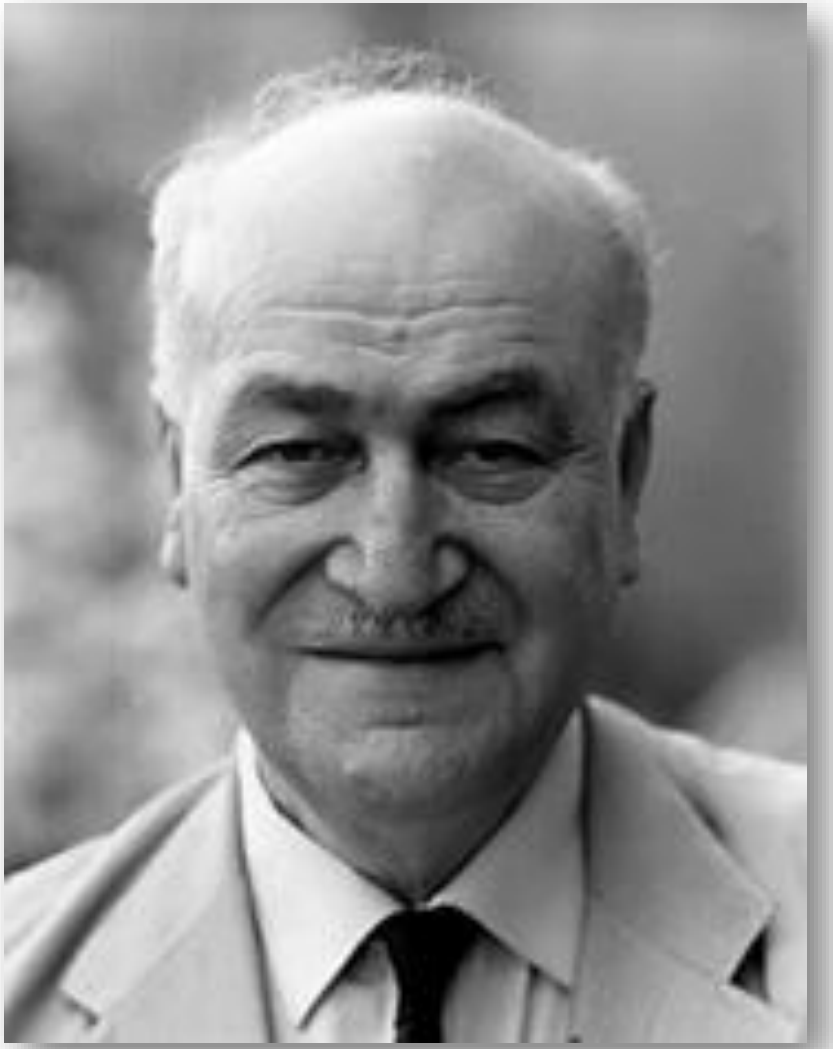
Дальневосточная региональная нацчно-практическая конференция «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии»
Хабаровск, 30 марта 2017 г

Интенсивная терапия сепсиса. Что нового?

В.С. Гороховский

Дискуссия за круглым столом по проблеме «Сепсис» – 27 февраля 1985 года

Терапевтический архив, 1986. № 3. С. 109 - 123



Бочоришвили Вахтанг Гаврилович

4 основных направления терапии сепсиса, … не вызывают сомнения:

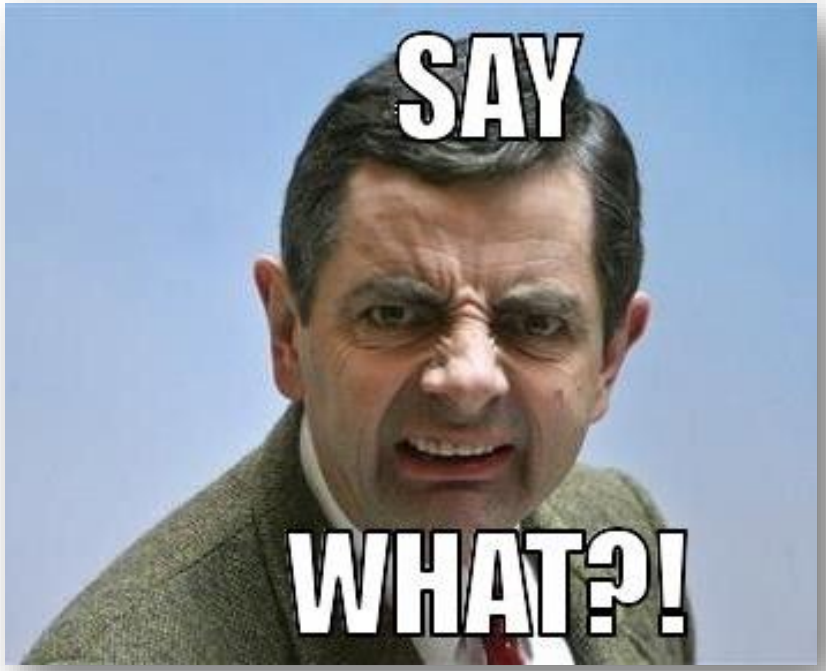
- Антибактериальная терапия
- Регулируемая гипокоагуляция
- Ингибиция агрессивных элементов
- Пассивная иммунотерапия

Roger C. Bone

- Синдром системной воспалительной реакции
- Сепсис
- Тяжелый сепсис
  - Септическая ПОН
  - Септический шок

