

## Zasady postępowania we wstrząsie septycznym u dorosłych - farmakoterapia

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego w  
Krakowie

### Streszczenie

Sepsa jest stanem chorobowym, który przyczynia się do wysokiej śmiertelności na świecie (29-75%). W Stanach Zjednoczonych i w Europie umiera z jej powodu rocznie około 200000 chorych. W Polsce, według statystyk jest to około 15000 pacjentów co roku. Istotne jest w tym przypadku szybkie podejmowanie trafnych decyzji dotyczących postępowania z chorymi z sepsą, co ma olbrzymie znaczenie w redukcji jej śmiertelności. Aby skutecznie leczyć pacjentów z tak ciężkimi stanami chorobowymi ważne jest prowadzenie bezpiecznej i efektywnej farmakoterapii, która powinna być wprowadzona niezwłocznie po stwierdzeniu pierwszych objawów poważnej infekcji. W terapii powyższych stanów stosowanych jest wiele leków z różnych grup terapeutycznych, których wypadkowa działania ma przyczynić się do poprawy stanu chorego.

W wstępnym postępowaniu przeciwstrząsowym podstawowym lekiem jest dobutamina. Najczęściej stosowanymi antybiotykami w leczeniu sepsy, wstrząsu septycznego są: benzylopenicylina, cefalosporyny, wankomycyna, tikarcylina, czy tobramycyna. W leczeniu sepsy bardzo ważne jest podawanie płynów. W celu zwiększenia objętości śródnaczyniowej stosuje się koloidy (skrobia hydroksyetylowana, dekstran, roztwory żelatyny). Podawane są także krystaloidy takie jak płyn Ringera, sól fizjologiczna, płyn wieloelektrolitowy. We wstrząsie septycznym i w leczeniu hipotonii lekami pierwszego rzutu obkurczającymi naczynia są: noradrenalina i dopamina. U chorych we wstrząsie septycznym w celu zwiększenia ciśnienia tętniczego wymagane jest stosowanie kortykosteroidów (hydrokortyzon, fludrokortyzon). W leczeniu sepsy i wstrząsu septycznego podaje się również leki sedacyjne i przeciwbólowe takie jak midazolam, propofol, czy morfinę.

Słowa kluczowe: sepsa, wstrząs septyczny, farmakoterapia

## Wstęp

Ciężka sepsa, pomimo trwających wiele lat badań, wprowadzania wytycznych i ustalonych zaleceń postępowania opracowanych z inicjatywy *Surviving Sepsis Campaign*, jest nadal przyczyną bardzo dużej śmiertelności, która na świecie waha się między 29-75% [1]. Żaden inny znany stan chorobowy z jakim mamy do czynienia w praktyce klinicznej nie łączy w sobie tak dużej częstości występowania i nagłego początku ciężkich objawów z występującą wysoką śmiertelnością. Według danych ponad 200000 chorych umiera co roku na sepsę w Stanach Zjednoczonych i prawie tyle samo w Europie. W Polsce na sepsę umiera około 15000 ludzi rocznie. Grupa lekarzy zajmująca się leczeniem sepsy reprezentujących 11 organizacji z różnych krajów świata spotka się co jakiś czas na konferencjach w ramach kampanii edukacyjnych na temat sepsy. Ostatnio była to kampania – „Przeżyć Sepsę” (*Surviving Sepsis Campaign*). Konferencje takie są organizowane przede wszystkim w celu stworzenia wytycznych postępowania w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym dostosowanych do funkcjonowania intensywnej terapii oraz mających na celu ocenę wpływu powziętych działań na wyniki leczenia [9]. W rozważaniach dotyczących sepsy i wstrząsu septycznego niezwykle ważna jest precyzyjna znajomość i zdefiniowanie poszczególnych stanów klinicznych.

SIRS – (ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome) (zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej). SIRS jest stanem w którym występują co najmniej dwa z niżej wymienionych kryteriów. Ciepłota ciała ( $< 36^{\circ}\text{C}$  lub  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ) lub liczba leukocytów ( $40000/\mu\text{l}$  albo  $>12\ 000/\mu\text{l}$ ) lub obecność  $10\%$  niedojrzałych granulocytów obojętnochłonnych, zaburzenia czynności serca, tachykardia ( $\geq 90/\text{min}$ ), przyspieszenie oddechu ( $\geq 20/\text{min}$ ) [4]. Jeżeli dochodzi do wystąpienia hipoperfuzji tkanek, hipotonii lub niewydolności innych narządów wskutek ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, wówczas mamy do czynienia z ciężką sepsą.

Ciężka sepsa – jest to sepsa z towarzyszącą (spowodowaną przez sepsę) niewydolnością czynnościową narządów lub hipoperfuzją tkanek. Sepsa – Zespół uogólnionej reakcji SIRS. Sepsa dawniej zwana posocznicą nie jest jednostką chorobową lecz niejednorodnym zespołem chorobowym. Polega na występowaniu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, której powodem jest zakażenie grzybicze lub bakteryjne. Wstrząs septyczny – Jest to postać ciężkiej sepsy z występującą uporczywą hipotensją

utrzymującą się pomimo przetaczania płynów, która wymaga stosowania odpowiednich leków obkurczających naczynia [2].

