



Шифман Е. М. д. м. н. профессор

Интенсивное лечение гемодинамических нарушений при септическом шоке

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





- Синдром, который возникает вследствие неадекватной тканевой перфузии или утилизации тканевого субстрата.
- Гиповолемический
- Кардиогенный
- Экстракардиальный, обструктивный
- Распределительный



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

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

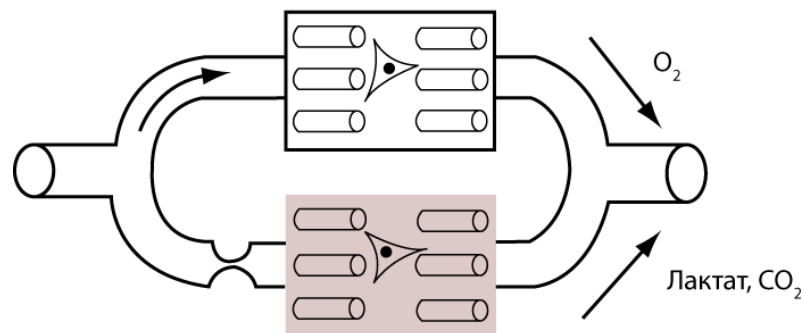
Причины пониженного сосудистого тонуса



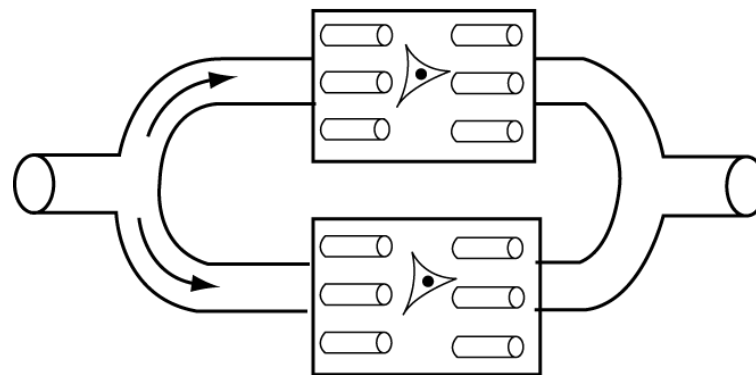
- Снижение активности адренергических рецепторов
- Оксид азота (гуанилат циклаза)
- Резистентность к кортизолу или нечувствительность к нему рецепторов вследствие повышенного выброса его в кровь
- Дефицит вазопрессина и/или резистентность к нему

Если открыть сосуды микроциркуляторного русла, то сможет ли вазодилатация оказаться полезной при сепсисе?