CCBP

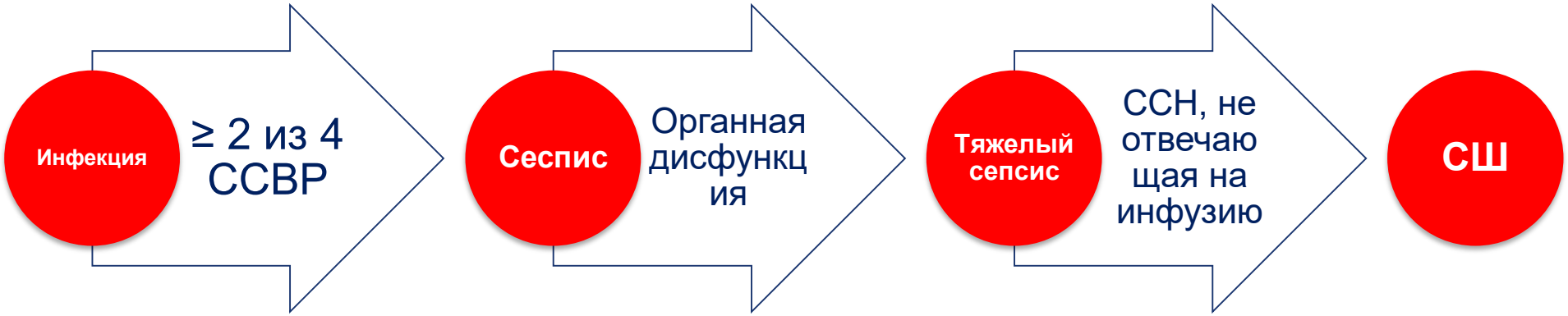
- **W** – white cells <4 >12
- **H** – heart rate > 90
- **A** - Air entry > 20
- **T** – temperature < 36 > 38



Fashion update :
SIRS is OUT, qSOFA is IN

Остается ли место для ССВР?

Да! Помогает в первичной диагностике инфекции


Инфекция
≥ 2 из 4 ССВР
Сепсис
Органная дисфункция
Тяжелый сепсис
ССН, не отвечающая на инфузию
СШ

Инфекция
«Плохо»
Сепсис
СШ

Новые определения

- Сепсис определяется как жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дизрегуляцией ответа макроорганизма

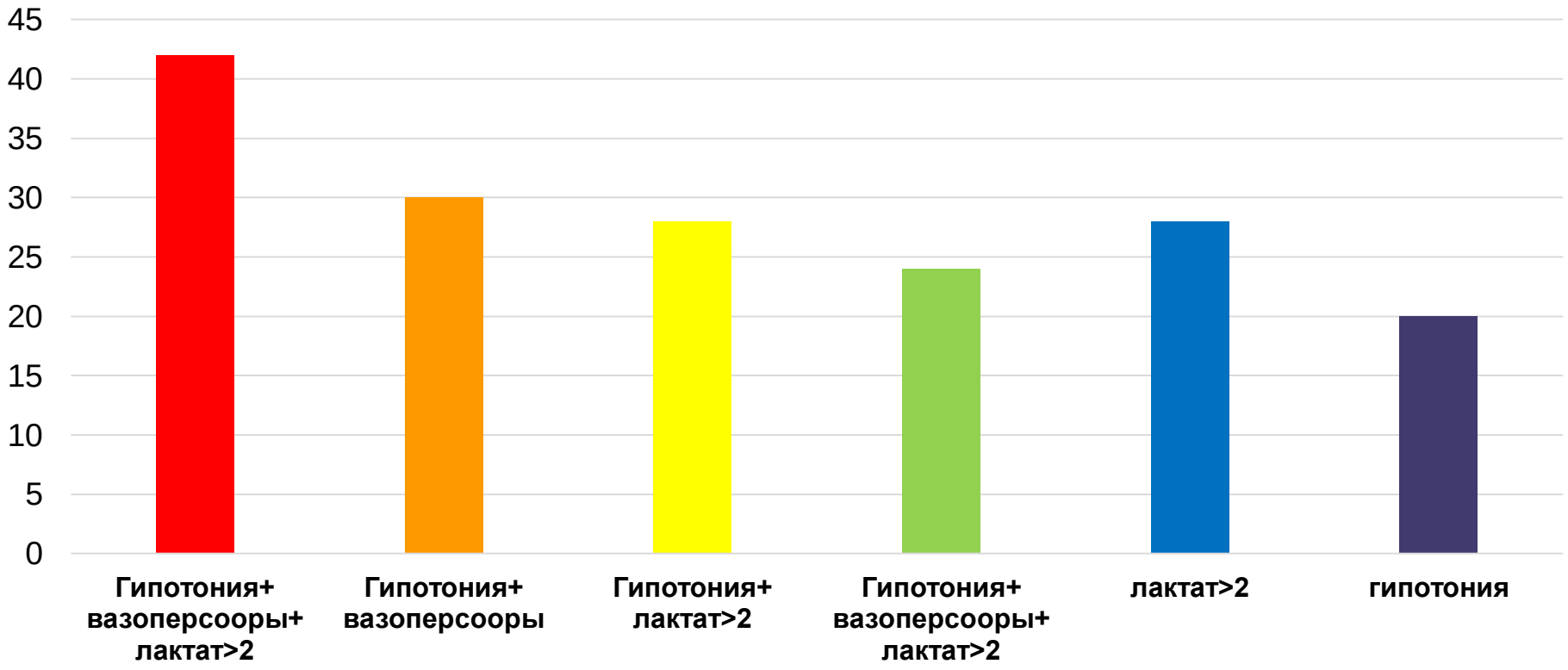
Новые определения

- Органная дисфункция определяется как прирост двух и более баллов по шкале SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score – оценочная шкала последовательной [связанной с сепсисом] органной недостаточности)

Новые определения

- В доступной терминологии, сепсис это жизнеугрожающее состояние, возникающее, когда ответ макроорганизма на инфекцию повреждает свои собственные ткани и органы

Летальность при различных вариантах СШ



Септический шок

- Подгруппа тяжелого сепсиса, в основе которого лежат циркуляторные и клеточно/метаболические нарушения, достаточно выраженные для значительного повышения летальности

Септический шок

- Определяется при клинической конструкции сепсиса с персистирующей гипотонией, требующей вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления более 65 мм рт ст и увеличением лактата более 2 ммоль/л (18 мг/дл), невзирая на адекватную инфузионную терапию. При наличии данного критерия больничная летальность превышает 40%.

