

# Sepsa i wstrząs septyczny u pacjentów w podeszłym wieku

## *Sepsis and septic shock in the elderly patients*

**Jacek Wadełek**

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Chirurgii Urazowej św. Anny, Mazowieckie Centrum Rehabilitacji „STOCER” Sp. z o.o. w Warszawie

### Streszczenie

Nowe definicje sepsy i wstrząsu septycznego mają ułatwić i przyspieszać zidentyfikowanie pacjentów z grupy ryzyka sepsy i wstrząsu septycznego. Do oceny ciężkości stanu i rokowania pacjentów z podejrzeniem zakażenia wprowadzono uproszczoną skalę oceny niewydolności narządowej związanej z sepsą (quick Sepsis-related Organ Failure Assessment – qSOFA) w oparciu o następujące parametry: zwiększona częstości oddechów ( $\geq 22$  oddechów/min), obniżenie skurczowego ciśnienia krwi ( $\leq 100$  mmHg) i zmiana stanu przytomności (skala śpiączki Glasgow  $< 15$ ). W pracy została przedstawiona najnowsza definicja sepsy, wstrząsu septycznego oraz postępy w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów z sepsą i we wstrząsie septycznym. Przedstawiono również aktualne problemy płynoterapii dożylniej u pacjentów septycznych, w tym wybór roztworu krystaloidu do resuscytacji płynowej. Artykuł zawiera także aspekty farmakologicznego wspomagania układu krążenia, w tym wybór leku naczynioskurczowego oraz leczenia wspomagającego u pacjentów w sepsie i wstrząsie septycznym. *Geriatrics 2018; 12: 35-43.*

*Słowa kluczowe: sepsa, wstrząs septyczny, pacjent w podeszłym wieku, oddział intensywnej terapii*

### Abstract

New definitions of sepsis and septic shock aim to facilitate and accelerate the recognition of patients at risk of developing sepsis and septic shock. In the assessment of patients with suspected infection, the quick Sepsis-related Organ Failure Assessment (qSOFA) score based on high respiratory rate ( $\geq 22$  beats/min), low systolic blood pressure ( $\leq 100$  mmHg), or altered mentation (Glasgow coma scale  $< 15$ ) is useful. In this review, new definitions for sepsis and septic shock and recent advances in the diagnostics and monitoring of patients in sepsis and septic shock have been presented as well. This paper seeks to examine recent advances in intravenous fluid therapy in septic patients, in this respect choice of crystalloid solutions for fluid resuscitation. The article also contains aspects of pharmacological support of the circulatory system, including the selection of vasodilator especially choice of vasoactive drug and supportive therapy in patients with sepsis and septic shock. *Geriatrics 2018; 12: 35-43.*

*Keywords: sepsis, septic shock, elderly patient, intensive therapy unit*

### Wprowadzenie

U osób w starszym wieku zmniejszona jest odpowiad immunologiczna, polegająca między innymi na osłabieniu czynności granulocytów obojętno-chłonnych, co ma bezpośredni związek z prawidłową odpornością przeciwbakteryjną [1,2]. Starzenie się oraz zaburzenia odporności związane z wiekiem nie tylko zwiększają podatność na zakażenia, ale również zmniejszają siłę odpowiedzi odpornościowej. Wraz

z wiekiem dochodzi do zmniejszenia rezerw czynnościowych organizmu, co w skrajnych przypadkach objawia się pod postacią tzw. zespołu kruchości, słabości (*frailty syndrome*). Gdy dojdzie do znacznego zmniejszenia rezerw fizjologicznych, każda ostra choroba może zaburzyć równowagę organizmu i wywołać groźne dla życia powikłania ogólnoustrojowe. Duże znaczenie ma towarzysząca podeszłemu wiekowi wielochorobowość [1,2].

Przyczyną opóźnionego rozpoznania sepsy i wdrożenia jej leczenia, mogą być niecharakterystyczne objawy sepsy, jak i zmiany parametrów życiowych w jej przebiegu, co zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu i zgonu. W lutym 2016 r. na łamach czasopisma JAMA opublikowano nową definicję sepsy i wstrząsu septycznego. Zgodnie z nią wstrząs septyczny to taka postać sepsy, w której występują ciężkie zaburzenia krążenia, prowadzące do zaburzeń metabolizmu komórkowego i wiążą się z większym ryzykiem zgonu w stosunku do innych postaci sepsy [3]. Wstrząs septyczny charakteryzuje się koniecznością podawania leków kurczących naczynia krwionośne w celu utrzymania średniego ciśnienia tętniczego powyżej 65 mmHg, pomimo prawidłowej dożylniej płynoterapii oraz podwyższenia stężenia mleczanów w krwi powyżej 2 mmol/l.

