

Сепсис: современные стандарты терапии

Киров М.Ю.
Архангельск



Сепсис

Annane D. *Crit Care Med* 2009;37:S117-S128

Lagu T et al. *Crit Care Med* 2012;40:754-761.

Levy MM et al. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 919–24

Gaieski DF et al. *Crit Care Med* 2013;41:1167-1174

Pavon A et al. *Crit Care Med* 2013;41:2600-2609

- Сепсис – 2% поступлений в стационар, до 37% пациентов ОРИТ
- Частота каждый год возрастает на 10-13%
 - сепсис: 3 случая на 1000 чел. в год
 - тяжелый сепсис: 0,3-1 случай на 1000 чел. в год
- Стоимость лечения 1 больного с тяжелым сепсисом – 20 тыс. долларов
- Тяжелый сепсис – осложняет сепсис в 25-45% случаев, основная причина летальных исходов в ОРИТ (25-35%-тяжелый сепсис, 40-60% - шок)

Сепсис: патогенез

Сепсис: концепция **PIRO** (Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction)

Пример: $P_0 I_3 R_2 O_1$ $0+3+2+1=6$

Предрасположенность: генетические факторы, иммунный дисбаланс, сопутствующая патология, пожилой возраст, мужской пол, неблагоприятные социально-экономические факторы

Инфекция

Реакция воспаления

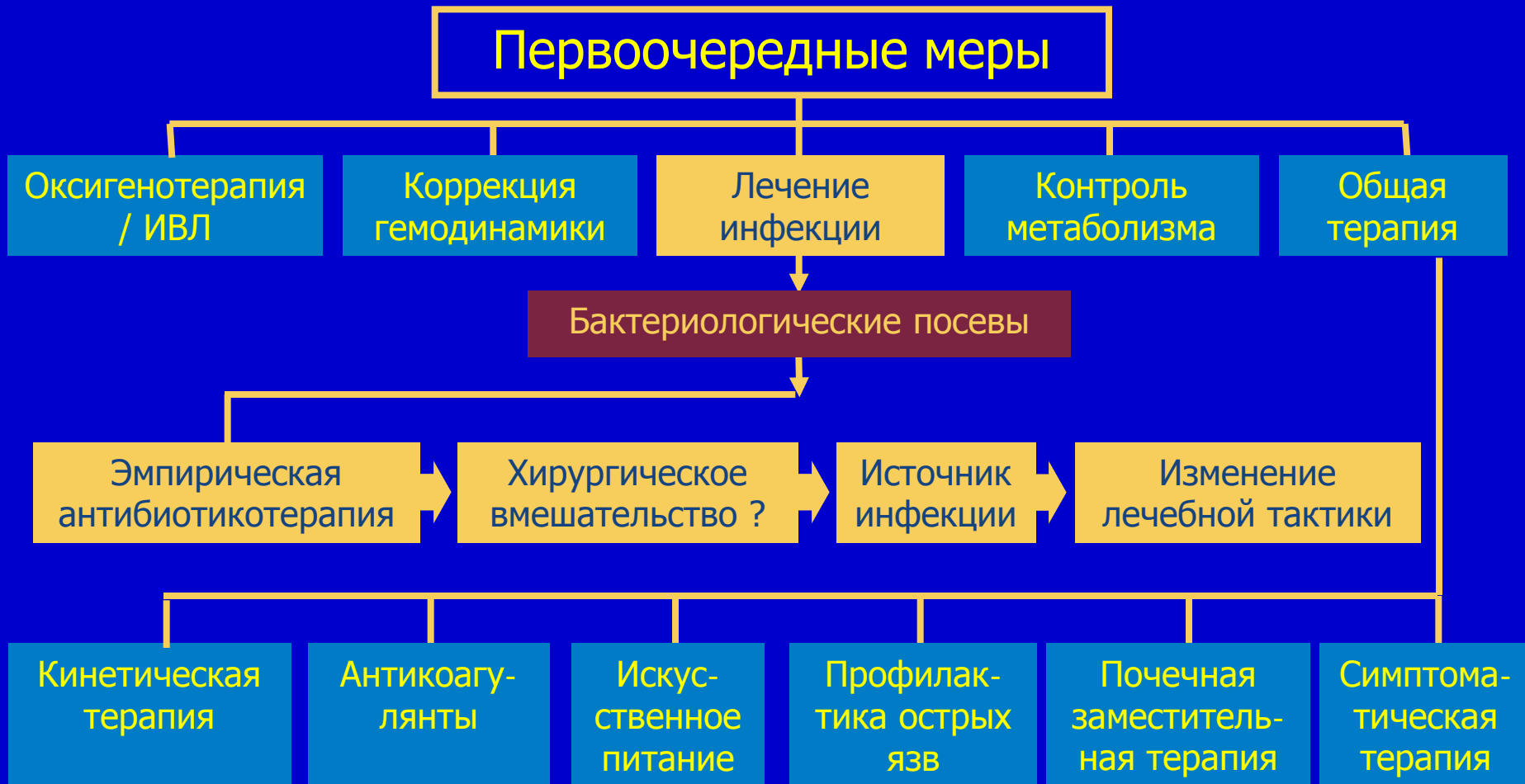
Органная дисфункция

Интенсивная терапия



Лечение сепсиса: общий подход

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637 – www.sepsisforum.org



Терапия сепсиса

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Ferrer et al. *JAMA* 2008;299:2294

Levy M et al. *Crit Care Med* 2010; 38:367-374

Levy M et al. *Intensive Care Med* 2014; 40:1623–1633

Surviving Sepsis Campaign - ESICM2002:

