



EDITORIAL

Open Access

Equilibrating SSC guidelines with individualized care



Jean-Louis Vincent^{1*} , Mervyn Singer², Sharon Einav³, Rui Moreno⁴ , Julia Wendon⁵, Jean-Louis Teboul⁶, Jan Bakker^{7,8,9,10}, Glenn Hernandez¹¹, Djillali Annane¹², Angélique M. E. de Man¹³, Xavier Monnet¹⁴, V. Marco Ranieri¹⁵, Olfa Hamzaoui¹⁶, Jukka Takala¹⁷, Nicole Juffermans^{18,19}, Jean-Daniel Chiche²⁰, Sheila N. Myatra²¹ and Daniel De Backer²²

Уравновешивание рекомендаций SSC с индивидуализированным лечением

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2022*



Сепсис является одной из основных причин смерти во всем мире, и не в последнюю очередь потому, что сложные вмешательства необходимо проводить в ограниченные сроки. Поэтому приветствуются основанные на доказательных данных рекомендации по лечению сепсиса, обеспечивающие общую основу для всех клиницистов, участвующих в принятии решений, независимо от их опыта. Таким образом, такие рекомендации должны служить всеобъемлющим справочным документом. Как указывалось ранее, *«Руководства являются продуктом четкого, систематического подхода к оценке и синтезу доступной информации по конкретной клинической теме. Они не являются компиляцией истин, а являются кратким изложением того, что признается авторами как наилучшее доступное свидетельство на тот момент»*. [1]

Поскольку доказательная база со временем развивается, новые рекомендации Кампании по выживанию при сепсисе (SSC) [2] являются своевременными и важными. Мы ценим огромное количество времени, потраченного экспертами, которые сформулировали новые рекомендации, чтобы предоставить сообществу интенсивной терапии четкую и исчерпывающую рукопись. Мы также осознаем сложность предоставления рекомендаций, основанных на доказательных данных, когда сила фактических данных, доступных для прямых рекомендаций, ограничена. Действительно, подавляющее большинство рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных за последние три десятилетия в области интенсивной терапии, в том числе при сепсисе, не показали значительного положительного влияния тестируемого вмешательства на исходы. [3] На первый взгляд, это может просто означать, что множество протестированных вмешательств неэффективны. Однако более вероятно, что подгруппы пациентов, получающих пользу от специфического лечения, еще не определены. Часто широкие критерии включения пациентов могут легко привести к ослаблению положительных результатов за счет отсутствия ответа или к тому, что положительные эффекты у одних пациентов будут компенсированы вредом у других. [4] Эта гетерогенность лечебного эффекта была четко указана во многих исследованиях (например, [5–8]).

Наиболее тяжелобольные пациенты обычно страдают не столько от одного состояния, сколько от сложного физиологического дисбаланса, не поддающегося определению конкретного заболевания. Лечение, которое строго следует рекомендациям, не всегда может быть лучшим вариантом. Тем не менее, персонализированное ведение этих пациентов требует, чтобы лечащий врач оценивал клинические последствия основного заболевания (заболеваний) и



индивидуальных факторов хозяина (хроническое состояние здоровья, физиология и физиологические резервы). Кроме того, индивидуальная реакция на вмешательства должна тщательно контролироваться, и, в зависимости от этой реакции и от того, была ли достигнута заранее поставленная цель этого вмешательства, клиницист может затем принять решение о сохранении или изменении вмешательства соответственно. Мы полностью осознаем, что это требует ресурсов, времени, персонала и опыта у постели больного. Удобнее и менее трудоемко применять обобщенный подход, однако индивидуализация, безусловно, лежит в основе интенсивной терапии. Когда мы забываем о фундаментальной важности индивидуализированного лечения, конечный результат заключается в том, что немногие вмешательства улучшают значимые исходы для пациентов, особенно смертность. [3]

Мы должны признать и принять естественную (пато) физиологическую изменчивость; сепсис не является исключением из этого правила. Сепсис охватывает огромный спектр клинических ситуаций с точки зрения типа вовлеченного пациента, клинической картины и ответа на лечение. Эта изменчивость должна служить для прямого клинического ведения, позволяя клиницисту адаптировать «рекомендуемую» помощь в соответствии с конкретными потребностями этого пациента. Как заявил David Sackett, отец доказательной медицины: *«Хорошие врачи используют как индивидуальный клинический опыт, так и наилучшие доступные внешние данные, и ни того, ни другого недостаточно. Без клинической экспертизы существует риск того, что практика окажется под гнетом доказательств, поскольку даже превосходные внешние доказательства могут быть неприменимы или неуместны для отдельного пациента. Без современных наилучших доказательств практика рискует быстро устареть в ущерб пациентам»*. [9]

Загадка заключается в том, как поощрять внедрение рекомендаций и в то же время продвигать персонализированную медицину. Новые рекомендации [2] предлагают небольшую свободу действий для адаптации рекомендаций к индивидуальным особенностям каждого пациента. Многие из рекомендаций пытаются подойти большинству (если не ко всем) наших пациентов. Наборы рекомендаций были переведены в наборы услуг, которые должны быть применены в течение жестких временных рамок к «среднему» пациенту. Этот подход принес в жертву точность ради гомогенизации и целесообразности. Некоторое допущение, позволяющее сломать стереотип «один размер подходит всем», укоренившийся за последние два десятилетия, было бы смелым, но долгожданным и своевременным изменением.



