НОВИЙ ПОГЛЯД НА ВИЗНАЧЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

С. Дубров

Мета - оновити терміни сепсис та септичний шок, а також сприяти більш ранній діагностиці сепсису.

2001-2015:

- **Сепсис** - наявність інфекції+ 2критерія ССЗВ
- **Тяжкий сепсис** - сепсис + поліорганна недостатность
- **Септичний шок** - розвиток стійкої гіпотензії, незважаючи на достатню інфузійну підтримку

2016:

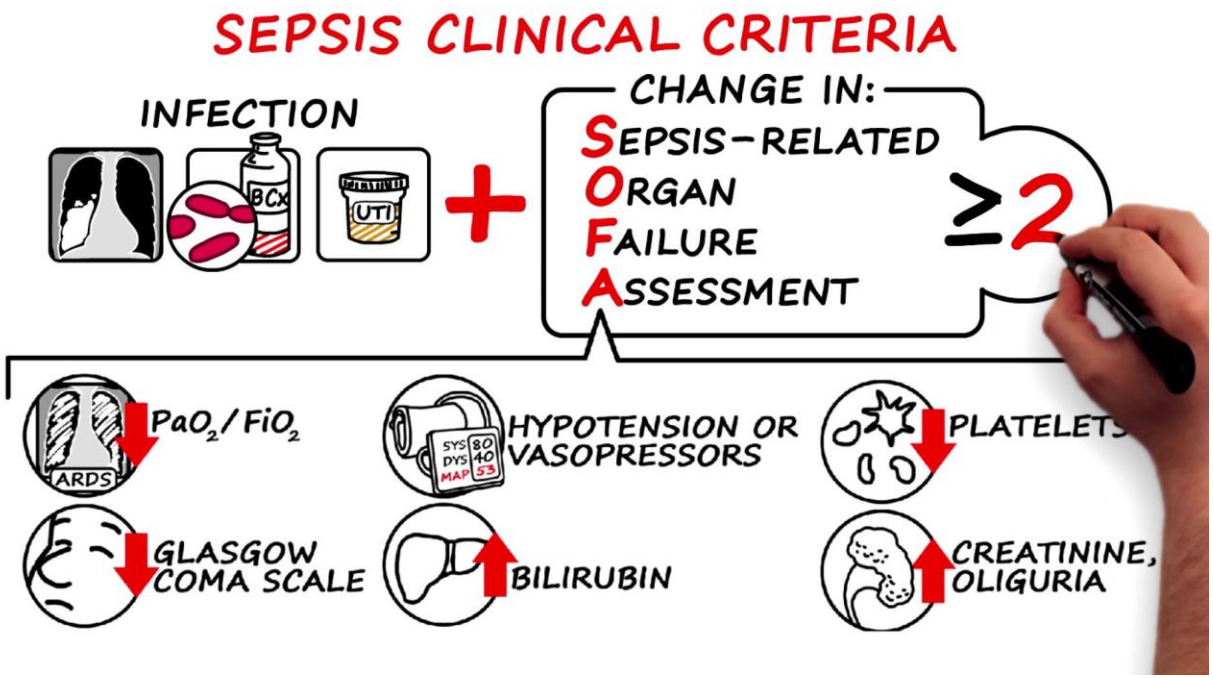
- **Сепсис** - загрозлива життю органна дисфункція, внаслідок порушення відповіді на інфекцію
- ~~**Тяжкий сепсис**~~
- **Септичний шок** - гіпотензія на фоні адекватної інфузійної підтрими, та приєднання вазопрессорів (СерАТ 65мм рт ст); рівень лактату ≥ 2 ммоль/л

Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) //JAMA. – 2016. – Т. 315. – №. 8. – С. 801-810

JAMA
The Journal of the American Medical Association

2016

- Органна дисфункція може бути визначена як гостра зміна в кількості балів за шкалою SOFA ≥ 2 внаслідок інфекції;
- Два і більше балів за шкалою SOFA відображають підвищення ризику загальної летальності на 10% в загальній госпітальної популяції з підозрою на інфекцію;