Istnieje wiele czynników utrudniających skuteczne leczenie sepsy. Jest to między innymi heteroorganiczność tego zespołu klinicznego pod względem czynnika etiologicznego, współistniejących chorób, źródła zakażenia, szybkości narastania i głębokości zaburzeń oraz występujących powikłań utrudniających proces leczenia. Heteroorganiczna postać sepsy powoduje, iż jej rozpoznanie i próba klasyfikacji jest olbrzymim wyzwaniem dla lekarzy. Na skuteczność wczesnego i prawidłowego leczenia w zakresie redukcji śmiertelności ma wpływ szybka diagnostyka, czy ocena kliniczna, jednakże jej trafność pozostaje często ograniczona. Nieswoistymi jej objawami są gorączka i leukocytoza natomiast zwiększone stężenie mleczanów i oporna na leczenie hipotensja stwierdza się za zwyczaj za późno by wpłynąć na efekty leczenia [7].

Farmakoterapia jest bardzo ważnym elementem w leczeniu sepsy i wstrząsu septycznego wpływającym na przeżycie pacjenta [1]. Właściwa szerokozakresowa antybiotykoterapia powinna gwarantować skuteczność w stosunku do wszystkich podejrzanych patogenów. Należy pamiętać, że tylko wczesna i właściwa farmakoterapia zwiększa szanse chorych na przeżycie [3].

## 1. Wstępne postępowanie we wstrząsie septycznym

Bardzo ważne jest aby leczenie przeciwwstrząsowe rozpocząć natychmiast po rozpoznaniu hipoperfuzji tkankowej spowodowanej sepsą. W ciągu sześciu godzin leczenia wstrząsu należy dążyć do osiągnięcia wszystkich poniższych parametrów: ośrodkowe ciśnienie żyłne (OCŻ) 8-12 mmHg; średnie ciśnienie tętnicze  $\geq 65$  mmHg; diureza  $\geq 0,5$  ml/kg/h; wysycenie tlenem hemoglobiny żyłnej z żył centralnych (żyła główna górna; ScvO<sub>2</sub>) lub mieszanej krwi żyłnej odpowiednio  $\geq 70\%$  i  $\geq 65\%$ . Jeżeli w leczeniu przeciwwstrząsowym u chorego z ciężką sepsą lub wstrząsie septycznym w ciągu pierwszych 6 godzin nie można uzyskać wysycenia hemoglobiny tlenem w 70%, pomimo podniesienia ośrodkowego ciśnienia żylnego trzeba wdrożyć przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych w ilości zapewniającej hematokryt  $\geq 30\%$  lub zastosować dobutaminę we wlewie dożylnym (do dawki maksymalnej 20  $\mu$ g/kg/min). U chorych, u których wymagane jest stosowanie wentylacji mechanicznej zalecane jest utrzymywanie ośrodkowego ciśnienia żylnego w przedziale 12-25 mmHg, w celu utrzymania równowagi zwiększonego ciśnienia

w klatce piersiowej. Stosuje się podobne postępowanie w przypadku zwiększonego ciśnienia w jamie brzusznej [4].

## 2. Rozpoznanie wstrząsu septycznego

W celu zwiększenia szansy na wykrycie drobnoustrojów odpowiedzialnych za pogarszający się stan chorobowy pacjenta powinno się go poddać badaniom mikrobiologicznym oraz biochemicznym. Szczególnie ważne jest badanie mikrobiologiczne. Do badania pobiera się krew oraz inny materiał w zależności od prawdopodobnej przyczyny zakażenia. Może to być mocz, wydzielina dróg oddechowych, płyn mózgowo-rdzeniowy, wymaz z rany lub odleżyny. W przypadku badania krwi powinno pobierać się co najmniej 2 próbki z różnych nakłuć żyły. Badania biochemiczne, pozwalają zdiagnozować stan zapalny i służą do oceny jego nasilenia. W tym celu oznacza się białko C – reaktywne (CRP), czas szybkości opadania krwinek (OB), prokalcytoninę i interleukiny. Inne zalecane badania to: gazometria krwi, ocena wydolności układu krzepnięcia, stężenie mleczanów, AlAT (aminotransferaza alaninowa), AspAT (aminotransferaza asparaginianowa), bilirubina pozwalają one ocenić stopień niewydolności narządów takich jak płuca, nerki czy wątroba. Przy zdiagnozowaniu ogniska zakażenia wykonuje się również badania obrazowe: zdjęcie rentgenowskie w przypadku płuc i tomografię komputerową w przypadku jamy brzusznej [3].

## 3. Farmakoterapia zakażeń

Leczenie wstrząsu septycznego, ciężkiej sepsy podlega wielu etapom, jest wielokierunkowe. Do najważniejszych celów terapeutycznych należy optymalizacja utlenowania i perfuzji oraz jak najszybsze wyeliminowanie czynnika zakaźnego, prawidłowe leczenie stanu zapalnego oraz zaburzeń układu krzepnięcia. Priorytetem leczenia jest szybkość działania. Badania wykazują, że im szybciej podjęte są działania lecznicze tym lepsze są dalsze rokowania pacjenta [2]. Wskazane jest aby leczenie antybiotykami rozpocząć w ciągu pierwszej godziny od rozpoznania ciężkiej sepsy. Wybór antybiotyku powinien opierać się na prawdopodobnej wrażliwości drobnoustroju zależnego od środowiska zakażenia (pozaszpitalne lub szpitalne). W każdym szpitalu powinny znajdować się opracowane schematy antybiotykoterapii, które są oparte na lokalnych wzorcach zakażeń, populacji chorych oraz na dostępnych antybiotykach. U chorych z wstrząsem septycznym dochodzi do znacznych zmian w farmakokinetyce antybiotyków, co powoduje, że ich standardowe dawki często bywają za niskie lub za wysokie. Czas trwania antybiotykoterapii zależy od rodzaju patogenu, zakażenia oraz od obserwowanego ustępowania cech

