
Priporočila za zdravljenje sepsa in septičnega šoka

Guidelines for treatment of sepsis and septic shock

Jožica Wagner-Kovačec
Mirt Kamenik

Izvleček

Sepsa in septični šok sta pogost vzrok obolevnosti in umrljivosti v enotah intenzivne terapije. Ukrepi za doseganje specifičnih ciljev so uspešnejši, če jih naredimo zgodaj v poteku zdravljenja (»zlata ura«). Zgodnja stabilizacija obtočil, uporaba primerne- ga antimikrobnega zdravila in učinkovit nadzor izvora okužbe so temelj uspešnega zdravljenja. Predstavljena so z dokazi podprta priporočila za zdravljenje sepsa in septičnega šoka.

Abstract

Severe sepsis and septic shock are common causes of morbidity and mortality in intensive care units. Interventions directed at specific endpoints, when initiated early in the »golden hours«, seem to be promising. Early hemodynamic optimization, administration of appropriate antimicrobial therapy and effective source control of infection are the cornerstones of successful management. Evidence based guidelines for treatment of septic shock and sepsis are presented.

Jožica Wagner-Kovačec, dr. med.
Prof. dr. Mirt Kamenik, dr. med.

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno
terapijo in terapijo bolečin SBM
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Ključne besede

sepsa, septični šok, smernice, nadzor
okužbe, zgodnje ciljno-usmerjeno
zdravljenje, rekombinantni človeški
aktivirani protein C

Key words

sepsis, septic shock, guidelines, infection
control, early goal-directed therapy, re-
combinant human activated protein C

Uvod

Sepsa (življenje ogrožujoča okužba) predstavlja zdravstveni problem širom Evrope in po svetu. Incidenca sepse se giblje od 77 na 100 000 prebivalcev v Avstraliji in Novi Zelandiji do 240 na 100 000 prebivalcev v ZDA. Umrljivost ostaja visoka (20-50 %) in sepsa predstavlja vodilni vzrok smrti v ne-srčnih enotah intenzivne terapije (EIT). Ocenjeno je bilo, da znašajo povprečni stroški za zdravljenje enega septičnega bolnika v ZDA približno 22.000 dolarjev. Preživeli bolniki po težki sepsi pa imajo znatno nižjo kvaliteto življenja.

Priporočila za zdravljenje

Na osnovi pregleda literature je 14 strokovnjakov (intenzivistov in infektologov) iz 11 mednarodnih organizacij sestavilo z dokazi podprta (»evidence based«) priporočila za zdravljenje sepse in septičnega šoka s ciljem izboljšati preživetje bolnikov. Priporočila (Surviving Sepsis Campaign 2004)(1) so označena po stopnjah od A do E, kjer A pomeni podporo vsaj dveh raziskav stopnje 1 (velika randomizirana raziskava z jasnimi rezultati in majhno verjetnostjo napake), E pa podpora nekontroliranih raziskav ter mnenja strokovnjakov. Stopnja priporočila ne pomeni pomembnosti posameznega postopka zdravljenja, ampak samo podporo v literaturi objavljenih raziskav.

A. Ciljno usmerjeno začetno zdravljenje

Zdravljenje je potrebno pričeti TAKOJ, ko je sindrom sepse prepoznan. Začetka se ne sme prelagati na čas po sprejemu v EIT. V prvih 6- urah zdravljenja je cilj izboljšati s sepsa povzročeno hipoperfuzijo tkiv. Zaželeno je doseči:

- osrednji venski tlak (OVT) 8-12 mmHg (pri mehansko predihavanih bolnikih 12-15 mmHg)
- srednji arterijski tlak (SAT) \geq 65 mmHg
- izločanje seča \geq 0,5 ml/kg/uro
- osrednjo vensko (zgornja vena kava) ali mešano vensko nasičenost s kisikom \geq 70 %.

Če vseh teh ciljev ne dosežemo s tekočinami (kristaloidi/koloidi), vključimo v zdravljenje:

- transfuzijo koncentriranih eritrocitov do vrednosti hematokrita \geq 30 % in/ali
- dobutamin: največ do 20 μ g/kg/min.