JAMA®
The Journal of the American Medical Association

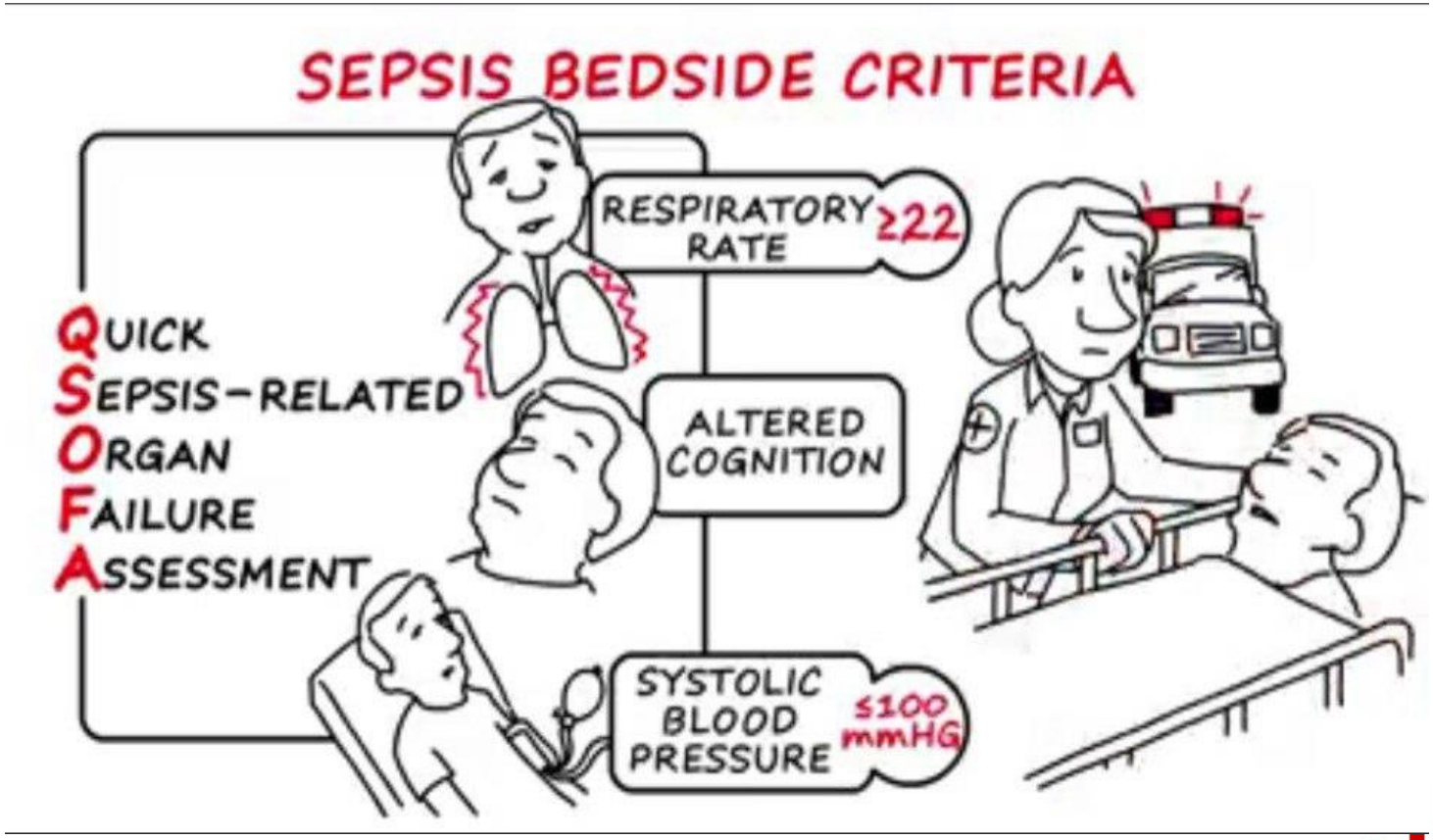
- На основании: Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) //JAMA. – 2016. – Т. 315. – №. 8. – С. 801-810

SOFA

Score points	1	2	3	4
Respiration				
PaO_2/FiO_2	<400	<300	<200	<100
			with respiratory support	with respiratory support
Cardiovascular				
Hypotension*	MAP <70 mmHg	Dopamine ≤5 or	Dopamine >5 or	Dopamine >15 or
		dobutamine in any dose	epinephrine ≤0.1 or	epinephrine >0.1 or
			norepinephrine ≤0.1	norepinephrine >0.1
Liver				
Bilirubin mg/dl	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Renal				
Creatinine mg/dl	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9	5.0
or urine output			or <500ml/2 4h	or <200ml/24 h
Coagulation				
Platelets $\times 10^3/mm^3$	< 150	< 100	< 50	< 25
Central nervous system				
Glasgow Coma Scale	13–14	10–12	6–9	< 6

* Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses are given in µg/kg/min)

