



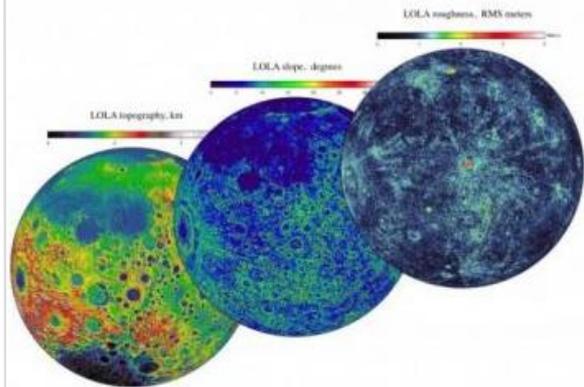
Шифман Е. М. д. м. н. профессор

Сепсис. Интенсивная терапия гемодинамических нарушений





■ **Мультидисциплинарный подход**



Пораженный орган?

Бактериологические данные

Признаки сепсиса?
Гематологические данные

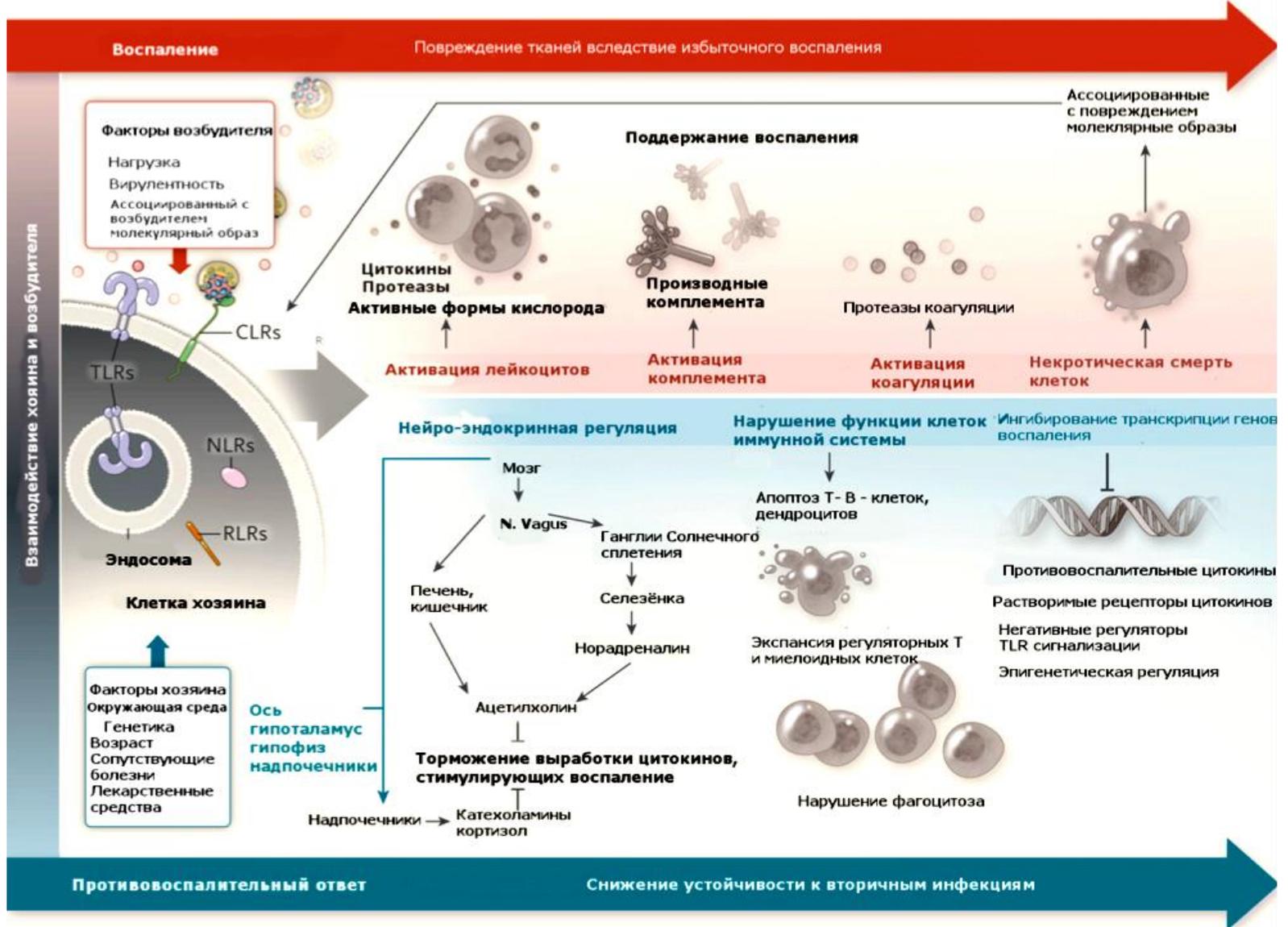
Микробиологические находки?
Визуализация

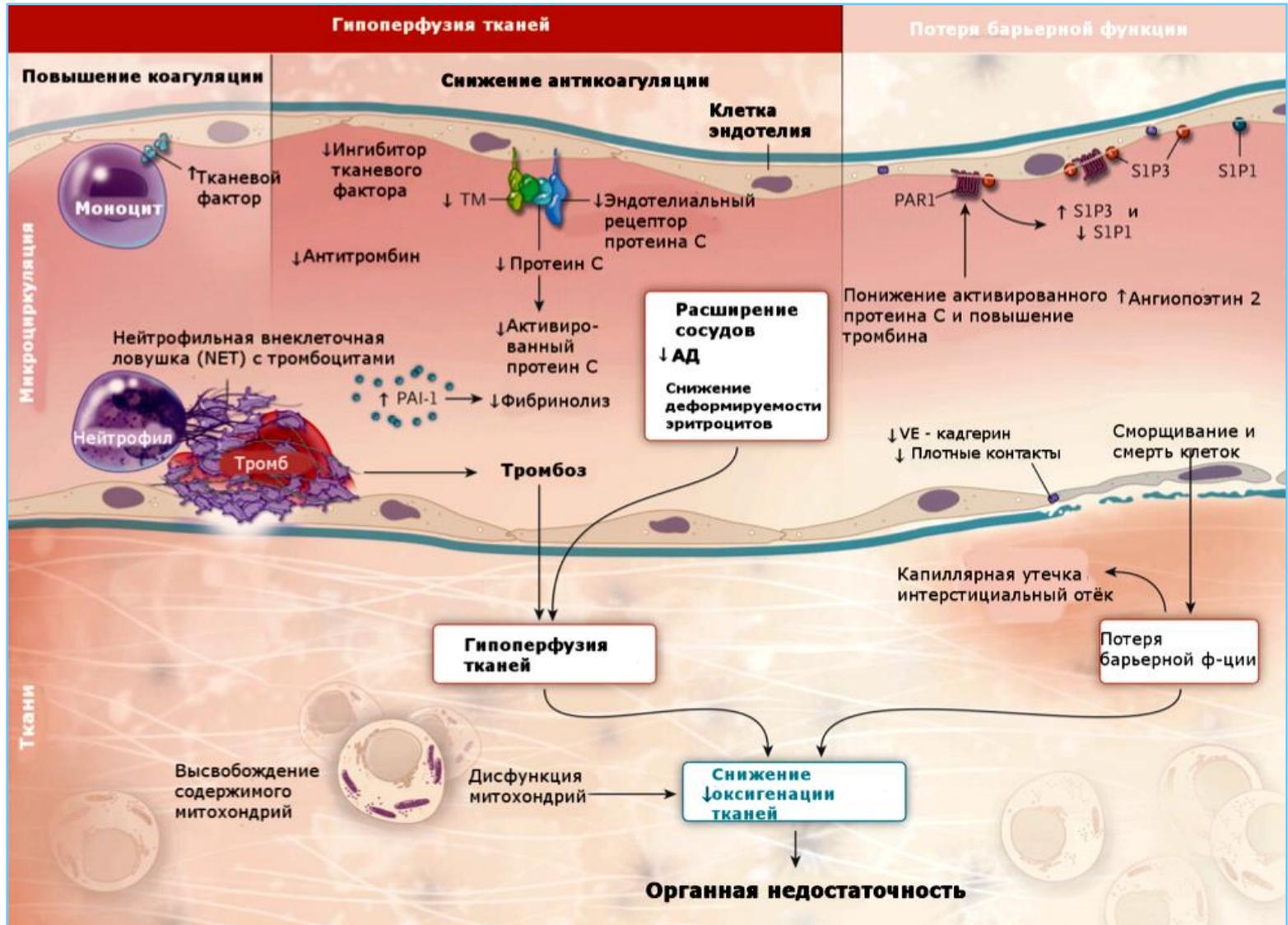
Клиническая оценка

Биохимические данные

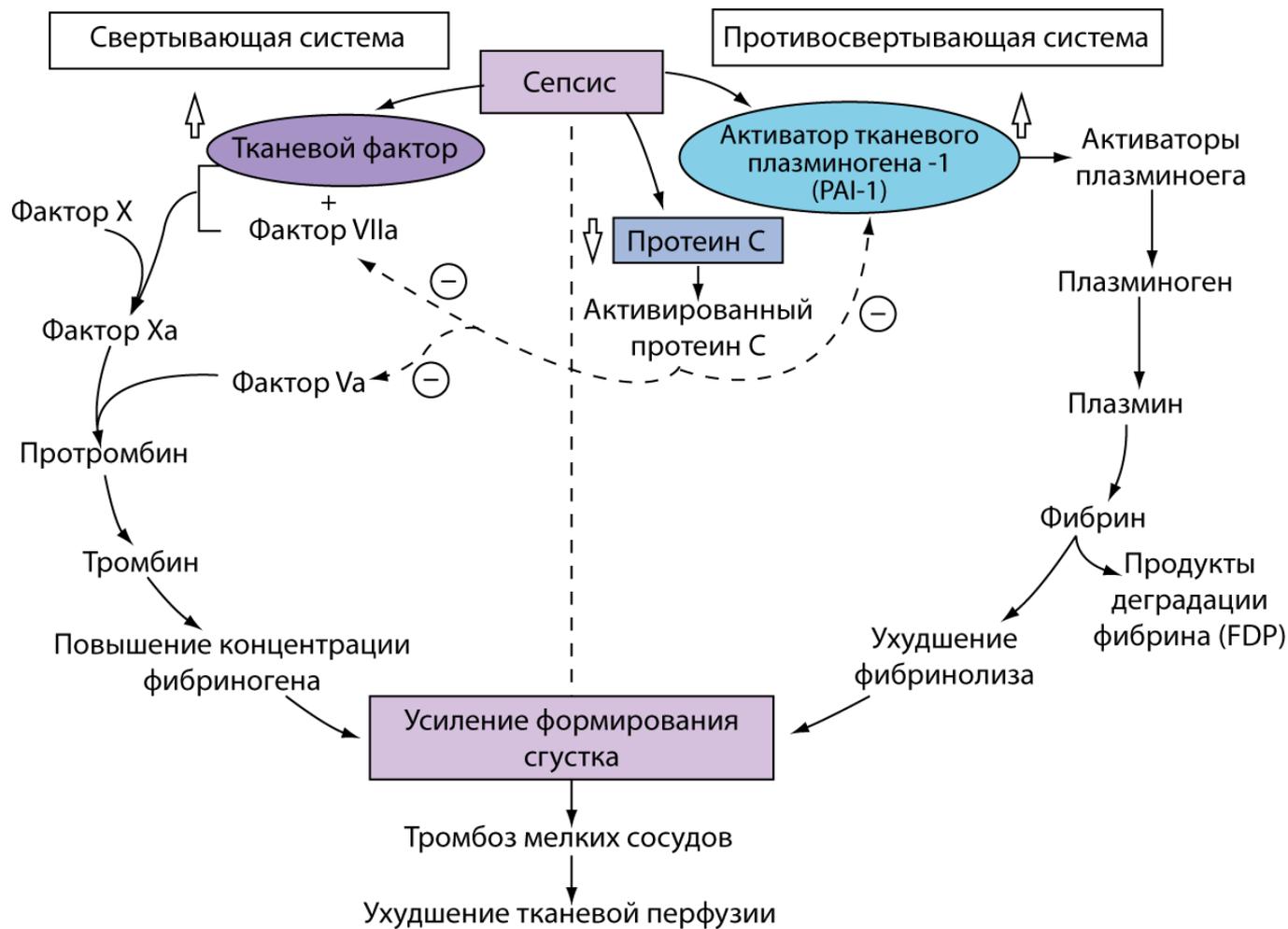
Антибиотики?
Контроль над источником?

