

Post-sepsis syndrom

Fischer J.¹, Hortová-Kohoutková M.², Frič J.², Šrámek V.¹, Helán M.^{1,2}

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Sepse jako život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená deregulovanou imunitní odpovědí na infekci zůstává celosvětově jednou z největších hrozeb v oblasti lidského zdraví, a i přes značné pokroky v diagnostice a léčbě je každý rok celosvětově příčinou 11 milionů úmrtí. Pouze polovina přeživších pacientů dosáhne 2 roky po prodělání sepse plného zotavení, jedna třetina v daném období zemře a zbylá jedna šestina trpí dlouhodobými zdravotními problémy, které označujeme jako post-sepsis syndrom (PSS). Ten zahrnuje obtíže tělesné – únavu, svalovou slabost, dysfagii, chronické bolesti; psychické – úzkosti, deprese, posttraumatickou stresovou poruchu, a kognitivní – poruchy paměti, pozornosti a snížení kognice. I když byla popsána řada dílčích změn, které po sepsi přetrvávají po dlouhou dobu, ucelené patofyziologické změny, které by vysvětlily vznik tohoto syndromu, nejsou zatím dostatečně známy. Hovoří se o tzv. syndromu perzistujícího zánětu, imunosuprese a katabolismu (PICS). Ještě méně toho víme o možnostech léčby pacientů s PSS. Tento přehledový článek má za cíl shrnout dostupná aktuální fakta o PSS a pomoci dostat tento syndrom do všeobecného povědomí odborné společnosti.

Klíčová slova: sepsis, septický šok, post-sepsis syndrom, PICS.

Post-sepsis syndrome

Sepsis as a life-threatening organ dysfunction caused by a deregulated immune response to infection remains one of the greatest human health-related concerns globally and even though huge advances in diagnostics and treatment of sepsis have been made, around 11 million sepsis-related deaths are reported every year worldwide. Only half of the sepsis survivors can achieve complete recovery 2 years after discharge, one-third die, and the remaining one-sixth suffer from long-term complications known as post-sepsis syndrome. It involves physical symptoms – fatigue, muscle weakness, dysphagia, and chronic pain; neuropsychiatric consequences – anxiety, depression, post-traumatic stress disorder, and cognitive decline with impaired memory and attention. Even though many long-term changes have been described in post-septic patients, complex pathophysiological mechanisms responsible for the development of PSS are still not known. Syndrome of persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism (PICS) is involved. Even less we know about possible treatment options for PSS. The goal of this review is to summarize current knowledge and raise awareness in the professional medical community with this syndrome.

Key words: sepsis, septic shock, post-sepsis syndrome, PICS.

Úvod

Sepse je život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená deregulovanou imunitní odpovědí na infekci [1]. Každoročně postihuje okolo 50 milionů lidí a je celosvětově jednou z nejvýznamnějších hrozeb v oblasti lidského zdraví. Přes úspěšné rozšíření postupů Surviving Sepsis Campaign (SSC) do naší praxe zůstává mortalita sepse stále vysoká. Podle Rudd et al. byla sepsis v roce 2017 příčinou úmrtí 11 milionů pacientů [2]. Kromě vysoké úmrtnosti sepse je významným problémem i doposud opomíjená

vysoká nemocnost a následná zdravotní rizika přeživších pacientů, kteří zůstávají ohroženi vyšší mortalitou a zvýšeným rizikem rekurence na sepsi. Dvacet až třicet dva procent pacientů propuštěných po prodělání sepse je znovu hospitalizováno během 30 dnů, v prvních 90 dnech jde až o 40 % pacientů. Kromě rekurence sepse jsou nejčastější exacerbace chronických onemocnění (chronická obstrukční plicní nemoc, chronická renální insuficience, chronické srdeční selhání, dekompenzace diabetes mellitus) a rozvoj akutních kardiovaskulárních příhod (akutní

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Helán, Ph.D., helan@fnusa.cz

Článek přijat redakcí: 26. 9. 2024; Článek přijat k tisku: 13. 12. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2025;36(1):15-21

infarkt myokardu, cévní mozkové příhody) [3]. Tato kohorta pacientů tak významně zatěžuje zdravotnický systém, a to jak kapacitně, tak ekonomicky. Dle německé analýzy činily náklady na péči o postseptického pacienta včetně rehospitalizací průměrně 17 531 € (medián 6 047 €) během prvních 6 měsíců po sepsi. Za období 7–12 měsíců to bylo 9 029 € (medián 3 312 €) a za období 13–24 měsíců 18 703 € (medián 12 828 €) [4]. Pouze 30 % přeživších se krátce po sepsi zcela zotaví a je schopno pokračovat ve stejném životním stylu jako před epizodou sepse včetně návratu do zaměstnání. Až 60 % pacientů se však dlouhodobě potýká s rozličnými tělesnými a psychickými obtížemi, které je výrazně omezují v běžných činnostech a významně tak snižují kvalitu jejich života. Pro soubor těchto potíží se v odborné literatuře vžil název post-sepsis syndrom (PSS).

Definice, epidemiologie

Přes značné množství publikací na téma post-sepsis syndromu nebyla dosud přijata žádná mezinárodně uznávaná definice. Van der Slikke et al. navrhuje tento termín používat pro soubor tělesných, psychických a kognitivních potíží, které vznikly po prodělání sepse, trvají týdny až měsíce, negativně ovlivňují život jedince a není pro ně jiné vysvětlení [5]. Typickými projevy bývají únava, bolesti svalů a kloubů, svalová slabost, úzkosti, poruchy paměti a spánku. Z uvedeného je patrné, že PSS má řadu charakteristik společných s tzv. post intensive care syndromem (PICS) a u řady pacientů se tyto dvě jednotky překrývají. Vzhledem k faktu, že PSS se rozvinul i u pacientů, kteří se nedostali do prostředí intenzivní péče, je však třeba tyto dvě jednotky oddělovat [2].