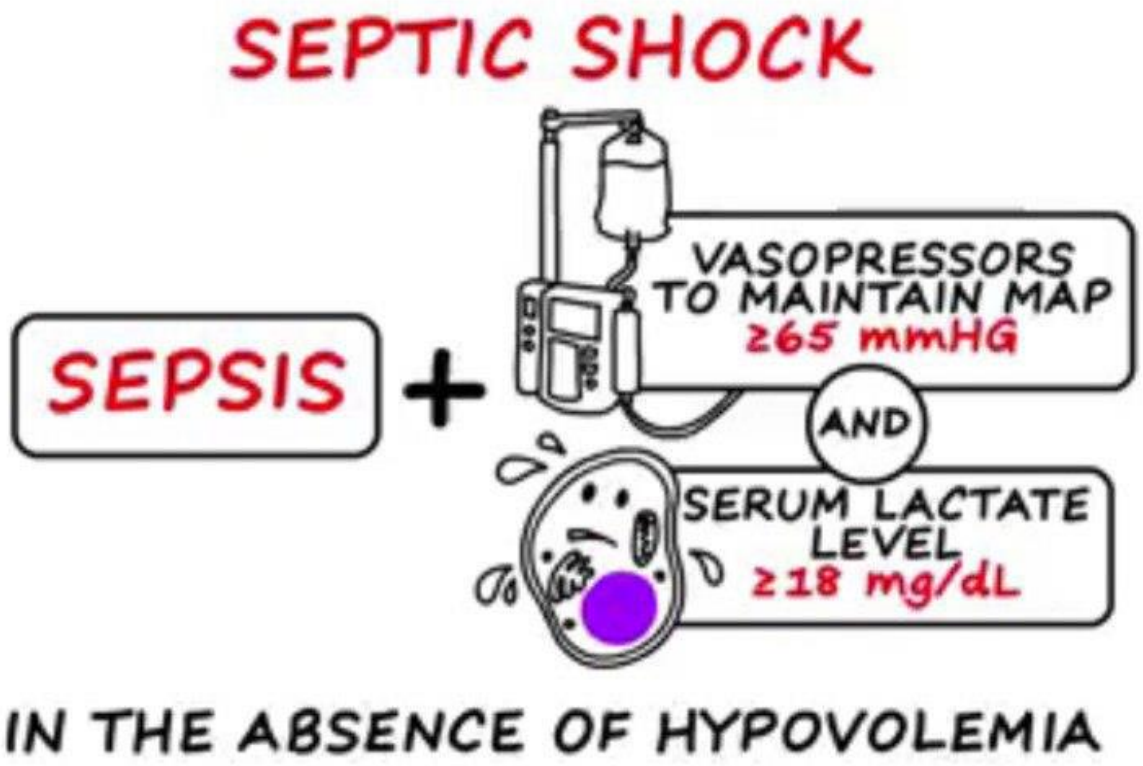
Нова шкала qSOFA (Quick SOFA Score) for Sepsis Identification



JAMA
The Journal of the American Medical Association

Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) //JAMA. – 2016. – Т. 315. – №. 8. – С. 801-810

СЕПТИЧНИЙ ШОК



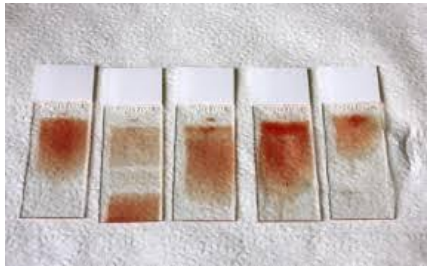
JAMA
The Journal of the American Medical Association

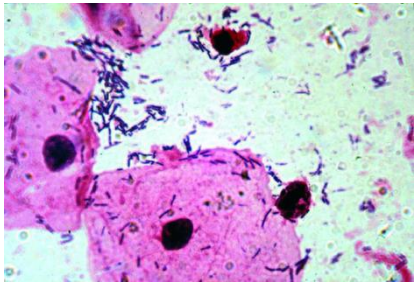
Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) //JAMA. – 2016. – Т. 315. – №. 8. – С. 801-810

А. ПОЧАТКОВА РЕСУСЦИТАЦІЯ (initial resuscitation)

- Невідкладний початок заходів інтенсивної терапії.
- Довенне введення розчинів кристалоїдів, щонайменше - 30 мл/кг протягом перших 3 год.
- Після початкової ресусцитації - переоцінка об’єму подальшої інфузійної терапії на основі гемодинамічного статусу хворого.
- Початковий цільовий САТ 65 мм рт.ст. у пацієнтів з СШ, які потребують вазопресорної підтримки.
- Зростання рівня лактату є маркером гіпоперфузії тканин, його нормалізація визначає ефективність заходів інтенсивної терапії.

D. АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ (antimicrobial therapy)





- Довенне введення АБП якнайшвидше, після визначення інфекційного агенту (протягом 1 год).
- Стратегії дозування АБП грунтуючись на фармакокинетиці/фармакодинаміці та специфічних властивостей антибіотика.
- Призначення емпіричної комбінованої антибактеріальної терапії, спрямованої на найбільш вирогідного збудника/збудників на початковому етапі лікування СШ (застосування щонайменше 2 препаратів різних класів).
- Рання деескалація (згідно результатів антибіотикограми).

D. АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ (antimicrobial therapy)

- Комбінована терапія не може застосовуватись рутинно при лікуванні більшості інших інфекцій, в тому числі при бактеріемії.
- Тривалість антибактеріальної терапії 7-10 діб є адекватною для більшості інфекцій, повязаних з сепсисом та СШ.
- Більш тривалі курси показані хворим, у яких, має місце повільна клінічна відповідь, вогнища інфекції, MRSA бактеріемія, деякі грбкові або вірусні інфекції, імунодефіцит, в тому числі нейтропенія.

D. АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ (antimicrobial therapy)

- Рекомендовано проведення щоденної оцінки з метою деескалації антимікробної терапії у пацієнтів з сепсисом та септичним шоком.

- Рівень прокальцитоніну може бути використаний з метою прийняття рішення щодо припинення антибактеріальної терапії у пацієнтів з початковими проявами сепсису, які згодом мають обмежені клінічні прояви інфекції.

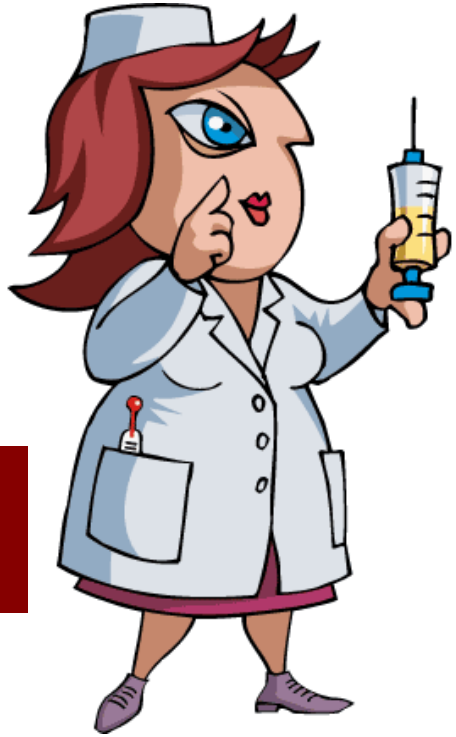
E. КОНТРОЛЬ ДЖЕРЕЛА (control source)

- специфічний анатомічний діагноз джерела інфекції має бути якомога швидше ідентифікований або виключений у пацієнтів з сепсисом або септичним шоком. Після того, як джерело встановлено необхідне медичне втручання з метою контролю джерела інфекції.
- рекомендовано швидке видалення девайсів для внутрішньосудинного доступу, які є можливим джерелом сепсису або септичного шоку після того, як інший судинний доступ було встановлено.

ВИБІР АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ Г(+) НІ

Глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін)

Гліцилцикліни (тігациклін ТІГАЦИЛ®)



Оксазолідинони (лінезолід ЗІВОКС®)