- За последние 40 лет принципы терапии тяжелой инфекции в ОРИТ не изменились

Suffredini A.F., Munford RS. Novel therapies for septic shock over the past 4 decades.JAMA. 2011 Jul 13;306(2):194-9

Терапия сепсиса

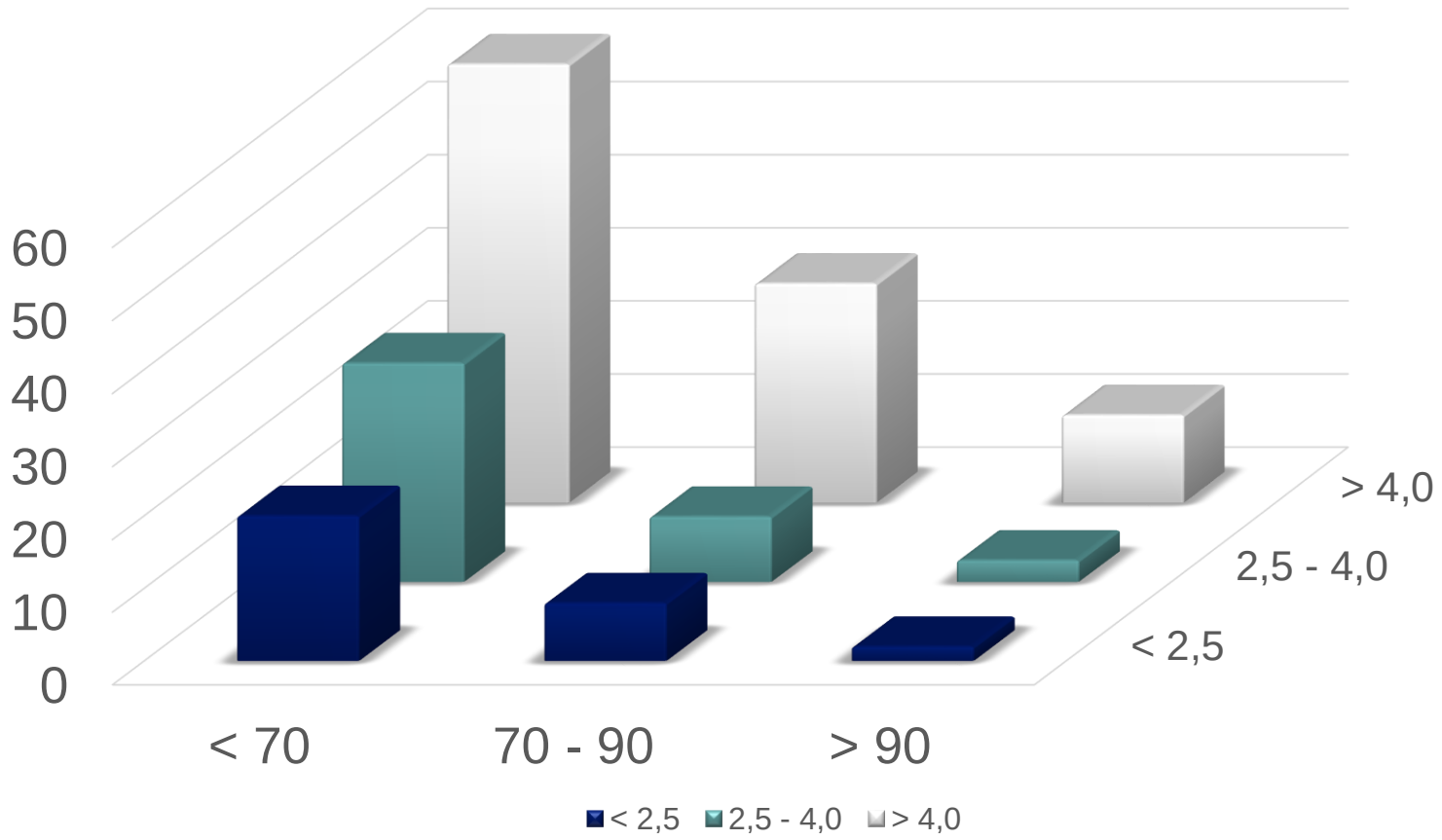
- Хирургический дренаж
- АМТ
- Транспорт кислорода
- Нутритивная терапия
- Адъюватная терапия
- Иммунокорригирующая терапия

Терапия сепсиса

- Хирургический дренаж
- АМТ
- Транспорт кислорода
- Нутритивная терапия
- Адъюватная терапия
- Иммунокорригирующая терапия

Гемодинамическая поддержка при септическом шоке

28-дневная летальность в зависимости от уровня лактата и АД



Инфузионная реанимация

- Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock //Intensive Care Med (2004) 30:536–555:
  - ЦВД 8 – 12 мм рт.ст.
  - САД 65 мм рт. ст.
  - Темп мочеотделения 0,5 мл/кг/час
  - Scv/mvO2 ≥ 70%
  - Кристаллоиды 1000 мл
  - Или коллоиды 500 мл

«Протокол Риверса»

EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S., ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, PH.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D., FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP*

Ранняя целенаправленная терапия тяжелого сепсиса и септического шока

N Engl J Med, Vol. 345, No. 19 November 8, 2001

SvO2

- Сатурация
- Гематокрит
- Сердечный выброс
- Потребность в кислороде

E. Rivers et al.N Engl J Med, Vol. 345, No. 19 November 8, 2001

O2 ±
Интубация трахеи и ИВЛ
Венозный и артериальный катетер
Седация/НМБ
ЦВД
< 8 мм рт ст
Кристаллоиды/коллоиды
8-12 мм рт ст
САД
< 60 мм рт ст
Вазопрессоры
≥60 мм рт ст
SvO2
< 70%
Эритроциты, если Ht < 30%
≥70 %
Инотропы
Цель

Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later

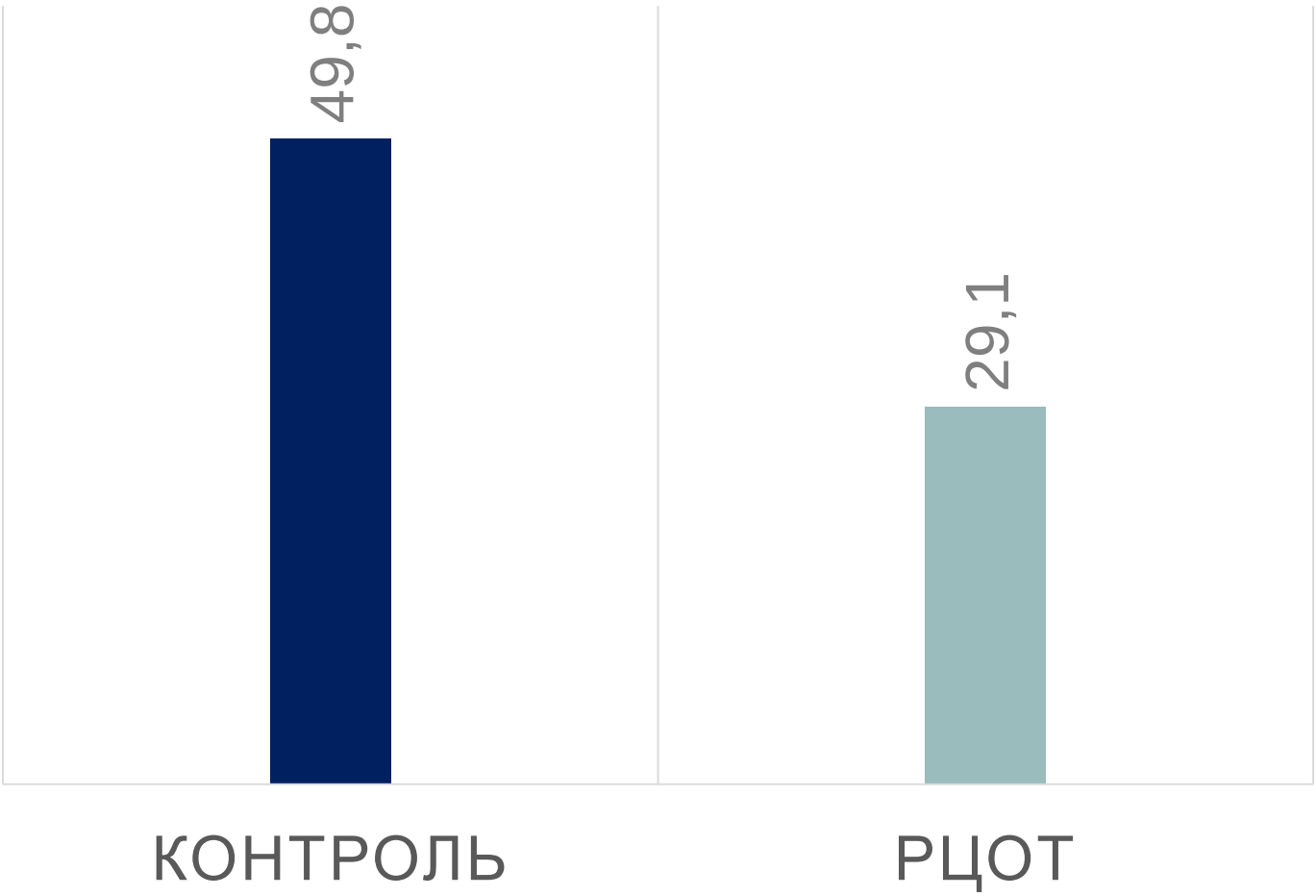
E. P. RIVERS [1], M. KATRANJI [2], K. A. JAEHNE [1], S. BROWN [1]
G. ABOU DAGHER [1], C. CANNON [3], V. COBA [1]

Minerva Anestesiol. 2012 Jun;78(6):712-24. Epub 2012 Mar 23. Review.

Ранняя целеориентированная терапия

	Контроль	РЦОТ
Число больных	9527	9884
APACHE II	24,2	24,2
% мужчин	58,15	57,9
Возраст (лет)	63,8	62,9