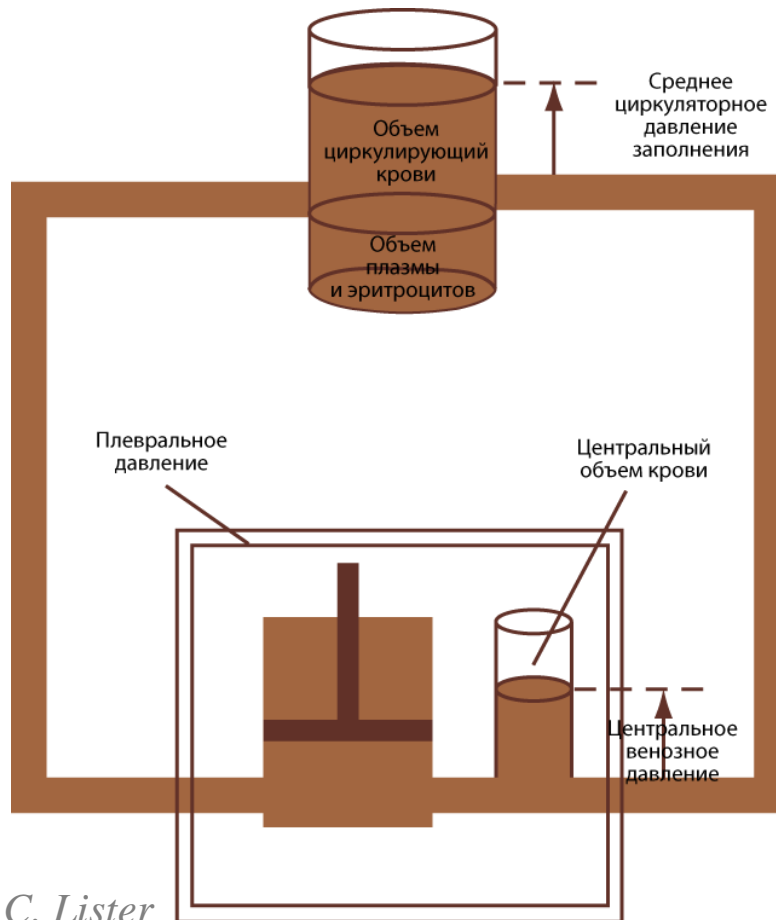
Модель шунтов, возникающих при сепсисе



Действие вазодилатации

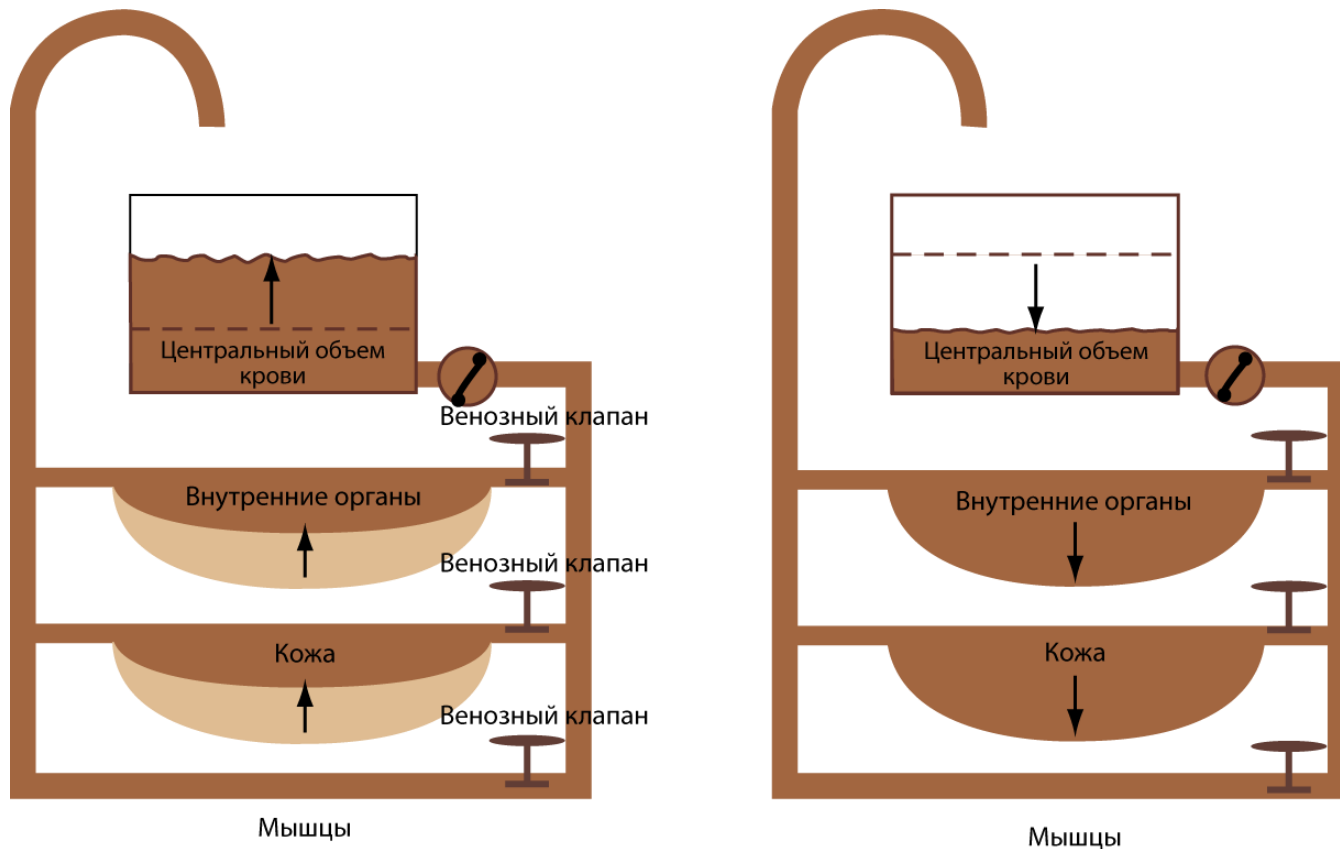


Значение периферической микроциркуляции при критических состояниях



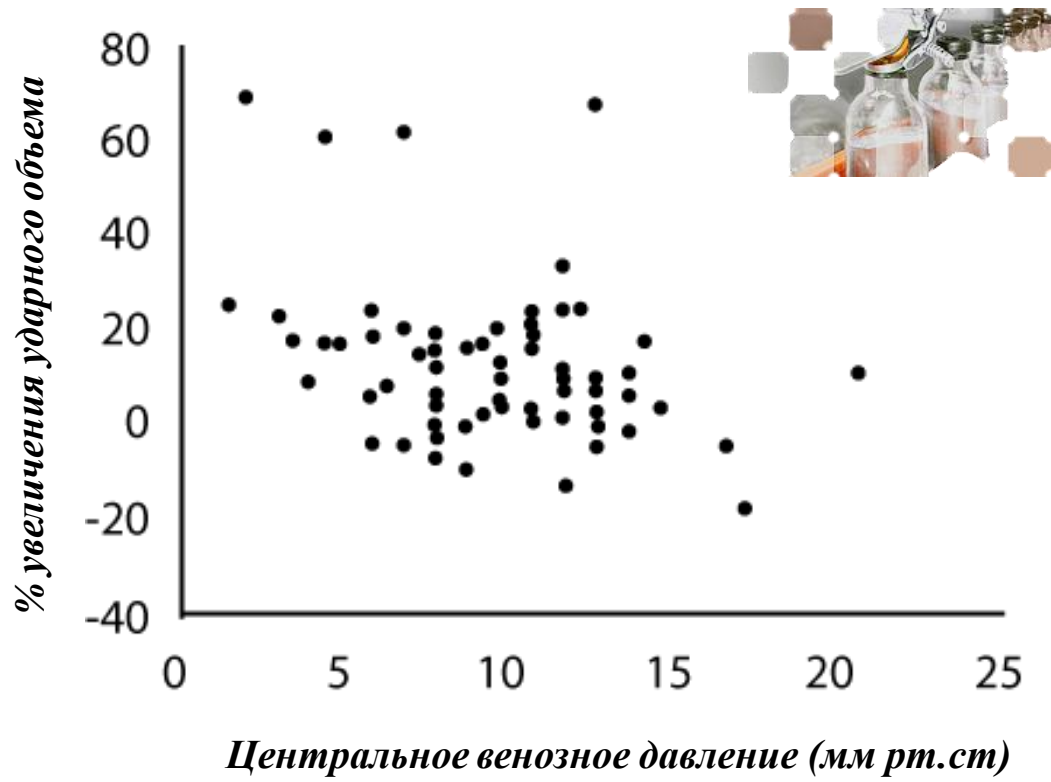
J. Peters, J.W. Make, C. Lister

Значение периферической микроциркуляции при критических состояниях



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

Противоречие?



Среднее артериальное давление и центральное венозное давление

- Их нельзя назвать ни чувствительными, ни специфичными переменными для оценки эффективности инфузионной терапии
- Если полагаться только на эти показатели при проведении инфузионной терапии, то ее проведение можно назвать эмпирическим, или слепым