Цефалоспроини V покоління

ВИБІР АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ Г(-) НІ

МОНОТЕРАПІЯ

Карбапенеми

- Ертапенем
- Меропенем
- Іміпенем
- Доріпенем

Захищені цефалоспорини

цефоперазон/сульбактам

Захищені пеніциліни

піперацилін/тазобактам

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ

Цефалоспорини III-IV

+

Аміноглікозиди

або

Коломіцин

Фторхінолони II-VI

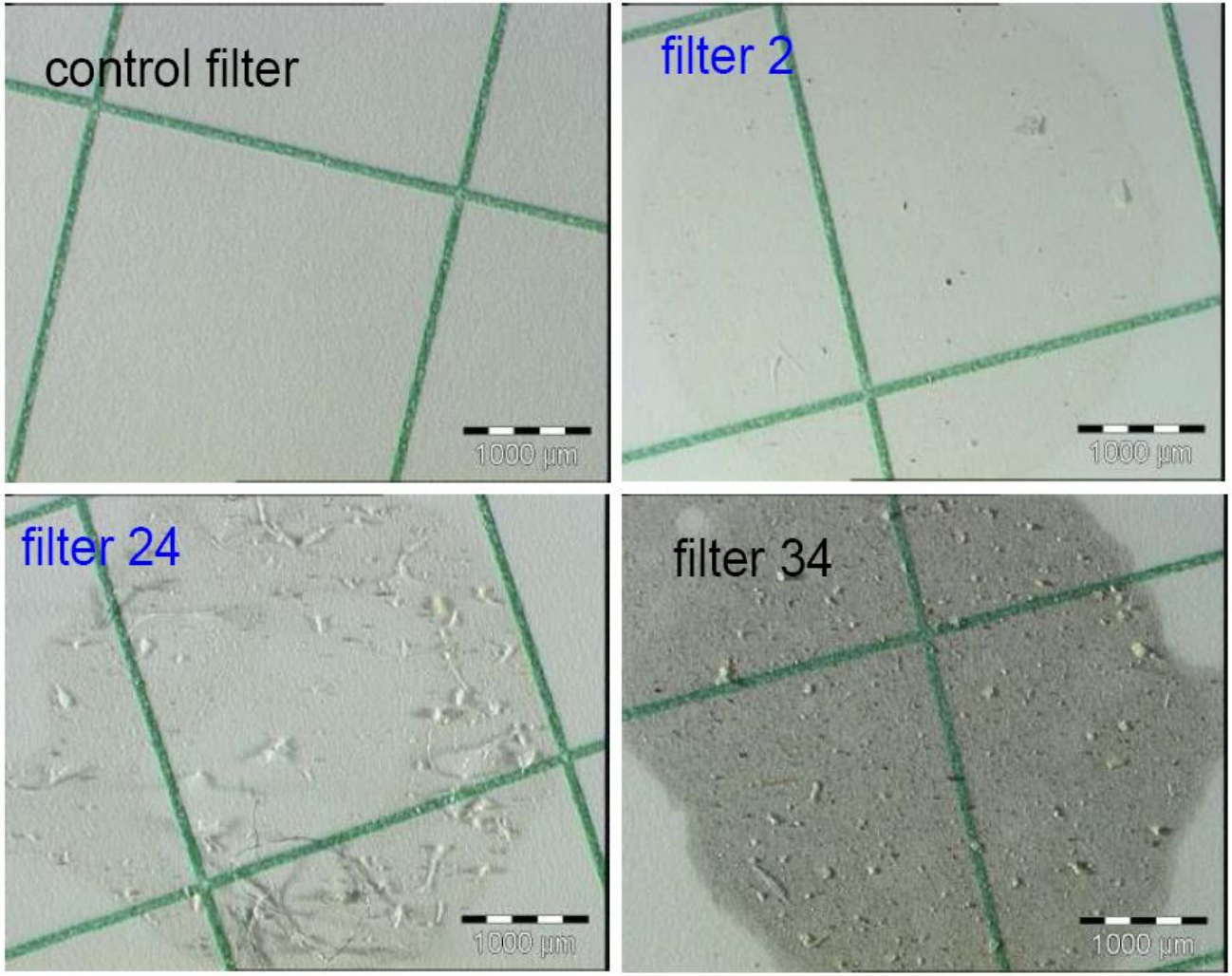
?

Гліцилцикліни

(тігациклін ТІГАЦИЛ®)

ГЕНЕРИКИ vs БРЕНДОВІ АБП

Фармацевтична еквівалентність ≠ **Біоеквівалентність** ≠ **Терапевтична** еквівалентність



Kirkpatrick C.J.2010

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 3 пацієнта на тривалій ШВЛ у ВАІТ КМКЛ №17, у яких розвинулась ВАП (протягом 7-11 доби).
- Згідно з результатами мікробіологічного дослідження – основний виділений патоген Acinetobacter spp. (у одного хворого мікст інфекція з Kl. Pneumoniae).
- Acinetobacter spp. чутливий до цефоперазону/сульбактаму.

- 2 хворих отримують Сульперазон® (в-ва Pfizer).

- 1 хворий – генеричний цефоперазон/сульбактам (в-ва Україна)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- Наступне мікробіологічне дослідження рідини БАЛ (при проведенні ФБС) через 4 доби від початку антибактеріальної терапії – результат:

- Проміжний рівень чутливості збудника у хворого, який отримує генеричний цефоперазон/сульбактам.

- Чутливість патогена (Acinetobacter) зберігається у двох хворих, які отримують Сульперазон®.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- Третє дослідження секрету ТБД (9 доба):
- Резистентний штам Acinetobacter spp. до цефоперазону/сульбактаму у хворого С. (який отримує генеричний АБП).

- Збережена чутливість штамів Acinetobacter spp. у двох пацієнтів, що отримують оригінальний препарат.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- Двом пацієнтам з ВАП, яким проводили антибактеріальну терапію Сульперазоном, на 13 та 14 добу від початку АБТ відмінено антибіотик у зв’язку з одужанням.

- Хворому, лікування якому проводили генеричним препаратом цефоперазон/сульбактаму з 10 доби від початку ВАП призначено комбінацію АБП (карбаперенм + тігециклін) тривалістю 16 діб!!!