## Epidemiologia

Nieznana jest łączna liczba zachorowań na sepsę na świecie. Dane epidemiologiczne podają, że częstość występowania ciężkiej sepsy oceniano na podstawie analizy dokumentacji szpitalnej w oparciu o umieszczone w historiach chorób dwa kody ICD-9: jeden – oznaczający zakażenie i drugi – wskazujący na istnienie niewydolności narządowej [4]. Jednak wyliczenia oparte na retrospektywnej analizie dokumentacji mogą, według epidemiologów, nawet dwukrotnie zawyżać liczbę stwierdzonych przypadków [5]. Inne badania polegały na wyliczaniu zachorowalności w grupach chorych leczonych w oddziałach intensywnej terapii (OIT) w różnych odstępach czasowych [6-14]. Odnotowuje się systematyczny wzrost liczby przypadków sepsy i wstrząsu septycznego na świecie. W USA wstrząs septyczny występuje każdego roku u ponad 230 000 pacjentów, a śmiertelność z tego powodu przekracza tam 40 000 zgonów rocznie [15]. W Polsce wszystkie postaci sepsy występują u 34%, ciężka sepsa u 16%, a wstrząs septyczny u 6% pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii [14]. Różne wartości częstości występowania ciężkiej sepsy uzyskane w badaniach klinicznych zależą zarówno od użytej metodologii, jak i od pewnych czynników obiektywnych, np. dostępności stanowisk leczenia w oddziale intensywnej terapii.

## Etiologia

U pacjentów w starszym wieku na wyższą częstość występowania oraz cięższy przebieg zakażeń wpływa wiele czynników klinicznych. Osoby starsze w sto-

sunku do osób młodszych są hospitalizowane o wiele częściej, również te przebywające w domach opieki [16]. W takich okolicznościach zwiększa się niebezpieczeństwo zakażeń po antybiotykoterapii, w tym zakażenia laseczką rzekomobłoniastego zapalenia jelit i drobnoustrojami lekoopornymi, takimi jak metacyliooporny gronkowiec złocisty oraz lekooporne bakterie Gram-ujemne. Skóra osób starszych ulega ścięczeniu i traci skórne makrofagi tkankowe oraz jest gorzej ukrwiona w niektórych obszarach. Spadek miejscowej obrony ułatwia rozwój inwazyjnych zakażeń. Osobniczą podatność na zakażenie zwiększają również: choroba zastawek serca, cukrzyca, przewlekłe schorzenia płuc, schorzenia neurologiczne oraz urologiczne. Do ryzyka zakażeń u osób w starszym wieku przyczyniają się również coraz częściej wszczepiane protezy stawów, sztuczne zastawki serca, stymulatory serca. Jednocześnie związane z wiekiem zmiany w układzie oddechowym, moczowym i pokarmowym nasilają niebezpieczeństwo zakażeń.

Dotychczas stwierdzano sepsę [17-19], gdy zakażenie powodowało wystąpienie co najmniej 2 kryteria zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS).

Należą do nich:

- podwyższenie ciepłoty ciała do ponad 38°C lub spadek poniżej 36°C,
- częstość tętna ponad 90/min,
- częstość oddechów ponad 20/min lub  $\text{paCO}_2 < 32$  mmHg,
- leukocytoza ponad 12 tys./ $\mu\text{l}$ , leukopenia poniżej 4 tys./ $\mu\text{l}$  lub obecność ponad 10% niedojrzałych postaci granulocytów obojętnochłonnych (tabela I).

Ponieważ rozpoznanie sepsy na podstawie 2 objawów SIRS nie ma wystarczającej czułości ani istotności diagnostycznej, została opracowana nowa definicja i nowe kryteria diagnostyczne sepsy.

## Rozpoznanie

W 2016 r. powołano grupę roboczą, która zaproponowała zastąpienie dotychczas używanego pojęcia ciężka sepsa terminem sepsa, a ciężkość niewydolności narządowej związanej z sepsą oparto na skalach: skali oceny niewydolności narządowej związanej z sepsą (tabela II) [3,18] i jej uproszczonej wersji Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) [20,21] (tabela I). W wytycznych Surviving Sepsis Campaign z 2016 roku zamieszczono nowe definicje: **sepsy** –