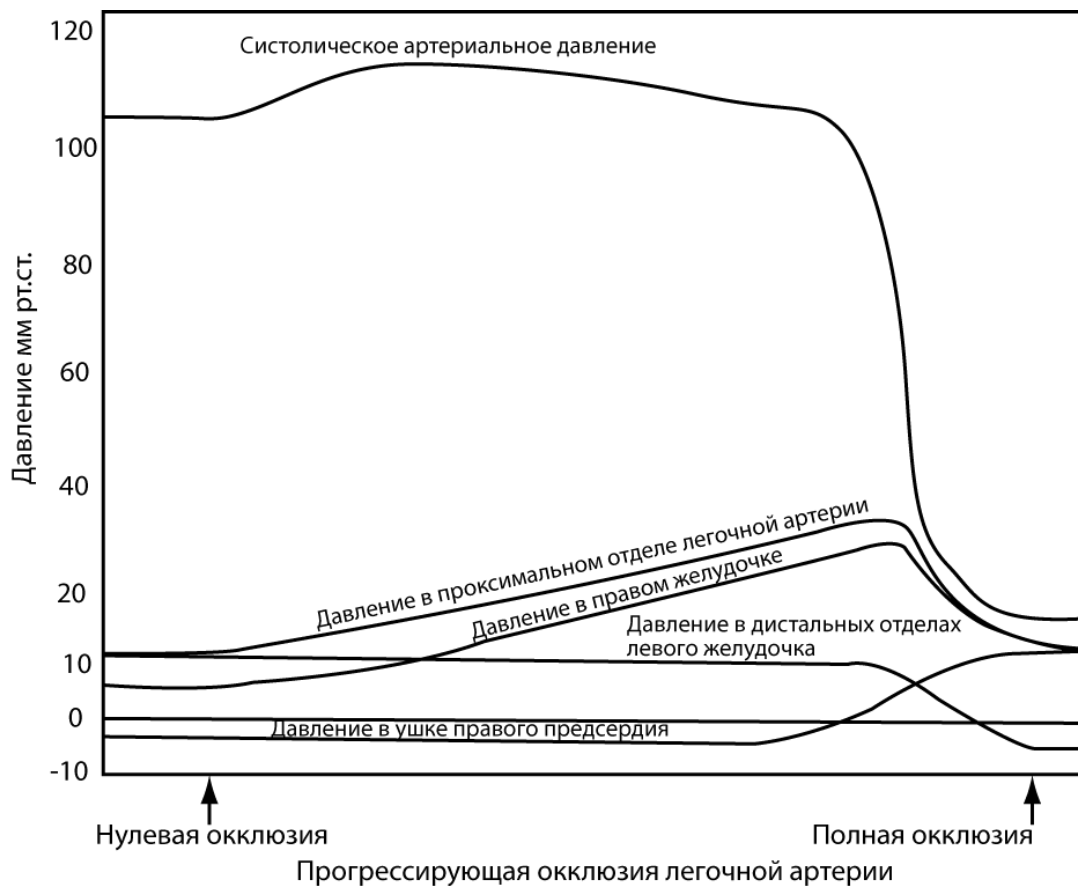


Патофизиология правожелудочковой недостаточности

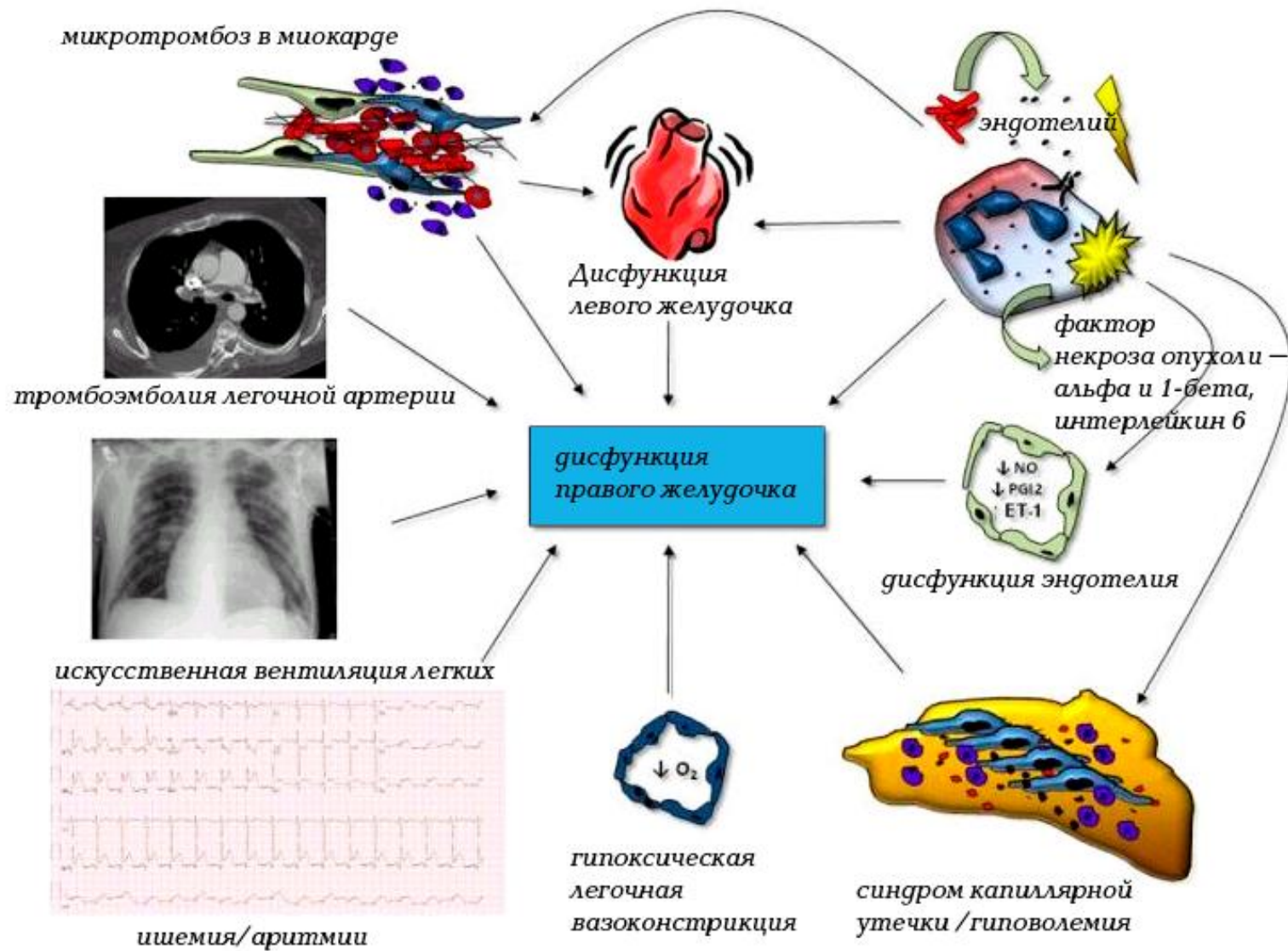


Crit Care Med 2008 36 (Suppl) s57–s65

Патофизиология правожелудочковой недостаточности



Crit Care Med 2008 36 (Suppl) s57–s 65



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?**



Цели гемодинамической терапии

Стандарт

ЧСС < 100/мин

Среднее АД > 65 мм рт. ст.

ЦВД 8–12 мм рт. ст.

SvO₂ > 70%

Клиренс лактата > 10% до < 1,5 ммоль/л

BE > -5

Диурез > 0,5–1,0 мл/кг/час



Расширенный мониторинг

P (cv-a) CO₂ < 5 мм рт. ст./0,5 кПа

СВ/СИ > ?

SvO₂ > 65%

Заклинивающее давление легочных капилляров > 8–14 мм рт. ст.

DO₂ > 600 мл/мин/м²

ITBVI 850–1000 мл/м²

PPV < 10

KOD 15–20 мм рт. ст.?

Цели гемодинамической терапии

Стандарт

ЧСС < 100/мин

Среднее АД > 65 мм рт. ст.

ЦВД 8–12 мм рт. ст.

ScvO₂ > 70%

Клиренс лактата > 10% до < 1,5 ммоль/л

BE > -5

Диурез > 0,5–1,0 мл/кг/час



Эти стандартные параметры должны быть определены за **30 минут!**

Цели должны быть достигнуты менее чем за **6 часов**

Расширенный мониторинг

P (cv-a) CO₂ < 5 мм рт. ст./0,5 кПа

СВ/СИ > ?

SvO₂ > 65%

Давление заклинивания легочных капилляров > 8–14 мм рт. ст.