ИНТЕГРАЦИЯ





Система гемостаза при сепсисе



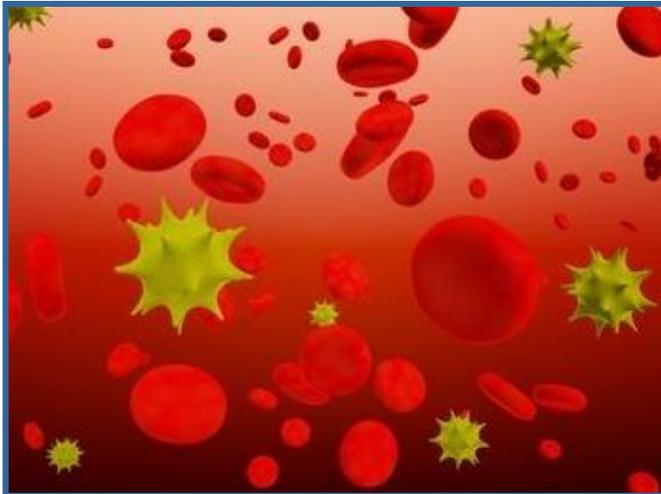
Патогенез органной недостаточности при тяжелом сепсисе



Лечение сепсиса

Что мы знаем:

- Раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия
- Контроль источника инфекции, если это необходимо
- Инфузионная терапия
- Терапия вазопрессорами при стойкой гипотонии



Чего мы не знаем:

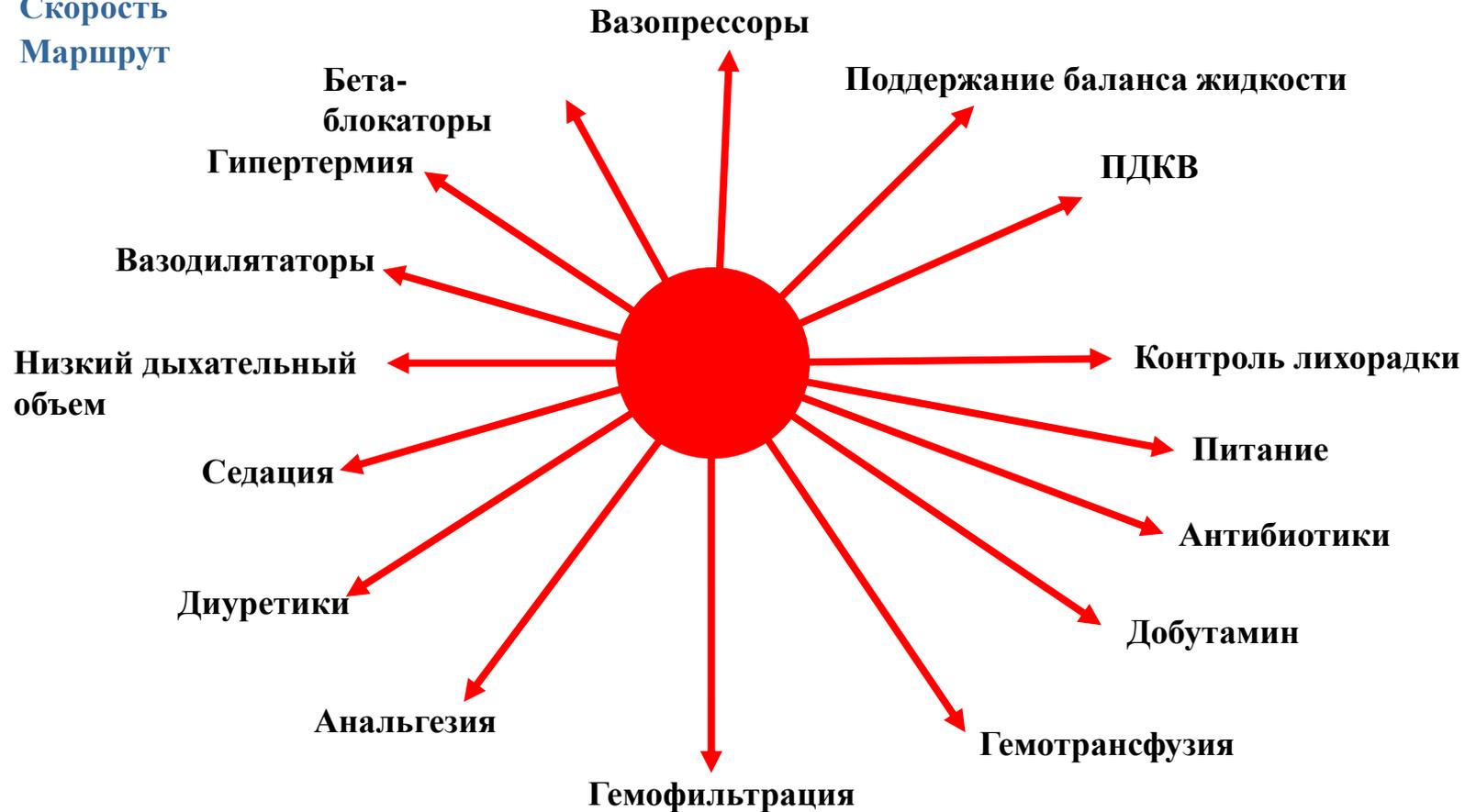
- Сколько жидкости вводить?
- Какие должны быть системы мониторинга?
- Коллоиды или кристаллоиды?
- Альбумин?
- Когда интубировать пациента?
- Допамин или норадреналин?
- Есть ли место для адреналина?
- Стероиды?
- Вазопрессин?
- Когда начинать кормить?
- Контроль сахара крови?



Пилот авиалиний

Высота
Скорость
Маршрут

Врач отделения интенсивной терапии

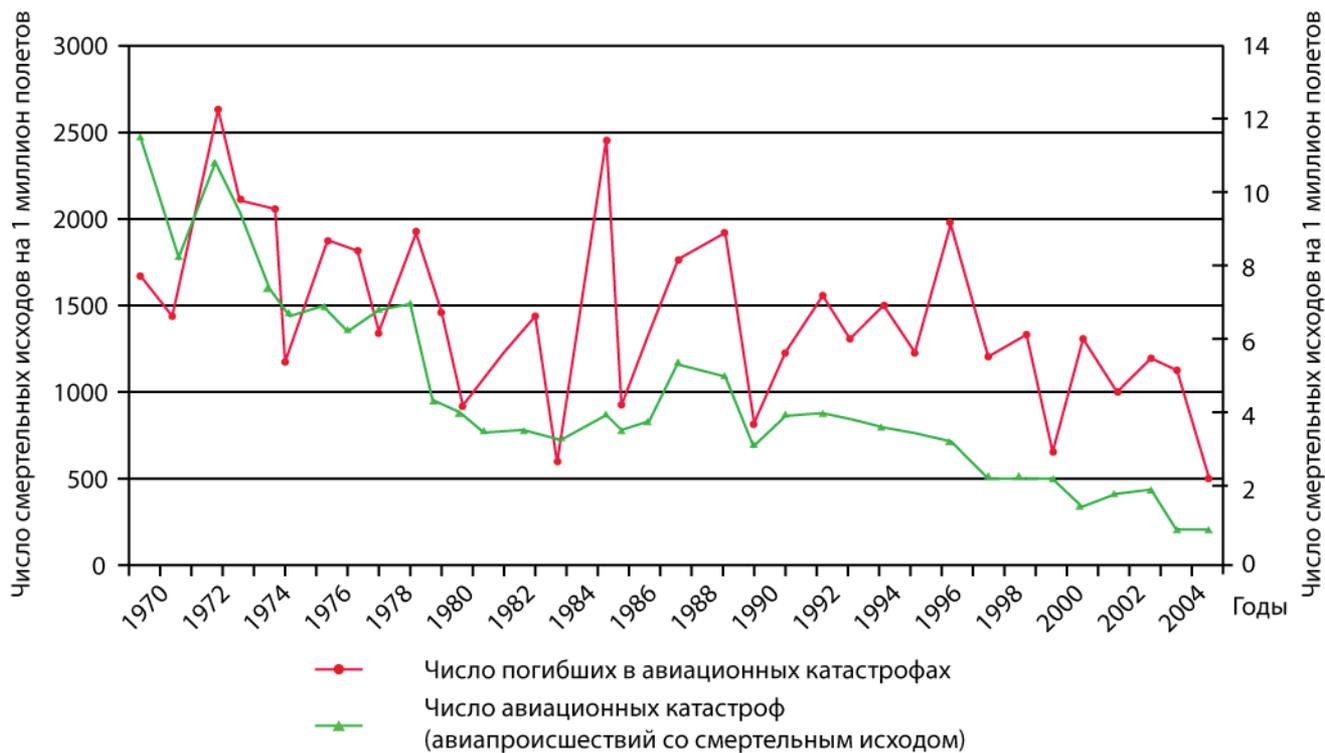


Crit Care Med 33: 1225–1229, 2005



Авиационные происшествия

Статистика авиационных происшествий (информация с сайта *airdisasters.com*)





