přítomné u pacientů s těžkou sepsi a proto je prevence stresového vředu v současnosti brána jako standardní součást terapie u této subpopulace kriticky nemocných, přestože doposud nebyl potvrzen její jednoznačný přínos<sup>10/</sup>. Co se účinnosti týče, platí víceméně výše uvedené pořadí sestupně od PPI až k výhradně gastricky podávanému sukralfátu.

Ani tato léčebná metoda nicméně není bez rizika. Jako hlavní nežádoucí efekt je popisováno zvýšené riziko nozokomiální pneumonie u pacientů na umělé plicní ventilaci, tzv. ventilátorové pneumonie. Mechanismus spočívá ve snížení žaludeční acidity, což usnadní pomnožení a následné retrogradní vycestování střevních bakterií do dutiny ústní, odkud se mikroaspirační dostanou do dýchacích cest.

### Koagulační faktory

Velké naděje byly v uplynulých desetiletích vkládány do několika koagulačních faktorů. Vyplývá to z patofyziologie orgánové dysfunkce u těžké sepse, na které se do značné míry podílí již opakovaně zmiňovaná provázanost infekce a koagulační kaskády. Z toho se odvozuje prokoagulační stav, který je přinejmenším v časných fázích sepse prakticky vždy přítomen. Proto bylo v minulosti testováno několik koagulačních faktorů s cílem pozitivně ovlivnit mortalitu septických pacientů. Velké naděje se vkládaly zejména do aktivovaného proteinu C, inhibitoru tkáňového faktoru, antithrombinu a thrombomodulinu. Až na jeden případ se však doposud všechny tyto přípravky ukázaly jako neúčinné či dokonce škodlivé<sup>23,24/</sup>, přičemž výsledek mezinárodní studie zkoumající thrombomodulin dosud nebyl publikován. Onu výjimku donedávna představoval rekombinantní humánní aktivovaný protein C (rhAPC, drotrecogin, alfa activatum). Velká mezinárodní studie PROWESS<sup>25/</sup>, testující účinnost rhAPC u pacientů v těžké sepsi či septickém šoku, prokázala signifikantní snížení úmrtnosti. Tento účinek však v několika následujících menších studiích nebyl potvrzen, a proto byla posléze provedena nová velká randomizovaná studie PROWESS-SHOCK, jejíž nedávno publikovaný výsledek je bohužel opět negativní<sup>26/</sup>. Důsledkem bylo stažení rhAPC (přípravek Xigris, 5 mg/20 mg, inf. plv. sol.) z distribuce. Lze tedy shrnout, že v současnosti panuje určitá skepse k přípravkům ovlivňujícím koagulační systém v terapii těžké sepse.

### Závěr

Těžká sepsi a septický šok se významnou měrou podílejí na mortalitě a morbiditě obyvatelstva. Terapie septických pacientů vyžaduje komplexní a často multioborový přístup. Principy terapie jsou shrnuty v doporučeních vydaných a pravidelně aktualizovaných mezinárodní organizací Surviving Sepsis Campaign. Klíčovými terapeutickými intervencemi jsou časné rozpoznání tohoto stavu, hemodynamická optimalizace pomocí tekutin a vazoaktivních látek, podání účinného antibiotika, odstranění zdroje infekce a orgánová podpora. Standardní součástí léčby pacientů s těžkou sepsi však bývá také prevence tromboembolismu a stresových vředů, podání insulínu ke kontrole glykémie, dostatečná analgosedace. V nejtěžších případech také glukokortikoidy a po důkladném zvážení i imunoglobuliny a erytrocytární masa.



**Literatura**

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. ACCP/SCCM Consensus Conference. Chest, 1992, 101, p. 1644–1655.
2. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on „sepsis-related problems“ of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med, 1998, 26, p. 1793–1800.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med, 2001, 29, p. 1303–1310.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med, 2003, 348, p. 1546–1554.
5. Vallet B. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. Crit Care Med, 2002, 30, p. S229–S234.
6. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. Crit Care, 2005, Suppl. 4, p. S13–S19.
7. Morin MJ, Unno N, Hodin RA et al. Differential expression of inducible nitric oxide synthase messenger RNA along the longitudinal and crypt-villus axes of the intestine in endotoxemic rats. Crit Care Med, 1998, 26, p. 1258–1264.
8. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. Crit Care Med, 2007, 35, p. 1599–1608.
9. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. Crit Care Med, 2007, 35, S441–S448.
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med, 2008, 36, p. 296–327. Erratum in Crit Care Med. 2008, 36, p. 1394–1396.
11. Annane D, S ebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA, 2002, 288, p. 862–871.
12. Sprung CL, Annane D, Keh D et al. CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med, 2008, 358, p. 111–124.
13. Marik PE. Glucocorticoids in sepsis: dissecting facts from fiction. Crit Care, 2011, 15, 158.
14. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med, 2001, 345, p. 1359–1367.
15. Van Den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med, 2006, 354, p. 449–461.
16. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med, 2008, 358, p. 125–139.
17. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. Intensive Care Med, 2009, 35, p. 1738–1748.
18. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med, 2009, 360, p. 1283–1297.
19. Shakar-Hari M, Spencer J, Sewell WA et al. Bench-to bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis - biological plausibility from a critical care perspective. Critical Care, 2012, 16, 206.
20. H ebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med, 1999, 340, p. 409–417. Erratum in: N Engl J Med, 1999, 340, p. 1056.
21. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med, 2001, 345, p. 1368–1377.
22. Cook D, Meade M, Guyatt G et al. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. N Engl J Med, 2011, 364, p. 1305–1314.
23. Warren BL, Eid A, Singer P et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. JAMA 2001, 286, p. 1869–1878.
24. Abraham E, Reinhart K, Opal S et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA, 2003, 290, p. 238–247.
25. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med, 2001, 344, p. 699–709.
26. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. N Engl J Med, 2012, 366, p. 2055–2064.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha časopisu Tempus Medicorum, Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Aluříková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilov, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. ř. Aluřík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlov, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočkov, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav vřeobecnho lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalick, CSc., soukrom kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Źivn, DrSc., VFN.

**Poradn sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. RůŹickov, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. řvihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílajte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu l ev, řrobrova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