Ta zgodnji sistematični pristop k zdravljenju so avtorji poimenovali ciljno usmerjeno začetno zdravljenje (»early goal directed therapy«). Rivers s sodelavci (2) in Nguyen s sodelavci (3,4) sta dokazala statistično značil-

no manjšo bolnišnično umrljivost pri septičnih bolnikih, ki so bili zdravljeni po načelu ciljno usmerjenega začetnega zdravljenja.

Priporočila stopnje B

B. Diagnoza

Odvzem tkivnih vzorcev (2 vzorca krvi, vzorce seča, likvorja, izločkov dihal, brise ran) je potrebno opraviti pred pričetkom antimikrobnega zdravljenja.

Priporočilo stopnje D

C. Zdravljenje z antibiotiki

- intravenski antibiotiki naj bodo uvedeni v času 1 ure od prepoznavne bolezni - **stopnja E**
- začetno izkustveno zdravljenje z antibiotikom naj vsebuje en širokospektralni antibiotik ali kombinacijo dveh, v odvisnosti od klinične slike in lokalne občutljivosti patogenov - **stopnja D**

Kumar s sodelavci (5) je v novejši raziskavi pokazal, da je pomembno uvesti primerno antimikrobno zdravljenje v prvi uri po padcu krvnega tlaka. Vsaka ura zakasnitve po začetnem 6-urnem obdobju zdravljenja je bila povezana s 7,6 %-nim znižanjem preživetja.

Pri okoli 40 % bolnikov s sepsa v EIT ne izoliramo nobenega mikroorganizma. Začetno zdravljenje z izkustvenim antibiotikom prilagajamo glede na klinični odziv bolnika in glede na gibanje bioloških pokazateljev okužbe (prokalcitonin, C-reaktivni protein)(6).

D. Nadzor izvora okužbe

Odstranitev izvora okužbe (drenaža, odstranitev nekrotičnega tkiva, odstranitev i.v. poti,..) naj bo čimprejšnja, posebej pri bolnikih z razpadajočimi mehкими tkivi in črevesno ishemijo.

Priporočilo stopnje D

E. Tekočinsko zdravljenje

Za tekočinsko oživljanje se uporabljajo raztopine elektrolitov in/ali raztopine koloidov (naravni in sintetični) z elektroliti. Tekočine naj se dajejo v začetku v odmerkih: 500-1000 ml raztopin elektrolitov ali 300-500 ml raztopin koloidov v 30 minutah. Odmerke tekočine ponavljamo glede na odziv bolnika (porast krvnega tlaka, izločanja seča v eni uri, znaki preobremenitve s tekočino).

Potrebe bolnika s septičnim šokom po tekočini v začetku zdravljenja so lahko zelo velike: tudi do 10 litrov raztopin elektrolitov ali 4 litre raztopin koloidov v

prvih 24-ih urah. Od tega dajemo do polovico volumna v prvih 6-urah. (7)

Priporočilo stopnje C

F. Zdravljenje z vazopresorji

Ob vztrajno znižanem sistolnem krvnem tlaku kljub nadomeščanju tekočin v zdravljenje uvedemo vazopresorje: noradrenalin ali dopamin. **Priporočilo stopnje D**

Nizki odmerki dopamina naj se ne uporabljajo za zaščito delovanja ledvic - **stopnja B**.

Za zdravljenje refrakternega šoka kljub nadomeščanju tekočin in visokim odmerkom prvega vazopresorja dodamo vazopresin v nizkih odmerkih (0,01-0,04 E/min).

Novjše raziskave niso dokazale boljšega preživetja pri uporabi določenega vazopresorja ali njihovih kombinacij.

G. Zdravljenje z inotropi

Pri bolnikih z nizkim MVS (minutnim volumnom srca) se uporabi dobutamin za zvišanje MVS. Če je ob nizkem MVS prisoten nizek krvni tlak, se mora pri zdravljenju uporabiti tudi vazopresor - **stopnja E**.

Dobutamin naj se ne uporablja za dvig srčnega indeksa v namene doseganja supranormalnih vrednosti transporta kisika - **stopnja A**.

H. zdravljenje s kortikosteroidi

Pri bolnikih s septičnim šokom je priporočljiva uporaba intravenskega hidrokortizona v odmerku 200-300 mg/dan, razdeljeno v treh ali štirih odmerkih ali neprekinjeno v infuziji.