Tabela I. Definicje i kryteria rozpoznawania sepsy i wstrząsu septycznego

Table I. Sepsis and septic shock definitions and diagnostics criteria

Terminy i kryteria	Dotychczasowe (1991,2001)	Nowo proponowane (2016)
Sepsa	Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) powstały w wyniku zakażenia	Zagrażająca życiu dysfunkcja narządowa spowodowana zaburzoną regulacją odpowiedzi ustroju na zakażenie. Odpowiedź ta powoduje uszkodzenie tkanek i narządów (odpowiada poprzedniemu pojęciu ciężkiej sepsy)
Ciężka sepsa	Sepsa powodująca niewydolność bądź poważne zaburzenie czynności narządów (odpowiednik pojęcia sepsy w nowo proponowanej definicji)	
Kryteria rozpoznania zaburzeń czynności narządów	Używane do rozpoznawania ciężkiej sepsy, podane w tabeli III.	Używane do rozpoznawania sepsy, nagły wzrost punktowy wyniku oceny w skali SOFA o $\geq 2$ punkty w przypadku występowania lub podejrzenia zakażenia (tabela II)
Wstrząs septyczny	Postać ciężkiej sepsy z ostrą niewydolnością krążenia charakteryzującą się uporczywą hipotensją pomimo właściwej resuscytacji płynowej, wymagającą zastosowania leków obkurczających naczynia krwionośne (skurczowe ciśnienie $< 90$ mmHg, Średnie ciśnienie tętnicze $< 65$ mmHg lub obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o $> 40$ mmHg)	Sepsa, w której zaburzenia krążenia, metaboliczne i komórkowe są tak głębokie, że znacząco zwiększają śmiertelność. Hipotensja z podwyższonym stężeniem mleczanów w krwi, utrzymująca się pomimo właściwej resuscytacji płynowej i wymaga zastosowania leków kurczących naczynia w celu podwyższenia średniego ciśnienia tętniczego powyżej 65 mmHg (mleczany powyżej 2 mmol/l = 18 mg/dl)
Skala proponowana do wczesnego wyodrębnienia chorych zagrożonych zgonem	Niedoprecyzowana, w użyciu zarówno kryteria SIRS, jak i zaburzenia czynności narządów oraz rozszerzonymi kryteriami rozpoznawania sepsy	Ocena w skali qSOFA, dwa lub więcej z następujących objawów: 1. zaburzenia świadomości 2. skurczowe ciśnienie tętnicze $\leq 100$ mmHg 3. częstość oddechów $\geq 22$ /min
Określenie nasilenia reakcji zapalnej	SIRS, co najmniej dwa z następujących objawów: 1. temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ lub $< 36^{\circ}\text{C}$ 2. częstość tętna $> 90$ /min 3. częstość oddechu $> 20$ /min lub $\text{paCO}_2 < 32$ mmHg 4. leukocytoza $> 12\ 000/\mu\text{l}$ lub $< 4\ 000 \mu\text{l}$ lub $> 10\%$ niedojrzałych postaci neutrofilów	Nie określono. Uznano, że reakcja zapalna stanowi tylko jeden z elementów odpowiedzi ustroju na zakażenie i nie jest najważniejszym aspektem tej odpowiedzi. Podkreślono, że zaburzenia czynności narządów zwiększają istotnie ryzyko zgonu

zagrażająca życiu dysfunkcja narządowa spowodowana zaburzoną regulacją odpowiedzi ustroju na zakażenie i **wstrząsu septycznego** – postać sepsy z zaburzeniami ze strony układu krążenia, metabolicznymi i na poziomie komórkowym, które wiążą się z większym ryzykiem zgonu [21].

Dotychczas stosowane kryteria rozpoznawania zaburzeń czynności narządów w ciężkiej sepsie to:

- hipoperfuzja tkankowa związana z sepsą lub zaburzenia czynności narządu/narządów wywołane zakażeniem, tzn.  $\geq 1$  z poniższych dysfunkcji;

- hipotensja spowodowana sepsą, stężenie mleczanów powyżej górnej granicy normy;
- diureza  $< 0,5$  ml/kg/h przez  $> 2$  h pomimo właściwej resuscytacji płynowej,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  mmHg, jeśli płuca nie są ogniskiem zakażenia, albo  $< 200$  mmHg, jeśli płuca są ogniskiem zakażenia;
- kreatyninemia  $> 176,8 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl);
- bilirubinemia  $> 34,2 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl);
- liczba płytek krwi  $< 100\ 000/\mu\text{l}$
- koagulopatia (INR  $> 1,5$ ) (tabela III).

Tabela II. Skala niewydolności narządowej u pacjentów z sepsą (SOFA)

Table II. Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score

Narząd lub układ	Wynik				
	0	1	2	3	4
Układ oddechowy					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7)	< 100 (13,3)
Krzepnięcie krwi					
liczba płytek (× 1000/μl)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Wątroba					
bilirubinemia μmol/l (mg/dl)	< 20 (1,2)	20-32 (1,2-1,9)	33-101 (2,0-5,9)	102-204 (6,0-11,9)	> 204 (12)
Układ krążenia					
dawki katecholamin wyrażone w μg/kg/min i podawane przez ≥ 1 h	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	dobutamina (jakakolwiek dawka) lub dopamina < 5	norepinefryna ≤ 0,1 lub epinefryna ≤ 0,1 lub dopamina 5,1-15	norepinefryna > 0,1 lub epinefryna > 0,1 lub dopamina > 15
Układ nerwowy					
Skala śpiączki Glasgow punkty	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Nerki					
Kreatyninemia μmol/l (mg/dl)	< 110 (1,2)	110-170 (1,2-1,9)	171-299 (2,0-3,4)	300-440 (3,5-4,9)	> 440 (5,0)
Diureza (ml/dobę)				< 500	< 200