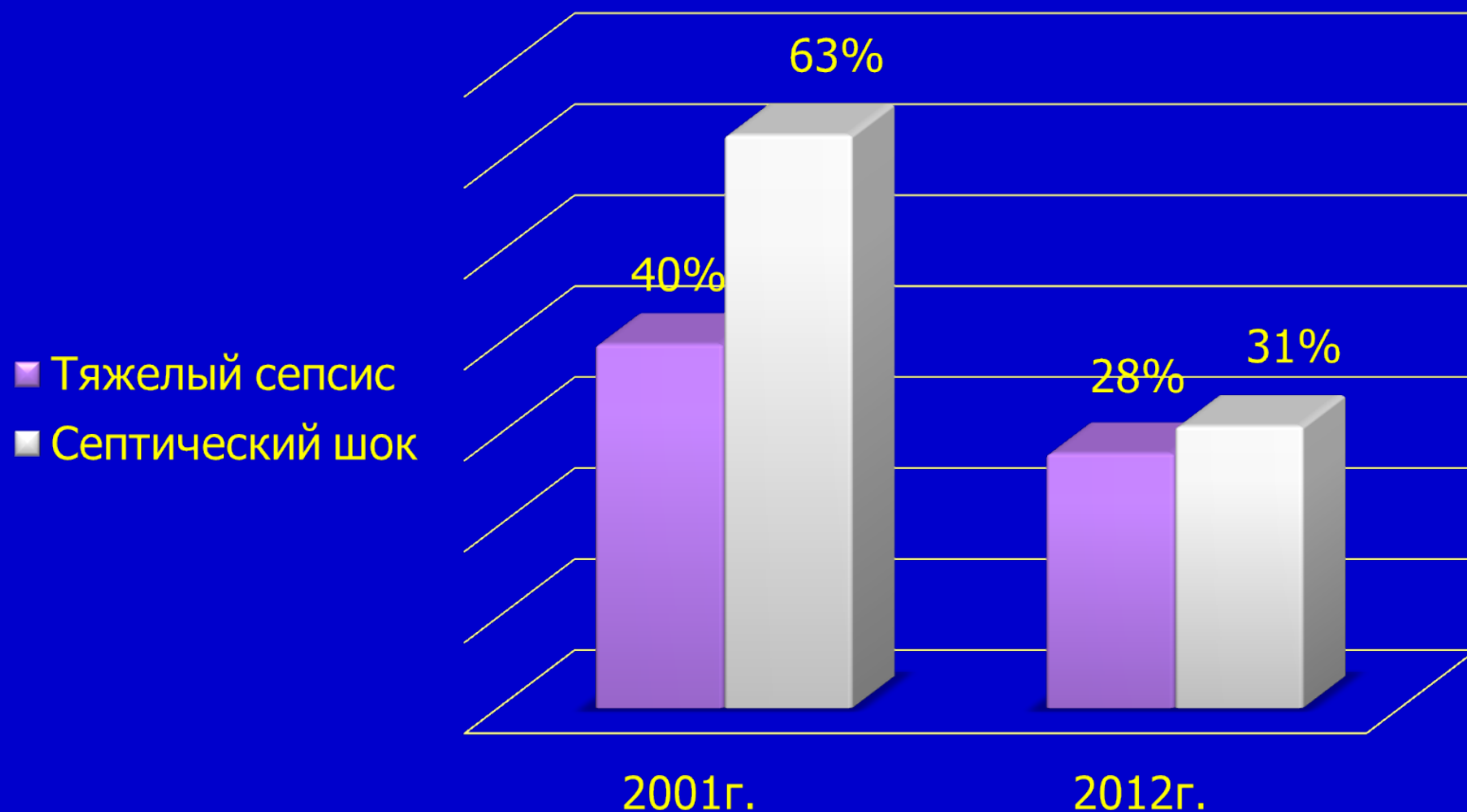
Основная задача – снижение летальности при тяжелом сепсисе к 2009 г. (относительной на 25%, абсолютной – на 10%)

Испанское исследование 2008 г. – при следовании рекомендациям снижение летальности с 44% до 40%

Американо-Европейские многоцентровые исследования 2010 и 2014 гг. – снижение абсолютной летальности с 37% до 30,8%, относительной летальности на 25%

Летальность при тяжелом сепсисе и септическом шоке

Киров М.Ю. и соавт., 2013



Национальный проект «Здоровье»



Федерация анестезиологов и реаниматологов
Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям



ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО

Том I



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



РАСХИ
РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ
ИНФЕКЦИЯМ



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

СЕПСИС

классификация
клинико-диагностическая
концепция
лечение

Под редакцией

В.С. САВЕЛЬЕВА, Б.Р. ГЕЛЬФАНДА

www.sepsisforum.ru



Терапия сепсиса

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Уровни доказательности

1. Рекомендация с доказанным эффектом
2. Рекомендация с предполагаемым эффектом
 - A. Большие рандомизированные исследования
 - B. Небольшие рандомизированные работы или обсервационные исследования на высоком уровне
 - C. Обсервационные исследования
 - D. Клинические случаи или мнение экспертов

Сепсис: коррекция гемодинамики

Rivers E et al. *NEJM* 2001, 345:1368-1377

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Ibsen M, Perner A. *Curr Opin Anesthesiol* 2013, 26: DOI:10.1097/ACO.0b013e32835fb6ee

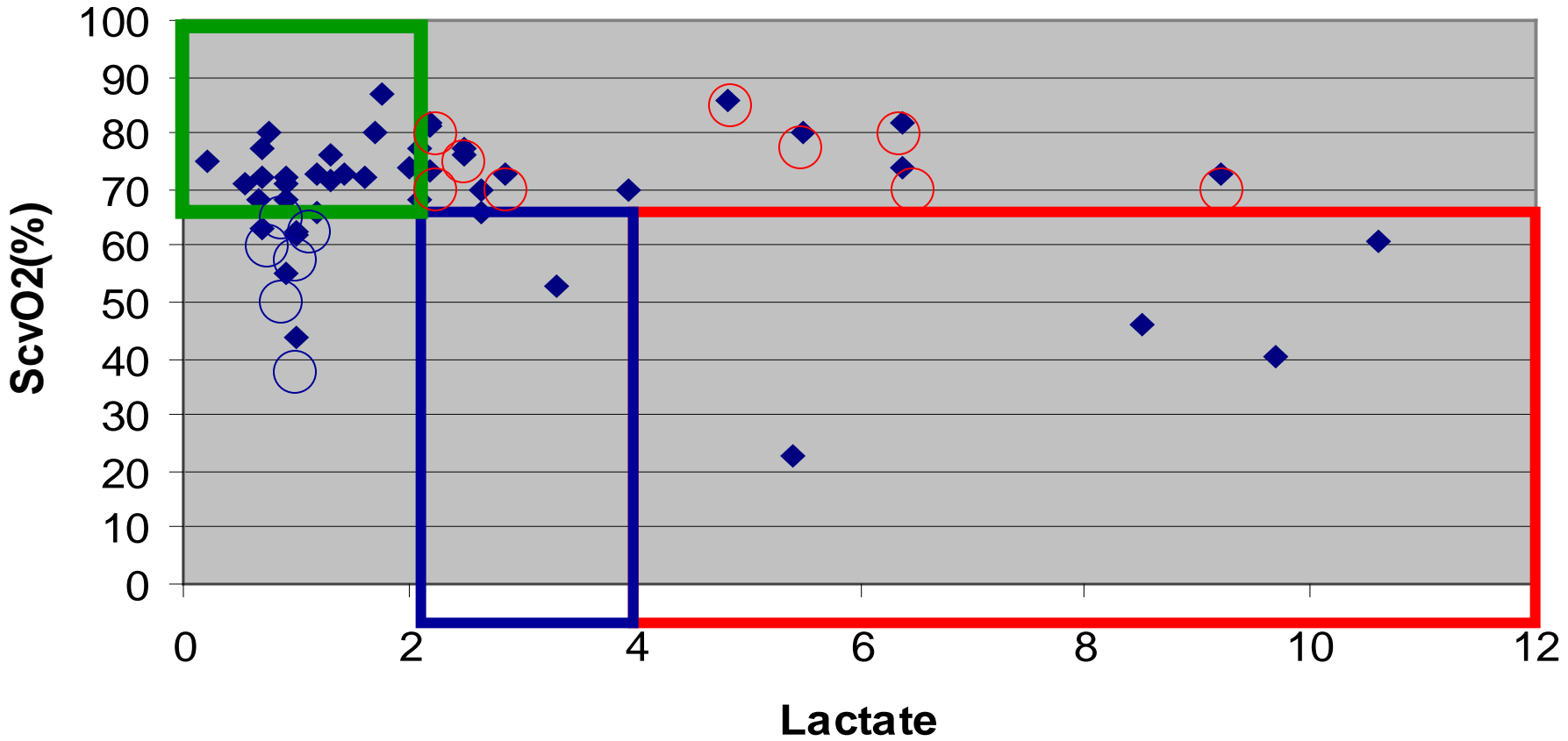
Целенаправленная ранняя (первые 6 ч) коррекция гемодинамики при тяжелом сепсисе (1С): снижение летальности с 46,5% до 30,5%; показана при гипотензии и лактате >4 ммоль/л:

- ЦВД = 8-12 мм рт. ст. При гиповолемии - кристаллоиды по 500 мл каждые 30 мин
- АДср.=65-90 мм рт. ст. Если АДср.<65 мм рт. ст. - вазопрессоры; АДср.>90 мм рт. ст. - вазодилататоры
- Диурез > 0,5 мл/кг/ч
- Если ScvO₂<70% и Ht>30% - добутамин. Если Ht<30% - эр. масса

Severe Global Tissue Hypoxia:
Lactate ≥ 4 mmol per liter
and ScvO₂ <70%

Moderate Global Tissue Hypoxia:
Lactate ≥ 2 and <4 mmol per liter
and ScvO₂ <70%

Resolved Global Tissue Hypoxia:
Lactate <2 mmol per liter
and ScvO₂ $\geq 70\%$



Сепсис: коррекция гемодинамики

Yealy DM et al. *NEJM* 2014;370:1683-93.

ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group. *NEJM* 2014, 371:1496-1506

2014: 2 многоцентровых исследования
(ProCESS: 31 центр, 1341 больной; ARISE: 51
центр, 1600 больных) целенаправленной
ранней (первые 6 ч) коррекции гемодинамики
при септическом шоке по протоколу Rivers
(2001) – нет снижения летальности по
сравнению с обычной терапией

Метаболический мониторинг при септическом шоке

Perner A et al. *Acta Anaesth Scand* 2010;54:98-102

Mallat J A et al. *Eur J Anaesth* 2014;31:371-380

- Адекватен ли баланс между доставкой и потреблением кислорода ?

Мониторинг ScvO₂

- ScvO₂ < 70% - доставка не соответствует потреблению, низкий выброс
- ScvO₂ > 70% - норма или тканевая гипоксия)

- Адекватен ли сердечный выброс?

Мониторинг Pv-aCO₂ (в норме < 6 мм рт. ст.)

- Адекватна ли перфузия тканей?

Лактат и его динамика в ходе терапии

Начальная интенсивная терапия сепсиса

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- Пациентам с повышенным уровнем лактата как маркера тканевой гипоперфузии необходима как можно более быстрая его нормализация (2C)

Сепсис: коррекция гемодинамики

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Gajic O et al. *Crit Care Med* 2007;35:1645-1648

Lauzier F et al. *Crit Care Med* 2007;35:1655-1659

Napolitano LM et al. *Crit Care Med* 2009;37:3152-3157

Holst LB, et al. *Engl J Med* 2014; 371:1381–1391

Инфузионно-трансфузионная терапия – коррекция гиповолемии и анемии

- Показания для гемотрансфузии индивидуальны , гемотрансфузия не всегда улучшает тканевую оксигенацию
- Поддерживать Hb 70-90 г/л (1B) (до 80-100 г/л при низком сердечном выбросе, ишемии миокарда, пороках сердца, гипоксемии, кровотечении и ацидозе ?)
- В исследовании 2014 г. нет разницы по исходу при Hb 70 и 90 г/л

Сепсис: коррекция гемодинамики

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Gajic O et al. *Crit Care Med* 2007;35:1645-1648

Lauzier F et al. *Crit Care Med* 2007;35:1655-1659

Napolitano LM et al. *Crit Care Med* 2009;37:3152-3157

Гемотрансфузионная терапия

- Ограничение показаний к трансфузии свежезамороженной плазмы при отклонениях в коагулограмме – лишь при кровотечении и перед инвазивными вмешательствами на фоне повышенного МНО и АЧТВ (2D)
- Риск посттрансфузионного ОРДС

Сепсис: коррекция гемодинамики

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- Трансфузия тромбоцитов (2D) при
 - тромбоцитах $<10 \times 10^9$ /л независимо от наличия кровотечения
 - тромбоцитах $<20 \times 10^9$ /л при высоком риске кровотечения
 - тромбоцитах $<50 \times 10^9$ /л на фоне кровотечения, перед операцией или инвазивными манипуляциями

Сепсис: инфузионная терапия

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Ibsen M, Perner A. *Curr Opin Anesthesiol* 2013, 26: DOI:10.1097/ACO.0b013e32835fb6ee

- Кристаллоиды в качестве инфузионной среды выбора для начальной терапии тяжелого сепсиса и шока (1B)
- Не назначать гидроксипроксиэтилкрахмалы при тяжелом сепсисе и септическом шоке (1B)
- Использовать альбумин при необходимости массивной инфузионной терапии кристаллоидами (2C)

Сепсис: инфузионная терапия

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Lee SJ et al. *Chest* 2014 (in press).