Ранняя целеориентированная терапия. Снижение летальности



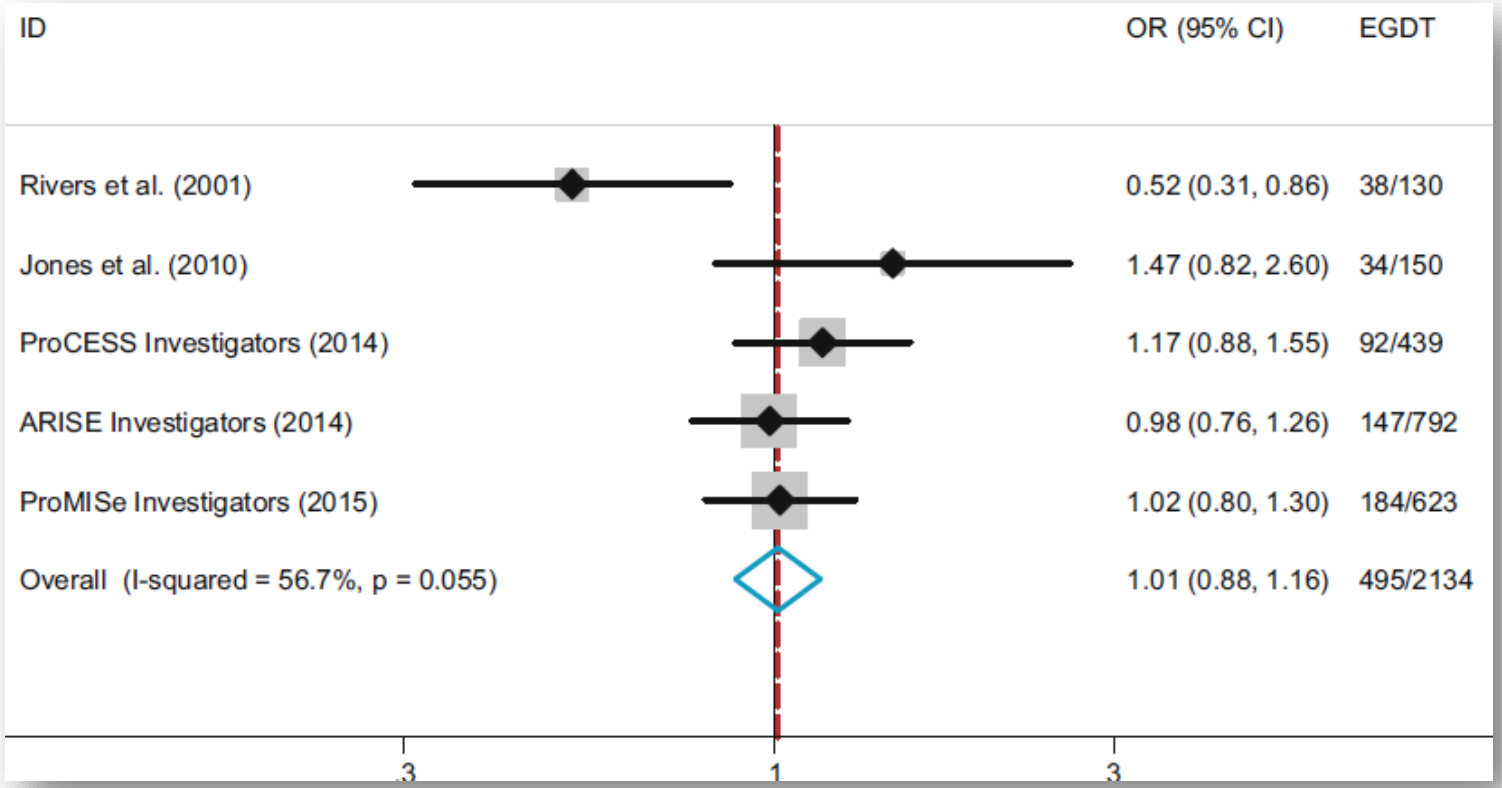
SvO2 - недостатки

- Только низкие значения влияют на терапию
- При тканевой гипоксии значения могут быть высокими и нормальными
- Не чувствителен к региональной гипоксии

Vallet B et al. Resuscitation of patients with septic shock: please “mind the gap”! Intensive Care Med (2013) 39:1653–1655

A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators

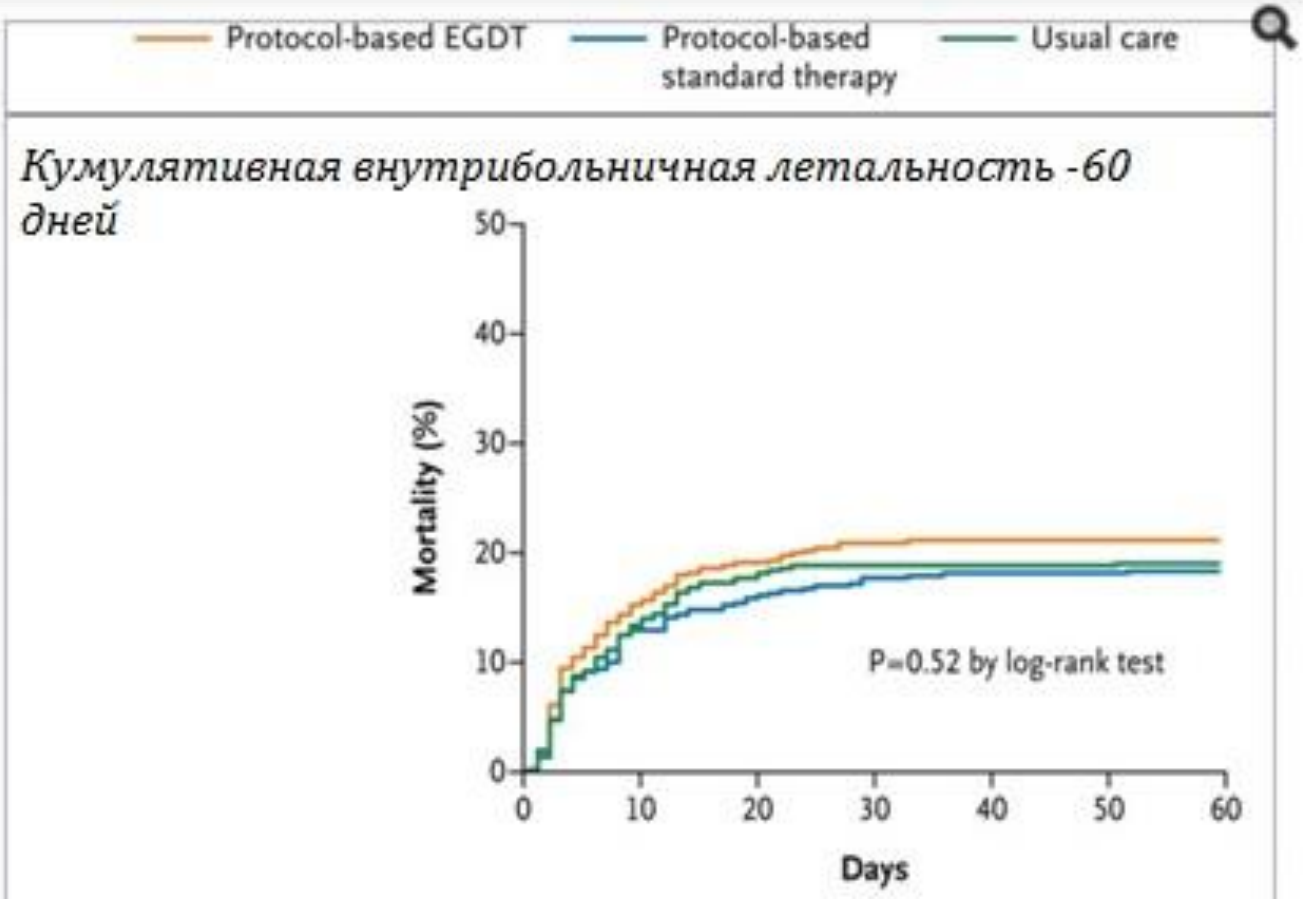
Intensive Care Med (2015) 41:1549–1560
DOI 10.1007/s00134-015-3822-1



N Engl J Med. 2014 May 1; 370(18): 1683–1693. doi:10.1056/NEJMoa1401602.