Tabela III. Klasyczne kryteria rozpoznawania dysfunkcji narządowej związanej z sepsą

Table III. Classical criteria for diagnosis of organ dysfunction in septic shock

1) Hipoperfuzja tkankowa związana z sepsą lub
2) zaburzenia czynności narządu/narządów wywołane zakażeniem, tzn. ≥ 1 z poniższych dysfunkcji:
a) hipotensja spowodowana sepsą
b) stężenie mleczanów powyżej górnej granicy normy
c) diureza < 0,5 ml/kg/h przez > 2 h pomimo właściwej resuscytacji płynowej
d) PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 mmHg, jeśli płuca nie są ogniskiem zakażenia, albo < 200 mmHg, jeśli płuca są ogniskiem zakażenia
e) kreatyninemia > 176,8 μmol/l (2 mg/dl)
f) bilirubinemia > 34,2 μmol/l (2 mg/dl)
g) liczba płytek krwi < 100 000/μl
h) koagulopatia (INR > 1,5)

## Postępy w diagnostyce

W rozpoznawaniu wstrząsu należy uwzględnić: wstępną ocenę etiologii i objawów klinicznych, ocenę początkowych parametrów hemodynamicznych, jak i zmiany zachodzących w biologii komórek oraz stopnia uszkodzenia tkanek.

## Ocena wstępna

Wstępne postępowanie diagnostyczne w przypadku rozpoznawania sepsy poszukuje cech zakażenia. Pacjenci ze zidentyfikowanym zakażeniem powinni

mieć pobrany materiał biologiczny do diagnostyki mikrobiologicznej, zwłaszcza krew, a następnie podany antybiotyk. Chorych z sepsą należy diagnozować w kierunku występowania niewydolności narządowej powstałej w następstwie zakażenia. **Kryteria rozpoznania dysfunkcji narządowej w sepsie według najnowszych wytycznych oparte są na skalach SOFA i qSOFA.** Skala SOFA dedykowana jest ocenie stanu pacjenta podczas leczenia w oddziale intensywnej terapii (OIT), gdzie istnieją możliwości przeprowadzenia diagnostyki laboratoryjnej oraz obserwacji efektów

leczenia. Skala quick SOFA została opracowana na potrzeby szybkiej oceny pacjentów poza OIT i może z powodzeniem być wykorzystana w diagnostyce przedszpitalnej [3,18]. Po identyfikacji zakażenia i niewydolności narządowej należy natychmiast rozpocząć postępowanie zawarte w pakiecie pierwszych 3 godzin od stwierdzenia objawów sepsy, czyli: oznaczyć stężenie kwasu mlekowego w krwi, po pobraniu krwi na badanie mikrobiologiczne podać dożylnie antybiotyki, najlepiej w czasie 1 godziny od rozpoznania (szerokospektralna i empiryczna antybiotykoterapia), przetoczyć dożylnie 30 ml/kg mc. roztwór krystaloidu choremu z hipotonią tętniczą i stężeniem mleczanów powyżej 4 mmol/l. Przetaczanie dożylnie roztworu krystaloidu należy powtarzać po ocenie odpowiedzi układu krążenia na zastosowaną płynoterapię i wskaźników perfuzji tkankowej. Podwyższone stężenie mleczanów należy monitorować po każdym przetoczeniu płynu drogą dożylną. W pakiecie terapeutycznym 6-godzinnym od wystąpienia objawów sepsy postępowanie polega na dążeniu do utrzymania średniego ciśnienia tętniczego (mean arterial pressure – MAP) powyżej 65 mmHg, które może wymagać podania leku obkurczającego naczynia, jeśli nie uzyskano poprawy ciśnienia po wstępnej resuscytacji płynowej [21]. Następnie należy również przeprowadzić i udokumentować ocenę stanu nawodnienia pacjenta i przepływu tkankowego. Ocena ta obejmuje całościowe badanie przedmiotowe i pomiary parametrów fizjologicznych, takich jak częstotliwość rytmu serca, ciśnienie tętnicze, wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej, częstotliwość oddechów, temperatura ciała, diureza, a także innych, uzyskanych dzięki stosowaniu dostępnych metod monitorowania nieinwazyjnego i inwazyjnego [21].