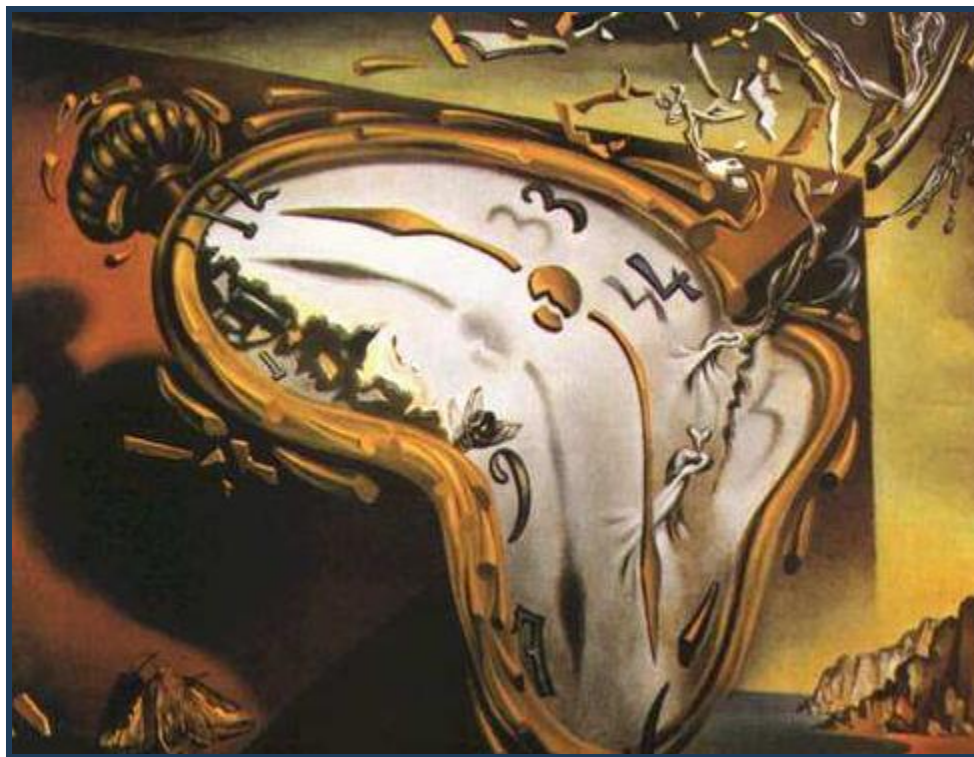
DO₂ > 600 мл/мин/м²

ITBVI 850–1000 мл/м²

PPV < 10

KOD 15–20 мм рт. ст.?

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?