- На фоне гипоперфузии и гиповолемии рекомендована инфузионная нагрузка кристаллоидами минимум 30 мл/кг (у некоторых пациентов выше) (1C) в течение 3 ч
- Продолжение инфузионной терапии до улучшения гемодинамики по динамическим (вариации пульсового давления и ударного объема) или статическим (АД, ЧСС) параметрам

Сепсис: инфузионная терапия

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- Целенаправленная стратегия, исходя из показателей гемодинамики (1С)
- При ОРДС – ограничение объема инфузии (1С)

Сепсис: инфузионная терапия

Rivers E et al. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:297-308

Raghunathan K et al. *Crit Care Med* 2014;42:1585-1591

Кристаллоиды

- Сбалансированные растворы (раствор Рингера и др.) - снижение летальности
- 0,9% NaCl
- 7,5% NaCl (?) – положительные результаты в экспериментальных моделях сепсиса

Сепсис: инфузионная терапия

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Crit Care Med 2004;32:S451-S455

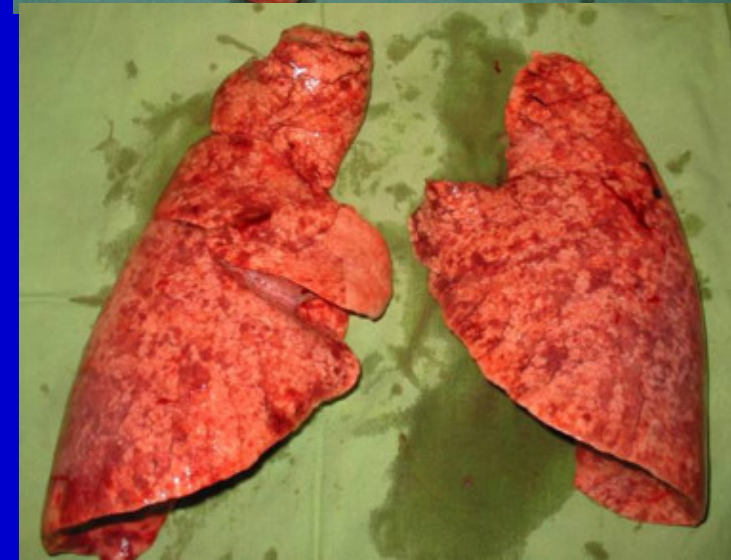
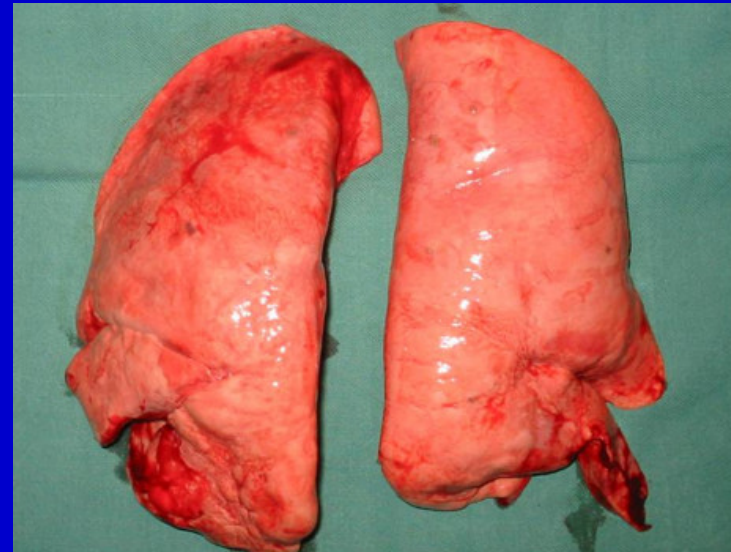
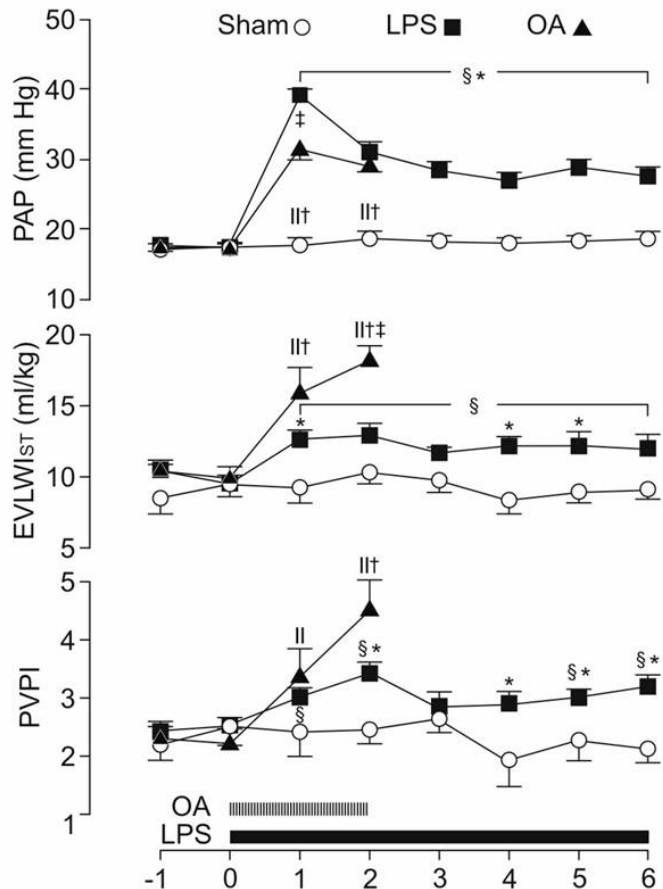
Опасности кристаллоидов:

- Гиперволемиа – перегрузка миокарда, гипергидратация малого круга кровообращения
- Тканевой отек
- Угнетение иммунитета
- Гиперхлоремический ацидоз – NaCl
- Гипоосмолярность – раствор Рингера
- Нарушения микроциркуляции – гиперкоагуляция, энтеропатия и др.