### Ocena kliniczna

Podstawowe i rozszerzone monitorowanie stanu pacjenta oraz ocena wydolności jego krążenia systemowego umożliwiają zastosowanie dożylniej płynoterapii, adekwatnej do potrzeb stabilizacji układu krążenia, mającej na celu utrzymanie ciśnienia tętniczego krwi w granicach autoregulacji narządowej. Interwencja ta ma za zadanie utrzymać: średnie ciśnienie krwi powyżej 65 mmHg, prawidłową diurezę godzinową, prawidłowe ukrwienie ośrodkowego układu nerwowego, prawidłowe ukrwienie tkanek obwodowych i protekcję mikrokrążenia, prawidłowe zaopatrzenia tkanek w tlen oraz stężenie mleczanów we krwi poniżej 1,5 mmol/l [22].

### Monitorowanie czynności i dynamiki układu krążenia

Dostępne metody inwazyjnego monitorowania hemodynamicznego pozwalają w czasie rzeczywistym uzyskiwać dane dotyczące: pojemności minutowej serca, oporu naczyń obwodowych, objętości wyrzutowej, ośrodkowego ciśnienia żylnego, średniego ciśnienia tętniczego, objętości pozanaczyniowej wody płucnej, saturacji krwi w żyłach głównych oraz wskaźników dostarczania tlenu do tkanek. Metodami tymi między innymi są: cewniki typu Swana-Ganza z oprzyrządowaniem, system PICCO (Pulse Contour Cardiac Output – technologia PiCCO łączy funkcję ciągłego monitorowania pojemności minutowej serca z wykorzystaniem analizy konturów fali tętna z okresowym pomiarem metodą termodylucji przezpłucnej) czy system Vigileo-Flotrac (zapewnia ciągły pomiar pojemności minutowej serca na podstawie analizy konturu fali tętna i analizy odchylenia standardowego ciśnienia pulsu). Te metody monitorowania układu krążenia pozwalają ograniczyć podaż płynów w sposób celowy, dodać leki obkurczające naczynia, jeśli wymaga tego stan pacjenta, oraz optymalizować terapię w zależności od uzyskiwanych danych klinicznych i laboratoryjnych.

### Małoinwazyjne i nieinwazyjne monitorowanie hemodynamiczne

Przyczynę zaburzeń fizjologicznych wstrząsu można wyjaśnić przy zastosowaniu małoinwazyjnych lub nieinwazyjnych technik monitorowania takich jak: analizy konturu fali tętna tętniczego lub echokardiografii. Kalibrowane urządzenia analizujące kontur fali tętna tętniczego dostarczają w sposób ciągły wyliczanych wartości pojemności minutowej serca, objętości wyrzutowej serca i wariacji ciśnienia tętna, jak również innych parametrów (np. PiCCO plus czy EV1000). Analiza badań niestabilnych hemodynamicznie pacjentów leczonych w oddziale intensywnej terapii nie potwierdziły poprawy wyników leczenia tych chorych po zastosowaniu małoinwazyjnego lub nieinwazyjnego monitorowania [23]. Aktualne wytyczne zalecają zastosowanie ultrasonografii celowanej jako najlepszej praktyki klinicznej w ocenie wstępnej niestabilnych hemodynamicznie pacjentów we wstrząsie septycznym [21].

## Inwazyjne monitorowanie hemodynamiczne

Do tej pory standardem leczenia pacjentów we wstrząsie były stosowane urządzenia inwazyjnego monitorowania, takie jak cewnik w tętnicy płucnej (pulmonary artery catheter – PAC) lub ciągły pomiar saturacji krwi żyłnej oznaczanej w żyłę centralnej (continuous central venous oxygen saturation – SCVO2) [24]. Stosując PAC można oznaczyć pojemność minutową serca i dokonać pomiaru utlenowania mieszanej krwi żyłnej, poza oznaczeniem innych parametrów, co ułatwia określenie etiologii wstrząsu i potencjalnie może poprawiać wyniki leczenia. Różne badania wykazały brak różnicy w śmiertelności podczas rutynowego stosowania PAC i bez rutynowego zastosowania PAC [25]. Aktualne wytyczne nie zalecają stosowania PAC w rutynowym leczeniu wstrząsu. Zaleca się stosowanie PAC tylko w wybranych sytuacjach klinicznych przy dysfunkcji prawej komory lub w zespole ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej [20]. W ostatnich 15 latach w USA znacznie ograniczono stosowanie PAC [26].