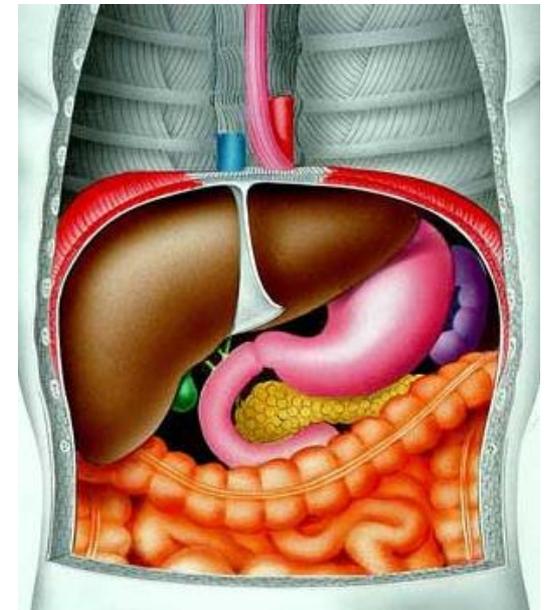
Некоторые маркеры сепсиса

Resistin lactoferrin	sPLA2	Рецепторы фактора некроза опухоли	Миелоид, относящийся к протеину (MRP) 8 и 14
Фибриноген	СРБ		
Неоптерин	Эластаза	Группа протеина высокой мобильности-1	Альфа1антитрипсин
Фосфолипаза	sCD163		sIL-1 рецепторы
Копептин	TREM	sCD14	Церулоплазмин
Гелзолин	Альфа амилоид	Фактор некроза опухоли	Протеин С
Gas6	Факторы комплемента		Интерферон-γ
Остеопонтин	Фосфолипаза	Прокальцитонин	Рецепторы ИЛ-2
ИЛ-13	CD 64		Эндотелин-1
ИЛ-10	ИЛ-6	Эндотелиальная молекула адгезии лейкоцитов-1	Гранзим К
	Нитриты/нитраты		ИЛ-8
			Е-селектин

Транслокация пищеварительного тракта?

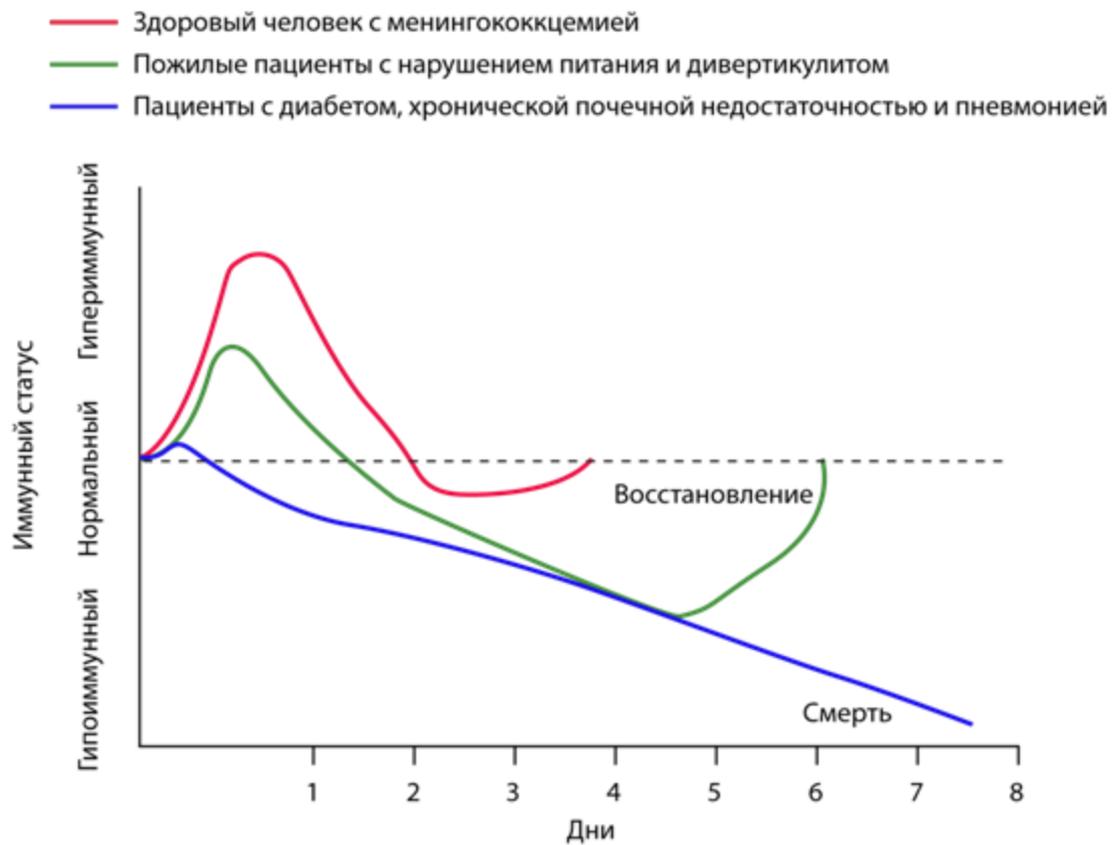
Терроризм?

**20 грамм эндотоксина тела одного человека
могут убить миллионы людей
(в дозе 10 нг/кг в/в)**





Сепсис всегда одинаковый?



Роль вазоактивных препаратов и инфузионных сред в восстановлении перфузии микроциркуляторного русла и тканевой оксигенации у пациентов, находящихся в критическом состоянии



Причины гиповолемии при сепсисе

- **Повышение проницаемости микрососудов**
- **Венозный пул (вазодилатация в области внутренних органов)**
- **Потеря жидкости во внесосудистое русло «третье пространство»?**
- **Дегидратация вследствие инфекционного заболевания**
- **Потеря жидкости вследствие: лихорадки, потоотделения и т. д.**
- **Гипервентиляция**
- **Кровопотеря**
- **Потеря жидкости около 6–10 л/24 часа**

«Хотя гиповолемия виртуально присутствует у всех пациентов с сепсисом и септическим шоком, качественный статус инфузии один из наиболее сложных шагов в лечении»



Rivers E. et al. Curr Opin Crit Care 16: 297–308, 2010

Причины сниженного сосудистого тонуса



- Снижение активности адренергических рецепторов
- Оксид азота (гуанилат циклаза)
- Резистентность к кортизолу или нечувствительность к нему рецепторов вследствие повышенного выброса его в кровь
- Дефицит вазопрессина и/или резистентность к нему

Последствия гиповолемии при сепсисе

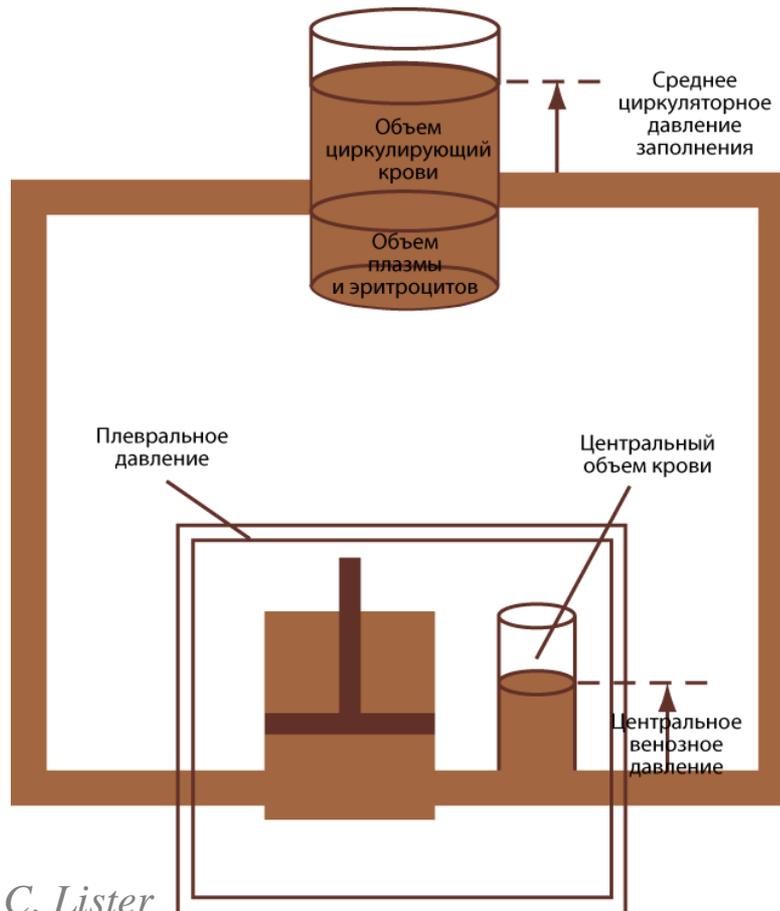
- Гипотония
- Тахикардия
- Шок
- Снижение сердечного выброса
- Анурия
- Кожная сыпь
- Снижение $ScvO_2$
- Зависимость VO_2 от поддержки