Сепсис и ОПЛ: отек легких на фоне инфузии кристаллоидов

Kirov MY et al. *Crit Care* 2004;8:R451-R458

Раствор Рингера 5 мл/кг/ч



Сепсис: инфузионная терапия

Brunkhorst FM et al. *NEJM* 2008; 358:125-139

Schortgen F et al. *Intensive Care Med* 2008;34:2157-2168

Sossdorf M et al. *Crit Care* 2009;13:R208

Prowle JR, Bellomo R. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:332-336

Bayer O et al. *Crit Care Med* 2011; 39:1335-1342

Bayer O et al. *Crit Care Med* 2012;40:2543-2551

Ibsen M, Perner A. *Curr Opin Anesthesiol* 2013, 26: DOI:10.1097/ACO.0b013e32835fb6ee

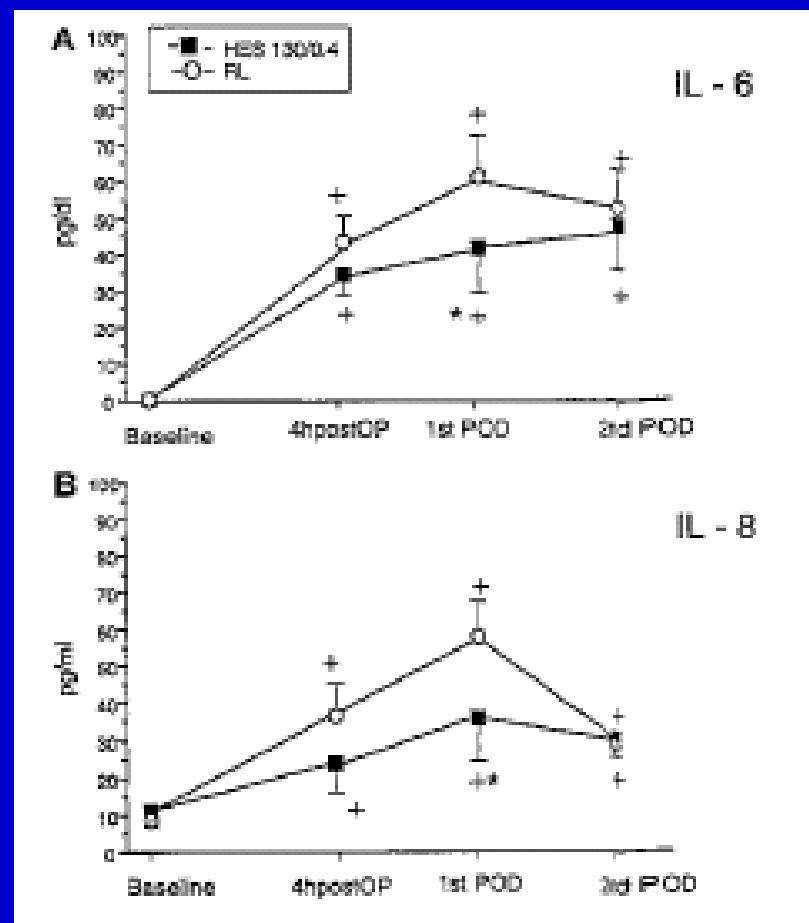
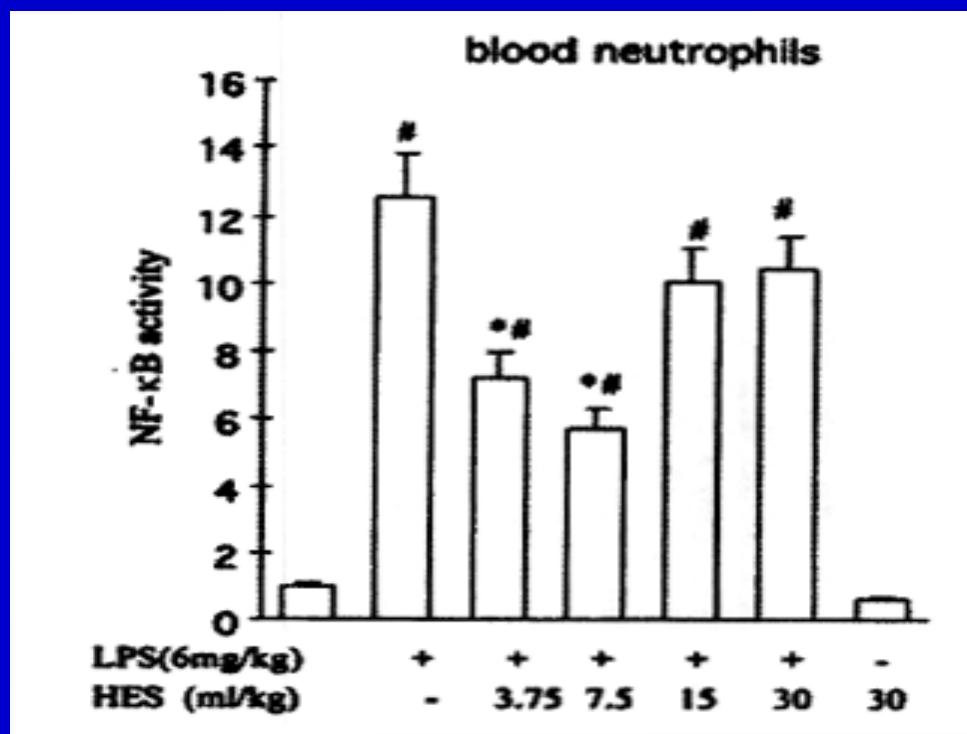
Коллоиды

- Декстраны – аллергические реакции, влияние на гемостаз
- Желатины - аллергические реакции, короткое действие
- Гидроксиэтилкрахмалы – противовоспалительный эффект, снижают объем инфузии, но не ускоряют разрешение шока, увеличивают коагулопатию и кровопотерю, повышают потребность в гемотрансфузии

Инфузионная терапия: ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛЫ

Lang. *Can J Anesth* 2003

Tan J. *Anest Analg* 2004



Сепсис: инфузионная терапия

Brunkhorst FM et al. *NEJM* 2008; 358:125-139

Schortgen F et al. *Intensive Care Med* 2008;34:2157-2168

Bayer O et al. *Crit Care Med* 2011; 39:1335-1342

Bayer O et al. *Crit Care Med* 2012;40:2543-2551

Guidet B et al. *Crit Care* 2012; 16:R94.

Perner A et al. *N Engl J Med* 2012; 367:124–134.

Myburgh JA et al. *N Engl J Med* 2012; 367:1901–1911.

Ibsen M, Perner A. *Curr Opin Anesthesiol* 2013, 26: DOI:10.1097/ACO.0b013e32835fb6ee

Коллоиды

- Ухудшение функции почек при сепсисе (особенно ГЭК 450 и 200 - ↑ частоты ОПН в 2-3 раза!, желатин и ГЭК 130 в дозах >15 мл/кг – также ↑ частоты ОПН в 1,8-2,5 раза)
- Исследования ГЭК 130 в 2012 г.: CRYSTMAS, 6S, CHEST – 8000 больных
- Гидроксиэтилкрахмалы, включая ГЭК 130, могут повышать летальность при сепсисе

Сепсис: инфузионная терапия

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Delaney AP et al. *Crit Care Med* 2011;39:386-391.