Поэтому мы позволили себе выдвинуть некоторые предложения о том, как можно адаптировать рекомендации по персонализированной терапии (таблица 1). Мы полностью признаем, что эти рекомендации в первую очередь основаны на патофизиологических соображениях и клиническом опыте, а не на данных РКИ.

Путь вперед заключается в том, чтобы быть достаточно смелым, чтобы задаться вопросом, как мы можем добиться большего успеха. Возможно, пришло время перейти от массового подхода, основанного на практических исследованиях, проводимых на гетерогенных популяциях, к специализированным исследованиям, позволяющим как анализировать, так и интегрировать информацию, собранную при определенных фенотипах сепсиса. Нам необходимо использовать терагностические подходы, используя биомаркеры, чтобы идентифицировать только тех пациентов, которым подходит вмешательство, и подбирать дозу и продолжительность для достижения оптимального эффекта. Крайне важно, что нам необходимо восстановить применение физиологии и биохимии на переднем крае нашей клинической практики. Возвращаясь к Sackett: *«Медицина, основанная на доказательствах, — это не рецепты из кулинарных книг. (...) Внешние клинические данные могут информировать, но никогда не могут заменить индивидуальную клиническую экспертизу, и именно эта экспертиза решает, применимы ли внешние данные к конкретному пациенту вообще и, если да, то как их следует интегрировать в клиническое решение»*. [9]. Сепсис, безусловно, является одним из случаев, когда *«один размер не подходит всем»*.

Таблица 1 Двадцать рекомендаций по индивидуализации вмешательств при ранней реанимации больных с сепсисом

1. Мы рекомендуем индивидуализировать сроки госпитализации в отделение интенсивной терапии. В идеале это должно быть в течение нескольких минут у тяжелобольных пациентов, но может быть менее срочным в менее тяжелых случаях. Ограничения по времени не применяются для всех пациентов. На решение может повлиять уровень медицинской помощи, доступной в палатах, наличие коек в отделении интенсивной терапии и, конечно же, физиологическое состояние и резерв пациента.
2. Мы рекомендуем индивидуализировать решение о госпитализации в отделение интенсивной терапии. У многих больных в конце жизни развивается сепсис. Пациентов с паллиативной помощью и планами эскалации лечения, которые исключают расширенную органную поддержку, как правило, не следует госпитализировать.



3. Мы рекомендуем индивидуализировать сроки антибактериальной терапии. Введение должно быть быстрым при наличии септического шока, но менее срочным в менее тяжелых случаях, что дает больше времени для проведения исследований, подтверждения диагноза, верификации вероятного источника и обращения за советом к другому специалисту.
4. Мы рекомендуем индивидуализировать необходимость и сроки интубации трахеи на основе тщательной клинической оценки, включая уровень сознания, частоту и работу дыхания, гемодинамический статус и оценку газообмена. Отсрочка интубации трахеи может привести к остановке дыхания и даже сердца с тяжелыми последствиями, однако преждевременное использование инвазивной искусственной вентиляции легких может подвергнуть пациента вентилятор-индуцированному повреждению легких, осложнениям со стороны отдаленных органов и повышенному риску внутрибольничной инфекции легких.
5. Мы рекомендуем индивидуализировать параметры дыхания у пациентов, находящихся на ИВЛ, включая driving pressure, дыхательный объем и уровень ПДКВ, стремясь к минимально возможной механической мощности. ПДКВ может быть скорректирован в соответствии со способностью легких к рекрутменту.
6. Мы рекомендуем индивидуализировать цели оксигенации, принимая во внимание доставку кислорода. Воздействие высоких уровней PaO_2 может быть связано с худшими исходами, за исключением, возможно, некротизирующих инфекций. Как правило, следует избегать экстремальных значений оксигенации (слишком консервативных или слишком либеральных).
7. Мы рекомендуем индивидуализировать седативную терапию, признавая, что многие пациенты с сепсисом нуждаются в неглубокой седации или вообще не нуждаются в ней. Интубация трахеи сама по себе не является достаточным показанием для введения седативных средств. Седативные препараты снижают тонус сосудов и сократительную способность миокарда, а также могут изменять иммунную функцию.
8. Мы рекомендуем индивидуализировать начальную инфузионную терапию. Невозможно применить единую формулу ко всем пациентам, поскольку потребности в жидкости существенно различаются (в зависимости от источника сепсиса и существовавшей ранее сердечно-сосудистой дисфункцией). Это особенно верно в отношении предложения вводить не менее 30 мл/кг жидкости в течение первых 3-х часов. Молодой пациент без сопутствующих заболеваний с большей вероятностью перенесет введение большого объема жидкости, чем хрупкий пожилой пациент с тяжелой сердечной или почечной патологией.
9. Мы рекомендуем индивидуализировать инфузионную терапию с помощью динамических параметров. Оценка вариаций пульсового давления (PPV) или вариаций ударного объема (SVV) возможна только у пациентов с глубокой седацией, находящихся на ИВЛ, без спонтанного дыхания. Поэтому альтернативные методы, в том числе инфузионный тест или тест пассивного поднятия ног, более широко применимы.