Органная недостаточность



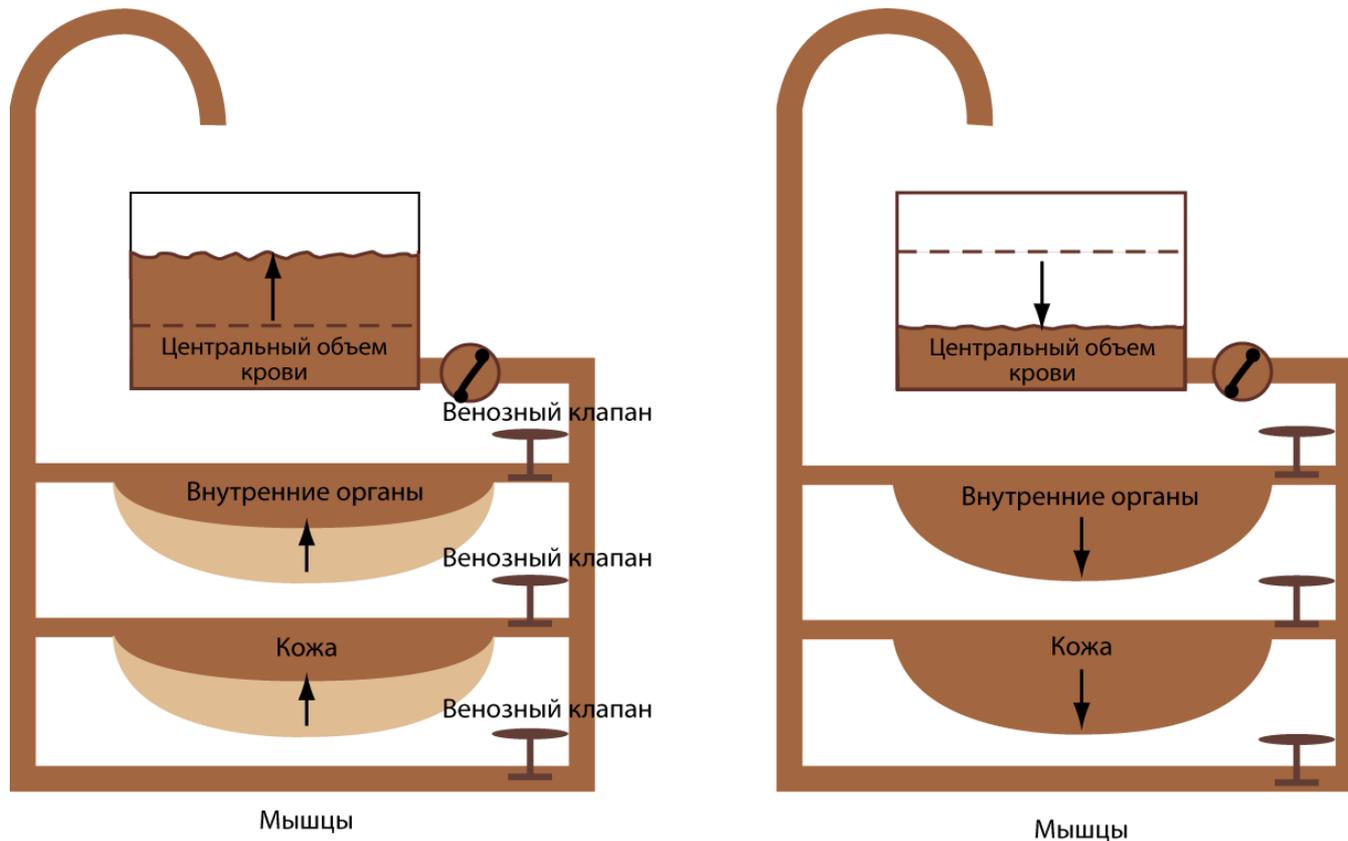
Гипоксия ткани/увеличение лактата

Значение периферической микроциркуляции при критических состояниях



J. Peters, J.W. Make, C. Lister

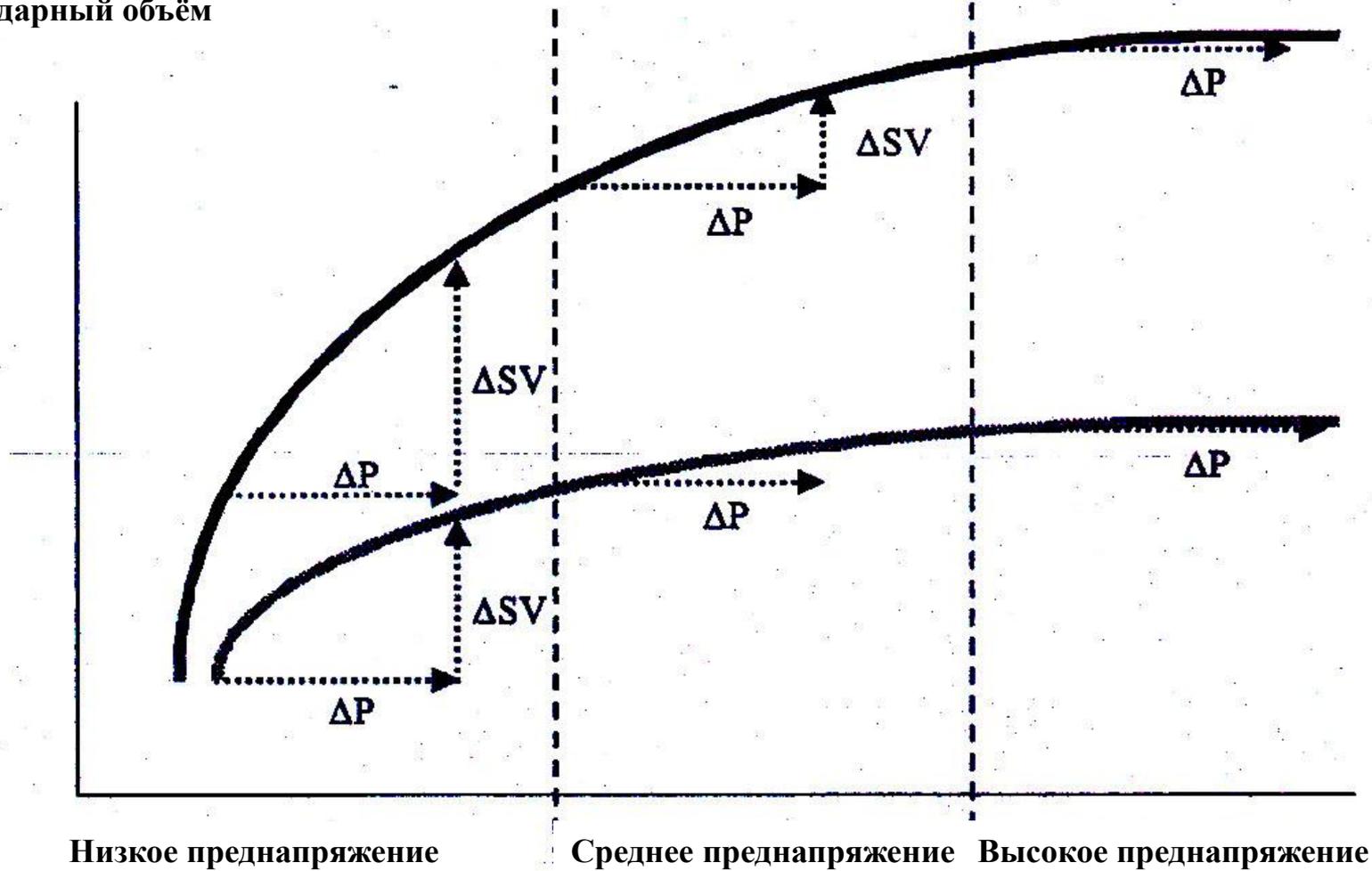
Значение периферической микроциркуляции при критических состояниях



J. Peters, J.W. Make, C. Lister

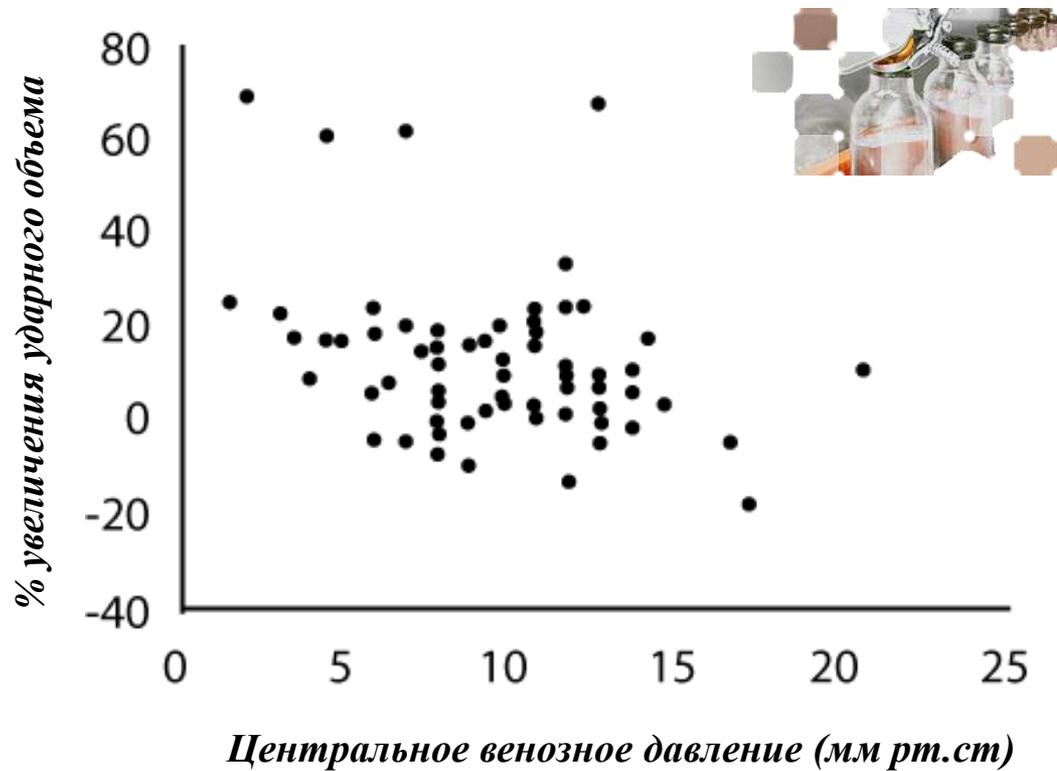


Ударный объём



Схематическое представление соотношения между преднапряжением здоровых (чёрная линия) и больных (серая линия) желудочков и ударным объёмом. Когда преднапряжение низкое, увеличение преднапряжения (ΔP) ведёт к увеличению ударного объёма (ΔSV) при любой функции желудочков, в то время как при высоком преднапряжении значительное увеличение ударного объёма маловероятно. Напротив, при среднем преднапряжении увеличение ударного объёма больше зависит от функции желудочков (т.е. от наклона кривой), чем от предварительного напряжения; таким образом, оценка преднапряжения, если оно высокое или низкое, может помочь в прогнозировании ответа на инфузионную терапию.

Противоречие?



Оптимальное артериальное давление при септическом шоке

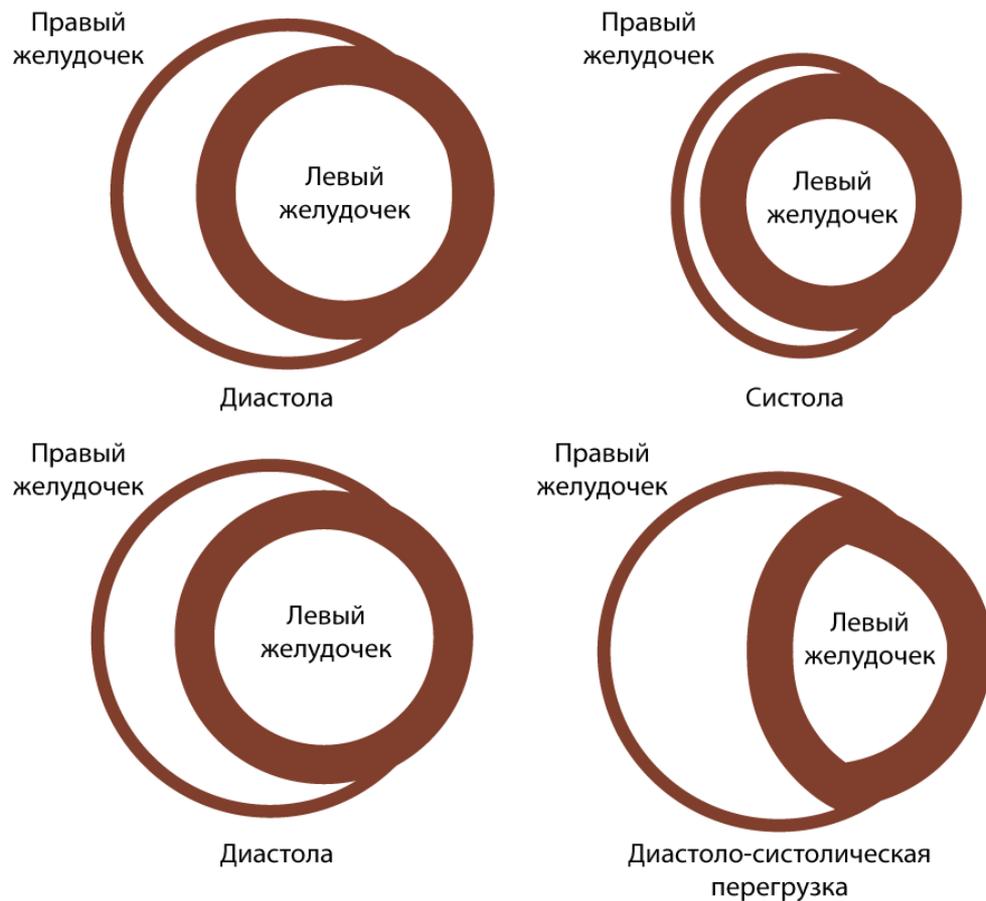
- **Гипотония является ключевым признаком септического шока, но настолько ли важна ее коррекция?**
- **Если да, то, каково должно быть оптимальное артериальное давление?**