Annane s sodelavci (8) je z raziskavo na 300 bolnikih v septičnem šoku dokazal da je uporaba steroidov v nizkih odmerkih učinkovita pri bolnikih z relativnim popuščanjem nadledvične žleze. Umrljivost v 28 dneh po sprejemu v EIT je bila statistično značilno manjša pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s steroidi v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo (53 % vs. 63 %). V teku je raziskava CORTICUS, ki bo ocenila učinkovitost hidrokortizona pri zdravljenju ne-refrakternega septičnega šoka.

Priporočilo stopnje C

Doza hidrokortizona >300 mg/dan naj se ne uporablja za zdravljenje septičnega šoka - **stopnja A**.

I. Rekombinantni humani aktivirani protein C (Xigris)

Uporaba rekombinantnega humanega aktiviranega proteina C (rhAPC) se priporoča pri bolnikih, ki imajo

veliko tveganje (APACHE \geq 25, večorgansko odpovedovanje, septični šok, s sepo povzročen ARDS) in nimajo absolutnih kontraindikacij za uporabo zdravila.

Učinkovitost uporabe Xigrisa pri septičnih bolnikih z visokim tveganjem (APACHE \geq 25) je preučevala raziskava PROWESS (9). Raziskava je bila predčasno zaključena ob drugi vmesni analizi, ker je bilo dokazano statistično značilno boljše preživetje ob uporabi Xigrisa v tej skupini bolnikov. Učinkovitost rhAPC za bolnike s sepo z velikim tveganjem je potrdila tudi raziskava ENHANCE-US (10) (n= 273 bolnikov). Vendar je bilo v tej raziskavi število bolnikov, pri katerih se je kot zaplet zdravljenja z rhAPC pojavila nevarna krvavitev, večje kot v raziskavi PROWESS (6,5 % proti 3,5 %; ENHANCE-US proti PROWESS). Rezultati celotne raziskave ENHANCE (11) (n=2434 bolnikov) pa so potrdili koristnost in verjetno varnost rhAPC pri zdravljenju bolnikov s sepo.

V raziskavi ADDRESS (12) (2680 bolnikov od predvidenih 11000) so avtorji poskušali ovrednotiti koristnost in varnost uporabe rhAPC pri septičnih bolnikih z APACHE <25. Raziskava je bila predčasno zaključena zaradi verjetnosti škodljivega vpliva na bolnike. RhAPC v raziskavi ni pokazal koristnega učinka na zdravljenje sepse, pri bolnikih, ki so dobili rhAPC, pa so opazili povečano pogostnost nevarnih krvavitev. Raziskava ADDRESS tudi ni potrdila učinkovitosti uporabe rhAPC pri bolnikih z velikim tveganjem (APACHE \geq 25 - okoli 10 % bolnikov).

Priporočilo stopnje B

J. Zdravljenje s krvnimi produkti

- Ob odsotnosti koronarne arterijske bolezni, akutne krvavitve ali laktatne acidoze naj se vrednosti hemoglobina vzdržujejo v območju 70- 90 g/l.

Novjše raziskave so pokazale povišano umrljivost pri kritično bolnih septičnih bolnikih, ki so v poteku zdravljenja dobili trasfuzijo koncentriranih eritrocitov (13,14).

- Eritropoetin ni priporočljiv za zdravljenje anemije zaradi sepse.
- Uporaba antitrombina za zdravljenje težke sepse in septičnega šoka ni priporočljiva. Tretja faza klinične raziskave o vplivu visokih odmerkov antitrombina pri odraslih septičnih bolnikih ni pokazala vpliva na umrljivost v 28 dneh po sprejemu v EIT. Visoki odmerki antitrombina so bili povezani s povečano nevarnostjo krvavitve, če je bil antitrombin uporabljen skupaj s heparinom (15).