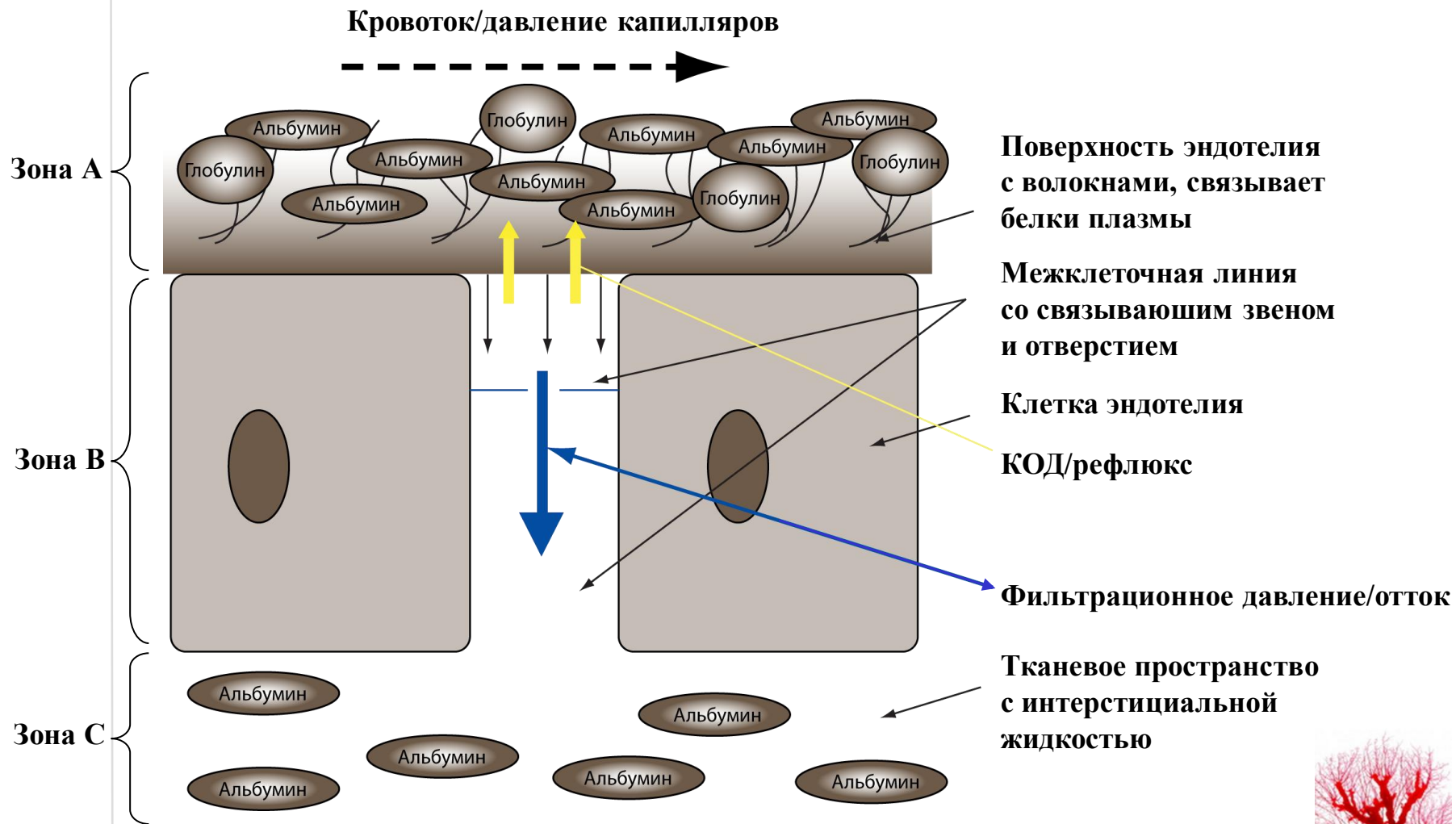


Sepsis guidelines 2008/2010

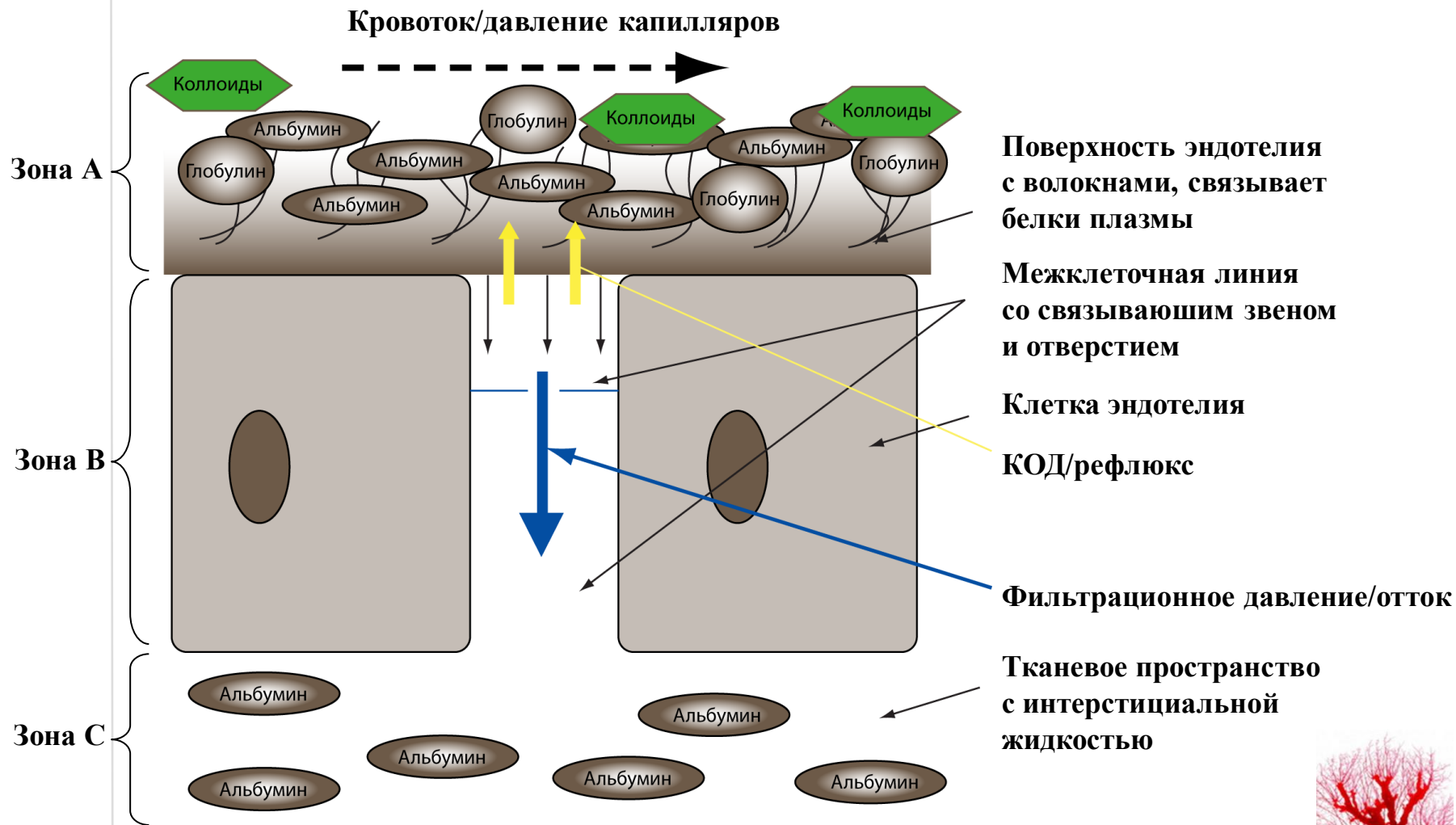
Противоречие?



Модель капилляра



Модель капилляра



Кристаллоиды

Сбалансированный кристаллоидный раствор:

- Осмолярность: 290–300 мосмоль/кг

Na⁺ 154 ммоль/л

Изотонический

- Cl⁻ 103–05 ммоль/л

Гиперхлорамический ацидоз

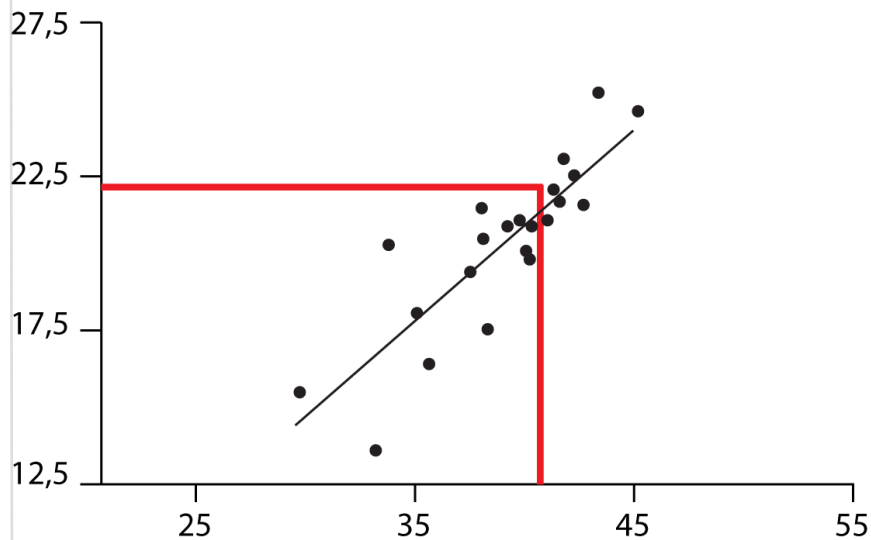
- Буферезированный
с ацетатом или малат

Уменьшение потребления O₂

Лактоацидоз

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

Действительно ли тип инфузионного раствора может повлиять на раннюю воспалительную реакцию при сепсисе?

Кристаллоиды

Физиологический
раствор

Гипертонический
раствор



Коллоидами

Раствор
Рингер-Лактат

Изотонический
раствор

- Гиперосмотический гиперонкотический раствор ГиперХаес более эффективно нормализует параметры центральной гемодинамики у больных с гиповолемическим шоком по сравнению с 7,5% раствором натрия хлорида

После инфузии раствора ГиперХаес показатели концентрации ионов натрия и осмолярности плазмы крови существенно не выходят за рамки физиологических значений

*В. Д. Слепушкин, Д. П. Доев, М. И. Тюрюмина, С. Н. Ивакин.
Опыт использования гипертонического раствора гиперхаес в лечении гиповолемического шока // Вестник интенсивной терапии, 2008, №1, с. 21–22.*



Brigitte E. Ickx. Fluid and blood transfusion management in obstetrics//Eur J Anaesthesiol 2010; 27:1031–1035.

- Из коллоидных растворов, изучаемых в связи с проведением операции кесарево сечения (декстраны, альбумин, желатин, гидроксипропилированный крахмал – ГЭК), наиболее перспективными в плане безопасности и эффективности является новое поколение растворов ГЭК

(ГЭК 130/0,4; Волювен, Фрезениус Каби, Бад Хомбург, Германия)

Siddik-Sayyid SM, Nasr VG, Taha SK, et al. A randomized trial comparing colloid preload to coload during spinal anesthesia for elective cesarean delivery.

Anesth Analg 2009; 109:1219–1224.

Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, et al. Techniques or preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD002251.

Van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis. Can J Anaesth 2006; S3 (6 Suppl):S30–S39.



Растворы для инфузионной терапии и воспаление

Пентафракция (в сравнении с пентакрахмалом) улучшает накопление лейкоцитов в легких и в печени на экспериментальной модели перитонита (на свиньях) (*Webb ICM, 1992*)

Пентафракция и пентакрахмалы (в сравнении с раствором Рингер-лактат) уменьшали отек клеток эндотелия и повреждение мышц в экспериментальной модели перевязки и перфорации кишки на овцах (*Morisaki J J Appl Physiol, 1994*)

Раствор гидроксиэтилкрахмала в **7,2%** растворе хлорида натрия (в сравнении с гидроксиэтилкрахмалом или раствором Рингер-лактат) улучшал перфузию синусоидов и снижал адгезию лейкоцитов в печени в экспериментальной модели геморрагического шока на крысах (*Volmar Am J Physiol, 1994*)

Пентакрахмалы (в сравнении с раствором Рингер-лактат) снижали накопление лейкоцитов и их адгезию у морских свинок в мышце, поднимающей яичко, в экспериментальной модели геморрагического шока и проводимой при нем инфузионной терапии (*Pascual, Surg Infect, 2001*)

Исследование 6S-Study

Сравнение эффективности и безопасности гидроксиэтилкрахмала 130 / 0,42 (Тетраспан 6%) и Рингера ацетата при лечении тяжелого сепсиса.