Оптимальное артериальное давление при септическом шоке

- Коррекция тяжелой гипотонии улучшает тканевую перфузию и сопровождается улучшением исхода
- Оптимальное артериальное давление еще предстоит определить, но среднее артериальное давление в **65 мм рт. ст.** выглядит адекватным для многих ситуаций. Могут быть и индивидуальные различия

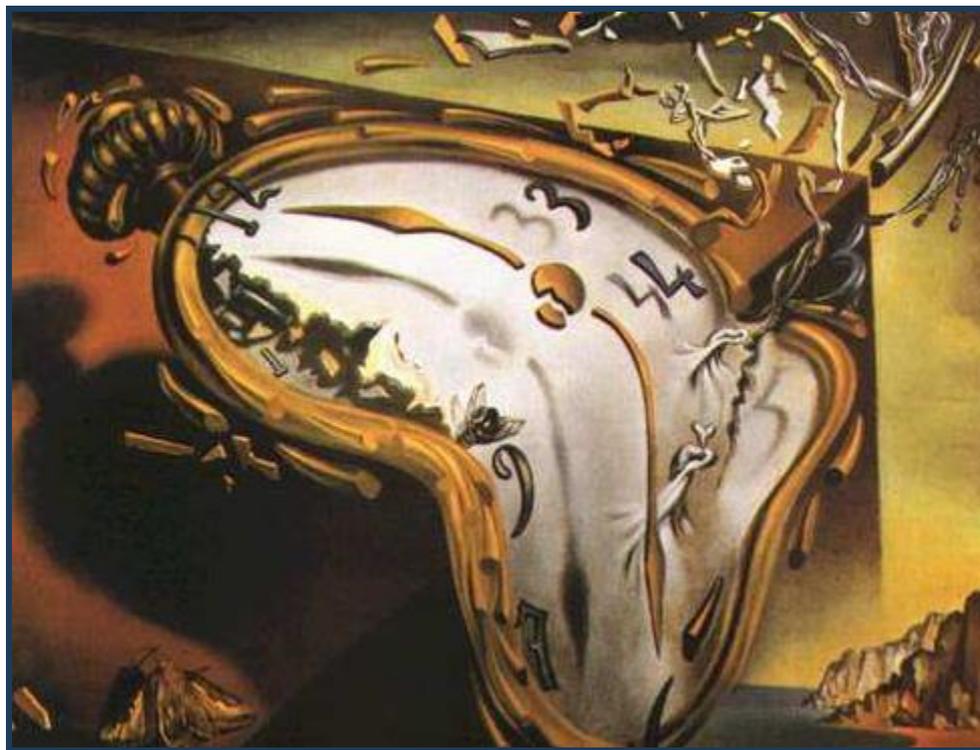


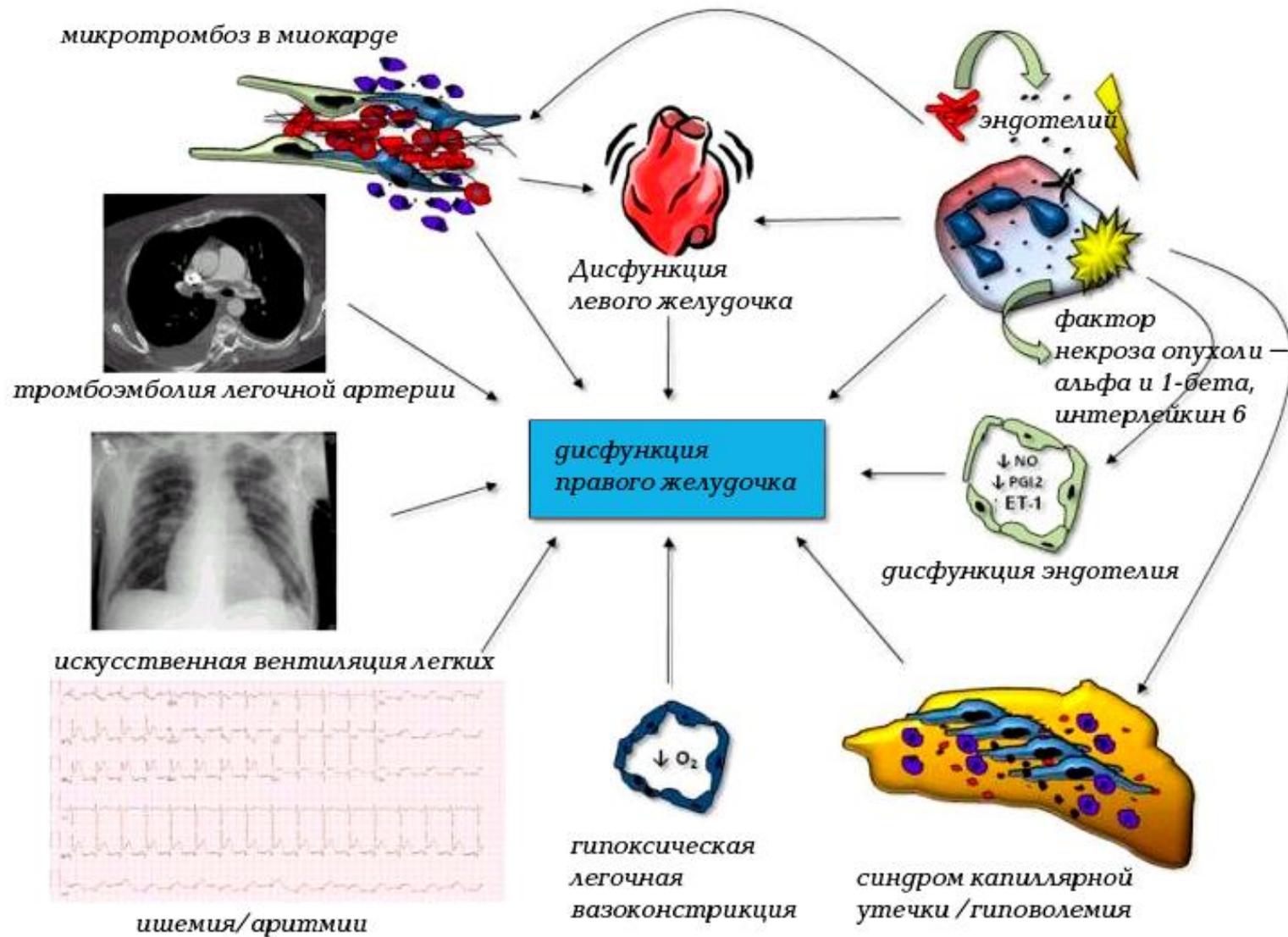
Патофизиология правожелудочковой недостаточности



Crit Care Med 2008 36 (Suppl) s57–s65

Время влияет на сепсис





Лечение гипотонии и неадекватной микроциркуляции

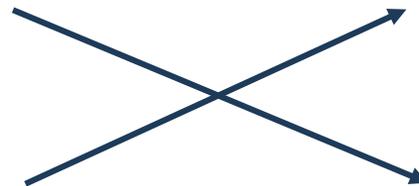
- Типичный клинический сценарий
 - ✓ Пациентка с затянувшейся гипотонией или шоком
 - ✓ Уже начата адекватная и агрессивная инфузионная терапия
 - ✓ Лечение выглядит недостаточным

- Какой вазопрессор или другой препарат подействует?

- Каковы доказательства?

Шок, этапы лечения

- Во-первых – инфузионная терапия (коррекция гиповолемии)
- Вазопрессоры
- Инотропная поддержка





«...при сомнениях - объем!»

Восстановление объема

Восстановление объема/нагрузка жидкостью, с целью увеличения преднагрузки, является общепринятым терапевтическим принципом при сепсисе и септическом шоке
Sepsis guidelines 2008/2010

Но

Восстановление объема является только одним шагом к стабилизации гемодинамики!

Каковы точки приложения восстановления объема?

Когда начинать и в какой промежуток времени мы должны действовать?

Какой раствор является лучшим?

Sepsis guidelines 2008/2010

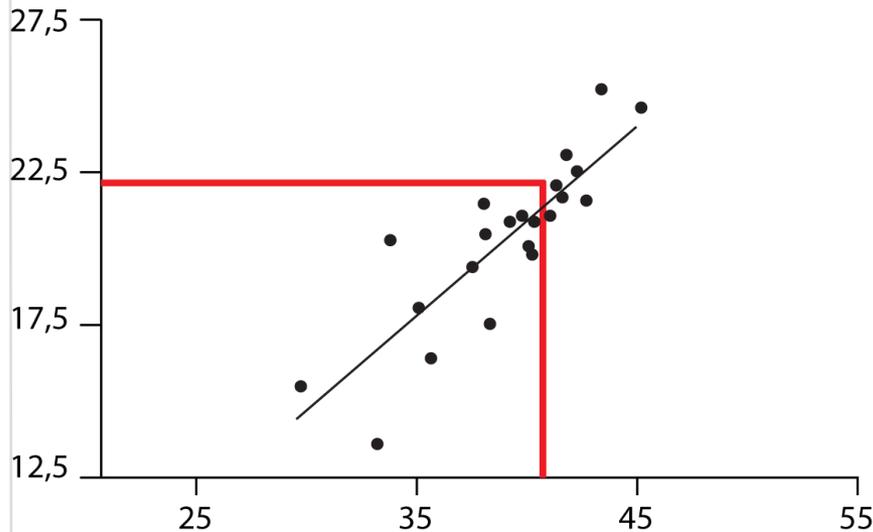


Противоречие?