klinicznych. Przedłużoną antybiotykoterapię można stosować w przypadku ropni mózgu, zapalenia wsierdza, zapalenia kości, stawów i szpiku kostnego, ropniaka, opłucnej, zakażeń odcewnikowych, gdy bakteriemia lub fungemia utrzymuje się przez 48-72 godziny po usunięciu cewnika [1]. Po upływie 48-72 godziny, po zastosowaniu odpowiedniej terapii, po zapoznaniu się z danymi mikrobiologicznymi, klinicznymi do leczenia powinno się włączyć leczenie przeciwdrobnoustrojowe, stosując antybiotyki o wąskim spektrum działania aby nie doprowadzić do rozwinięcia lekoodporności, ograniczyć toksyczność i zmniejszyć koszty leczenia [3]. Ogólnie przyjmuje się, że czas leczenia chorego z ciężką sepsą powinien zwykle trwać do 7-10 dni. Jeśli obserwowana jest słaba odpowiedź na terapię, wówczas stosuje się ją do 14 dni od pierwszej eradykacji patogenu z krwi, przy jednoczesnym ustąpieniu objawów klinicznych zakażenia [1]. U chorych z ciężką sepsą i we wstrząsie septycznym występuje neutropenia oraz zakażenie bakteriami rodzaju *Pseudomonas sp.* Należy wtedy rozważyć leczenie skojarzone [5]. W przypadku neutropenii konieczne jest kontynuowanie leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania przez cały okres trwania neutropenii. Jeżeli zostanie stwierdzone, że obserwowany zespół kliniczny nie jest wynikiem zakażenia należy przerwać leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Przeważnie wyniki posiewów krwi w sepsie, wstrząsie septycznym są ujemne, dlatego też decyzję o kontynuowaniu leczenia przeciwdrobnoustrojowego podejmuje się na podstawie oceny klinicznej i wyników innych posiewów [3]. Według danych podawanych przez lekarzy specjalistów przy zastosowaniu antybiotyków podczas pierwszej godziny, śmiertelność wynosi ok. 20%. Po 5-6 godzinach wzrasta do około 55% , po 12 godzinach może wynosić nawet 75%. Zwykle wdrażane są co najmniej dwa rodzaje antybiotyków, które działają jednocześnie na bakterie gram dodatnie (G+) i gram ujemne (G-). W leczeniu sepsy meningokokowej stosowanym antybiotykiem z wyboru jest benzylopenicylina. Można też zastosować cefalosporyny o szerokim spektrum działania. Benzylopenicylina z flukloksacyliną najczęściej podawana jest w zakażeniach skórnych. W zakażeniach nabytych w szpitalu podawany jest cefotaksim z flukloksacyliną i wankomycyną. W przypadku osób uczulonych na antybiotyki  $\beta$  – laktamowe można podawać aztreonam. Tikarcylinę z kwasem klawulanowym, łącznie z tobramycyną lub wankomycynę z tobramycyną stosuje się w leczeniu u chorych na AIDS [3].

#### 4. Kontrola ogniska zakażenia

W celu usunięcia źródła rozsiewu drobnoustrojów należy przebadать każdego chorego z ciężką sepsą pod kątem obecności ogniska zakażenia. Należy usunąć zakażone tkanki martwicze oraz doprowadzić do usunięcia cewników naczyniowych lub innych sztucznych

materiałów, które mogą być zakażone [3]. Kontrola źródła zakażenia powinna być wykonana zaraz po wstępnym postępowaniu przeciwwstrząsowym. Źródłem zakażenia często bywa martwica tkanek okołotrzustkowych, wówczas należy odroczyć leczenie zabiegowe do prawidłowego oddzielenia się tkanek martwych od żywych. W przypadku konieczności kontroli źródła zakażenia można stosować metody w małym stopniu zaburzające czynności ustroju, zamiast chirurgicznego drenażu ropnia zastosować drenaż przezskórny. Jeśli stwierdzi się, że cewniki wewnątrznaczyniowe są źródłem zakażenia, należy je usuwać po zdobyciu innego dostępu naczyniowego [6]. W celu zapobiegania zakażeniom stosuje się wprowadzenie i ocenę dekontaminacji jamy ustnej i przewodu pokarmowego. Są to metody, które zmniejszają częstość występowania zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną. U chorych z ciężką sepsą leczonych na oddziale intensywnej terapii zalecane jest stosowanie glukonianu chlorheksydyny do odkażania jamy ustnej i gardła w celu zmniejszenia ryzyka VAP (ang. ventilator-associated pneumonia) (zapalenie płuc u chorych sztucznie wentylowanych) [6].