F. РІДИННА ТЕРАПІЯ (fluid therapy)

- введення рідини слід продовжувати до тих пір, поки гемодинамічні показники продовжують поліпшуватися.
- рекомендовано використовувати збалансовані розчини кристалоїдів або розчин NaCl 0,9% для інфузійної терапії хворих з сепсисом або септичним шоком.
- рекомендується використовувати альбумін як додатковий розчин до кристалоїдів для початкової ресусцитації та подальшого внутрішньосудинного заміщення обсягу у хворих з сепсисом і септичним шоком, у випадку, коли пацієнт потребує значних кількостей кристалоїдів.
- використання кристалоїдів має перевагу в порівнянні з желатином у пацієнтів з сепсисом або септичним шоком.
- не рекомендується використовувати гідроксиетилкрохмали (HESs) для внутрішньосудинного заміщення об’єму у хворих з сепсисом або септичним шоком.

G. ВАЗОАКТИВНІ ПРЕПАРАТИ (vasoactive medications)

- авторы рекомендуют норадреналин (norepinephrine) в качестве выбора первой линии вазопрессоров.
- добавить либо вазопрессин (до 0,03 ед./мин.) либо адреналин к норадреналину с целью повышения среднего артериального давления до целевого, или добавить вазопрессин (до 0,03 ед./мин.), чтобы уменьшить дозу норадреналина.
- рекомендовано использовать дофамин в качестве альтернативного вазопрессорного препарата норадреналину только у тщательно отобранных пациентов (например, у пациентов с низким риском развития тахиаритмий и абсолютной или относительной брадикардией).
- не рекомендовано использование низких доз дофамина для защиты почек.
- использовать добутамин у больных, которые имеют явные признаки стойкой гипоперфузии, несмотря на адекватную инфузионную терапию и использование вазопрессорных препаратов.
- все пациенты, которые требуют введения вазопрессоров, должны иметь артериальный катетер (при наличии ресурсов).

H. КОРТИКОСТЕРОЇДИ (CORTICOSTEROIDS)

- Автори не пропонують використовувати внутрішньовенний гідрокортизон для лікування пацієнтів з септичним шоком, якщо адекватна рідинна ресусцитація і терапія вазопресорами здатні стабілізувати гемодинаміку. Якщо це не досяжною, пропонується використання внутрішньовенного гідрокортизону в дозі 200 мг / день.

I. ПРЕПАРАТИ КРОВІ (BLOOD PRODUCTS)

- трансфузія RBC показана, коли концентрація гемоглобіну знижується до <7,0 г / дл у дорослих при відсутності обтяжливих обставин, таких як ішемія міокарда, важка гіпоксемія або гостра крововтрата.

- не рекомендується використання еритропоетину для лікування анемії, пов'язаної з сепсисом.

- не використовувати СЗП для корекції порушень згортання при відсутності кровотечі або планованих інвазивних процедур.

- профілактична трансфузія тромбоцитів, коли їх число <10 × 10
- ^ 9 / л, при відсутності явного кровотечі і коли їх число <20 × 10 ^ 9 / л, якщо пацієнт має значний ризик кровотечі.

- більш високу кількість тромбоцитів ≥50 × 109 / л рекомендується при активному кровотечі, операції або інвазивних процедур.

О. КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ (GLUCOSE CONTROL)

- використовувати протоколи при контролі рівня глюкози крові у хворих ВІТ з сепсисом.
- починати введення інсуліну при рівні глюкози крові після дворазового виміру> 180 мг / дл (> 10 ммоль / л). Такий підхід повинен забезпечувати верхній рівень глюкози в крові ≤180 мг / дл (≤10 ммоль / л), швидше за ніж верхній рівень глюкози в крові ≤110 мг / дл (≤6,1 ммоль / л).

- контролювати глікемію кожні 1-2 год до тих пір, поки рівень глюкози крові та швидкість інфузії інсуліну не будуть стабільні, а потім через кожні 4 години у хворих, які отримують інфузію інсуліну.
- використовувати артеріальну кров, якщо у пацієнта є артеріальний катетер, а не капілярну кров та її визначення за допомогою глюкометрів

R. ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ (VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS)

Intensive Care Med (2017) 43:304–377
DOI 10.1007/s00134-017-4683-6

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

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

R. VENOUS THROMBOEMBOLISMPROPHYLAXIS

1. We recommend pharmacologic prophylaxis [unfractionated heparin (UFH) or low-molecular-weight heparin (LMWH)] against venous thromboembolism (VTE) in the absence of contraindications to the use of these agents (strong recommendation, moderate quality of evidence).
2. We recommend LMWH rather than UFH for VTE prophylaxis in the absence of contraindications to the use of LMWH (strong recommendation, moderate quality of evidence).
3. We suggest combination pharmacologic VTE prophylaxis and mechanical prophylaxis, whenever possible (weak recommendation, low quality of evidence).
4. We suggest mechanical VTE prophylaxis when pharmacologic VTE is contraindicated (weak recommendation, low quality of evidence).