Гиперхлоремический ацидоз

- Значительная ионная разница = 140
 $(\text{Na}^+) + 4 (\text{K}^+) - 104 (\text{Cl}^-) = 40$



- Кристаллоиды с высоким содержанием Cl^- , например 154 ммоль/л – увеличение Cl^- , что ведет к гиперхлоремическому ацидозу, что ведет к повышению уровня ИЛ6, ИЛ10, ФНОальфа, нуклеарного фактора каппа-В

- ✓ Снижается сократительная способность миокарда
- ✓ Вазодилатация
- ✓ Уменьшение катехоламинов
- ✓ Коагулопатия
- ✓ Снижение скорости клубочковой фильтрации

Усиление провоспалительной реакции

Мониторинг Na^+ , Cl^- , HCO_3^-

Баланс кристаллоидных растворов с физиологическим раствором хлорида натрия



Спор коллоидов и кристаллоидов



Rehs Galleries, Inc., NYC

«Великие дебаты»

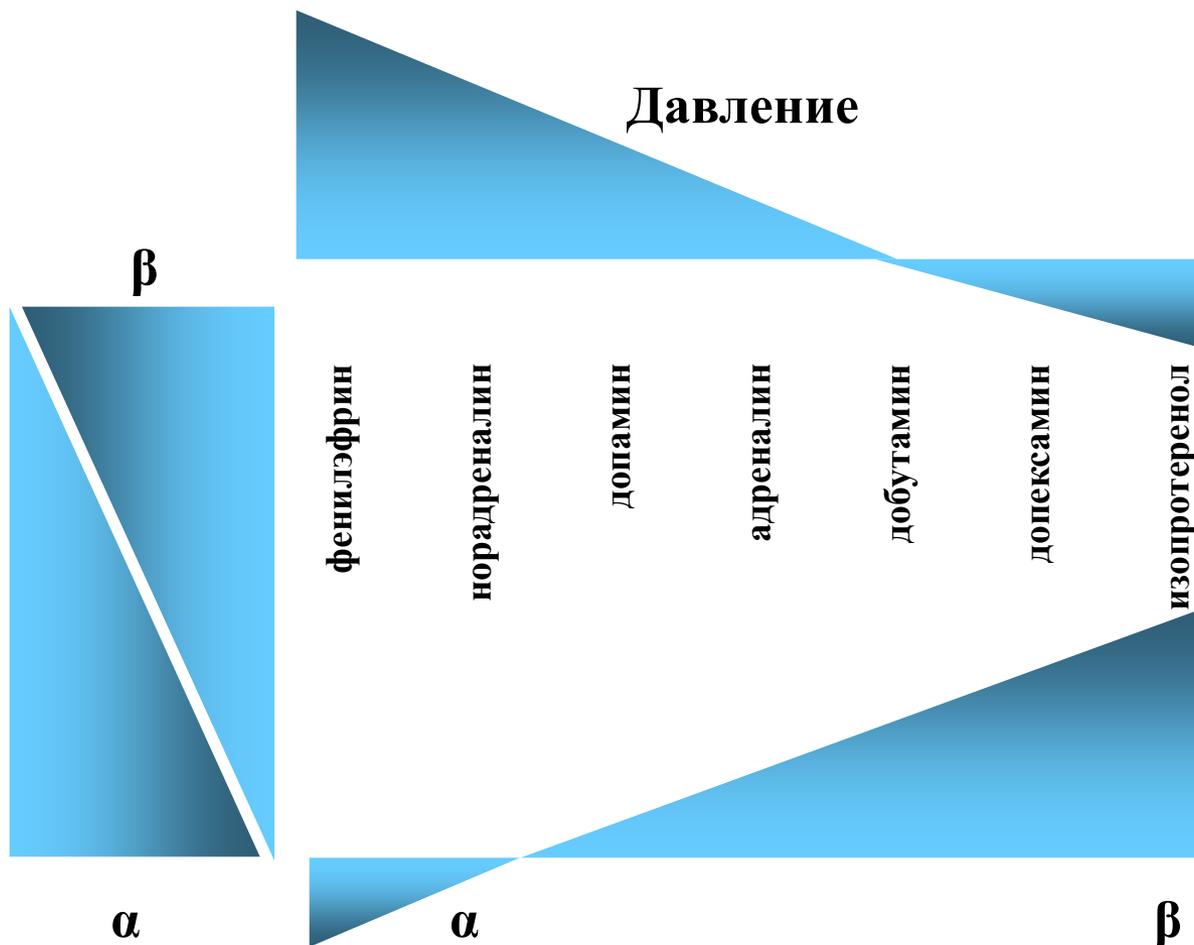


Клинический обзор

American Journal of Critical care and respiratory medicine, Vol 183, 2011

Вазоактивные препараты при циркуляторном шоке

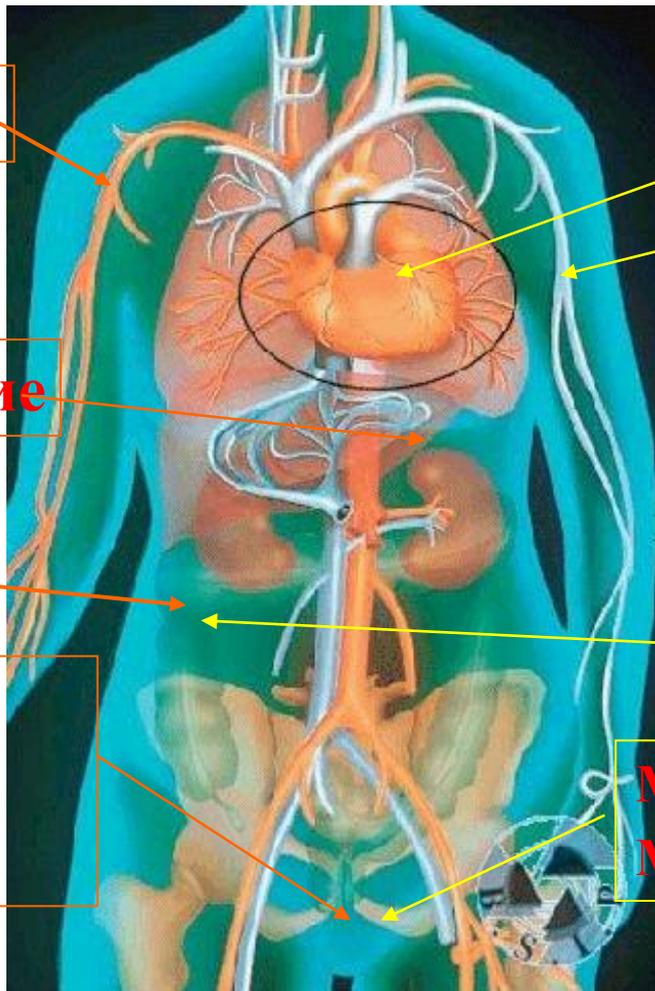
Изопротеренол
Допексамин
Добутамин
Адреналин
Норадреналин
Фенилэфрин



Раздражение рецепторов

Рецепторы α

Рецепторы β



вазоконстрикция

Селезенка : сжатие

Расслабление

Матка : сжатие

Мочеточник : сжатие

Возбуждение

вазодилатация

Скелетная мышца : ↗ сжатие

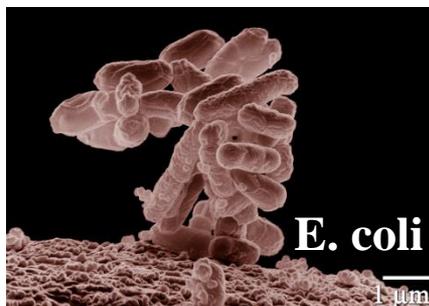
Расслабление

Матка : расслабление

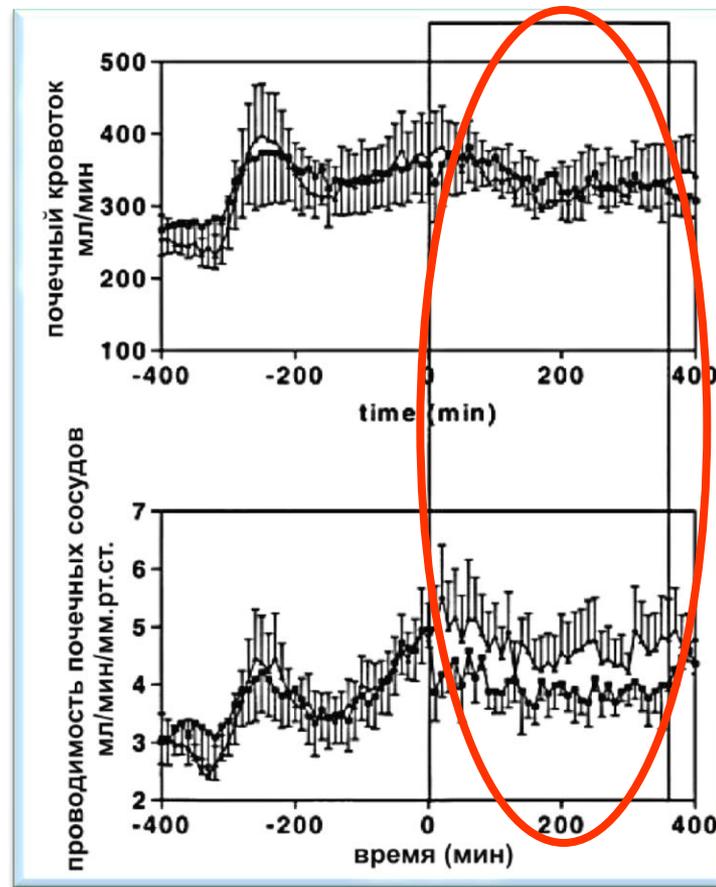
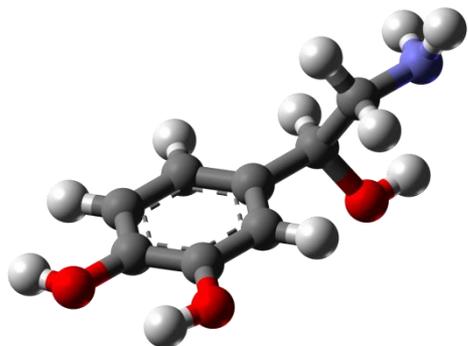
Мочеточник : расслабление



α стимуляция: Клиническое применение



0,4 мкг/кг/мин в/в



Di Giantomasso et al., Intensive Care Med 2003

Эпинефрин и микроциркуляция

- **Сильный альфа-подобный вазоконстриктор**
- **Положительное инотропное и хронотропное действие**
- **Уменьшение кровотока внутренних органов и почек**
- **Тахиаритмии**
- **Метаболический ацидоз**
- **Гиперлактатемия**
- **Гипергликемия**
- **Гипокалиемия**

Кампания по выживанию при сепсисе: 2008

- **Поддержание среднего АД более 65 мм рт. ст.**
- **Допамин или норэпинефрин в качестве препаратов первой линии
при гипотонии на фоне септического шока**
- **Фенилэфрин, эпинефрин и вазопрессин не должны являться препаратами первого выбора**
- **Вазопрессин 0,03 IU/мин можно добавить к норэпинефрину**
- **Эпинефрин при шоке плохо реагирует на допамин и норэпинефрин**