## 5. Leczenie płynami

Terapia płynowa może być prowadzona naturalnymi lub sztucznymi koloidami lub krystaloidami. Objętość dystrybucji w przypadku krystaloidów jest znacznie większa niż w przypadku koloidów. Aby osiągnąć identyczny efekt leczenia w przypadku krystaloidów należy przetoczyć większą objętość płynów. Jest to często przyczyną występowania obrzęków. U chorych z podejrzeniem hipowolemii, u których występuje podejrzenie niewystarczającego ciśnienia tętniczego, wstępne uzupełnianie płynów polega na przetoczeniu 500-1000 ml krystaloidów lub 300-500 ml roztworu koloidów w ciągu 30 min. W zależności od reakcji (wzrostu ciśnienia tętniczego i diurezy) oraz tolerancji (objawy przeciążenia objętościowego łożyska naczyniowego) przetaczanie płynów można stosować powtórnie. U chorych z ciężką sepsą wielkość ubytku objętości wewnątrznaczyniowej bywa zróżnicowana. W przypadku rozszerzenia żył i przeciekania płynu przez włośniczki większość chorych w czasie pierwszych 24 godzin leczenia wymaga długotrwałej płynoterapii [4,6]. Głównymi stosowanymi koloidami w wstrząsie septycznym są: hydroksyetylowana skrobia (HAES), dekstran, albumina czy roztwory żelatyny. Powodują one szybki wzrost objętości śródnaczyniowej, dłuższe pozostawanie płynu w krążeniu oraz efekt osmotyczny. Stosowane krystaloidy to: sól fizjologiczna, płyn Ringera, czy płyn wieloelektrolitowy. Zaletą stosowania krystaloidów jest między innymi ich łatwość penetracji pozanaczyniowej, brak reakcji anafilaktycznych i mniejszy koszt leczenia.

## 6. Leki stosowane do obkurczania naczyń

Jeśli po przetoczeniu odpowiedniej ilości płynów nie da się uzyskać właściwego ciśnienia tętniczego i odpowiedniej perfuzji narządowej wówczas stosujemy leki obkurczające naczynia. W przypadkach gdzie konieczne jest zapewnienie niezbędnego przepływu tkankowego w trakcie wstępnego uzupełniania objętości łożyska naczyniowego, gdy nie została jeszcze wyrównana hipowolemia, leki obkurczające naczynia można zastosować przejściowo [5]. We wstrząsie septycznym i leczeniu hipotonii lekami pierwszego rzutu obkurczającymi naczynia są noradrenalina i dopamina. Powinno się je podawać jak najwcześniej przez cewnik umieszczony w żyłę główną. Poprzez zwiększenie objętości wyrzutowej i częstotliwości rytmu serca dopamina jest lekiem, który zwiększa ciśnienie tętnicze i rzut serca. Noradrenalina to lek, który powoduje wzrost średniego ciśnienia tętniczego dzięki działaniu obkurczającemu naczynia krwionośne. Noradrenalinę podajemy w dawce 0,03-1,5  $\mu\text{g/kg/min}$ . Ma ona niewielki wpływ na częstotliwość rytmu serca i wzrost objętości wyrzutowej w porównaniu do dopaminy. U chorych we wstrząsie septycznym w przeciwdziałaniu hipotonii lepsze efekty daje stosowanie noradrenaliny, gdyż ma ona silniejsze działanie od dopaminy. W przypadku chorych z upośledzoną czynnością lewej komory stosuje się głównie dopaminę. Dopamina podawana jest w dawce 20  $\mu\text{g/kg/min}$ . Podawanie jej jednak powoduje efekt uboczny, którym jest przyspieszenie czynności serca. Może ona również wykazywać silniejsze działanie arytmogenne [6]. Podczas stosowania leków obkurczających naczynia we wstrząsie septycznym powinno się jak najwcześniej monitorować ciśnienie tętnicze. W celu uzyskania wartości docelowej MAP (średnie ciśnienie tętnicze) do noradrenaliny można dodać wazopresynę w dawce 0,03 j/min. Zalecana dawka wazopresyny we wlewie u dorosłych wynosi 0,01-0,04 j/min [5]. W przypadku chorych z dysfunkcją serca należy zachować ostrożność stosując ten lek. Wazopresyna bezpośrednio obkurcza naczynia i nie wywiera wpływu na częstotliwość i kurczliwość rytmu serca, może powodować zmniejszenie rzutu serca i przepływu trzewnego. Jeśli wartość wskaźnika sercowego (znormalizowana wartość pojemności minutowej serca CO przeliczona na powierzchnię ciała) jest  $< 2$  lub  $2,5 \text{ l/min/m}^2$ , to istnieją przeciwwskazania do stosowania tego leku [4].

## 7. Leki zwiększające kurczliwość mięśnia sercowego

W sepsie występuje osłabienie mięśnia sercowego co prowadzi do zwolnienia szybkości skurczu serca i jego relaksacji. Prawdopodobnie ma to związek z wychwytywaniem