## Markery uszkodzenia tkankowego

Systemowe markery miejscowego uszkodzenia tkankowego mogą sugerować występowanie stresu narządowego z powodu wstrząsu. Należą do nich: wzrost stężenia mleczanów w krwi, deficyt zasad, obniżenie utlenowania tkankowego mierzonego przy użyciu badania spektroskopii w bliskiej podczerwieni lub różne zmiany w mikrokrażeniu. Testy te pomagają w trafności rozpoznania klinicznego, mogą również ukierunkować optymalizację i stabilizację krążenia we wstrząsie. Stężenie mleczanów w krwi nie było uwzględnione w definicji wstrząsu septycznego Towarzystw Medycyny Stanów Krytycznych z 2001 roku (2001 ESICM/SCCM – European Society of Intensive Care Medicine and Society of Critical Care Medicine), ale zostało dodane przez panel ekspertów ESICM jako sugestia w 2014 roku [27]. W praktyce klinicznej seryjne pomiary stężenia mleczanów są w powszechnym zastosowaniu. Nieznane jest stężenie progowe mleczanów dla rozpoznania wstrząsu, jak również jego rola w monitorowaniu wstrząsu. Nieznane są również wyniki badań zastosowania spektroskopii w bliskiej podczerwieni czy utlenowania tkankowego w rozpoznawaniu i leczeniu wstrząsu [27].

## Ujednolicenie definicji

Nie ma idealnej definicji wstrząsu septycznego, a wytyczne amerykańskie i europejskie dążą

do poprawy sytemu jakości rozpoznawania sepsy i wstrząsu septycznego na podstawie jednolitej definicji. Ujednolicenie definicji sepsy i wstrząsu septycznego wprowadzi kryteria wstępne kwalifikowania do badań, co w analizach statystycznych poprawi ich czułość i swoistość. Konieczność używania jednolitych definicji sepsy i wstrząsu septycznego wymusza również to, iż nie wszyscy pacjenci we wstrząsie mają klasyczne objawy wstrząsu, a przypadki niepełnoobjawowego wstrząsu mogą być tak samo ważne jak te pełnoobjawowe. Na przykład, wyniki leczenia pacjentów z normalnym ciśnieniem tętniczym i podwyższonym stężeniem mleczanów mogą być podobne do efektów osiąganych u pacjentów z pełnoobjawowym wstrząsem, ale przyczyną podwyższonego stężenia mleczanów może być także hipoksja, z następujących powodów: niedokrwienia mikrokrażenia, zwiększenie glikolizy z powodu odpowiedzi zapalnej lub upośledzonego klirensu mleczanu. Odpowiedź organizmu na wstrząs jest również złożona z powodu zachodzących reakcji prozapalnych i antyzapalnych na poziomie regionalnym i systemowym. Konieczność ujednolicenia definicji wstrząsu jest wymagana także ze względu na odmienne postępowanie w leczeniu na poziomie opieki przedszpitalnej, w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) oraz na Oddziale Intensywnej Terapii [3].

## Postępy w leczeniu

### Dożylna płynoterapia podczas leczenia sepsy i wstrząsu septycznego

Kontynuując dożylną płynoterapię w leczeniu hipowolemii indukowanej sepsą należy stosować technikę próbnego obciążania układu krążenia płynami, czyli podawania ich dożylnie w takich objętościach, aż do czasu uzyskiwania poprawy parametrów hemodynamicznych. Zaleca się stosowanie krystaloidów jako płynów pierwszego wyboru, podczas wstępnego i dalszego uzupełniania objętości wewnątrznaczyniowej. Sugeruje się, aby u chorych z sepsą i wstrząsem septycznym stosować krystaloidy zrównoważone lub roztwór chlorku sodu. U chorych wymagających przetoczenia znacznej objętości krystaloidów można podczas wstępnego i dalszego postępowania zwiększając objętość wewnątrznaczyniową dodatkowo przetaczać roztwór albuminy. Nie zaleca się u chorych z sepsą i wstrząsem septycznym stosowania roztworów hydroksyetylowanej skrobi (HES – hydroxyethyl starch) w celu uzupełniania objętości wewnątrznaczyniowej. Sugeruje się, aby u tych chorych stosować raczej krystaloidy niż roztwory żelatyny [21].

### **Krystaloidy**

Roztwory krystaloidów różnią się między sobą tonicznością, zawartością nieorganicznych i organicznych anionów, nieliczne zbliżone są składem do składu elektrolitowego jonów osocza. Stosuje się roztwory krystaloidów o dużej zawartości jonów chlorku, jak i roztwory z obniżoną zawartością jonów chlorkowych. Krótkotrwałe leczenie roztworami o dużej zawartości jonów chlorku nie zaburza czynności nerek. Jednak zalecana jest podaż roztworów krystaloidów zbalansowanych, to znaczy zbliżonych swoim składem do elektrolitowej zawartości odpowiednich jonów w osoczu [28].