Сравнение норадреналина и допамина при лечении сепсиса*



Мета-анализ выполнен
Djillali Annane для **Surviving Sepsis Campaign**

**Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:598*

Характеристики мета-анализа



6 Рандомизированных,
опубликованных
исследований*

2043 Пациента
с сепсисом

- De Backer D. N Engl J Med 2010; 362:779–789;
- Marik PE. JAMA 1994; 272:1354–1357;
- Mathur RDAC. Indian J Crit Care Med 2007; 11:186–191;
- Martin C. Chest 1993; 103:1826–1831;
- Patel GP. Shock 2010; 33:375–380;
- Ruokonen E. Crit Care Med 1993; 21:1296–1303

Выживаемость больных с сепсисом в течение 28 дней*

Норадреналин на 9% снижает смертность у больных с сепсисом, при сравнении с допамином

Относительный риск выжить в течение 28 дней при сепсисе. Сравнение норадреналина с допамином (ДИ 95%)



*Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:598

Риск развития аритмий у больных с сепсисом*

Норадреналин снижает риск развития аритмий на 65–53% при сравнении с допамином

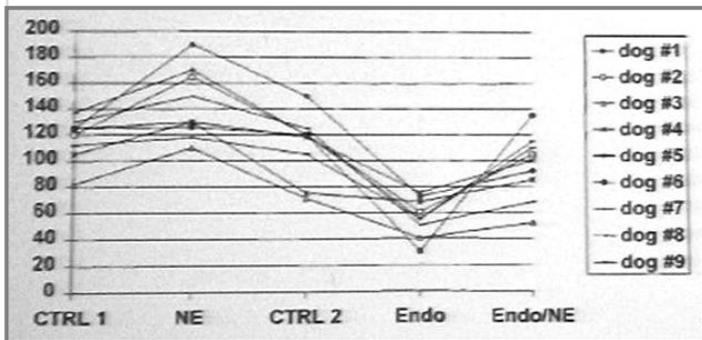
Относительный риск развития аритмий у больных с сепсисом. Сравнение норадреналина с допамином (ДИ 95%)



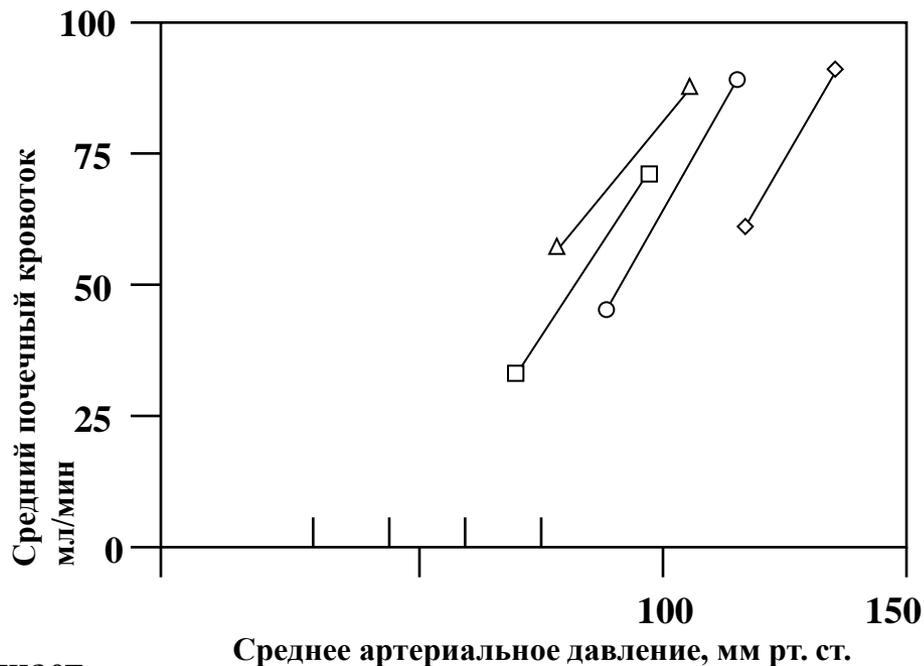
*Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:598

Влияние норэпинефрина на сосуды почек при нормальной и эндотоксической дозе

Cardiopulmonary Research Laboratory, Division of Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh Medical Center; and Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania



- Эндотоксические дозы
- Кривые P/Q
- Норэпинефрин 0,3 мкг/кг/мин
- Норэпинефрин повысил перфузионное давление
- При эндотоксемии норэпинефрин повышает почечный кровоток

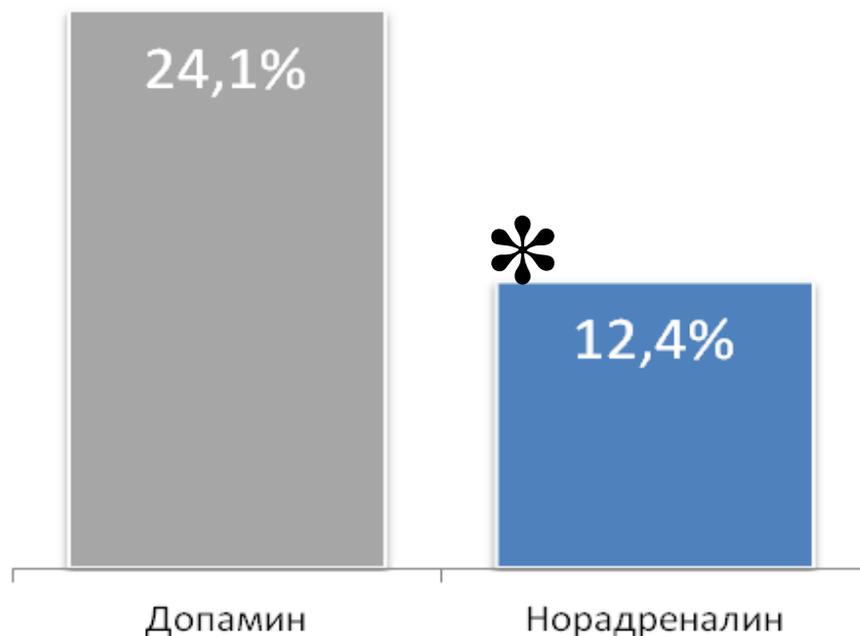


Rinaldo Bellomo, John A. Kellum, Stephen R. Wisniewski, and Michael R. Pinsky

Норадреналин vs Допамин

Норадреналин в 2 раза снижает риск развития аритмий

Частота развития аритмий

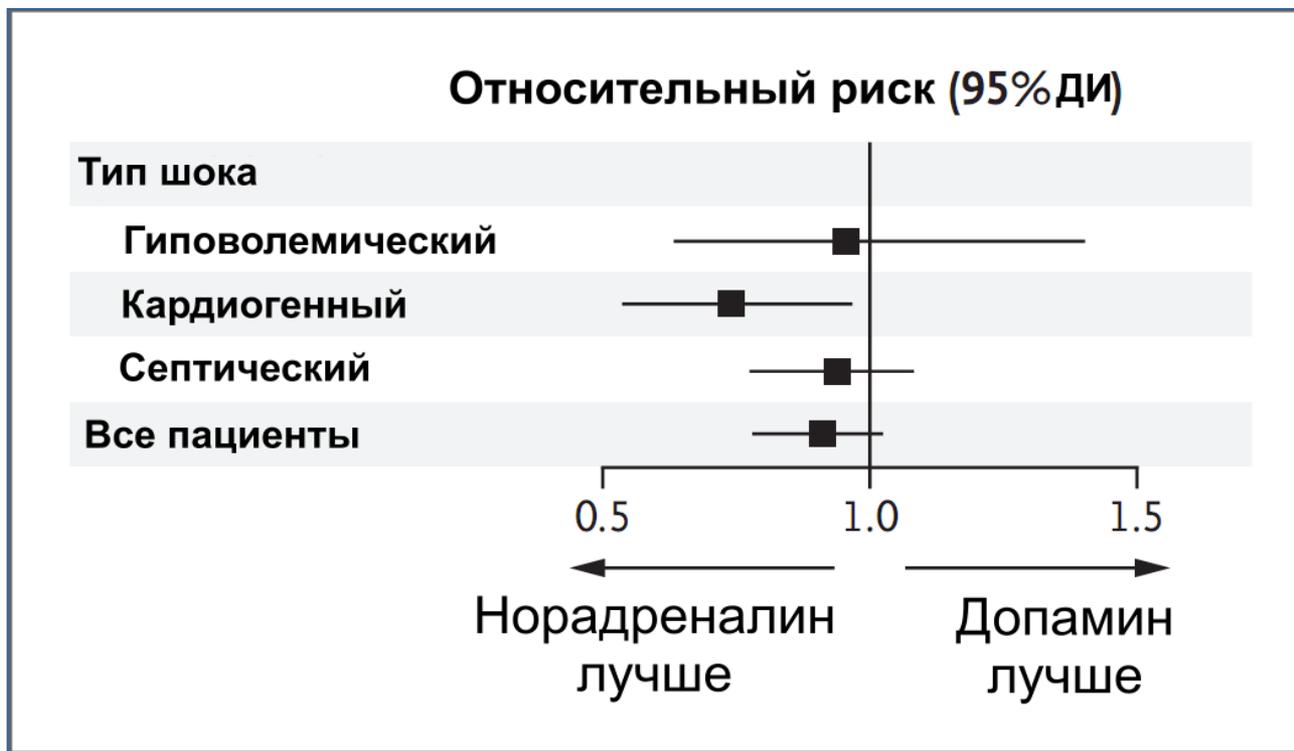


Фибрилляция предсердий

Фибрилляция желудочков

Желудочковая тахикардия

Норадреналин лучше допамина при разных типах шока



Daniel De Backer et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. N Engl J Med 2010;362:779–789



Special Article

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*

...НОРАДРЕНАЛИН рекомендован в качестве вазопрессора «первой линии» при септическом шоке...



47 Издаётся с 1812 г.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 4, 2010

VOL. 362 NO. 9

4 марта 2010 г.

Изд. 362 №9

Сравнение эффективности дофамина и норадреналина при лечении шока

Дэниэл де Бэкер, доктор медицинских наук, кандидат наук; Патрик Бистон, доктор медицинских наук; Жак Девриендт, доктор медицинских наук; Кристиан Мэдл, доктор медицинских наук; Дидье Кокрад, доктор медицинских наук; Цезарь Алдекоа, доктор медицинских наук; Александр Брассьё, доктор медицинских наук; Пьер Дефранс, доктор медицинских наук; Филипп Готтинье, доктор медицинских наук и Жан-Луи Винсент, доктор медицинских наук, кандидат наук для исследования SOAP.*

РЕЗЮМЕ

ПРЕДПОСЫЛКИ

Как дофамин, так и норадреналин рекомендуются как вазопрессорные препараты первой линии для лечения шока. Споры о том, какое из веществ более эффективно, не прекращаются.