A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock

The ProCESS Investigators*



SSC 2016-Вэбинар

Работа Риверса была полезной

- Конструкция как понимать реанимацию при сепсисе
  - Раннее начало (антибиотики)
  - Коррекция гиповолемии
  - Восстановление перфузии
  - И в некоторых случаях требуется немного больше
- Эти концепции важны сегодня как никогда

2014 Sep 2;161(5):347-55.

Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis.

Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip WC, Li G, Wang M, Wludarczyk A, Zhou Q, Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Annane D; Fluids in Sepsis and Septic Shock Group.

Abstract

BACKGROUND: Fluid resuscitation is the cornerstone of sepsis treatment. However, whether balanced or unbalanced crystalloids or natural

Инфузионная реанимация кристаллоидами или альбумином кажется (?!) снижает летальность в сравнении с другими растворами

DATA EXTRACTION: Two reviewers extracted data on study characteristics, methods, and outcomes. Risk of bias for individual studies and quality of evidence were assessed.

DATA SYNTHESIS: 14 studies (18916 patients) were included with 15 direct comparisons. Network meta-analysis at the 4-node level showed higher mortality with starches than with crystalloids (high confidence) and lower mortality with albumin than with crystalloids (moderate confidence) or starches (moderate confidence). Network meta-analysis at the 6-node level showed lower mortality with albumin than with saline (moderate confidence) and low-molecular-weight starch (low confidence) and with balanced crystalloids than with saline (low confidence) and low- and high-molecular-weight starches (moderate confidence).

LIMITATIONS: These trials were heterogeneous in case mix, fluids evaluated, duration of fluid exposure, and risk of bias. Imprecise estimates for several comparisons in this network meta-analysis contribute to low confidence in most estimates of effect.

CONCLUSION: Among patients with sepsis, resuscitation with balanced crystalloids or albumin compared with other fluids seems to be associated with reduced mortality.

BMJ. 2013 Feb 15;346:f839. doi: 10.1136/bmj.f839.

Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis.

Haase N[1], Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, Wetterslev J.

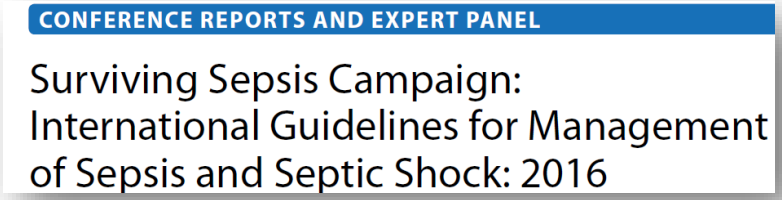
Author information

Abstract

ГЭК 130/0,38-0,45 в сравнении с кристаллоидами или альбумином увеличивают потребность в ЗПТ, частоту трансфузий эритромассы и связаны с большим количеством побочных эффектов у больных с сепсисом

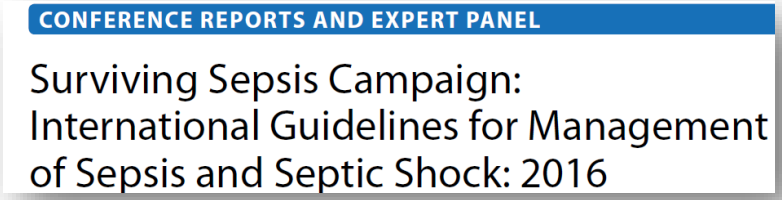
analysis of trials with low risk of bias the relative risk of death was 1.11 (1.00 to 1.23, trial sequential analysis (TSA) adjusted 95% confidence interval 0.95 to 1.29, 3016 patients, four trials). In the hydroxyethyl starch group, renal replacement therapy was used more (1.36, 1.08 to 1.72, TSA adjusted 1.03 to 1.80, 1311 patients, five trials), and the relative risk of acute kidney injury was 1.18 (0.99 to 1.40, TSA adjusted 0.90 to 1.54, 994 patients, four trials). More patients in the hydroxyethyl starch group were transfused with red blood cells (1.29, 1.13 to 1.48, TSA adjusted 1.10 to 1.51, 973 patients, three trials), and more patients had serious adverse events (1.30, 1.02 to 1.67, TSA adjusted 0.93 to 1.83, 1069 patients, four trials). The transfused volume of red blood cells did not differ between the groups (mean difference 65 mL, 95% confidence interval -20 to 149 mL, three trials).

CONCLUSION: In conventional meta-analyses including recent trial data, hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin increased the use of renal replacement therapy and transfusion with red blood cells, and resulted in more serious adverse events in patients with sepsis. It seems unlikely that hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 provides overall clinical benefit for patients with sepsis.



Первичная реанимация

- Кристаллоиды – 30 мл/кг в течение первых 3 часов
- Дальнейшая инфузия на основании дальнейшей оценки
- Первичное целевое САД – 65 мм рт. ст.
- Продолжение терапии до нормализации лактата



Первичная реанимация

- Кристаллоиды – 30 мл/кг в течение первых 3 часов
- Дальнейшая инфузия на основании дальнейшей оценки
- Первичное целевое САД – 65 мм рт. ст.
- Продолжение терапии до нормализации лактата

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Первичная реанимация

- Кристаллоиды являются препаратом выбора
- Рекомендуются сбалансированные растворы или изотонический раствор натрия хлорида
- Поддерживается использование альбумина, как добавление к кристаллоидам
- Не рекомендуется – ГЭК
- Вероятно коллоиды предпочтительны препратам на основе желатина