### **Koloidy**

Roztwory koloidowe, takie jak roztwory albuminy, dekstranu, żelatyny, skrobi są używane u chorych leczonych w oddziałach intensywnej terapii w wielu krajach. Roztwory koloidów lepiej zwiększają objętość wewnątrznaczyniową we wstrząsie, ich wpływ na objętość wewnątrznaczyniową zależy od ich masy cząsteczkowej i stężenia oraz zmian śródłonka naczyniowego występujących podczas stanu zapalnego. Jednak randomizowane badanie ALBIOS (Albumin Italian Outcomes Study) prowadzone na grupie 1800 pacjentów z 100 oddziałach intensywnej terapii u chorych we wstrząsie septycznym nie wykazało różnic w śmiertelności 28-dniowej pomiędzy grupami leczonymi albuminami i krystaloidami, a samymi krystaloidami [27]. Inne badania nie wykazały różnic w śmiertelności 28-dniowej i 90-dniowej w grupach pacjentów poddanych płynoterapii koloidami z płynoterapii krystaloidami, natomiast grupa leczona koloidami częściej wymagała leczenia nerkozastępczego [29-32].

### **Leki kurczące naczynia krwionośne**

We wstrząsie, który utrzymuje się pomimo adekwatnej objętości krwi krążącej, w celu utrzymania perfuzji narządów wewnętrznych zalecane jest zastosowanie leku kurczącego naczynia krwionośne. Leki kurczące naczynia, takie jak norepinefryna, epinefryna, dopamina i fenylefryna, mają różny czas półtrwania, różną zdolność do pobudzania receptorów adrenergicznych  $\beta$  i  $\alpha$  oraz sposób dawkowania. Na podstawie metaanalizy 6 badań randomizowanych zastosowania leków kurczących naczynia u chorych we wstrząsie septycznym zaleca się stosowanie norepinefryny jako leku naczyniokurczącego pierwszego wyboru [33]. Wazodilatację we wstrząsie septycznym

można odwrócić endogennym hormonem, wazopresyną. Podawanie wazopresyny może prowadzić do zmniejszenia dawki norepinefryny. Wykazano także, że jest bezpieczne, ale nie wpływa na śmiertelność. Wytyczne sugerują podawanie wazopresyny w stałym wlewie dożylnym w dawce (0.03-0.04 U/min) u pacjentów, którzy otrzymują norepinefrynę w ciągłym wlewie dożylnym w dawce co najmniej 0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  [21].

### **Protokoły**

Obecne wytyczne i opinie ekspertów zalecają, aby klinicyści wprowadzili usystematyzowane podejście do resuscytacji pacjentów w wstrząsie septycznym. Wstępne postępowanie powinno zawierać szybkie postawienie rozpoznania, pobranie materiału na badanie mikrobiologiczne, natychmiastową antybiotykoterapię oraz kontrolę źródła zakażenia. Jednak liczne badania (PROCESS trial – Protocol-Based Care for Early Septic Shock; ARISE trial – Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation; PROMISE trial – Protocolized Management in Sepsis; Sepsis PAM trial – Sepsis and Mean Arterial Pressure; Scandinavian TRISS trial – Transfusion Requirements in Septic Shock) nie potwierdzają zmniejszenia śmiertelności pacjentów leczonych zgodnie z protokołem w stosunku do leczenia dotychczasowego [34-38].

### **Leczenie wspomagające**

Leczenie wspomagające wstrząsu septycznego próbuje wspomagać wrodzoną odpowiedź immunologiczną i układ krzepnięcia. Kilka badań wykazało poprawę wyników leczenia po zastosowaniu aktywowanego białka C [39]. W leczeniu wstrząsu nadal podawane są steroidy, mimo że 8 badań randomizowanych podanych metaanalizie nie wykazało poprawy wyników leczenia po zastosowaniu hydrokortyzonu w dawce poniżej 300 mg/dobę [40]. Wytyczne zalecają jednak leczenie glukokortykosteroidem w małej dawce 200 mg/dobę tylko u pacjentów we wstrząsie septycznym zależnym od leku naczyniokurczącego i zaprzestanie jego podawania po odstawieniu leku naczyniokurczącego [21].

### **Kontrowersje związane z dożylną płynoterapią**

Wczesne rozpoczęcie płynoterapii dożylną jest podstawą leczenia wstrząsu septycznego, jednocześnie wiele szczegółów tego leczenia jest nieznanymi. W przypadku hipoperfuzji związanej z sepsą zaleca

się przetoczenie 30 ml/kg krystaloidów w ciągu pierwszych 3 godzin. Po wstępnej resuscytacji płynowej kolejne porcje płynów powinno się przetaczać po ocenie hemodynamicznego stanu pacjenta i powtarzać zależnie od stabilności układu krążenia. Kwestionuje się efektywność podania bolusa dożylnego płynu. Nie ma badań porównawczych skuteczności stosowania krystaloidów zbilansowanych w stosunku do niezbilansowanych podczas leczenia wczesnego okresu wstrząsu septycznego. Ważną luką informacyjną jest określenie idealnego celu resuscytacji z powodu możliwości braku korelacji pomiędzy poprawą krążenia centralnego i zachowaniem krążenia regionalnego. Dodatkowo, nadmierna płynoterapią we wstrząsie septycznym jest częstym zjawiskiem. Więcej badań należy poświęcić zrozumieniu optymalnego czasu i sposobów usuwania nadmiaru płynu.