Anders Perner



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE 2012, pp. 1–11



Цель исследования: доказать безопасность и эффективность ГЭК 130/0,42 (Тетраспан 6%) у пациентов с тяжелым сепсисом.

Материалы и методы: 798 пациентов из 26 отделений ОИТ Дании, Норвегии, Финляндии и Исландии.

Две группы: 6% ГЭК 130/0,42, и Рингера ацетата в дозах до 33 мл на килограмм идеальной массы тела в сутки

6S- Study. Характеристика групп

	ГЭК 130 / 0,42 (N = 398)	Раствор Рингера ацетата (N = 400)
Возраст (лет)	66	67
Мужчины [количество и (%)]	239 (60)	244 (61)
Идеальная масса тела (кг)	72	72
– Неотложные вмешательства	114 (29)	116 (29)
– Плановые вмешательства	34 (9)	48 (12)
SAPS II – медиана	50 (40–60)	51 (39–62)
Показатель SOFA – медиана	7 (5–9)	7 (5–9)

Результаты 6S-Study

	6% Тетраспан	Рингер ацетат	p
Летальность на 90 день	201(398) 51%	172 (400) 43%	P=0,03
Заместительная почечная терапия	87 (22%)	65 (16%)	P=0,04
Тяжелое кровотечение	38 (10%)	25 (6%)	P=0,09

Выводы: У пациентов с тяжелым сепсисом, которым для восполнения объема жидкости применяли **ГЭК 130/0,42** был отмечен повышенный риск смерти в течение **90** дней, а также они чаще нуждались в заместительной почечной терапии, по сравнению с пациентами, получавшими раствор Рингера ацетата

CHEST-study: **C**ystalloid vs **HES** Trial

- ✓ Волювен vs. NaCl **0,9 %** у реанимационных пациентов
- ✓ Проспективное, мультицентровое, двойное-слепое, рандомизированное исследование проводившееся в Австралии и Новой Зеландии
- ✓ **7 000** пациентов. Самое большое исследование посвященное ГЭК
- ✓ **6** подгрупп:
 - Травма с повреждением головного мозга
 - Травма без повреждения головного мозга
 - Тяжелый сепсис
 - С повреждением почек по шкале (RIFLE I + R)
 - Шкала APACHE II > **25**
 - Пациенты получавшие ГЭК до рандомизации

CHEST. Характеристика групп

	ГЭК 130 / 0,4 (N = 3358)	Раствор 0,9% NaCl (N = 3384)
Возраст (лет)	63,1	62,9
Мужчины (%)	60,5	60,3
Средняя масса тела (кг)	79,4	78,6
– Неотложные вмешательства (%)	18,6	18,6
– Плановые вмешательства (%)	23	23,8
APACH II – медиана	17 (12–22)	17(12–23)
Время проведенное в РОА до рандомизации (часы)	10,9±156,5	11,4±165,4

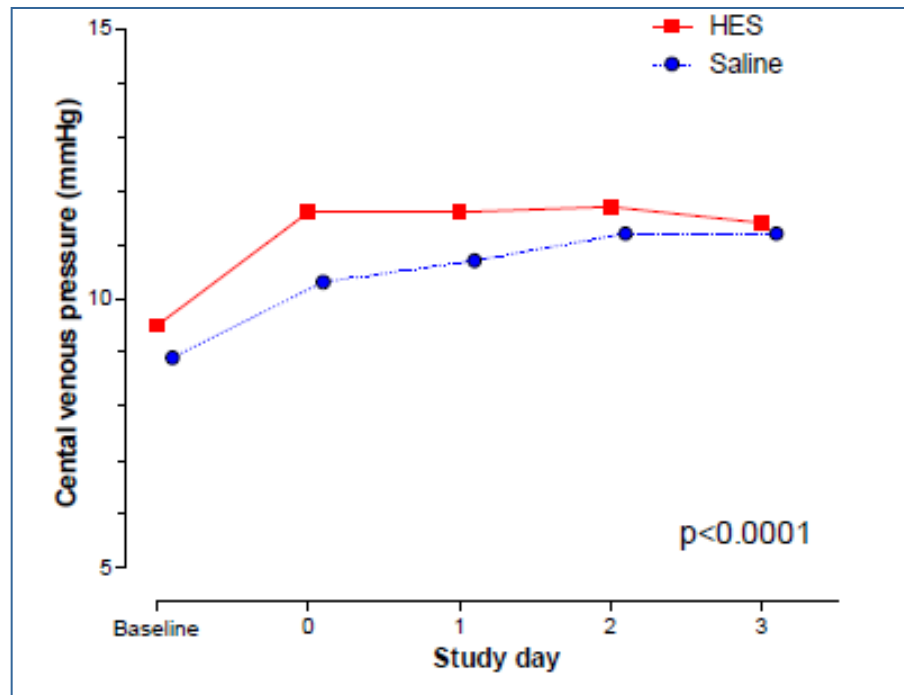
Результаты CHEST Значительные отличия от 6S-Study!

- Нет различий в летальности

	CHEST		CHEST (Sepsis)		6S-Study	
	Voluven	Saline	Voluven	Saline	Tetraspan	R. Acetate
Количество больных	3.358	3.384	979	958	398	400
Летальность D ₂₈	458/3.313	437/3.331			154/398	144/400
Летальность D ⁹⁰	597/3.315	566/3.336	248/976	224/945	201/398	172/400
Летальность D ⁹⁰ (%)	18%	17%	25.4%	23.7%	51%	43%
P (Death D ⁹⁰)	Нет статистических различий				0,03	

 CHEST (Сепсис) отличается от 6S-Study

CHEST – Гемодинамика



Центральное венозное давление (ЦВД) в группе ГЭК был достоверно выше на протяжении первых 4 дней ($11,3 \pm 4,8$ против $10,4 \pm 4,4$ мм рт. ст., $p < 0,001$)