Pacienti propuštěni z nemocnice po prodělání sepse jsou zatíženi zvýšenou mortalitou oproti normální populaci. Ta v prvním roce dosahuje 7–43 % a pětiletá mortalita se pohybuje v rozmezí 44–82 % [6–8]. Nejčastější příčinou úmrtí bývají opakované infekce a kardiovaskulární příhody [6]. Pouze polovina přeživších pacientů dosáhne prakticky kompletního uzdravení 2 roky po překonání sepse, jedna třetina během daného období zemře a zbývající šestina pacientů trpí dlouhodobými obtížemi [9]. Dle Iwashyna et al. trpí až 60 % přeživších těžké sepse zhoršením kognitivních funkcí a sníženou schopností vykonávat běžné denní činnosti minimálně 8 let po propuštění [8].

Klinický obraz

Klinické projevy PSS mohou být velmi rozmanité a zahrnují obtíže tělesné, psychické a kognitivní. Dále jsou pacienti s PSS ohroženi rozvojem kardiovaskulárních a renálních chorob a perzistující poruchou imunitního systému. Problémy bývají nezdědka dlouhodobé, omezují pacienty v běžných denních činnostech a ve svém důsledku vedou k výraznému snížení kvality života oproti období před proděláním sepse. Důkazem je, že prakticky polovina všech pacientů, kteří byli hospitalizováni na jednotce intenzivní péče pro sepsi, se nedokáže po zotavení vrátit do svého původního zaměstnání a zůstává nezaměstnaná [10]. Z 11 vybraných aktivit běžného denního života nemohou dříve zcela soběstační pacienti po sepsi nadále vykonávat průměrně 1,57 aktivity, u pacientů s mírnou limitací již před sepsí dojde ke zhoršení o 1,5 aktivity [8].

Tělesné projevy

Velmi častým problémem bývá dlouhotrvající únava a svalová slabost. Důvodem svalové slabosti je dominantně ztráta svalové hmoty během pobytu na jednotce intenzivní péče, jejíž příčina je multifaktoriální. Přispívá k ní imobilizace, systémová zánětlivá odpověď, umělá plicní ventilace, podávání kortikosteroidů a nedostatečná nutriční terapie. Ovlivněním jednotlivých příčin můžeme redukovat ztrátu svalů a zlepšit tak funkční výsledek našich pacientů. Riziko a stupeň zhoršení fyzické výkonnosti roste s narůstajícím věkem. Pacienti starší 65 let měli po prodělání sepse statisticky významně horší fyzickou výkonnost a sníženou soběstačnost než mladší pacienti navzdory prakticky stejné výchozí pozici [11]. Zhoršená fyzická výkonnost však postihuje i mladší pacienty a dokonce i pacienti, kteří byli před epizodou sepse zcela bez komorbidit, jsou fyzicky limitováni, přestože nemají trvající kognitivní a psychické potíže [12].

Dysfagie jako následek sepse postihuje také značnou část přeživších. Retrospektivní studie na pacientech starších 65 let, kteří ale nevyžadovali intenzivní péči, udává prevalenci 16 % [13]. U pacientů z prostředí intenzivní péče je prevalence vyšší, Hongo et al. popsali výskyt dysfagie u 54 % pacientů 7 dní po přijetí a ještě u 35 % při propuštění z nemocnice [14]. Rovněž bylo prokázáno, že těžká sepse je rizikovým faktorem pro rozvoj dlouhotrvající poruchy polykání u kriticky nemocných pacientů [15]. Jediným dalším rizikovým faktorem, který byl jednoznačně prokázán je délka intubace a mechanické ventilace. U ostatních zkoumaných rizikových faktorů jsou výsledky nejednoznačné, ale zdá se, že výskyt dysfagie není asociován s pohlavím, BMI, SOFA skóre, komorbiditami, ani velikostí endotracheální kanyly [16].

Chronická bolest je velmi obtěžujícím následkem intenzivní péče obecně, pacienty se sepsí nevyjímaje. Přetrvává řadu měsíců až let a v některých případech může být trvalá. Velmi výrazně limituje kvalitu života, snižuje funkční schopnost pacientů a značně zatěžuje zdravotnický systém. Zásadní vliv chronické bolesti na další život pacientů potvrzuje i fakt, že až třetina pacientů má středně těžké nebo těžké bolesti a necelá čtvrtina udává výrazné narušení běžných denních činností právě z důvodu bolesti [17]. Prevalence perzistující bolesti u post-septických pacientů se ve studiích značně liší a dosahuje 31–70 % [18, 19]. Nejčastější lokalizací bolesti jsou ramena, dolní končetiny a bederní páteř. Role sepse v rozvoji chronické bolesti není zcela jednoznačná. Studie Koster-Brouwer et al. ukázala, že hyperinflamace, definovaná jako vzestup CRP nad 100 mg/l, je prediktorem nově vzniklé chronické bolesti [20]. Stejně tak Battle et al. označil těžkou sepsi při příjmu spolu s věkem pacienta za signifikantní rizikový faktor chronické bolesti za 6–12 měsíců po propuštění [19]. Naopak Baumbach et al. nenalezli rozdíl v prevalenci mezi septickými a neseptickými kriticky nemocnými pacienty [18].

Psychické projevy

Vzhledem k tomu, že snížení kvality života po překonání sepse bývá připisováno převážně tělesným obtížím, bývají často psychické potíže neprávem opomíjeny a nedostatečně léčeny. Prodělaná sepse přitom může mít zásadní vliv na následné mentální zdraví pacientů. Nejčastějšími psychickými obtížemi jsou úzkosti, deprese a posttraumatická stresová porucha (post-traumatic stress disorder – PTSD).