i uwalnianiem  $\text{Ca}^{2+}$  z siateczki sarkoplazmatycznej przez sterowane napięciem kanały  $\text{Ca}^{2+}$  w sarkolemie. Zmiana liczby receptorów rianodynowych w fazie sepsy hipodynamicznej (zimne kończyny, tętno słabo napięte i nitkowate) zmniejsza szybkość uwalniania  $\text{Ca}^{2+}$  z siateczki sarkoplazmatycznej, co powoduje ograniczenie jego interakcji z kurczliwymi białkami mięśnia serca podczas jego skurczu. W tym samym momencie następuje spowolnienie wychwytu zwrotnego do siateczki sarkoplazmatycznej. Przyczynia się to do opóźnienia wystąpienia relaksacji serca i rozkurczu serca. W celu zwiększenia kurczliwości serca u chorych z małym rzutem serca pomimo odpowiedniego nawadniania zaleca się podawanie dobutaminy. Ważne jest aby pamiętać, że jeśli nie można zmierzyć rzutu serca to trzeba pamiętać, że u chorych z ciężką sepsą i niskim ciśnieniem tętniczym rzut serca może być zmniejszony, prawidłowy lub zwiększony. Zalecane jest wtedy leczenie skojarzone z zastosowaniem leku o dodatnim działaniu inotropowym i leku obkurczającego naczynia (noradrenalina, dobutamina). W przypadku, gdy oprócz ciśnienia tętniczego jest możliwość monitorowania także rzutu serca, wówczas noradrenalinę i dobutaminę można stosować oddzielnie w celu otrzymania odpowiedniej wartości średniego ciśnienia tętniczego i rzutu serca [4]. Zalecane jest stosowanie dobutaminy we wlewie dożylnym w dawce do 20  $\mu\text{g/kg/min}$ . Dobutamina jest lekiem, który powoduje zwiększenie rzutu serca, poprawia kurczliwość serca, w niewielkim stopniu przyspiesza też jego akcję. Noradrenalina w porównaniu do dobutaminy ma mały wpływ na częstotliwość rytmu serca i wzrost objętości wyrzutowej. Jeżeli u pacjenta występuje dysfunkcja mięśnia sercowego, na którą wskazują podwyższone wartości ciśnienia napełniania serca i zmniejszony rzut serca lub utrzymują się objawy hipoperfuzji pomimo osiągnięcia właściwej objętości wewnątrznaczyniowej i MAP można dołączyć dobutaminę do leku wazopresyjnego. Nie zaleca się zwiększania wskaźnika sercowego ponad normę. Badania nie wykazały korzyści ze zwiększenia podaży tlenu ponad wartości prawidłowe poprzez stosowanie dobutaminy [10]. W leczeniu przeciwwstrząsowym głównym celem powinno być osiągnięcie prawidłowej podaży tlenu lub unikanie niedotlenienia tkanek związanego ze zmniejszeniem przepływu krwi.

## 8. Leczenie kortykosteroidami

U chorych we wstrząsie septycznym, u których pomimo właściwego nawadniania wymagane jest stosowanie leków obkurczających naczynia w celu utrzymania odpowiedniego ciśnienia tętniczego stosuje się również kortykosteroidy. Podaje się dożylnie hydrokortyzon 200-300 mg/d w ciągłym wlewie przez 7 dni w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Podawanie hydrokortyzonu w takich dawkach skraca czas trwania wstrząsu, zmniejsza ogólną odpowiedź

zapalną, a także śmiertelność bez efektów ubocznych. Jeżeli hydrokortyzon nie jest dostępny można zastosować inny glikokortykosteroid fludrokortyzon 50 µg 1x dziennie. Fludrokortyzon można również stosować łącznie z hydrokortyzonem. Jednak podawanie kortykosteroidów w dużych dawkach często bywa nieskuteczne i szkodliwe w leczeniu sepsy, i wstrząsu septycznego. Dlatego nie należy podawać hydrokortyzonu w dawkach < 300 mg/d. Kortykosteroidów nie należy stosować u osób bez objawów wstrząsu chyba, że jest to wymagane z przyczyn endokrynologicznych lub u chorych wcześniej leczonych preparatami z tej grupy [6]. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów osłabia naturalną odporność organizmu (działanie immunosupresyjne), co powoduje, że chory staje się bardziej podatny na wszelkiego typu infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe. Może dojść do upośledzenia funkcji węzłów chłonnych, zaniku tkanki limfatycznej, zmniejszenia liczby limfocytów, które bronią organizm przed drobnoustrojami chorobotwórczymi. Zmianie może również ulec reakcja organizmu na zakażenie, co może być przyczyną utrudniającą właściwą diagnozę. Z powodu znacznego obniżenia odporności organizmu przy długotrwałej terapii glikokortykosteroidami czasem może zaistnieć konieczność podawania pacjentowi gotowych przeciwciał odpornościowych. W okresie podawania glikokortykosteroidów nie należy poddawać się szczepieniom, ponieważ reakcje immunologiczne są osłabione i wytwarzanie przeciwciał może być upośledzone [10].

#### 9. Rekombinowane ludzkie aktywowane białko C (rhapc)

Rekombinowane ludzkie aktywowane białko C jest pierwszym preparatem, który modulując procesy uogólnionej reakcji zapalnej i zaburzeń w układzie krzepnięcia ma wysoką skuteczność w leczeniu sepsy [8]. Stosowanie rhapc zalecane jest u chorych obciążonych dużym ryzykiem zgonu ocenianych w skali APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)  $\geq 25$ , z dysfunkcją wielonarządową, wstrząsem septycznym, ARDS (zespół ostrej niewydolności oddechowej) indukowanym sepsą. Rhapc stosujemy po uprzedniej weryfikacji stanu klinicznego chorego pod kątem przeciwwskazań do stosowania leku oraz możliwości wystąpienia ryzyka krwawienia, które może być groźniejsze niż korzyści wynikające z zastosowania tego leku [4]. Statystyczne dane wykazują, iż zastosowanie aktywowanego białka C w sepsie zmniejsza ryzyko śmierci o 19,4% a ryzyko absolutne o 6,1% [8]. Do bezwzględnych przeciwwskazań stosowania rhapc zalicza się: nowotwór wewnątrzczaszkowy lub guz nienowotworowy, objawy wgłębienia mózgu, obecność cewnika w przestrzeni nadoponowej, uraz ze zwiększonym ryzykiem krwawienia zagrażający życiu, zabieg operacyjny wewnątrz czaszki lub kanału kręgowego wykonywany