Спор коллоидов и кристаллоидов



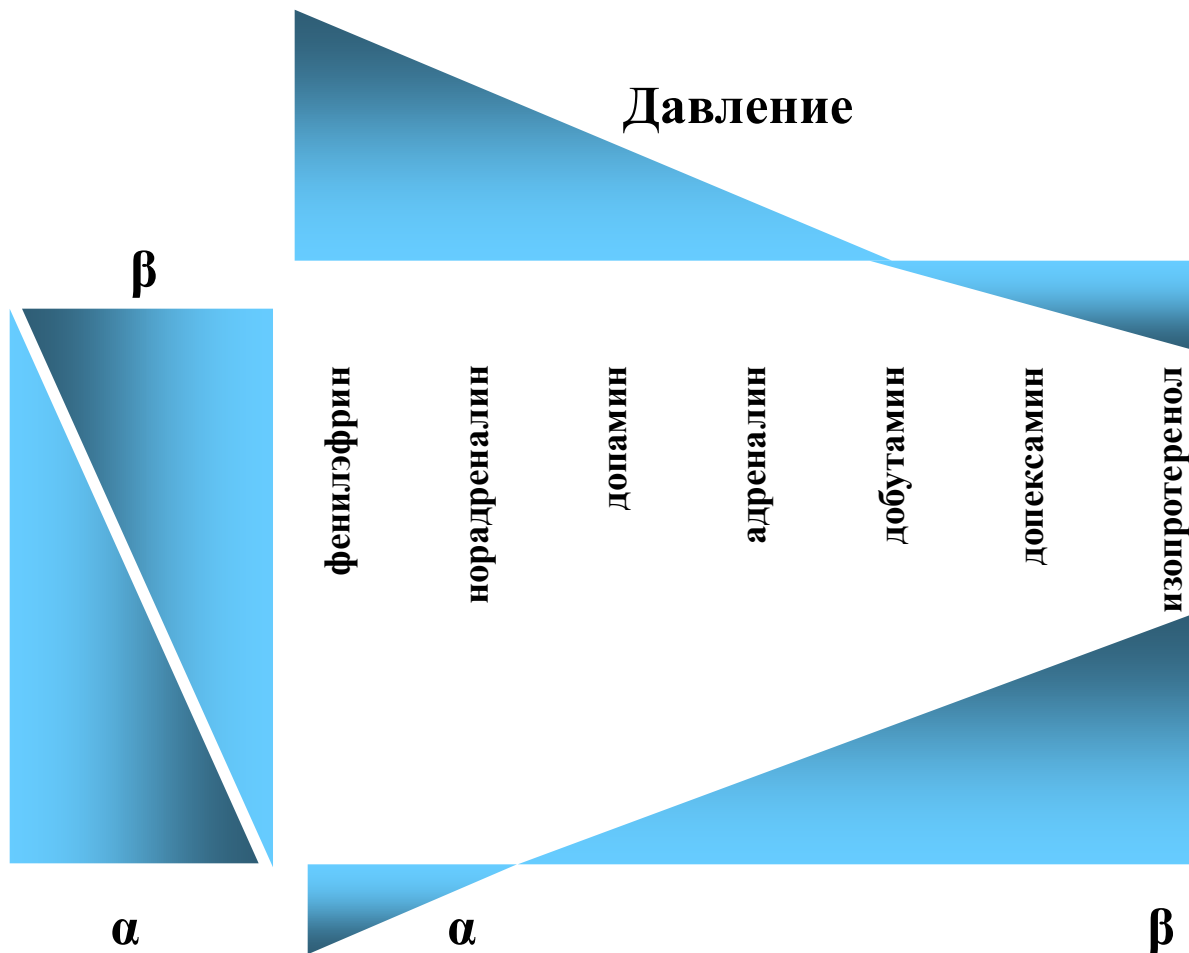
«Великие дебаты»

Клинический обзор

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

Вазоактивные препараты при циркуляторном шоке

Изопротеренол
 Допексамин
 Добутамин
 Адреналин
 Норадреналин
 Фенилэфрин



Текущее применение

- **Крупное европейское мультицентровое когортное исследование в 198 палатах интенсивной терапии (исследование SOAP)**

- ✓ **Норэпинефрин в 80% (32% SU)**
- ✓ **Допамин 35% (9%)**
- ✓ **Эпинефрин 23% (5%)**

Sakr Y, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis outcome in acutely ill patients (SOAP) study. Crit Care Medicine 2006; 34:599–597

- **Канадские врачи палаты интенсивной терапии – 63% респондентов**

- ✓ **83% применяют вазопрессоры**
- ✓ **Норэпинефрин является вазопрессором выбора (95%)**

Lamontagne et al., Vasopressor administration and sepsis: A survey of Canadian intensivists. J Crit Care 2011

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*

Норэпинефрин плюс добутамин против чистого эпинефрина при лечении септического шока: рандомизированное исследование

Djillali Annane, Phillipe Vignan, Alain Renault, Pierre-Edouard Ballaert, Claire Charpentier, Claude Martin, Gilles Troche, Jean-Damien Ricard, Gerard Nitenberg, Laurent Papazian, Elie Azoulay, Eric Bellissant for the CATS Study Group

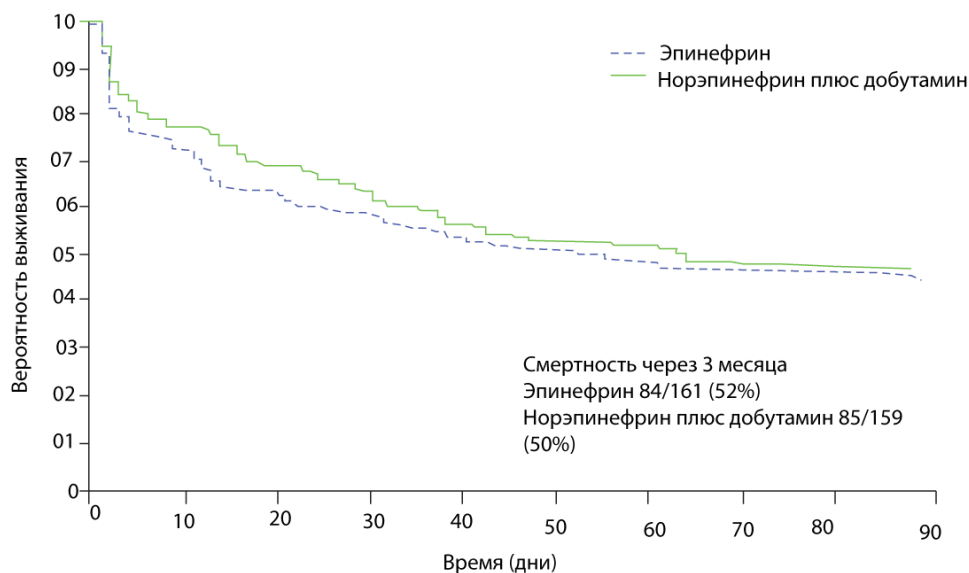


N = 330 пациентов
с септическим шоком
Норэпинефрин + добутамин
против
Эпинефрин + плацебо

Отсутствие разницы
в смертности
и заболеваемости

Выше лактат, ниже рН
в течение 4 дней

Нет разницы в показателях
аритмии, ишемии



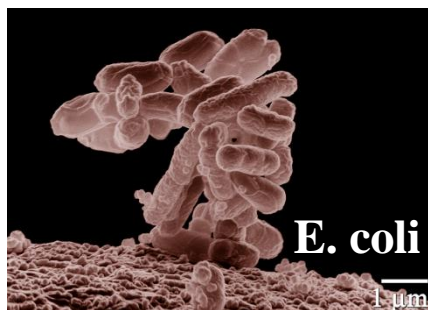
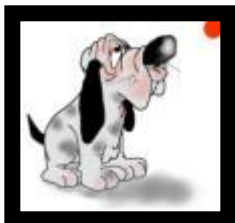
Пациентов в группе риска