Ibsen M, Perner A. *Curr Opin Anesthesiol* 2013, 26:DOI:10.1097/ACO.0b013e32835fb6ee

Vincent JL et al. *Crit Care* 2014;18:231

Xu J-Y et al. *Crit Care* 2014;18:702

Коллоиды

- Альбумин – относительно высокая стоимость, клиническая эффективность при гипопроотеинемии по сравнению с кристаллоидами - улучшает оксигенацию, возможны детоксицирующие свойства
- Исследование SAFE и мета-анализ 2011 г. – снижает летальность при тяжелом сепсисе, мета-анализ 2014 г. - снижает летальность при септическом шоке
- Рекомендации SSC2013: Использовать инфузию альбумина при тяжелом сепсисе и отсутствии реакции на кристаллоиды (2C)

Сепсис: инфузионная терапия

Martin G et al. *Crit Care* 2007

Delaney AP et al. *Crit Care Med* 2011;39:386-391.

Ibsen M, Perner A. *Curr Opin Anesthesiol* 2013, 26:DOI:10.1097/ACO.0b013e32835fb6ee

Vincent JL et al. *Crit Care* 2014;18:231

Caironi P et al. *N Engl J Med* 2014, 370:1412–1421

Коллоиды

- Предпочтение концентрированным растворам альбумина: альбумин 20% для достижения концентрации альбумина >30 г/л на фоне септического шока – снижение летальности с 50% до 44%
- Отсутствие эффекта на летальность при сепсисе без шока и при поддержании альбумина <30 г/л
- Может усилить интерстициальный отек на фоне повышенной проницаемости сосудов (?)

Сепсис: инфузионная терапия

Bayer O et al. *Crit Care Med* 2012;40:2543-2551.

Vincent JL et al. *Crit Care* 2014;18:231

Raghunathan K et al. *Crit Care Med* 2014;42:1585-1591

Caironi P et al. *N Engl J Med* 2014, 370:1412–1421.

Waechter J et al. *Crit Care Med* 2014;42:2158-2168

- Общая цель: улучшение транспорта кислорода и его утилизации тканями
- **Кристаллоиды/коллоиды**
- Кристаллоиды – коррекция водно-электролитного баланса (Рингер)
- Коллоиды – объемозамещение (альбумин при септическом шоке, отсутствии реакции на кристаллоиды и альбумине <30 г/л)
- При неэффективности инфузионной терапии в течение часа – своевременное подключение вазопрессоров снижает летальность

Септический шок: коррекция гемодинамики

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

De Backer D et al. *Crit Care Med* 2012;40:725-730

Ibsen M, Perner A. *Curr Opin Anesthesiol* 2013, 26: DOI:10.1097/ACO.0b013e32835fb6ee

Вазопрессорная поддержка

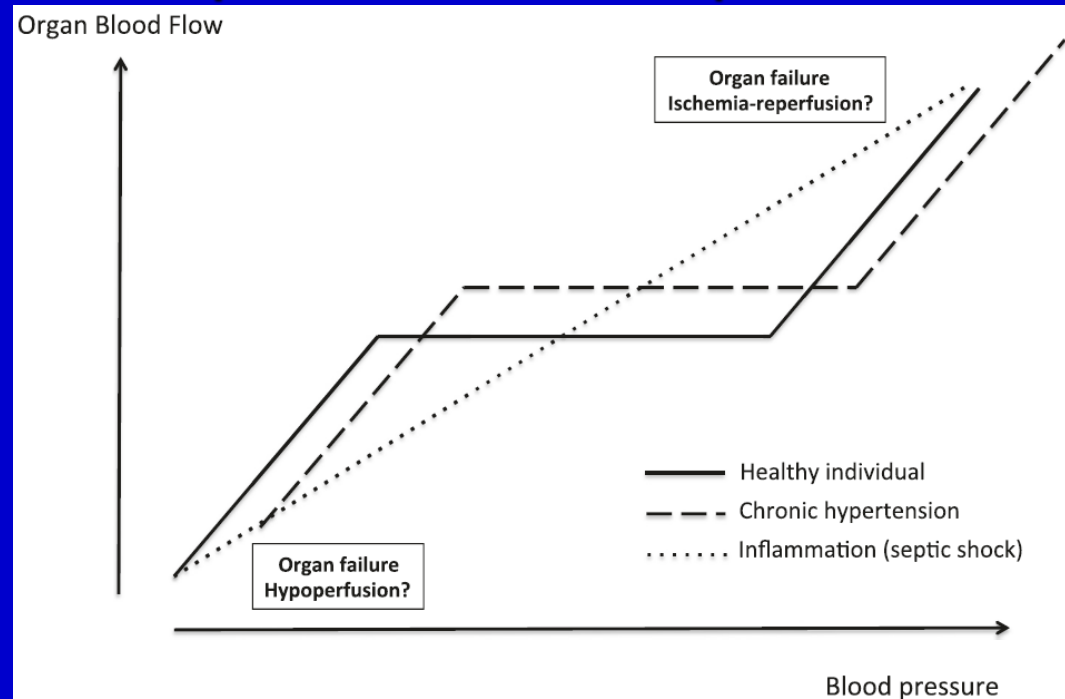
- Поддержание АДсред. >65 мм Нг (1С)
- Препарат выбора – **норадреналин** (1В)
- При сохраняющейся гипотензии - адреналин (2С)
- Если неэффективны норадреналин и адреналин – вазопрессин в дозах >0,03-0,04 ед/мин

Септический шок: коррекция гемодинамики

Asfar P et al. *N Engl J Med* 2014;370:1583–93.

Leone M et al. *Crit Care* 2015;19:101

- Целевое АДсред. при септическом шоке 65-75 мм Hg
- Поддержание АДсред. на уровне 75-85 мм Hg у больных с сопутствующей артериальной гипертензией уменьшает выраженность острого повреждения почек



Септический шок: коррекция гемодинамики

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

De Backer D et al. *Crit Care Med* 2012;40:725-730

- Допамин в качестве альтернативного вазопрессора **только** у пациентов с очень низким риском развития аритмий и брадикардией (2C)

Допамин ассоциируется с повышением частоты аритмий и большей летальностью

- Низкие дозы допамина (до 5 мкг/кг/мин) не должны быть использованы для защиты почек (1A)

Септический шок: коррекция гемодинамики

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

De Backer D et al. *Crit Care Med* 2012;40:725-730

- Мезатон – не рекомендован для лечения шока (1C) (вызывает снижение ударного объема), кроме следующих ситуаций:
 - 1) аритмия на фоне норадреналина
 - 2) высокий сердечный выброс, и сохраняется низкое АД
 - 3) неэффективность норадреналина, адреналина и вазопрессина для поддержания АД