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Вазоактивные препараты

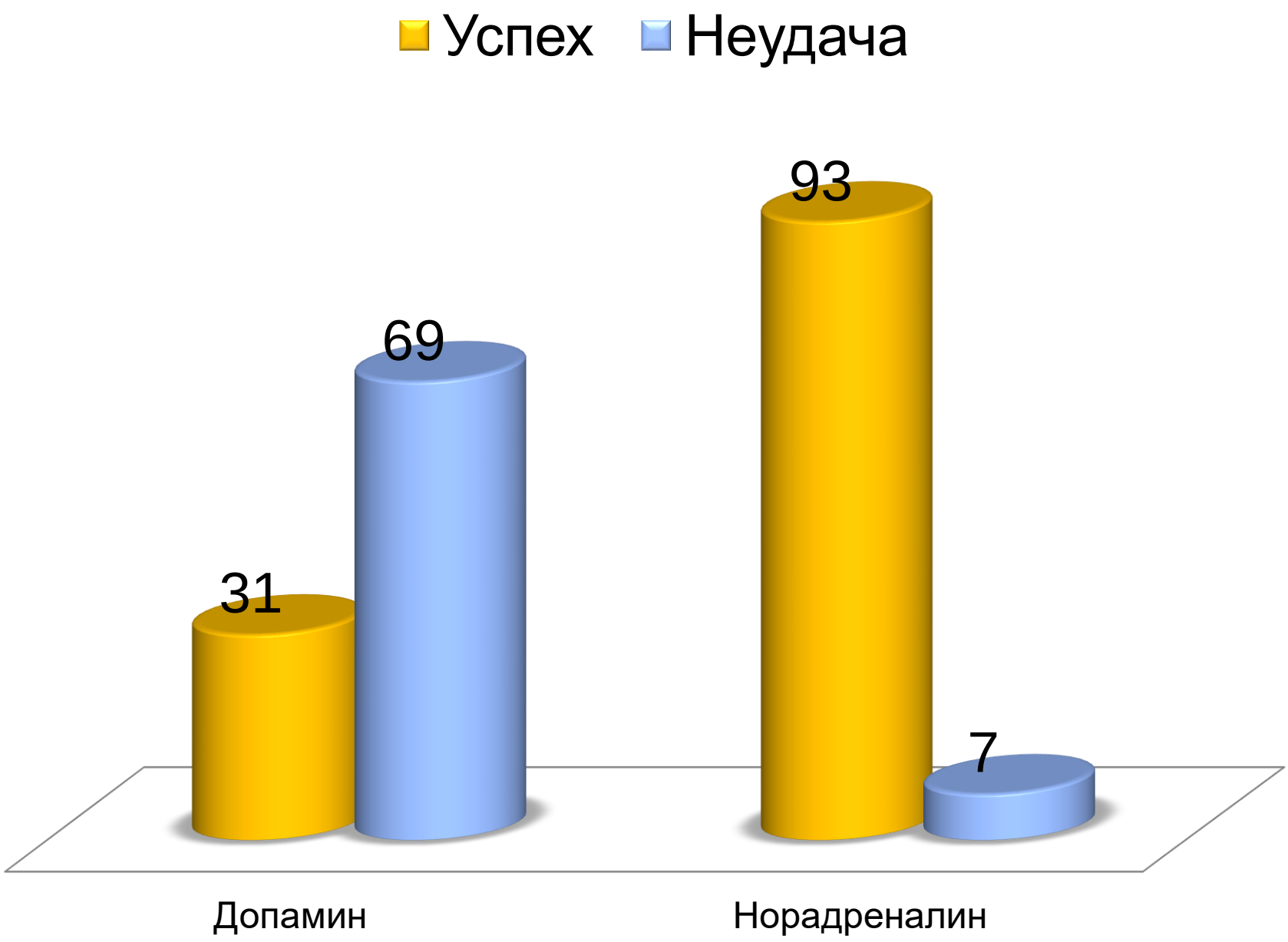
- Препарат выбора - норадреналин

Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock?

C Martin, L Papazian, G Perrin, P Saux and F Gouin

Chest 1993;103:1826-1831

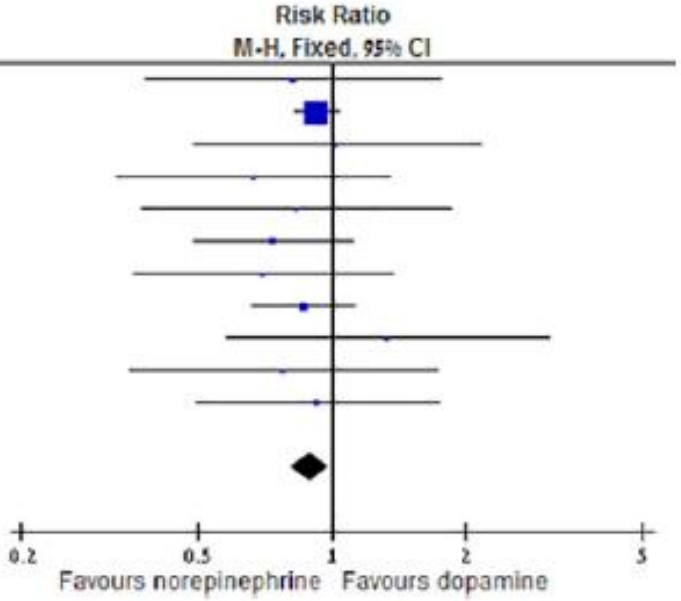
Критерий	Допамин n = 16	Норадреналин n = 16
Возраст	53 ± 19	52 ± 12
Вес	65 ± 14	62 ± 17
Мужчины	12	12
Женщины	4	4
APACHE II	32 ± 1.2	32 ± 1.3
Перитонит	5	2
Пневмония	8	10
Септицемия	1	1
Другое	2	3


Успех
Неудача
31
69
93
7
Допамин
Норадреналин

Норадреналин vs дофамин. 28 дневная летальность

Study or Subgroup	Norepinephrine Events	Norepinephrine Total	Dopamine Events	Dopamine Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Chen 2012	9	40	11	40	2.5%	0.82 [0.38, 1.76]
De Backer 2010	249	502	291	542	64.3%	0.92 [0.82, 1.04]
High 2008	9	23	8	21	1.9%	1.03 [0.49, 2.17]
Liu 2010	8	25	12	25	2.8%	0.67 [0.33, 1.35]
Marik 1994	5	10	6	10	1.4%	0.83 [0.37, 1.85]
Marthur 2007	14	25	19	25	4.4%	0.74 [0.49, 1.11]
Martin 1993	7	16	10	16	2.3%	0.70 [0.36, 1.37]
Patel 2010	51	118	67	134	14.4%	0.86 [0.66, 1.13]
Ruokonen 1993	4	5	3	5	0.7%	1.33 [0.58, 3.09]
Wu 2010	7	23	9	23	2.1%	0.78 [0.35, 1.73]
Zhuangyu 2011	13	45	14	45	3.2%	0.93 [0.49, 1.75]
Total (95% CI)		832		886	100.0%	0.89 [0.81, 0.98]
Total events	376		450			

Heterogeneity: $Chi^2 = 3.40$, $df = 10$ ($P = 0.96$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 2.27$ ($P = 0.02$)



Avni T. et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis.//Plos One 2015 Aug 3;10(8):e0129305.