Эпинефрин	161	117	102	96	88	84	81	79	79	74
Норэпинефрин плюс добутамин	169	131	117	108	98	92	91	85	84	84

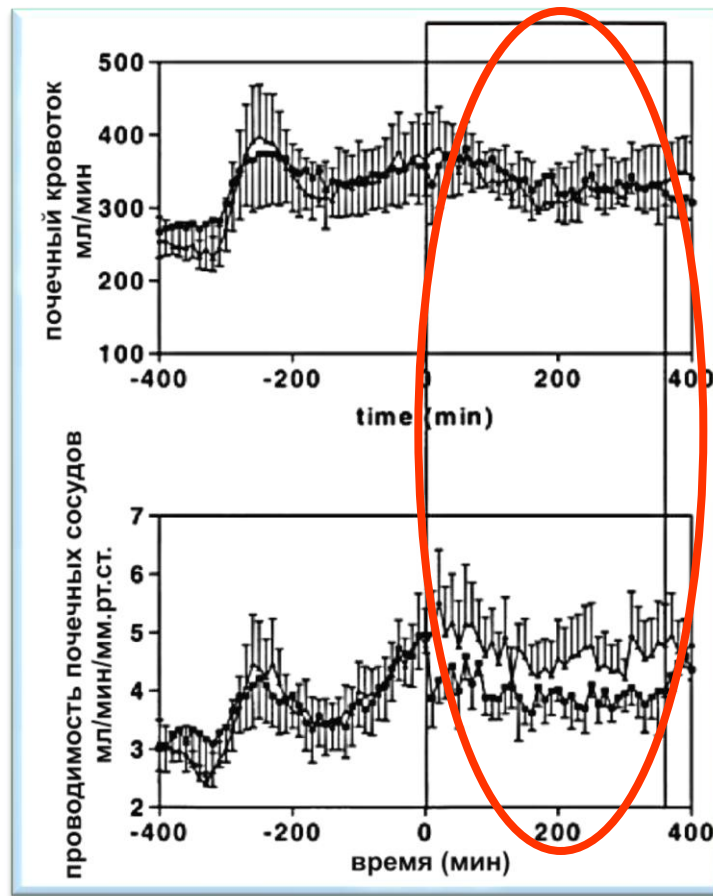
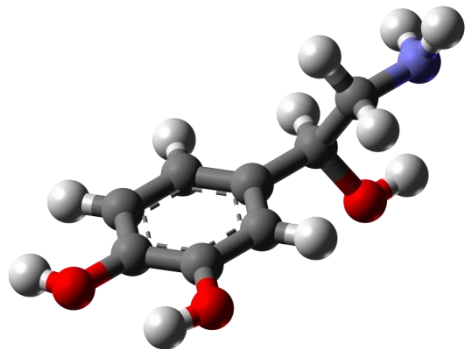
Lancet 2007;370: 676–684



α стимуляция: Клиническое применение

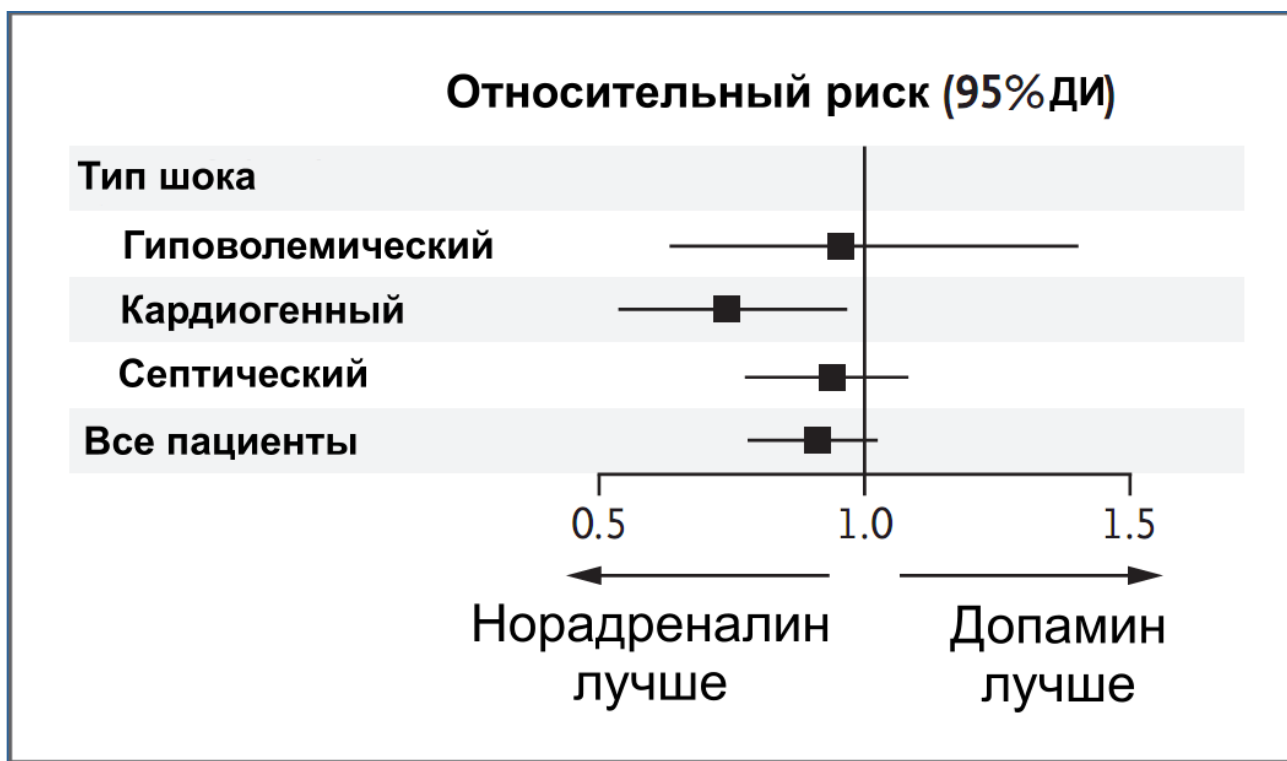


0,4 мкг/кг/мин в/в



Di Giantomasso et al., Intensive Care Med 2003

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

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.**

Выводы: инфузионная терапия и легкие



- **Любой тип раствора для инфузионной терапии (в объеме до 1800 мл) может быть использован для проведения инфузии в соответствии с показателями гемодинамики и функции сердца – объема заполнения и сердечного выброса, даже в тех случаях, когда значительно повышена проницаемость легочных сосудов (например, при синдроме острого повреждения легких или респираторном дистресс-синдроме).**
- **Отек легких (и падение напряжения кислорода в артериальной крови) развивается в том случае, если инфузионная терапия проводится вслепую, без учета параметров гемодинамики, на фоне плато сердечного выброса и объема крови в легких. Иногда этому препятствует коллоидно-осмотическое давление.**

«Столько информации, и так мало времени»



*Поздние годы
Питера Сафара*



Спасибо за внимание!