Úzkosti a deprese provázejí asi třetinu pacientů a PTSD skoro polovinu pacientů, a to po dobu několika měsíců až let [21–23]. Prevalence psychických potíží nekoreluje s věkem, pohlavím, tíží nemoci, ani s délkou hospitalizace či pobytu v intenzivní péči. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory patří rozvoj akutních psychických symptomů (úzkost, nervozita, neklid, vztek, delirium) již během pobytu na ICU. Chybění skutečných a uchování bludných vzpomínek na pobyt na ICU je asociováno s výskytem depresí a PTSD. Rizikovým faktorem pro rozvoj PTSD je také podávání benzodiazepinů [23]. Dle Wintermann et al. je sepsé jako příjmová diagnóza na ICU významným prediktorem příznaků PTSD 3 měsíce po propuštění [24]. Naopak Schelling et al. prokázali na malém vzorku pacientů (n = 20), kterým byla podávána stresová dávka hydrokortizonu v rámci septického šoku, nižší incidenci PTSD oproti kontrolní placebo skupině [25].

Psychické poruchy bývají často asociovány také s poruchami spánku. Špatnou kvalitou spánku trpí po více než 6 měsících od opuštění nemocnice 10 až 61 % pacientů přeživších intenzivní péči [26, 27]. Rozsáhlá korejská studie zahrnující více než 45 tisíc pacientů po překonání sepsé prokázala nově vzniklou poruchu spánku u 6,4 % pacientů. Dalších více než 17 % pacientů v této studii trpělo spánkovou poruchou již před sepsí. Navíc u post-septických pacientů s poruchou spánku bylo pozorováno zvýšení pětileté mortality oproti kontrolní skupině bez spánkové poruchy [28]. Recentně publikovaná práce na pacientech s těžkým průběhem koronavirové infekce ukázala asociaci spánkových poruch s ženským pohlavím a výskytem deprese a úzkosti po zotavení [29].

Kognitivní projevy

Třetí velkou podskupinou obtíží, se kterými se potýkají přeživší sepsé, jsou kognitivní poruchy. Typicky se objevují poruchy paměti a pozornosti, problémy s učením a snížené rozhodovací schopnosti. Tyto poruchy významně funkčně limitují naše pacienty a trvají i řadu let po překonání sepsé. Souhrnně postihuje kognitivní dysfunkce až 17 % pacientů, kteří prodělali těžkou sepsí. Z toho mírné projevy má 40 % pacientů a zbývajících 60 % má středně těžké až těžké postižení kognice [30]. Přímou souvislost se sepsí prokázali Iwashyna et al., kteří uvádí zvýšení prevalence dlouhodobého kognitivního postižení o 10,6 % u pacientů, kteří přežili hospitalizaci z důvodu sepsé oproti pacientům, kteří byli hospitalizováni z jiného důvodu [8]. Naopak ve švédské prospektivní observační studii nebyla nalezena asociace mezi sepsí či septickým šokem a kognitivní dysfunkcí za 3 měsíce po pobytu na ICU [31]. Stejně jako u psychických projevů není rozvoj kognitivních potíží asociován s věkem, pohlavím, závažností stavu, délkou umělé plicní ventilace ani délkou pobytu na ICU [32]. Silným rizikovým faktorem pro dlouhotrvající potíže s kognicí je rozvoj deliria během sepsé [33]. Delirium postihuje asi čtvrtinu všech septických pacientů a takřka polovinu septických pacientů na jednotkách intenzivní péče. Nejenom přítomnost deliria, ale také délka jeho trvání je přímo spojena se zvyšující se pravděpodobností kognitivního zhoršení. Podle Girard et al. vede u uměle ventilovaných pacientů na ICU prodloužení deliria z jednoho na pět dnů k zásadnímu ovlivnění schopnosti vykonávat komplexní úkoly (např. orientace v mapě, plánování financí) za 3 měsíce po propuštění z intenzivní péče [34].

Kardiovaskulární a renální onemocnění

Nad rámec výše popsaných potíží jsou pacienti po překonání sepsé vystaveni také zvýšenému riziku kardiovaskulárních a renálních onemocnění. Při porovnání s pacienty, kteří byli hospitalizováni z jiného důvodu než sepsé, měli post-septičtí pacienti během více než pětiletého sledování vyšší riziko závažné kardiovaskulární příhody (HR 1,27; p < 0,001), infarktu myokardu (HR 1,14; p = 0,002), ischemické a krvácivé cévní mozkové příhody (HR 1,19 resp. 1,28; p < 0,001), srdečního selhání (HR 1,42; p < 0,001) a náhlé srdeční smrti/komorové arytmie (HR 1,47; p < 0,001) [35]. Sepsé je rovněž významným spouštěčem nově vzniklé nebo dosud nezjištěné fibrilace síní. U této skupiny pacientů je zásadní nejenom zvýšení incidence ischemické cévní mozkové příhody a mortality během hospitalizace [36], ale také zvýšené riziko rekurence fibrilace síní a následné embolizace. Walkey et al. popsali výskyt fibrilace síní u 44 % pacientů během prvního roku po propuštění, pokud měli epizodu síňové fibrilace během sepsé oproti 7,7 % u pacientů, kteří během sepsé udrželi sinusový rytmus [37]. Současně riziko tromboembolických příhod bylo signifikantně vyšší ve skupině s fibrilací síní vzniklé v souvislosti s infekcí [38]. Z výše zmíněného vyplývá, že je třeba sepsi vnímat jako jednoznačný, byť zatím ne zcela zažitý, rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění.

Renální postižení je se sepsí propojeno na mnoha úrovních. Sepsé je velmi častou příčinou akutního postižení ledvin (acute kidney injury, AKI), zároveň rozvoj AKI při sepsí zvyšuje pravděpodobnost progresu do chronického selhání ledvin (chronic kidney disease, CKD) proti pacientům bez AKI [39]. Na druhé straně pacienti s CKD mají vyšší riziko rekurence sepsé a jsou zatíženi vyšší mortalitou proti postseptickým pacientům bez CKD [40].