Септический шок: коррекция гемодинамики

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

De Backer D et al. *Crit Care Med* 2012;40:725-730

- Всем пациентам, требующим вазопрессорной поддержки, должен быть установлен артериальный катетер для инвазивного мониторинга АД и, желательно, для мониторинга сердечного выброса

Септический шок: коррекция гемодинамики

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

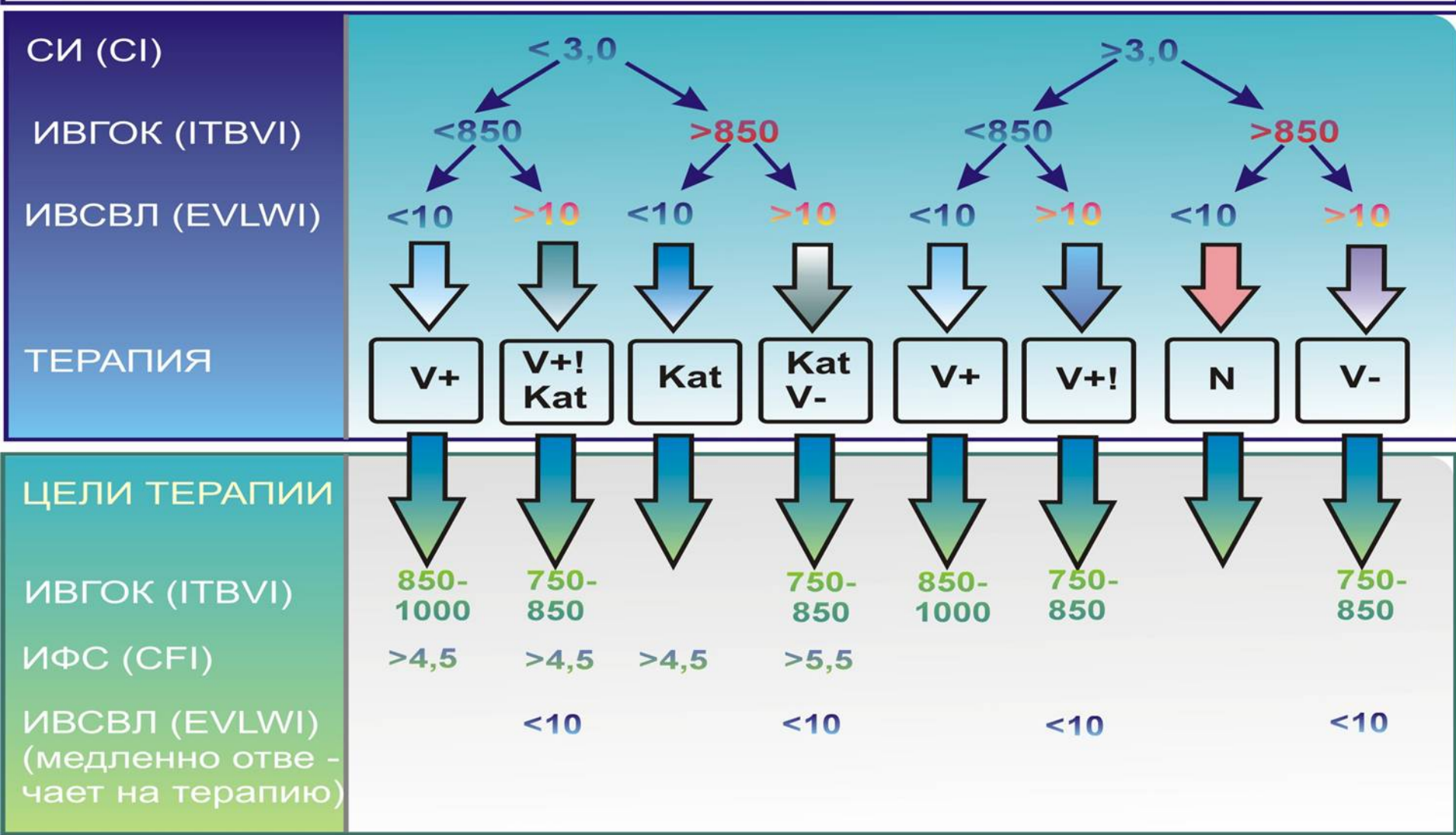
Luo JC et al. *BMC Anesthesiology* 2015;15:22

Инотропная поддержка

- Добутамин до 20 мкг/кг/мин на фоне дисфункции миокарда (повышена преднагрузка, снижен сердечный выброс) или сохраняющейся гипоперфузии, несмотря на достижение адекватных ОЦК и АД (1С)
- Не увеличивать сердечный индекс до супранормального уровня (1В)



АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ПРИ ВОЛЮМЕТРИЧЕСКОМ МОНИТОРИНГЕ ГЕМОДИНАМИКИ



V+ = ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ
V- = НЕОБХОДИМА ДЕГИДРАТАЦИЯ (ДИУРЕТИКИ)
Kat = ИНОТРОПНАЯ И/ИЛИ ВАЗОПРЕССОРНАЯ ПОДДЕРЖКА
N = СПЕЦИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НЕ ТРЕБУЕТСЯ (НОРМА)
! = С ОСТОРОЖНОСТЬЮ!

Сепсис: респираторная поддержка

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- Избегать риска волюмотравмы - $DO=6$ мл/кг предсказанной массы тела (1A)
- Избегать риска баротравмы - $P_{\text{плато}} < 30$ см H_2O ($P_{\text{пик}} < 35$ см H_2O) (1B)
- Избегать ателектотравмы - выбор оптимального ПДКВ (1B)
- У пациентов с умеренным и тяжелым ОРДС на фоне сепсиса возможны более высокие уровни ПДКВ (2C)
- Рекрутмент альвеол при рефрактерной гипоксемии (2C)
- Положение на животе при тяжелом ОРДС с $PaO_2/FiO_2 < 100$ мм рт. ст (2B)



СЕМУШИНА
ЕВГЕНИЯ
ГЕННАДЬЕВНА
51506 30 лет
АПР 12 2009 года

Сепсис: респираторная поддержка

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Fredriksson K et al. *Crit Care Med* 2007;32[suppl]:S449-S453

- Приподнятый головной конец на 30-45° - профилактика аспирации и пневмонии (1B)
- Раннее отлучение от респиратора с регулярным проведением тестов на спонтанное дыхание (1A)
- Опасность полинейромиопатии (десенситизация рецепторов, дисфункция митохондрий)