Priporočilo stopnje B

K. Umetno predihavanje za septične bolnike z ARDS-om

V uporabi so priporočila ARDSNET-a:

- Dihalni volumen 6ml/kg telesne teže, končni inspiratorni plati tlak <30cm vodnega stolpca - **stopnja B**
- permisivna hiperkapnija - **stopnja C**
- uporaba pozitivnega tlaka ob koncu izdiha (PEEP) - **stopnja E**
- obračanje na trebuh - **stopnja E**
- dvig vzglavja za 45 stopinj - **stopnja C**
- uporaba protokola za odvajanje od umetnega predihavanja - **stopnja A**

L. Sedacija, analgezija in mišična omrtvelost

Priporočljiva je uporaba protokola za sedacijo (neprekinjeno ali v bolus odmerkih) in zdravljenje bolečine. Mišičnim relaksantom naj bi se pri septičnih bolnikih izogibali zaradi nevarnosti podaljšanega delovanja.

Priporočilo stopnje B

M. Nadzor koncentracije krvnega sladkorja

Hiperglikemija vzpodbuja apoptozo, okvarja delovanje nevtrofilcev, poveča nevarnost okužbe, moti celjenje ran, poveča nagnjenost k strjevanju krvi in je povezana s povečano umrljivostjo. Nasprotno ima insulin, ki nadzoruje vsebnost krvnega sladkorja in ureja plazemsko koncentracijo lipidov, tudi protivnetno in protiapoptotično delovanje ter zmanjša nagnjenost k strjevanju krvi.(16)

Po stabilizaciji bolnika je potrebno vzdrževati koncentracijo krvnega sladkorja v plazmi pod 8,3 mmol/l. Raziskave podpirajo vlogo neprekinjene infuzije inzulina in glukoze za vzdrževanje plazemske koncentracije krvnega sladkorja. Van den Berghe s sodelavci (17) je pokazal statistično značilno manjšo umrljivost v EIT pri bolnikih, kjer je bila koncentracija krvnega sladkorja vzdrževana v ozkem območju (4,4 - 6,1 mmol/l). V novejši raziskavi je van den Berghe dokazal statistično značilno nižjo obolevnost, ne pa tudi manjše umrljivosti bolnikov v EIT (18).

Priporočilo stopnje D

N. Nadomestno ledvično delovanje

Ob nenadni odpovedi ledvičnega delovanja je priporočljivo nadomestno zdravljenje s neprekinjeno venosko-vensko hemofiltracijo ali hemodializo.

Priporočilo stopnje B

O. Zdravljenje z bikarbonatom

Zdravljenje z bikarbonatom za izboljšanje hemodinamike ali za znižanje potrebe po vazopresorjih ob s hipoperfuzijo povzročeni laktatni acidozi ni priporočljivo, če je pH $\geq 7,15$.

Priporočilo stopnje C

P. Preprečevanje globoke venske tromboze

Uporabljajo se nizki odmerki nefrakcioniranega heparina, nizkomolekularni heparin in mehanski pripomočki.

Priporočilo stopnje A

Q. Preprečevanje stresne razjede

Preprečevanje stresne razjede s H₂ receptorskimi inhibitorji je učinkovitejša kot uporaba sukralfata. Uporabljajo se tudi inhibitorji protonске črpalke. (19)

Priporočilo stopnje A

R. Premislek o omejitvi podpore

Odločitev o manj agresivni podpori ali ukinitvi podpore težko bolnemu naj poteka ob dobri komunikaciji med zdravnikom in svojci.

Priporočilo stopnje E

Drugi poskusi zdravljenja

Raziskave na področju zdravljenja sepse in septičnega šoka so preučevale tudi druge učinkovine, ki bi lahko zavirale vnetni odgovor. Vendar ti poskusi zdravljenja doslej niso pokazali izboljšanega preživetja septičnih bolnikov. Raziskovali so uporabo inhibitorja nuklearnega faktorja kappa B, stimulatorje imunskega sistema, lipopolisaharidne (LPS) inhibitorje, antagonistov citokinov, inhibitorje koagulacije, inhibitorje inducibilne NOS, antioksidante in protivnetne citokine. Nekateri raziskave poročajo, da lahko kombinacija vseh teh učinkovin poveča možnost preživetja pri nekaterih bolnikih (20,21).

Poskusi spreminjanja funkcije nevtrofilcev z uporabo anti-TNF protiteles, IL-1 receptorskim antagonistom, interferonom gama, PAF receptorskim antagonistom in rekombinantnim G-CSF niso pripeljali do izboljšanja v preživetju (22).