Инфузия норадреналина 0,2 мкг/кг мин больному Ж; DS Панкреонекроз, забрюшинная флегмона, APACHE III – 127 баллов

Показатель	17.01 6:40	17.01 19:00
pH	7,29	7,35
pCO2 мм рт.ст.	47,6	46,1
Лактат ммоль/л	5,1	2,6
BD/E ммоль/л	-12,8	0,4
УО мл	96	95
ЧСС $мин^{-1}$	131	99
СВ л/мин	12,57	9,4
САД мм рт.ст.	56,8	101,22
ОПСС $дин/с/см^{-5}$	318	791

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Вазоактивные препараты

- Препарат выбора – норадреналин
- Добавление вазопрессина (нет в РФ) или адреналина
- Дофамин может быть рассмотрен у пациентов с низким риском тахиаритмий или абсолютной или относительной брадикардией

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Вазоактивные препараты

- Не рекомендуются низкие дозы дофамина для защиты почек
- Если несмотря на адекватную инфузию и вазопрессорную терапию, сохраняется гипоперфузия рассматривается добутамин
- Пациентам, получающим вазопрессоры должна быть установлена артериальная линия

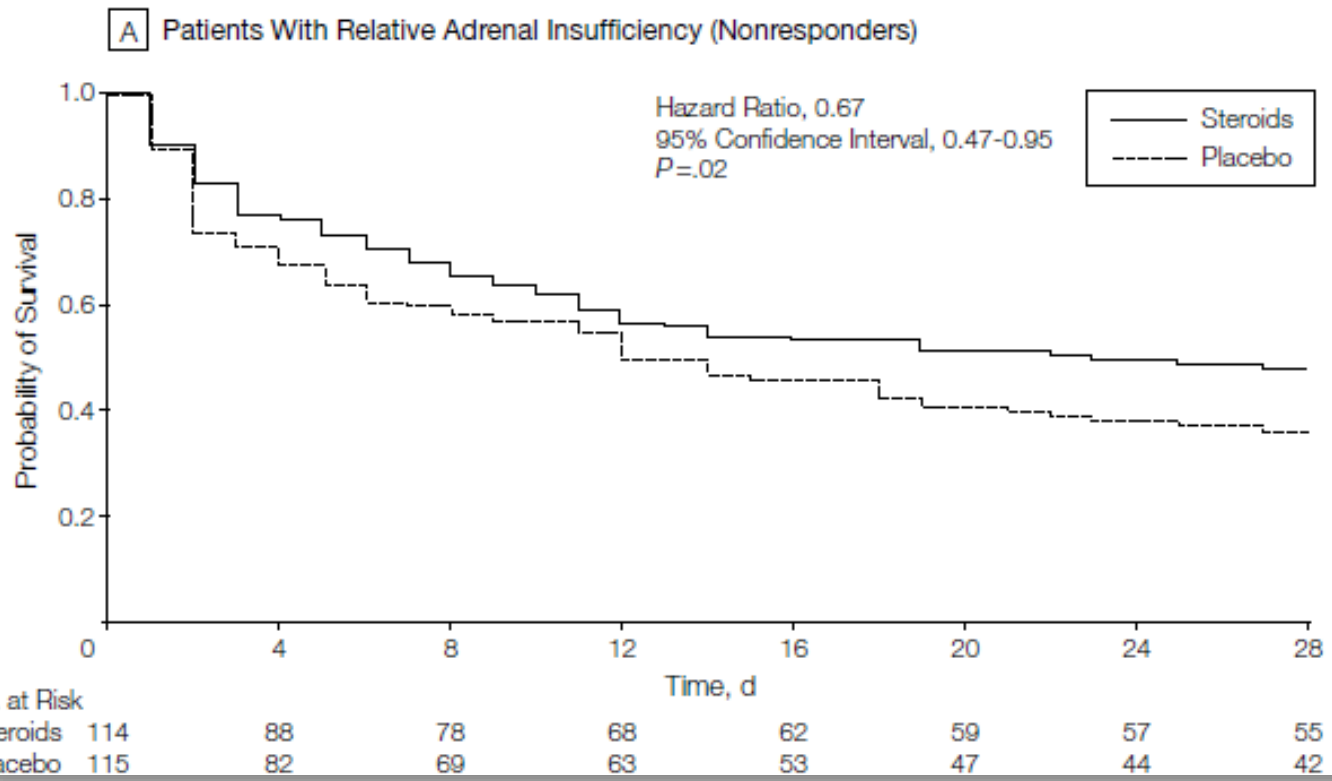
Добутамин и…

- Левосимендан при сепсисе
  - Улучшал миокардиальную функцию при сепсисе в эксперименте
  - Возможен переход на левосимендан при неэффективности инотропной терапии
  - РКИ (35 человек) СШ + ОРДС: улучшение функции правого желудочка и снижение ЛСС
  - Сравнение левосимендан с добутамином не показало значительно влияния на летальность
  - С учетом низкого качества доступных данных и больших затрат, связанных с левосименданом, добутамин остается препаратом предпочтения в этой группе больных.

Кортикостероиды при СШ

Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA. 2002; 288(7):862-71.

Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of the Probability of Survival of Patients With Septic Shock



CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Кортикостероиды

- Не рассматриваются, если инфузионная и вазопрессорная терапия привели к восстановлению гемодинамики
- Если нет, то внутривенный гидрокортизон 200 мг в сутки

Спасибо за внимание