Porucha imunitního systému

Přetrvávající porucha imunitního systému vystavuje přeživší pacienty riziku rekurence sepsé. Až jedna třetina pacientů po sepsí je znovu přijata k hospitalizaci během 90 dnů od propuštění. Dvacet devět procent z těchto hospitalizací bylo pro rekurenci sepsé, ve většině případů bylo origo infekce totožné [41]. Riziko opakovaných infekcí a sepsí trvá po dobu několika let a je příčinou až jedné třetiny úmrtí v této skupině [42].

Patofyziologie

Existuje řada recentně publikovaných prací prokazujících dlouhodobé funkční a morfologické změny, které přetrvávají u pacientů po proděláné sepsé. Souhrnně se stav organismu po prodělané sepsí, který je zřejmě podkladem vzniku PSS, označuje jako syndrom perzistujícího zánětu, imunosuprese a katabolismu (Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome; PICS) [43, 44]. Jak již název naznačuje, jeho hlavními komponentami jsou perzistující prozánětlivý stav, deregulace imunitní odpovědi a metabolické změny. Přesná definice PICS se liší mezi jednotlivými autory, ale např. Nakamura et al. uvádí jako optimální cut-off hodnoty pro splnění definice PICS 14. den od příjmu CRP > 20 mg/l, albumin < 30 g/l a počet lymfocytů < 800/μl [45].

Perzistující inflamace a imunosuprese

Součástí akutní reakce na infekci je promptní aktivace prozánětlivých a současně i protizánětlivých faktorů. Tato reakce potencuje rychlou

aktivaci imunitní odpovědi, usnadní časnou eliminaci patogenních mikroorganismů z těla a stimuluje časné zahájení reparativních mechanismů [46, 47]. Tato odpověď ale mnohdy přetrvává v menší míře dlouho po překonání akutní fáze sepse, je výsledkem pokračující dysbalance prozánětlivých a protizánětlivých působků, vede k chronickému zánětlivému stavu, a naopak komplikuje rekonvalescenci pacientů po sepsi. Jedním z cytokinů, jehož hladina zůstává zvýšená i několik týdnů po proděláním sepse je HMGB-1 (high mobility group box-1), který je dáván do souvislosti s rozvojem kognitivní dysfunkce [48]. S výše popsanými změnami souvisí i přetrvávající deregulace imunitního systému, která vede k dlouhodobé imunopresi, a tudíž k významnému riziku nových infekcí a rozvoji rekurentních sepsí, které mohou být pro pacienty fatální. Podkladem imunitní dysfunkce jsou jednak kvantitativní změny v populacích imunitních buněk (např. snížení počtu dendritických buněk nebo efektorových T lymfocytů) nebo naopak zvýšení populací MDSC (Myeloid-derived suppressor cells) či regulačních T lymfocytů [49–51], ale také snížení jejich funkce (např. dysfunkce CD4+ a CD8+ lymfocytů, snížená schopnost uvolňovat cytokiny, snížená schopnost fagocytózy, atd.) [50, 52]. Imunitní dysfunkci mimo jiné potvrzuje fakt, že 15,8 % pacientů přeživších sepsi má detekovatelnou bakteriemi 14. až 150. den po proděláním sepse, což je překvapivě více než během samotné hospitalizace [53]. Popsáno bylo ale například i zhoršené hojení ran u pacientů po sepsi [54].

Metabolické a hormonální změny

Další významnou skupinou faktorů, které přispívají k PSS jsou přetrvávající změny metabolismu. Perzistující katabolismus nadále komplikuje vzniklou myopatii a polyneuropatii kriticky nemocných pacientů a znesnadňuje jejich rehabilitaci, rekonvalescenci a adekvátní nutriční. Zde byla v minulosti diskutována možnost terapeuticky ovlivnit degradaci

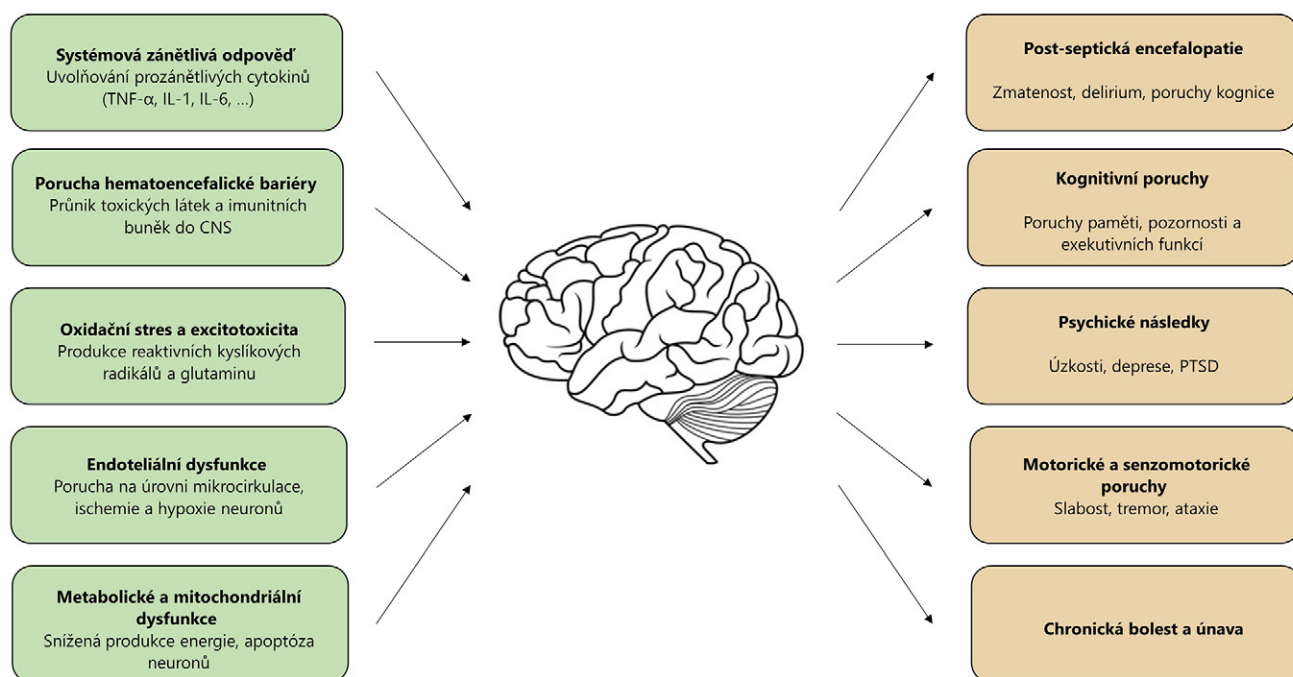
proteinů pomocí ubiquitin-proteazomového systému [55]. Součástí metabolických změn je i přetrvávající mitochondriální dysfunkce, která v průběhu sepse způsobuje energetické vyčerpání buněk a zhoršuje schopnost jejich regenerace a tím tedy i obnovu selhávajících orgánových funkcí těla [56]. Prodělaná sepsi také vede ke snížení hladin HDL cholesterolu, který má řadu protektivních účinků – protizánětlivý a antioxidační, snížení míry endotelové dysfunkce a aterosklerózy [57].