Sepsa in genetika

Raziskava mRNA ekspresije za citokine in imunske transkripcijske faktorje pri bolnikih v septičnem šoku je pokazala, da imajo umrli povečano izraznost za IL-10 in HMGB1 (high mobility group B1) mRNA. Preživeli po septičnem šoku so imeli značilen časovni porast za

GATA3. Do 95 % bolnikov s podobnim izidom bolezni je imelo tudi transkripcijske podobnosti (23). Sistemska transkripcijska analiza preživelih in umrlih bolnikov v septičnem šoku je pokazala razliko v setu 28 genov med obema skupinama (24). Ti preliminarni raziskavi nakazujeta možnosti genskega zdravljenja septičnega šoka v bodočnosti.

V teku je evropski projekt GenOSept (25), ki bo uporabil multidisciplinarni genomski pristop za odkrivanje genske nagnjenosti (26) k sepsi.

Zaključek

Zdravljenje težke seps in septičnega šoka kljub razvoju medicinskega znanja še vedno predstavlja velik problem. Zdravljenje temelji na treh skupinah ukrepov:

1. odstranitev vzroka okužbe (nadzor mesta okužbe, uporaba antibiotika)
2. hemodinamsko oživljanje (preprečevanje popuščanja delovanja organov zaradi hipoperfuzije)
3. podpora organskim sistemom v popuščanju (ukrepi za zmanjševanje okvar na organih).

Literatura:

1. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. *Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-72.
2. 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: 1368-77.
3. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al.: *Severe sepsis and septic shock: Review of the literature and emergency department management guidelines*. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 28-54.
4. Nguyen HB, Corbett SW, Menes K, et al. *Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department*. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 109-13.
5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. *Crit Care Med* 2006; 34(6): 1589-95.
6. JL Vincent. *Management of sepsis in the critically ill patient: key aspects*. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(15): 2037-45.
7. M Raghavan, P Marik. *Management of sepsis during the early »golden hours«*. *J Emerg Med* 2006; 31(2): 185-99.
8. Annane D, Sebille 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: 862-71.
9. 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: 699-709.
10. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, et al. *Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis*. *Chest* 2004; 125: 2206-16.
11. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. *Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment*. *Crit Care Med* 2005; 33: 2266-77.
12. Abraham E, Laterre P F, Garg R, et al. *Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death (ADDRESS)*. *N Engl J Med* 2005; 353: 1332-41.
13. Raghavan M, Marik PE. *Anemia, allogenic blood transfusion and immune-modulation in the critically ill*. *Chest* 2005; 127: 295-307.
14. Raghavan M, Marik PE. *Management of sepsis during the early »golden hours«*. *J Emerg Med* 2006; 31: 185-99.
15. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. *High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial*. *JAMA* 2001; 286: 1869-78.
16. J A Russell. *Management of sepsis*. *N Engl J Med* 2006; 355: 1699-713.
17. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. *Intensive insulin therapy in the critically ill patients*. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
18. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. *Intensive insulin therapy in the medical ICU*. *N Engl J Med* 2006; 354(59): 449-61.
19. I Cinel, R P Dellinger. *Current treatment of severe sepsis*. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8: 358-65.
20. Cross AS, Opal SM. *A new paradigm for the treatment of sepsis: is it time to consider combination therapy?* *Ann Inter Med* 2003; 138(6): 502-5.
21. Lopez-Bojorquez LN, Dehesa AZ, Reyes-Teran G. *Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of septic shock*. *Arch Med Res* 2004; 35: 465-79.
22. Brown KA, Brain SD, Pearson JD, Edgeworth JD, Lewis SM, Treacher DF. *Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis*. *Lancet* 2006; 368: 157-69.

23. Pachot A, Monneret G, Voirin N, et al. Longitudinal study of cytokine and immune transcription factor mRNA expression in septic shock. *Clin Immun* 2005; 114: 61-9.
24. Pachot A, Lepape A, Vey S, Bienvenu J, Mouglin B, Monneret G. Systemic transcriptional analysis in survivor and non-survivor septic shock patients: A preliminary study. *Immun Lett* 2006; 106: 63-71.
25. GenOSept (Genetics of sepsis and septic shock in Europe), project No.512155.
26. Holmes CL, Russell JA, Walley KR. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potencial for therapy. *Chest* 2003; 124(3): 1103-15.