w ciągu ostatnich 2 miesięcy, udar krwotoczny mózgu (w ciągu ostatnich 3 miesięcy), ciężki uraz głowy, czynne krwawienie wewnętrzne [4]. W ciężkiej sepsie dochodzi do znacznego upośledzenia produkcji i aktywności białka C. Aktywowane białko C wpływa na patomechanizm sepsy, wywiera kompleksowe działanie na jej poszczególne składowe. Działa przeciwzakrzepowo, profibrynolitycznie, przeciwzapalnie, hamuje apoptozę. Ma duży wpływ na utrzymanie prawidłowej homeostazy, poprawia funkcje niewydolnych narządów. Stosowanie ludzkiego aktywowanego białka C moduluje funkcje komórek śródbłonna przez obniżenie stężenia interleukiny-6, ograniczenie tworzenia trombiny, normalizację stężenia plazminogenu, obniżenie zawartości inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI). Zalecana dawka leku to 24 µg/kg/godz. przez 96 godzin. Przed podaniem leku konieczne jest spełnienie odpowiednich kryteriów czyli, rozpoznanie ciężkiej sepsy z uwzględnieniem przeciwwskazań [11,12].

#### 10. Leczenie preparatami krwiopochodnymi

Po ustąpieniu hipoperfuzji, krwinki należy przetaczać wyłącznie wtedy, gdy stężenie hemoglobiny wynosi  $< 7/\text{dl}$  (70g/l) i dąży się do stężenia 7,0-9,0 g/dl. Nie dotyczy to osób, u których występuje choroba wieńcowa, czy czynne krwawienie. Jeżeli wskutek wystąpienia niewydolności nerek nastąpi zmniejszenie wytwarzania krwinek czerwonych u chorych z ciężką sepsą można zastosować erytropoetynę. Erytropoetyna pobudza proces zwany erytropoezą. Proces ten prowadzi do powstania krwinek czerwonych z komórek prekursorowych. Erytropoetyna to czynnik wzrostu, który stymuluje podziały komórkowe komórek prekursorowych. Ma wpływ także, na zwiększenie ilości krwinek czerwonych, zwiększenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie liczby retikulocytów i zwiększenie wartości hematokrytu. Erytropoetyny nie zaleca się stosować w leczeniu niedokrwistości związanej z ciężką sepsą, gdyż jej stosowanie jest nieskuteczne. Podawanie świeżo mrożonego osocza zalecane jest w przypadku wystąpienia zaburzeń krzepnięcia z towarzyszącym krwawieniem lub jako przygotowanie do zabiegów inwazyjnych [5]. Koncentrat krwinek płytkowych u chorych z ciężką sepsą należy przetaczać, gdy ich liczba nie zmniejszy się  $\leq 10000/\mu\text{l}$  bez względu na to czy występuje krwawienie. U chorych, u których występuje znaczne ryzyko krwawienia, płytki należy przetaczać gdy ich liczba obniży się  $\leq 20\,000/\mu\text{l}$ . U chorych zakwalifikowanych do zabiegów chirurgicznych wymagane jest wyższe stężenie płytek krwi co najmniej  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  [10].

## 11. Sedacja, leczenie przeciwbólowe i blokada złącza nerwowo - mięśniowego w sepsie

W sytuacji, gdy chory wentylowany mechanicznie jest w stanie krytycznym i konieczna jest sedacja należy postępować według określonego protokołu. W protokole tym zalecane jest podawanie leków sedatywnych w ciągłym wlewie dożylnym lub w powtarzanych wstrzyknięciach z uwzględnieniem codziennych przerw lub zmniejszania dawki leku celem wybudzania chorego [5]. Aby nie przedłużać działania leku po jego odstawieniu nie należy stosować leków blokujących złącze nerwowo mięśniowe. Jeżeli jest to konieczne to środki te powinno się stosować w powtarzanych wstrzyknięciach dożylnych lub w ciągłym wlewie dożylnym nie zapominając o kontroli głębokości blokady z zastosowaniem ciągu 4 impulsów [4]. Train of four (TOF) jest jednym z najczęściej stosowanych trybów stymulacji. Polega ona na wysyłaniu salwy czterech bodźców supermaksymalnych w odstępie 0,5 sekundy (2 Hz), powtarzaniu tej sekwencji co 10-12 sekund, porównywaniu odpowiedzi 4 do odpowiedzi 1. Każde z 4 pobudzeń powoduje skurcz i rozkurcz mięśnia [15]. Najczęściej zalecanymi lekami w sedacji są midazolam i propofol, natomiast lekami przeciwbólowymi są między innymi: morfina i oksykodon.

## 12. Kontrola glikemii

W przypadku, gdy stan pacjenta jest ustabilizowany zaleca się utrzymywać stężenie glukozy we krwi  $< 50 \text{ mg dl}^{-1}$  ( $8,3 \text{ mmol/l}$ ). Może się zdarzyć, że trzeba będzie w tym przypadku, także podawać insulinę we ciągłym wlewie dożylnym oraz podawać glukozę [5].

U chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym często występuje podwyższenie stężenia glukozy we krwi. Zachodzą zmiany w gospodarce węglowodorowej. W przypadku przemiany materii w organizmie występuje przyspieszenie wytwarzania glukozy poprzez podwyższenie stężenia hormonów antyregulacyjnych (glukagon, katecholaminy). Hiperglikemia to czynnik bardzo niekorzystny, działa prozapalnie stymulując tworzenie się cytokin, wolnych rodników i lipidowych mediatorów reakcji zapalnej. W czasie trwania sepsy podwyższonemu stężeniu glukozy w osoczu towarzyszy wysokie stężenie insuliny. Insulina zwalcza insulinooporność, podwyższa zdolność do wykorzystywania glukozy przez komórkę, prowadząc do poprawy stanu energetycznego, hamuje apoptozę i zapobiega niszczeniu tkanek, ma również działanie przeciwzapalne. Według wytycznych postępowania w ciężkiej sepsie priorytetem działania jest jak najszybsza likwidacja hiperglikemii i utrzymanie glikemii w normie [13]. Aby nie dopuścić do hiperglikemii, ważne jest monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Początkowo glikemia powinna być

kontrolowana co 30-60 minut, następnie w zależności od ustabilizowania glikemii kontrole można przedłużyć do 4 godzin. Dokładna kontrola glikemii jest bardzo ważna ze względu na niebezpieczeństwo hipoglikemicznego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Przy kontroli glikemii ważne jest aby pamiętać o odpowiednim postępowaniu, u chorych z ciężką sepsą należy wdrożyć żywienie dojelitowe [5].

### 13. Leczenie nerkozastępcze

Jeśli u chorego nie występuje niestabilność hemodynamiczna w przypadku ostrej niewydolności nerek stosuje się wówczas ciągłą hemofiltrację żylną-żylną (CVVH – ang. continuous veno-venous hemofiltration) z przerywaną hemodializacją. Stosowanie ciągłej hemofiltracji ma na celu utrzymanie kontroli równowagi płynowej u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie z ciężką sepsą [4].

### 14. Zapobieganie żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowej

W przypadku profilaktyki zakrzepicy żył głębokich u chorych z ciężką sepsą zalecane jest podawanie heparyny niefrakcjonowanej 2 lub 3 razy dziennie, lub heparyny drobnocząsteczkowej stosowanej codziennie, chyba że istnieją do niej przeciwwskazania (małopłytkowość, ostra koagulopatia, aktywne krwawienie, krwawienie wewnątrzczaszkowe).

W profilaktyce zakrzepicy stosuje się heparynę, ponieważ zmniejsza ona krzepliwość krwi, tworząc z antytrombiną AT III, kompleks hamujący syntezę i aktywność trombiny i czynnika Xa. Dodatkowo do zapobiegania powstawania zakrzepów przyściennych przyczynia się wychwyt heparyny przez makrofagi i komórki śródbłonna zwiększając ujemny ładunek na powierzchni ścian naczyń [12].

Jeśli występują u chorego przeciwwskazania do stosowania heparyny można stosować pończochy uciskowe lub urządzenia wytwarzające przerywany ucisk kończyn dolnych. Leczenie skojarzone z zastosowaniem terapii farmakologicznej i uzupełniających metod mechanicznych zalecane jest do stosowania u osób z ciężką sepsą i osób grupy wysokiego ryzyka. W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka zaleca się raczej stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej, ponieważ według danych przeprowadzonych na pacjentach wysokiego ryzyka, ma ona lepsze efekty terapeutyczne niż heparyna niefrakcjonowana [13].

### 15. Zapobieganie owrzodzeniom stresowym

Według zaleceń, u chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, u których może wystąpić ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, należy stosować profilaktykę owrzodzeń stresowych z zastosowaniem antagonistów receptora histaminowego H<sub>2</sub> lub inhibitorów pompy protonowej (IPP). Zaleca się aby nie stosować profilaktyki owrzodzeń stresowych u osób chorych bez czynnika ryzyka [3]. Mechanizm działania antagonistów receptora H<sub>2</sub> oparty jest na blokowaniu receptora histaminergicznego H<sub>2</sub> w żołądku, dlatego też, zablokowany zostaje mechanizm odpowiedzialny za zwiększanie produkcji soku żołądkowego i kwasu solnego. Stosowane leki z tej grupy to m.in: ranitydyna, famatodyna, nizatodyna. Inhibitory pompy protonowej (omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, esomeprazol) są stosowane w zapobieganiu owrzodzeń stresowych gdyż, poprzez swoje działanie hamują wytwarzanie kwasu solnego poprzez blokadę pompy protonowej znajdującą się w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka.