Sepsí způsobená dysregulace osy hypothalamus–hypofýza–nádledvinky (HPA) také může mít za následek trvalé změny v hormonální rovnováze, které ovlivňují metabolické procesy, imunitní odpověď a celkovou odolnost organismu vůči stresovým faktorům. Navíc může dojít k poruchám v produkci dalších hormonů, jako jsou hormony štítné žlázy, růstového hormonu, testosteronu, nebo vazopresinu, což dále podporuje klinické vyjádření post-sepsis syndromu [58]. Výraznou roli v modulaci imunitního systému s následným orgánovým poškozením hraje především systém RAAS (renin-angiotenzin-aldosteron). Zejména ACE2 (angiotenzin konvertující enzym 2) vykazuje v mnoha ohledech slibné protektivní účinky u post-septických pacientů [59]. Poruchy funkce GIT a především střevní mikroflóry perzistují delší dobu po prodělané sepsi a zřejmě přispívají k patofyziologii PSS [60]. Ovlivnění střevního mikrobiomu během akutní fáze sepse by mohlo podle preklinických modelů snížit výskyt dlouhotrvajících neurologických projevů [61].

Neuroinflamace

Jak vyplývá z výše popsaného klinického obrazu PSS, řada symptomů (psychiatrické potíže, kognitivní deficit, porucha spánku, chronická bolest, únava) je vázána na funkci CNS (Obr. 1). Hlavním faktorem dlouhodobého poškození funkce mozku v sepsi je porucha hematoencefalické bariéry. Faktory vyplavené do oběhu v rámci cytokinové bouře stejně jako aktivované imunitní buňky prostupují snáze do

Obr. 1. Faktory na úrovni CNS vedoucí k dlouhotrvajícím psychickým, psychiatrickým a kognitivním potížím pacientů po prodělané sepsi



CNS a vytvářejí zde prostředí zánětu a oxidačního stresu, které může indukovat neurotoxické procesy, aktivaci mikroglie a způsobit poškození neuronů a synapsí. Endotelální dysfunkce společně s poruchou mikrocirkulace v mozku vede k hypoxii a ischemii neuronů. Ischemie v CNS navíc vyvolává tzv. excitotoxicitu, jev způsobený nadměrným uvolňováním glutamátu s následnou excesivní stimulací NMDA receptorů a AMPA receptorů, který vede k apoptóze neuronů. Vlivem úbytku neuronů dochází k reaktivnímu zmnožení astrocytů, tzv. astroglióze. Současně je přítomna také cholinergní dysfunkce (zvýšená aktivita acetylcholinesterázy, snížení počtu cholinergních neuronů) [62]. Výsledný klinický projev těchto faktorů je dlouho znám pod pojmem septická encefalopatie. Bylo potvrzeno, že některé změny v morfologii a funkci CNS přetrvávají delší dobu a jsou podkladem přetrvávajících potíží, které se nově označují jako tzv. post-septická encefalopatie, a kromě toho mohou být podkladem časně progresivní demence [63, 64].

Z výše uvedeného vyplývá, že patofyziologie vzniku PSS je složitá, zahrnuje řadu dílčích faktorů, které se navzájem potencují a doposud nebyla dostatečně objasněna. Detailní porozumění těmto procesům bude jistě klíčové pro vývoj účinných terapeutických strategií zaměřených na prevenci a léčbu dlouhodobých následků sepse.

Možnosti prevence a léčby

Z hlediska prevence PSS jsou principy v zásadě totožné s prevencí post-ICU syndromu. Zásadní je zkrácení pobytu na ICU a zejména pak umělé plicní ventilace na co nejkratší možnou dobu, časná mobilizace pacientů, adekvátní výživa odrážející aktuální úroveň metabolismu, zajištění dostatečné analgezie a vyhýbání se nadměrné sedaci. Velmi vhodná je přítomnost denního světla na ICU, omezení umělého světla a hluku v nočních hodinách a respektování cirkadiálního rytmu. Také by měly být umožněny pravidelné návštěvy rodinných příslušníků a je doporučeno využívat prvků bazální stimulace. Rovněž bylo prokázáno, že tělesná rehabilitace a vytváření ICU deníků ošetřujícím personálem signifikantně zlepšuje psychické zdraví pacientů přeživších intenzivní péči [65], stejně tak časná návštěva klinického psychologa ještě při pobytu na ICU může snížit incidenci psychických potíží [66]. Kress et al. také popsali nesignifikantní, leč výrazný trend k nižšímu výskytu PTSD u pacientů s každodenním přerušením sedace ($p = 0,06$) [67].