МЕТОДЫ

В данном комплексном исследовании методом случайной выборки пациентам в состоянии шока в качестве сосудосуживающей терапии назначался дофамин или норадреналин для приведения в норму и поддержания на нормальном уровне кровяного давления. В тех случаях, когда невозможно было поддерживать кровяное давление с помощью дозы дофамина, равной 20 мкг на килограмм массы тела в минуту, или **дозы норадреналина, равной 0,19 мкг на килограмм массы тела в минуту**, добавлялся норадреналин, эпинефрин или вазопрессин. Первичным результатом служил уровень смертности через 28 дней после случайного выбора; вторичным показателем служило количество дней без поддержки функций органов и побочных эффектов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании были задействованы 1679 пациентов, 858 из которых был назначен дофамин, а 821 – норадреналин. Исходные показатели групп были практически одинаковыми. Уровень смертности через 28 дней в обеих группах практически не различался (52,5% в группе дофамина и 48,5% в группе норадреналина; относительный риск в группе дофамина составил 1,17 при доверительном интервале, равном 95%, от 0,97 до 1,42; $P = 0,10$). Однако, в группе дофамина зарегистрировано больше случаев аритмии, чем в группе норадреналина (207 случаев (24,1%) и 102 случая (12,4%), $P < 0,001$). Анализ подгрупп показал, что в группе дофамина, по сравнению с норадреналином, был зарегистрирован более высокий уровень смертности через 28 дней у 280 пациентов в состоянии кардиогенного шока, в отличие от 1044 пациентов в состоянии септического шока и 263 пациентов в состоянии гиповолемического шока (кардиогенный шок $P = 0,03$; септический шок $P = 0,19$; гиповолемический шок $P = 0,84$ по методу Каплан-Майера).

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что уровень смертности в группе пациентов, получавших дофамин, и группе пациентов, получавших норадреналин в качестве вазопрессорного препарата первой линии, существенно не различался, применение дофамина характеризовалось более частым проявлением побочных эффектов. (Государственный номер клинического исследования NCT00314704).

Отделение интенсивной терапии, университетская клиника «Эразм» (D.D.B., A.B, J.-L.V.); отделение интенсивной терапии, университетская клиника имени Бругмана, Свободный университет Брюсселя (J.D., P.G.); а также отделения интенсивной терапии центральных клиник Эттербеекка и Икселля (D.C.) в Брюсселе; отделение интенсивной терапии, центральная клиника при Университете Шарлеруа, Шарлеруа, Бельгия (P.V., P.D.); III Медицинский факультет, отделение интенсивной терапии 13Н1, Медицинский университет Вены, Вена (С.М.); а также отделение анестезии и интенсивной терапии, клиника при университете «Рио-Хортега», Вальядолид, Испания (С.А.). Запросы на перепечатку адресов направляются Д-ру Де Бэкеру в отделение интенсивной терапии университетской клиники «Эразм», В-1070, Бельгия, Брюссель, ул. Де Ленник, 808 или по электронному адресу: ddebacke@ulb.ac.be *Перечень членов исследовательской группы SOAP II (развитие сепсиса у больных с острыми заболеваниями) приводится в Приложении.

N Engl J Med 2010; 362:779-89

Все права защищены (с) 2010 Медицинское общество Массачусетса



Издаётся с 1812 г.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

4 марта 2010 г.

Изд. 362 №9

Сравнение эффективности дофамина и норадреналина при лечении шока

Дэниэл де Бэкер, доктор медицинских наук, кандидат наук; Патрик Бистон, доктор медицинских наук; Жак Девриендт, доктор медицинских наук; Кристиан Мэдл, доктор медицинских наук; Дидье Кокрад, доктор медицинских наук; Цезарь Алдекоа, доктор медицинских наук; Александр Брассё, доктор медицинских наук; Пьер Дефранс, доктор медицинских наук; Филипп Готтинье, доктор медицинских наук и Жан-Луи Винсент, доктор медицинских наук, кандидат наук для исследования SOAP.*

РЕЗЮМЕ

ПРЕДПОСЫЛКИ

Как дофамин, так и норадреналин рекомендуются как вазопрессорные препараты вещества первой линии для лечения шока. Споры о том, какое из веществ более эффективно, не прекращаются.

МЕТОДЫ

В данном комплексном исследовании методом случайной выборки пациентам в состоянии шока в качестве сосудосуживающей терапии назначался дофамин или норадреналин для приведения в норму и поддержания на нормальном уровне кровяного давления. В тех случаях, когда невозможно было поддерживать кровяное давление с помощью дозы дофамина, равной 20 мкг на килограмм массы тела в минуту, или **дозы норадреналина, равной 0,19 мкг на килограмм массы тела в минуту**, добавлялся норадреналин, эпинефрин или вазопрессин. Первичным результатом служил уровень смертности через 28 дней после случайного выбора; вторичным показателем служило количество дней без поддержки функций органов и побочных эффектов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании показатели различались при доверии случаев артериальной группе дофамин пациентов состоянии шока (методу Каплан-Майера).

0,19 мкг/кг/мин

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что уровень смертности в группе пациентов, получавших дофамин, и группе пациентов, получавших норадреналин в качестве вазопрессорного препарата первой линии, существенно не различался, применение дофамина характеризовалось более частым проявлением побочных эффектов. (Государственный номер клинического исследования NCT00314704).

Отделение интенсивной терапии, университетская клиника «Эразм» (D.D.V., A.V, J.-L.V.); отделение интенсивной терапии, университетская клиника имени Бругмана, Свободный университет Брюсселя (J.D., P.G.); а также отделения интенсивной терапии центральных клиник Эттербеекка и Икселля (D.C.) в Брюсселе; отделение интенсивной терапии, центральная клиника при Университете Шарлеруа, Шарлеруа, Бельгия (P.V., P.D.); Штудийный факультет, отделение интенсивной терапии I3H1, Медицинский университет Вены, Вена

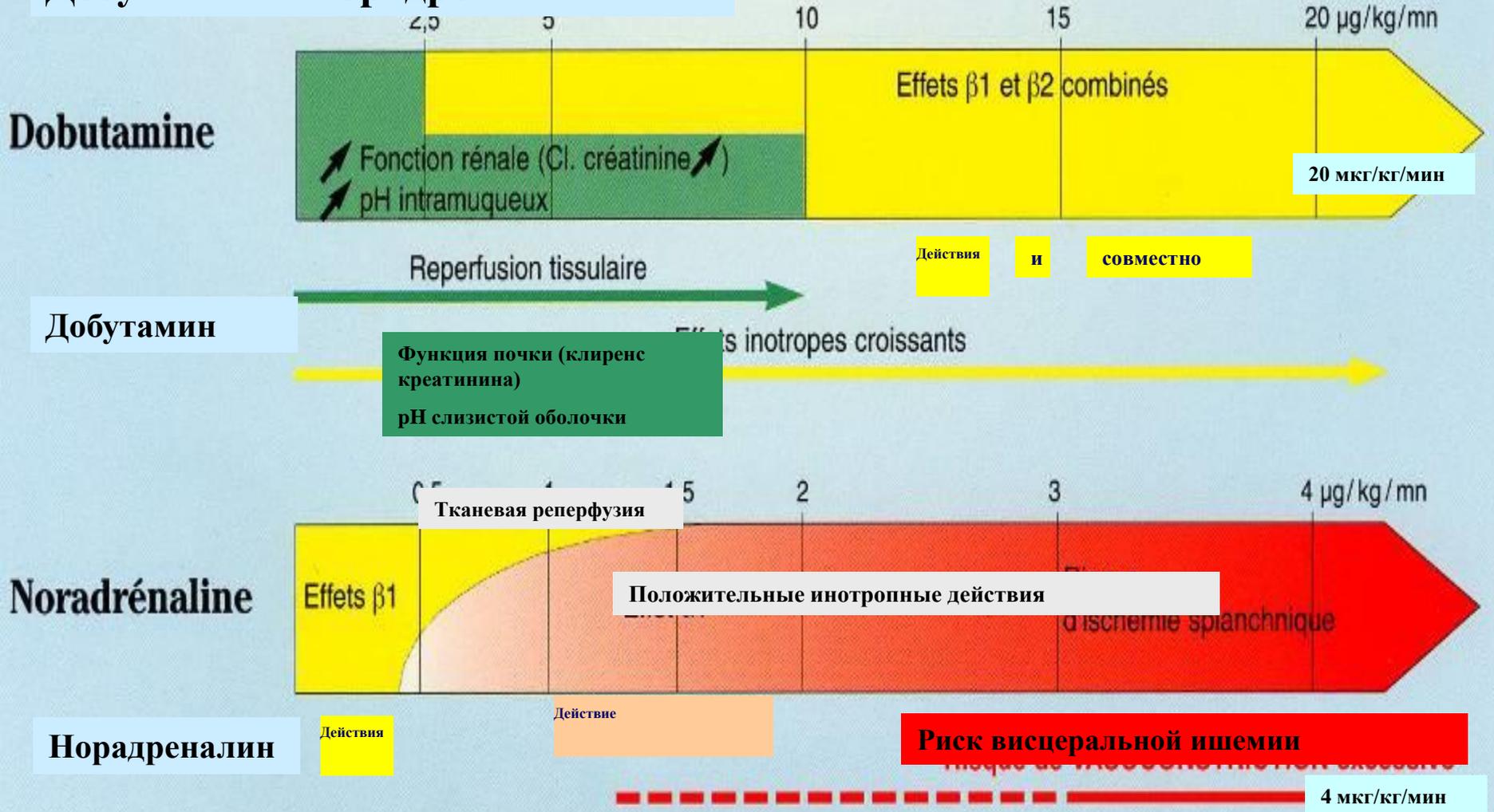
анестезии и реанимации при шоке», (P.V., P.D.). Запросы на получение дополнительной информации направляются в редакцию журнала. Шарлеруа, Бельгия. Ученый сотрудник Брюссельского университета.

группы SOAP II (развитие сепсиса у больных с острыми заболеваниями) приводится в Приложении.

N Engl J Med 2010; 362:779-89
Все права защищены (c) 2010
Медицинское общество Массачусетса

Dobutamine + Noradrénaline

Добутамин + Норадреналин



«Столько информации, и так мало времени»



*Поздние годы
Питера Сафара*



Мультидисциплинарный подход



Мультидисциплинарный подход

Выводы:

- **Инфузионная терапия может сопровождаться осложнениями, если ее объем недостаточен или избыточен**
- **«Ограничение» или «оптимизация» не являются противоречием, целью инфузионной терапии является достижение адекватного баланса жидкости.**
- **Эмпирическая коррекция инфузионной терапии по среднему артериальному давлению или центральному венозному давлению является недостаточной.**
- **Коррекция инфузии по данным сердечного выброса или зависимых от него показателей дает хорошие результаты у пациентов из группы высокого риска.**



Спасибо за внимание!