### Podsumowanie

Wstrząs septyczny należy do zdarzeń nagłych wymagających szybkiej diagnostyki klinicznej. Urządzenia małoinwazyjne, nieinwazyjne i inwazyjne do monitorowania hemodynamiki u pacjentów w wstrząsie septycznym zalecane są jedynie w wybranych podgrupach wstrząsu septycznego. Stężenie

mleczanów jest szeroko stosowane w ocenie wstrząsu, ale zasługuje na dalszą ocenę przydatności w algorytmach diagnostycznych i leczeniu. Pierwszym krokiem w leczeniu wstrząsu septycznego jest poszukiwanie podejrzanego źródła zakażenia. Nie wykazano przewagi resuscytacji płynowej wstrząsu septycznego w oparciu o protokoły, w stosunku do oceny klinicznej bez zastosowania protokołu. W płynoterapii wstrząsu septycznego zalecane są różne roztwory krystaloidów i albuminy, natomiast stosowanie roztworów skrobi może pogarszać rokowanie.

### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jacek Wadełek

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Szpital Chirurgii Urazowej św. Anny w Warszawie  
Mazowieckie Centrum Rehabilitacji „STOCER”

Sp. z o. o.

ul. Barska 16/20; 02-315 Warszawa

☎ (+48 22) 579 52 58

✉ WAD\_jack@poczta.fm

### Piśmiennictwo

1. Kovacs EJ, Boe DM, Boule LA, Curtis BJ. Inflammaging and the lung. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(4):459-471.
2. Pinheiro da Silva F, Machado MCC. Septic Shock and the Aging Process: A Molecular Comparison. *Front Immunol.* 2017;25;8:1389.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour ChW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-10.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-10.
5. Wenzel RP, Edmont MB: Severe sepsis – National estimates. *Crit Care Med.* 2001;29:1472-3.
6. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection and society. *Crit Care.* 2004;8:222-6.
7. Van Gestel A, Bakker J, Veraart ChPWM, et al. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care.* 2004;8:153-62.
8. Engel C, Brunkhorst FM, Reinhart K, Loffler M and the German Competence Network Sepsis (SepNet). Incidence of sepsis in German ICUs – results from the German Prevalence Study. *Infection.* 2005;33(Suppl. 1):50.
9. Padkin A, Golfrad C, Brady AR, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. *Crit Care Med.* 2003;31:2332-8.
10. Flatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care.* 2004;8:180-4.
11. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):1180-9.
12. EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30:580-8.
13. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30:589-96.
14. Kübler A, Durek G. Sepsa w oddziałach intensywnej terapii w Polsce – krajowe badania sondażowe. *Med Intens Rat.* 2003;6:1-11.



15. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. US Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013;310(6):591-608.
16. Johnstone J, Millar J, Lelic A, et al. Immunosenescence in the nursing home elderly. *BMC Geriatr*. 2014;14:50.
17. Levy M.M, Fink M.P, Marshall J.C, et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
18. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intens Care Med*. 1996;22:707-10.
19. Angus DC, Seymour ChW, Coopersmith CM, et al. A Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria. *Crit Care Med*. 2016;44(3):113-21.
20. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis*. 2017 Apr;9(4):943-5.
21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304.
22. Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest*. 2007;132(6):2020-9.
23. Xu JY, Chen QH, Liu SQ, et al. The Effect of Early Goal-Directed Therapy on Outcome in Adult Severe Sepsis and Septic Shock Patients: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesth Analg*. 2016;123(2):371-81.
24. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care*. 2005;9(6):566-72.
25. Velissaris D, Karamouzos V, Kotroni I, et al. The Use of Pulmonary Artery Catheter in Sepsis Patients: A Literature Review. *J Clin Med Res*. 2016;8(11):769-76.
26. Sakka SG. Hemodynamic Monitoring in the Critically Ill Patient – Current Status and Perspective. *Front Med*. 2015;3(2):44.
27. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43(3):567-73.
28. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(5):347-55.
29. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412-21.
30. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310(17):1809-17.
31. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124-34.
32. Myburgh JA, Finger S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901-1911.
33. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, et al. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med*. 2012;27(3):172-8.
34. The ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683-93.
35. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496-506.
36. The ProMISe Trial Investigators. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med*. 2015;372:1301-11.
37. The SEPSISPAM Investigators. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583-93.
38. The TRISS Trial Group and the Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381-9.
39. Levi M. Activated protein C in sepsis: a critical review. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(5):481-61.
40. Wang C, Sun J, Zheng J, Guo L, et al. Low-dose hydrocortisone therapy attenuates septic shock in adult patients but does not reduce 28-day mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2014;118(2):346-57.