- проведення фармакологічної профілактики венозної тромбоемболії (ВТЕ) нефракційованим гепарином (НФГ) або низькомолекулярних гепаринів (НМГ) при відсутності протипоказань до застосування цих препаратів.
- автори рекомендують НМГ, а не НФГ для профілактики ВТЕ при відсутності протипоказань до застосування НМГ.
- поєднання фармакологічної і механічної профілактики ВТЕ, коли це можливо.
- використовувати механічні методи профілактики ВТЕ, коли протипоказано проведення фармакологічної профілактики.

Додаткові специфічні фактори ризику ВТЕ у пацієнтів відділень інтенсивної терапії

- **Сепсис**
- Застосування вазопрессорів
- Респіраторна або серцева недостатність
- Фармакологічна седація
- Механічна вентиляція
- Центральний венозний катетер
- Термінальна стадія ниркової недостатності

Сепсис може провокувати гіперкоагуляцію та сприяти розвитку катетер-асоційованого тромбозу

ВТЕ – венозний тромбоемболізм

Minet et al. Critical Care (2015) 19:287. DOI 10.1186/s13054-015-1003-9

Частота ВТЕ у пацієнтів з сепсисом або септичним шоком (n=113)*

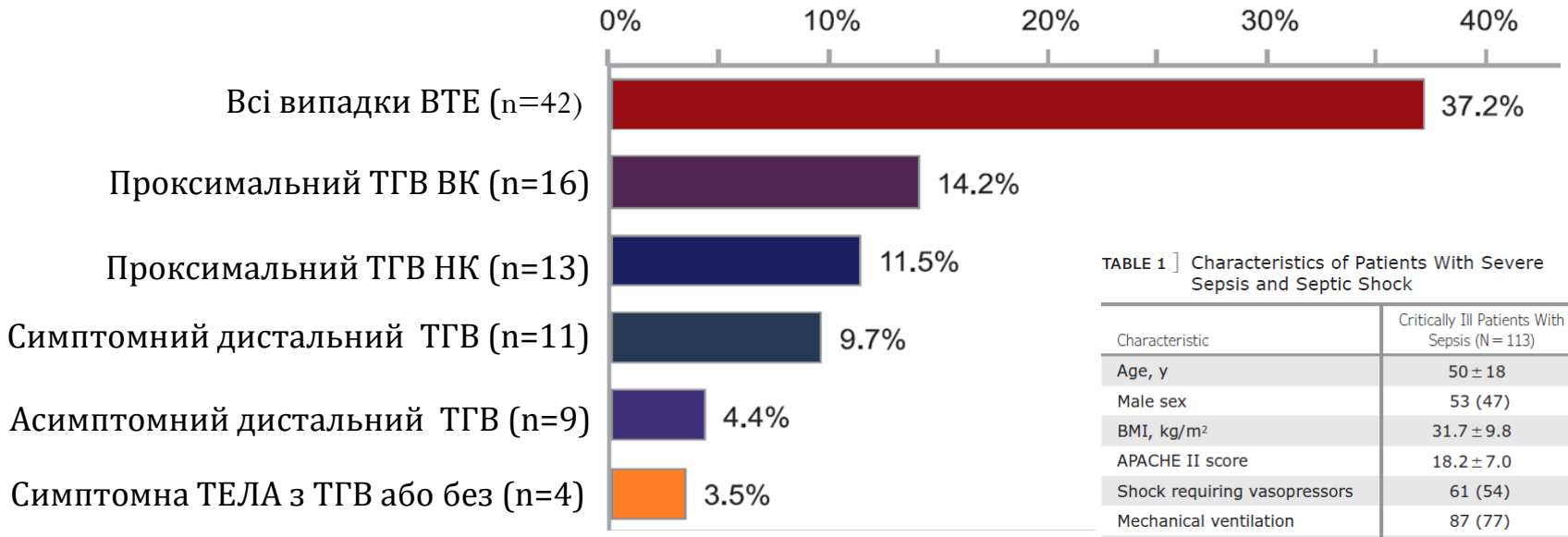


TABLE 1] Characteristics of Patients With Severe Sepsis and Septic Shock

Characteristic	Critically Ill Patients With Sepsis (N = 113)
Age, y	50 ± 18
Male sex	53 (47)
BMI, kg/m²	31.7 ± 9.8
APACHE II score	18.2 ± 7.0
Shock requiring vasopressors	61 (54)
Mechanical ventilation	87 (77)
28-d mortality	24 (21.2)
ICU LOS, median (IQR), d	14.8 (7, 21)
Comorbid risk factors	
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²)	60 (53.1)
CHF	5 (4.4)
Active cancer	4 (3.5)
CVD	13 (11.5)

Data presented as No. (%) or mean ± SD unless otherwise specified. APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CHF = congestive heart failure; CVD = cardiovascular disease; IQR = interquartile range; LOS = length of stay.