#### Podsumowanie

Sepsa jest bardzo groźna dla dzieci jak i dorosłych, dlatego też trzeba z nią walczyć. Trzeba wiedzieć, że często jest jednak mylnie definiowana. Sepsa nie jest chorobą, nie można się nią zarazić. Do zarażenia dochodzi jedynie przez bakterie, czy grzyby, które mogą doprowadzić do rozwoju sepsy. Sepsa jest więc reakcją organizmu na ich atak. Na sepsę może zachorować każdy z nas. Istnieją jednak sposoby by z nią walczyć, czy ograniczyć jej ryzyko występowania. Ważne jest aby stosować się do protokołów postępowania, wytycznych, które odpowiednio szybko wdrażane zmierzają do poprawy rokowań chorych z ciężką sepsą, wstrząsem septycznym. Szybkie działanie powinno być skierowane nie tylko do lekarzy intensywnej terapii, gdzie trafia chory, ale powinno zacząć się od samego początku łańcucha opieki medycznej czyli od lekarza pierwszego kontaktu i izby przyjęć. Szybkość działania łańcucha opieki sprowadza się do szybkiego wyeliminowania zakażenia i podjęcia leczenia. Ważne jest, aby stosować się do wytycznych tak zwanego pakietu sześciogodzinnego, co według danych u osób z rozpoznaną ciężką sepsą i wstrząsem septycznym znacznie poprawia wyniki leczenia. Wytyczne są bardzo przydatne. Prawidłowo realizowane, wykorzystywane w praktyce dają szansę walki z zakażeniami wywołującymi sepsę. Pakiet sześciogodzinny składa się z 3 badań i 3 interwencji, którym pacjenci powinni być poddani w ciągu pierwszej godziny od diagnozy ciężkiej sepsy. Pakiet obejmuje: wykonanie pełnej morfologii krwi, w tym należy sprawdzić krzepliwość, funkcje nerek, enzymy wątrobowe, białko C-reaktywne oraz gazometrię krwi tętniczej (w celu ustalenia poziomu mleczanu). Następnymi istotnymi działaniami są: pomiar diurezy, podawanie tlenu przez maskę z rezerwuarem (15 l/min) do

SpO<sub>2</sub> ≥ 94%, wykonanie dwóch posiewów krwi w celu identyfikacji drobnoustrojów oraz ich oceny wrażliwości na dany antybiotyk, płynoterapia, podawanie antybiotyków o szerokim spektrum działania. Stałe szkolenia lekarzy, personelu medycznego oraz wdrażanie pakietu skutkują ciągłą poprawą jakości leczenia co daje szansę chorym na prawidłową opiekę i na wyzdrowienie.

## Piśmiennictwo

### Czasopismo naukowe

1. Duszyńska W. *Ogólne zasady antybiotykoterapii w ciężkiej sepsie*. Anestezjologia Intensywna Terapia 2012 tom 44, numer 2, 108 – 115.
2. Wojsyk-Banaszak I, Szczapa J. *Postępowanie w posocznicy i wstrząsie septycznym u noworodków*. Przegląd epidemiologiczny 2006; 60:119-126.
3. Szczeklik A. *Interna Szczeklika - podręcznik chorób wewnętrznych 2014*; rozdział 18.7.
4. Konferencja naukowo - szkoleniowa. *Postępowanie w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym*. Światowe wytyczne postępowania w sepsie 2008. Warszawa, 14 marca 2008r.
5. Kübler A, Nestorowicz A, Gaszyński W. *Pokonać sepsę*. Anestezjologia Intensywna Terapia 4/2004, s. 304 – 309.
6. Janokowski M, Jaeschke R. *Postępowanie w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym*.
7. Ephraim L, Tsalik, Woods Ch. *Nowa definicja sepsy-w poszukiwaniu zastępczych markerów*. International Journal of Antimicrobial Agents 2009; 34S: S16-S20.
8. Szumkiewicz.P, Trojsnowska I, Drobnik L. *Możliwości eliminacji toksyn bakteryjnych i mediatorów zapalnych u chorych w stanach septycznych*. Nowiny Lekarskie 2006, 75, 2, 168 – 173.
9. Jaeschke RZ, Brożek JL, Dellinger RP. *Czy powinniśmy zmienić naszą obecną praktykę kliniczną*. Aktualizacja międzynarodowych zaleceń dotyczących postępowania w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym 2008.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. *Postępowanie w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym*. Podsumowanie międzynarodowych wytycznych Surviving Sepsis Campaign 2012.
11. Riewald M, Petrovan RJ, Donner A et al. *Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway*. Science 2002; 296: 1880-1882.

12. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A et al. *Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis*. J Biol Chem 2001; 276: 11199-11203.
13. Mikaszewska-Sokolewicz M . *Pakiety septyczne a codzienna praktyka w leczeniu ciężkiej sepsy*.
14. 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: 858-873.
15. Larsen R. Anestezjologia; rozdział 7.7.3

## Abstract

### Methods of treating adult patients for septic shock - pharmacotherapy

Sepsis is a pathological condition that causes the high mortality rate in the world (29 - 75%). In the United States and Europe around 200000 ill people die because of sepsis, and in Poland it is around 15000 people a year. It is important to make fast and correct decisions in order to reduce the death rate. To treat patients effectively, in such crucial conditions, it is significant to apply safe and successful pharmacotherapy that should be administered as soon as the first symptoms are detected. In the therapy, numerous medicines from different therapeutic groups are used. They should all have the influence on a patient's recovery.

Dobutamine is a basic medicine used in the antishock preliminary treatment. The most common antibiotics administered in sepsis, septic shock are: penicillin G, cephalosporin, vancomycin, ticarcillin and tobramycin. Drinking a lot of liquids is also required while treating sepsis. Colloids such as starch hydroxyethyl, dextran or gelatin solution are applied to increase intravascular volume. Crystalloids such as Ringer's solution, physiological saline and multielectrolyte fluid are medicines administered as well. Noradrenaline and dopamine are the first medicines used in the septic shock and hypotonia treatment. People suffering from sepsis are given corticosteroids (hydrocortisone and fludrocortisone) to increase arterial blood pressure. Sedatives and painkillers such as midazolam, propofol or morphine are also necessary while treating sepsis and septic shock.

Key words: sepsis, septic shock. pharmacotherapy