Co se týče léčby PSS, možnosti jsou zatím výrazně omezené a většina potenciálních farmak je zatím stále na experimentální

úrovni. Intervencí, u které je jasně prokázané dlouhodobé snížení mortality u přeživších sepse, je rehabilitace po propuštění z nemocnice. Data z německého registru s více než 80 tisíci pacientů přeživších sepsi, septický šok nebo těžkou infekci bez orgánové dysfunkce ukázala, že pacienti propuštění do rehabilitačního zařízení měli signifikantně vyšší míru přežití 5 let oproti pacientům propuštěným domů, a to ve všech třech skupinách [7]. Stejně tak Chao et al. prokázali statisticky významné snížení 10leté mortality a negativní korelaci mezi frekvencí rehabilitace a mortalitou [68]. Předpokládá se, že podobný benefit by mohl mít cílený kognitivní trénink pacientů po sepsi.

Určitě bychom se měli více snažit o sledování našich přeživších pacientů v rámci specializované post-intenzivní péče. Pacientům, stejně jako jejich rodinám, jistě pomůže multioborový přístup specializované ambulance post-intenzivní péče a jejich následné nasměrování k příslušným specialistům, např. psycholog či psychiatr, těsná spolupráce s nutriční ambulancí, algeziolog, fyzioterapeut a ergoterapeut atd.

Závěr

Díky pokrokům v diagnostice a léčbě sepse dochází k neustálému snižování mortality a zároveň k nárůstu přeživších pacientů, kteří ale mnohdy trpí dlouhodobými komplikacemi souvisejícími s prodělanou sepsi. Jak bylo podrobněji uvedeno výše, tzv. PSS má řadu negativních důsledků pro samotného pacienta, ale také pro jeho blízké (zdravotní, sociální, pracovní, ekonomické důsledky). V neposlední řadě pak chronické potíže související s PSS zatěžují významně zdravotní systém. Abychom mohli v budoucnu snížit incidenci PSS nebo alespoň zmírnit jeho projevy, je nezbytné získávat nové poznatky o této diagnóze, jejích možných klinických projevech, patofyziologii, rizikových faktorech, a také o potenciálních preventivních a terapeutických intervencích. Je určitým trendem na poli intenzivní péče, ale i související vědy, přesunout zájem z akutní sepse na pozdější fáze onemocnění a jeho následky. Věříme, že brzy získáme nové zkušenosti a data, která pomůžou do budoucna zlepšit péči o pacienty po prodělané sepsi. I proto je jedním z cílů tohoto článku zvýšit informovanost a všeobecné povědomí o PSS a představit toto téma nejen odborníkům věnujícím se intenzivní péči, ale také lékařům, kteří se starají o pacienty dlouhodobě po propuštění z nemocnice a mohou se setkat s projevy PSS.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o použití AI: Autoři prohlašují, že při psaní tohoto odborného článku nepoužili žádnou formu umělé inteligence. Všechny informace a analýzy jsou výsledkem jejich vlastního výzkumu, zkušeností a úsudku s důrazem na relevantní literaturu, primární zdroje a konzultace s odborníky v oboru. **Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** JF – editace manuskriptu a obrázku, MH – editace a revize manuskriptu, VŠ – revize manuskriptu, JF a MHK – zajištění finančních/grantových prostředků a revize manuskriptu. **Financování:** BEATsep – projekt financován z programu Evropské unie pro výzkum a inovace Horizon Europe na základě grantové smlouvy č. 101137484. **Registrace:** není relevantní. **Projednání etickou komisí:** není relevantní.

LITERATURA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;395:200-11.