* при застосуванні або низьких доз НФГ 2 чи 3 рази на добу, НМГ 1 раз на добу в залежності від обставин; у випадку застосування антагоніста вітаміну К за іншими показаннями, терапія була продовжена

David K.et al. CHEST 2015; 148(5): 1224 - 1230

Intensive Care Med (2015) 41:1209–1219
DOI 10.1007/s00134-015-3840-z

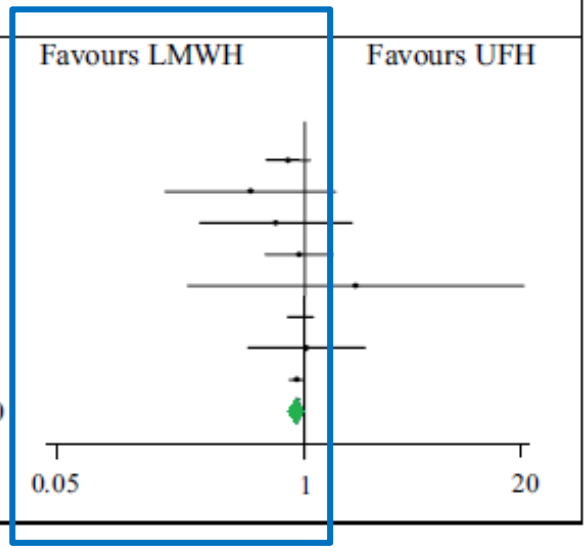
SYSTEMATIC REVIEW

Sigrid Beitland
Irene Sandven
Lill-Kristin Kjærvik
Per Morten Sandset
Kjetil Sunde
Torsten Eken

Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis

Мета-аналіз РКД, в яких порівнювали ефективність НФГ та НМГ у профілактиці ВТЕ у пацієнтів відділень інтенсивної терапії

Endpoint and trial	LMWH events	LMWH total	UFH events	UFH total	Risk ratio (95 % CI)	Weight (%)
Net clinical benefit (Any DVT, Any PE, Major bleeding, and/or Mortality)						
Geerts 1996	46	129	61	136	0.80 (0.59-1.07)	7.02
Greenfield 1997	3	11	4	7	0.48 (0.15-1.52)	0.46
Cohn 1999	5	34	7	32	0.67 (0.24-1.90)	0.57
Goldhaber 2000	29	156	31	154	0.92 (0.59-1.46)	3.00
Roque 2005	2	15	1	15	2.00 (0.20-19.78)	0.12
Shorr 2009	157	478	173	498	0.95 (0.79-1.13)	20.08
De 2010	11	81	10	75	1.02 (0.46-2.26)	0.98
Cook 2011	549	1873	613	1873	0.90 (0.81-0.99)	67.77
Test for overall effect: z = 2.72, p = 0.007					**0.90 (0.83-0.97)**	100.00
Heterogeneity: I-squared[b] = 0.0 %, p = 0.885						



Ризик розвитку будь-якого ТГВ, будь-якої ТЕЛА, великої кровотечі і/або смерті знижується значно більше (на 10%) у пацієнтів, які отримують НМГ порівняно з НФГ (RR 0,90, 95% ДІ 0,83-0,97, p = 0,01)

РКД – рандомізовані контрольовані дослідження, ВТЕ – венозний тромбоемболізм, ТГВ - тромбоз глибоких вен, ТЕЛА - тромбоемболія легеневої артерії, ДІ (CI) довірчий інтервал

Beitland S. et al. Intensive Care Med (2015) 41:1209–1219.

КЛЮЧОВІ ОСОБЛИВОСТІ НМГ

НМГ	Середня ММ, (дальтон)	Період ½ виведення (год)	співвідношення анти-Ха/анти-IIа факторної активності
Беміпарин	3600	5,2-5,4	8,0
Дальтепарин	6000	2,3-2,8	1,9-3,2
Еноксапарин	4500	4,0-4,4	3,3-5,3
Надропарин	4300	3,7	2,5-4,3
Ревіпарин	4400	2,5-4,0	4,4
Тінзапарин	6500	3,0	1,5-2,5

www.aaukr.org

www.jpaic.aaukr.org