10. Мы рекомендуем индивидуализировать тип вводимой внутривенной жидкости. Например, введение альбумина можно рассмотреть у пациентов с отеками, выраженной гипоальбуминемией или длительным отсутствием ответа на кристаллоиды.
11. Мы рекомендуем контролировать уровень хлоридов при применении солевых растворов. Солевые растворы не следует запрещать, но следует помнить, что избыточное введение солевых растворов приводит к гиперхлоремии, что может привести к усугублению метаболического ацидоза и почечной недостаточности.
12. Мы рекомендуем индивидуализировать начало вазопрессорной терапии. Предварительная инфузионная нагрузка может быть рассмотрена в менее тяжелых случаях, тогда как инфузия параллельно с назначением вазопрессоров должна быть предпочтительнее в случаях опасной для жизни гипотензии или низкого диастолического артериального давления.
13. Мы рекомендуем индивидуализировать уровни артериального давления. Хотя в качестве начальной цели может быть рекомендовано среднее значение 65 мм рт. ст., оптимальный уровень может быть выше у пациентов с артериальной гипертензией, атеросклерозом или хроническим заболеванием почек в анамнезе. И наоборот, оно может быть ниже у более молодых пациентов без предшествующих сосудистых проблем, у пациентов с хронически низким артериальным давлением или у которых поддерживается адекватная тканевая перфузия.
14. Мы рекомендуем оптимизировать доставку кислорода, основываясь на клинической оценке, дополненной тщательной гемодинамической оценкой, включая измерение насыщения кислородом смешанной (или центральной) венозной крови (SvO_2) и даже переменных, производных от углекислого газа. Низкий SvO_2 при нормальном SpO_2 указывает на недостаточную общую доставку кислорода к тканям. Что еще более важно, нормальный или высокий SvO_2 не исключает тканевой гипоксии.
15. Мы рекомендуем мультимодальный подход к оценке тканевой перфузии, включая психическое состояние, диурез, периферическую перфузию и уровень лактата в крови, принимая во внимание физиологический резерв пациента.
16. Мы рекомендуем индивидуализировать переливание крови. Переливание должно основываться не только на измерении концентрации гемоглобина, но и на клинической оценке, включая сохраняющиеся признаки тканевой гипоперфузии, а также на измерениях SvO_2 и лактата.
17. Мы рекомендуем индивидуализировать введение инотропных средств, когда гипоперфузия тканей связана с нарушением сердечной функции (по крайней мере, при эхокардиографии). Выбор и доза инотропного средства должны основываться на индивидуальном гемодинамическом мониторинге с повторными измерениями.
18. Мы рекомендуем индивидуализировать решение о назначении кортикостероидов не только при септическом шоке, но и при других состояниях, таких как тяжелая пневмония и ОРДС.
19. Мы рекомендуем привлекать старших коллег и консультантов, тем более, что рекомендации наиболее полезны для неспециалистов. Командная работа, общение и



междисциплинарные команды являются важными аспектами. Одна из наиболее важных рекомендаций — обратиться за советом к другим коллегам и четко задокументировать обоснование вмешательства — независимо от того, рекомендовано оно в руководстве или нет.

20. Мы рекомендуем тщательно измерять и контролировать эффекты любых предпринятых терапевтических вмешательств и решать, следует ли продолжать или корректировать лечение соответствующим образом.

References

1. Vincent JL, Marshall JC. Surviving sepsis: a guide to the guidelines. *Crit Care*. 2008;12:162.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181–1247.
3. Santacruz CA, Pereira AJ, Celis E, Vincent JL. Which multicenter randomized controlled trials in critical care medicine have shown reduced mortality? A systematic review. *Crit Care Med*. 2019;47:1680–91.
4. Vincent JL, Sakr Y. Clinical trial design for unmet clinical needs: a spotlight on sepsis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12:893–900.
5. Deans KJ, Minneci PC, Suffredini AF, Danner RL, Hoffman WD, Ciu X, et al. Randomization in clinical trials of titrated therapies: unintended consequences of using fixed treatment protocols. *Crit Care Med*. 2007;35:1509–16.
6. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, Matthay MA, Hackett J, Shankar-Hari M, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:691–8.
7. Sinha P, Furfaro D, Cummings MJ, Abrams D, Delucchi K, Maddali MV, et al. Latent class analysis reveals COVID-19-related ARDS subgroups with differential responses to corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202105-13020C>.
8. Santhakumaran S, Gordon A, Prevost AT, O’Kane C, McAuley DF, Shankar-Hari M. Heterogeneity of treatment effect by baseline risk of mortality in critically ill patients: re-analysis of three recent sepsis and ARDS randomised controlled trials. *Crit Care*. 2019;23:156.
9. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn’t. *BMJ*. 1996;312:71–2.