3. Mostel Z, Perl A, Marck M, Mehdi SF, Lowell B, Bathija S, et al. Post-sepsis syndrome – an evolving entity that afflicts survivors of sepsis. *Mol Med.* 2020;26:6.
4. Schmidt K, Huelle K, Reinhold T, Prescott H, Gehringer R, Hartmann M, et al. Healthcare Utilization and Costs in Sepsis Survivors in Germany – Secondary Analysis of a Prospective Cohort Study. *JCM.* 2022;11:1142.
5. Van Der Slikke EC, Beumeler LF, Holmqvist M, Linder A, Mankowski RT, Bouma HR. Understanding Post-Sepsis Syndrome: How Can Clinicians Help? *IDR.* 2023;16:6493-511.
6. Wang HE, Szychowski JM, Griffin R, Safford MM, Shapiro NI, Howard G. Long-term mortality after community-acquired sepsis: a longitudinal population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014;4:e004283.
7. Rahmel T, Schmitz S, Nowak H, Schepanek K, Bergmann L, Halberstadt P, et al. Long-term mortality and outcome in hospital survivors of septic shock, sepsis, and severe infections: The importance of aftercare. *PLoS ONE.* 2020;15:e0228952.
8. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis. *JAMA.* 2010;304:1787.
9. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA.* 2018;319:62.
10. Norman BC, Jackson JC, Graves JA, Girard TD, Pandharipande PP, Brummel NE, et al. Employment Outcomes After Critical Illness: An Analysis of the Bringing to Light the Risk Factors and Incidence of Neuropsychological Dysfunction in ICU Survivors Cohort*. *Critical Care Medicine.* 2016;44:2003-9.
11. Mankowski RT, Anton SD, Ghita GL, Brumback B, Cox MC, Mohr AM, et al. Older Sepsis Survivors Suffer Persistent Disability Burden and Poor Long-Term Survival. *J American Geriatrics Society.* 2020;68:1962-9.
12. Poulsen JB, Møller K, Kehlet H, Perner A. Long-term physical outcome in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:724-30.
13. Sasegbon A, O'Shea L, Hamdy S. Examining the relationship between sepsis and oropharyngeal dysphagia in hospitalised elderly patients: a retrospective cohort study. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9:256-61.
14. Hongo T, Yumoto T, Naito H, Fujiwara T, Kondo J, Nozaki S, et al. Frequency, associated factors, and associated outcomes of dysphagia following sepsis. *Australian Critical Care.* 2023;36:521-7.
15. Zielske J, Bohne S, Brunkhorst FM, Axer H, Guntinas-Lichius O. Acute and long-term dysphagia in critically ill patients with severe sepsis: results of a prospective controlled observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:3085-93.
16. Zuercher P, Moret CS, Dziewas R, Scheffold JC. Dysphagia in the intensive care unit: epidemiology, mechanisms, and clinical management. *Crit Care.* 2019;23:103.
17. Hayhurst CJ, Jackson JC, Archer KR, Thompson JL, Chandrasekhar R, Hughes CG. Pain and Its Long-term Interference of Daily Life After Critical Illness. *Anesthesia & Analgesia.* 2018;127:690-7.
18. Baumbach P, Götz T, Günther A, Weiss T, Meissner W. Prevalence and Characteristics of Chronic Intensive Care-Related Pain: The Role of Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine.* 2016;44:1129-37.
19. Battle CE, Lovett S, Hutchings H. Chronic pain in survivors of critical illness: a retrospective analysis of incidence and risk factors. *Crit Care.* 2013;17:R101.
20. Koster-Brouwer ME, Rijdsdijk M, Van Os WKM, Soliman IW, Slooter AJC, De Lange DW, et al. Occurrence and Risk Factors of Chronic Pain After Critical Illness. *Critical Care Medicine.* 2020;48:680-7.
21. Nikayin S, Rabiee A, Hashem MD, Huang M, Bienvenu OJ, Turnbull AE, et al. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry.* 2016;43:23-9.
22. Rabiee A, Nikayin S, Hashem MD, Huang M, Dinglas VD, Bienvenu OJ, et al. Depressive Symptoms After Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine.* 2016;44:1744-53.
23. Parker AM, Sricharoenchai T, Rappaport S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham DM. Posttraumatic Stress Disorder in Critical Illness Survivors: A Metaanalysis*. *Critical Care Medicine.* 2015;43:1121-9.
24. Wintermann G-B, Brunkhorst FM, Petrowski K, Strauss B, Oehmichen F, Pohl M, et al. Stress Disorders Following Prolonged Critical Illness in Survivors of Severe Sepsis: *Critical Care Medicine.* 2015;43:1213-22.
25. Schelling G, Briegel J, Rozenzdaal B, Stoll C, Rothenhäusler H-B, Kapfhammer H-P. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biological Psychiatry.* 2001;50:978-85.
26. Altman MT, Knauer MP, Pisani MA. Sleep Disturbance after Hospitalization and Critical Illness: A Systematic Review. *Annals ATS.* 2017;14:1457-68.
27. Shih C-Y, Wang A-Y, Chang K-M, Yang C-C, Tsai Y-C, Fan C-C, et al. Dynamic prevalence of sleep disturbance among critically ill patients in intensive care units and after hospitalisation: A systematic review and meta-analysis. *Intensive and Critical Care Nursing.* 2023;75:103349.
28. Song I-A, Park HY, Oh TK. Sleep Disorder and Long-Term Mortality Among Sepsis Survivors: A Nationwide Cohort Study in South Korea. *NSS.* 2021;Volume 13:979-88.
29. Henríquez-Beltrán M, Vaca R, Benítez ID, González J, Santistevé S, Aguila M, et al. Sleep and Circadian Health of Critical Survivors: A 12-Month Follow-Up Study. *Critical Care Medicine.* 2024. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000006298>.
30. Davydow DS, Hough CL, Langa KM, Iwashyna TJ. Presepsis Depressive Symptoms Are Associated with Incident Cognitive Impairment in Survivors of Severe Sepsis: A Prospective Cohort Study of Older Americans. *J American Geriatrics Society.* 2012;60:2290-6.
31. Brück E, Schandl A, Bottai M, Sackey P. The impact of sepsis, delirium, and psychological distress on self-rated cognitive function in ICU survivors – a prospective cohort study. *J intensive care.* 2018;6:2.
32. Calsavara AJC, Nobre V, Barichello T, Teixeira AL. Post-sepsis cognitive impairment and associated risk factors: A systematic review. *Australian Critical Care.* 2018;31:242-53.
33. Pierracos C, Attou R, Decorte L, Velissaris D, Cudia A, Gottignies P, et al. Cerebral perfusion alterations and cognitive decline in critically ill sepsis survivors. *Acta Clinica Belgica.* 2017;72:39-44.
34. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness: *Critical Care Medicine.* 2010;38:1513-20.
35. Ou S-M, Chu H, Chao P-W, Lee Y-J, Kuo S-C, Chen T-J, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:209-17.
36. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident Stroke and Mortality Associated With New-Onset Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With Severe Sepsis. *JAMA.* 2011;306.
37. Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term Outcomes Following Development of New-Onset Atrial Fibrillation During Sepsis. *Chest.* 2014;146:1187-95.
38. Gundlund A, Olesen JB, Butt JH, Christensen MA, Gislason GH, Torp-Pedersen C, et al. One-year outcomes in atrial fibrillation presenting during infections: a nationwide registry-based study. *European Heart Journal.* 2020;41:1112-9.
39. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney International.* 2012;81:442-8.
40. Mansur A, Mulwande E, Steinau M, Bergmann I, Frederik Popov A, Ghadimi M, et al. Chronic kidney disease is associated with a higher 90-day mortality than other chronic medical conditions in patients with sepsis. *Sci Rep.* 2015;5:10539.
41. DeMerle KM, Royer SC, Mikkelsen ME, Prescott HC. Readmissions for Recurrent Sepsis: New or Relapsed Infection?*. *Critical Care Medicine.* 2017;45:1702-8.
42. Shen H-N, Lu C-L, Yang H-H. Risk of Recurrence After Surviving Severe Sepsis: A Matched Cohort Study. *Critical Care Medicine.* 2016;44:1833-41.
43. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Critical Care Clinics.* 2017;33:245-58.
44. Chadda KR, Puthuchery Z. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS): a review of definitions, potential therapies, and research priorities. *British Journal of Anaesthesia.* 2024;132:507-18.
45. Nakamura K, Ogura K, Ohbe H, Goto T. Clinical Criteria for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome: An Exploratory Analysis of Optimal Cut-Off Values for Biomarkers. *JCM.* 2022;11:5790.
46. Hortová-Kohoutková M, De Zuani M, Lázníčková P, Bendíčková K, Mrkva O, Andrejčinová I, et al. Polymorphonuclear Cells Show Features of Dysfunctional Activation During Fatal Sepsis. *Front Immunol.* 2021;12.
47. Hortová-Kohoutková M, Lázníčková P, Bendíčková K, De Zuani M, Andrejčinová I, Tomášková V, et al. Differences in monocyte subsets are associated with short-term survival in patients with septic shock. *J Cellular Molecular Medi.* 2020;24:12504-12.
48. Chavan SS, Huerta PT, Robbiati S, Valdes-Ferrer SI, Ochani M, Dancho M, et al. HMGB1 Mediates Cognitive Impairment in Sepsis Survivors. *Mol Med.* 2012;18:930-7.
49. De Zuani M, Hortová-Kohoutková M, Andrejčinová I, Tomášková V, Šrámek V, Helán M, et al. Human myeloid-derived suppressor cell expansion during sepsis is revealed by unsupervised clustering of flow cytometric data. *Eur J Immunol.* 2021;51:1785-91.
50. Van Der Slikke EC, An AY, Hancock REW, Bouma HR. Exploring the pathophysiology of post-sepsis syndrome to identify therapeutic opportunities. *EBioMedicine.* 2020;61:103044.
51. Arens C, Bajwa SA, Koch C, Siegler BH, Schneck E, Hecker A, et al. Sepsis-induced long-term immune paralysis – results of a descriptive, explorative study. *Crit Care.* 2016;20:93.
52. Hortová-Kohoutková M, Tidu F, De Zuani M, Šrámek V, Helán M, Frič J. Phagocytosis–Inflammation Crosstalk in Sepsis: New Avenues for Therapeutic Intervention. *Shock.* 2020;54:606-14.
53. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Rödel J, Menge K, Reinhart K, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care.* 2011;15:R183.
54. Davis FM, Schaller MA, Dendekker A, Joshi AD, Kimball AS, Evanoff H, et al. Sepsis Induces Prolonged Epigenetic Modifications in Bone Marrow and Peripheral Macrophages Impairing Inflammation and Wound Healing. *ATVB.* 2019;39:2353-66.
55. Hasselgren P-O. Role of the ubiquitin-proteasome pathway in sepsis-induced muscle catabolism. *Molecular Biology Reports.* 1999;26:71-6.
56. Rocheteau P, Chatre L, Briand D, Mebarki M, Jouvin G, Bardon J, et al. Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy. *Nat Commun.* 2015;6:10145.
57. Mankowski RT, Yende S, Angus DC. Long-term impact of sepsis on cardiovascular health. *Intensive Care Med.* 2019;45:78-81.

58. Prigent H, Maxime V, Annane D. Science review: Mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. *Crit Care.* 2004;8:243.
59. Holmes D, Colaneri M, Palomba E, Gori A. Exploring post-SEPSIS and post-COVID-19 syndromes: crossovers from pathophysiology to therapeutic approach. *Front Med.* 2024;10:1280951.
60. Park G, Munley JA, Kelly LS, Kannan KB, Mankowski RT, Sharma A, et al. Gut microbiome dysbiosis after sepsis and trauma. *Crit Care.* 2024;28:18.
61. Barlow B, Ponnaluri S, Barlow A, Roth W. Targeting the gut microbiome in the management of sepsis-associated encephalopathy. *Front Neurol.* 2022;13:999035.
62. Zaghoul N, Addorisio ME, Silverman HA, Patel HL, Valdés-Ferrer SI, Ayasolla KR, et al. Forebrain Cholinergic Dysfunction and Systemic and Brain Inflammation in Murine Sepsis Survivors. *Front Immunol.* 2017;8:1673.
63. Manabe T, Heneka MT. Cerebral dysfunctions caused by sepsis during ageing. *Nat Rev Immunol.* 2022;22:444-58.
64. Chung H-Y, Wickel J, Brunkhorst FM, Geis C. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? *JCM.* 2020;9:703.
65. Jones C, Backman C, Capuzzo M, Egerod I, Flaatten H, Granja C, et al. Intensive care diaries reduce new onset post traumatic stress disorder following critical illness: a randomised, controlled trial. *Crit Care.* 2010;14:R168.
66. Peris A, Bonizzoli M, Iozzelli D, Migliaccio ML, Zagli G, Bacchereti A, et al. Early intra-intensive care unit psychological intervention promotes recovery from post traumatic stress disorders, anxiety and depression symptoms in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15:R41.
67. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB. The Long-term Psychological Effects of Daily Sedative Interruption on Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1457-61.
68. Chao P, Shih C-J, Lee Y-J, Tseng C-M, Kuo S-C, Shih Y-N, et al. Association of Postdischarge Rehabilitation with Mortality in Intensive Care Unit Survivors of Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1003-11.