Сепсис-индуцированный ОРДС

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Fredriksson K et al. *Crit Care Med* 2007;32[suppl]:S449-S453

- Ограничение гидробаланса при сепсис-индуцированном ОРДС, если нет тканевой гипоперфузии (1C)

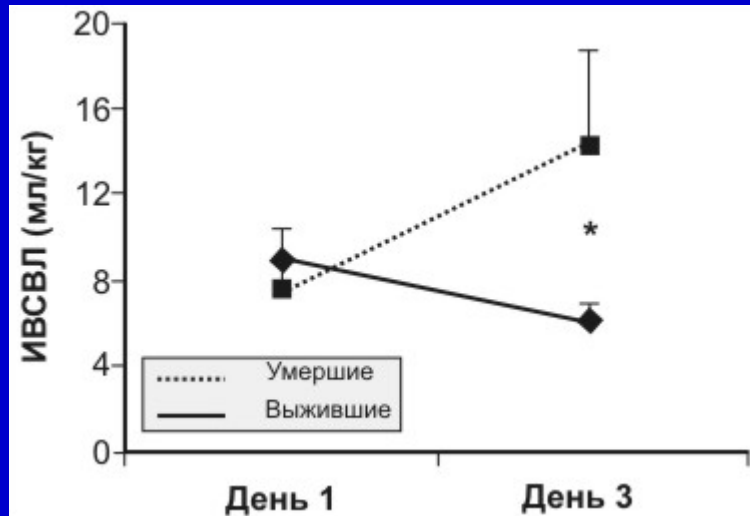
ВСВЛ и прогноз при сепсисе и ОПЛ

Киров М.Ю. и соавт. Анестезиология и реаниматология 2003;4:41-45

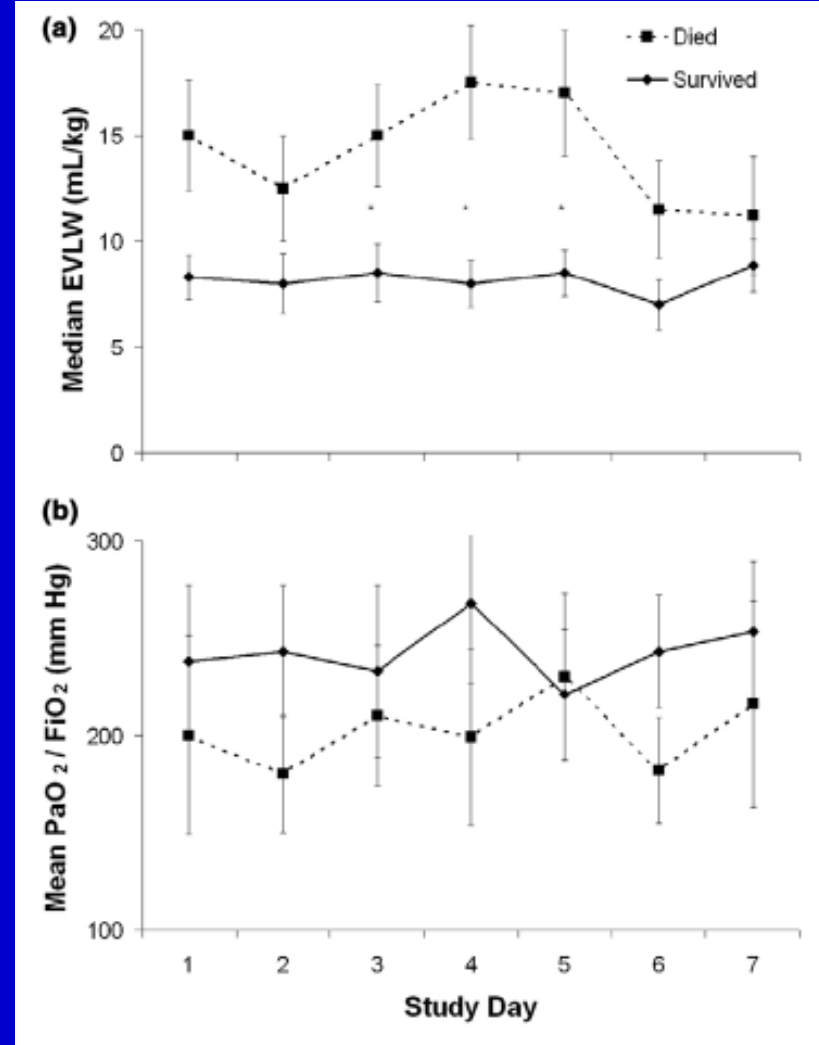
Kirov MY et al. Yearbook of Intensive Care Medicine 2005; 449-460

Martin GS et al. Crit Care 2005;9:R74-R82

Kuzkov VV et al. Crit Care Med 2006;34:1647-1653



Повышение внесосудистой воды легких (ВСВЛ) – у 60-80% больных с тяжелым сепсисом



Сепсис: санация очага инфекции

1800 лет до нашей эры

“Если врач, вскрывая абсцесс, убьет больного, то надлежит отрубить ему руки”.

Сборник законов Хаммураби

Сепсис: санация очага инфекции

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- Ранняя (до 12 ч с момента постановки диагноза) санация очага инфекции (1С) – роль УЗИ, КТ, Rg, других методов
- Отсроченное вмешательство при панкреонекрозе (после демаркации жизнеспособных и некротизированных тканей) (2В)
- Предшествующая стабилизация гемодинамики и газообмена (1С)

Сепсис: санация очага инфекции

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Выбор максимально эффективного и наиболее безопасного метода (1D)

- Дренирование очага инфекции
- Некрэктомия, удаление инородного тела (катетера)
- Хирургическое вмешательство при очаге инфекции в полном органе
 - ушивание
 - удаление
 - выведение стомы

Сепсис: санация очага инфекции

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Дренирование	<ul style="list-style-type: none">■ Интраабдоминальный абцесс■ Эмпиема плевры■ Септический артрит■ Пиелонефрит, холангит
Санация раневой полости	<ul style="list-style-type: none">■ Некротизирующий фасциит■ Инфицированный некроз поджел. железы■ Медиастинит
Удаление инородного тела	<ul style="list-style-type: none">■ Инфицированный сосудистый катетер■ Мочевой катетер■ Инфицированная эндотрахеальная трубка■ Внутриматочная спираль
Удаление очага инфекции	<ul style="list-style-type: none">■ Резекция сигмовидной кишки (дивертикулит)■ Холецистэктомия (гангренозный холецистит)■ Ампутация конечности

Сепсис: антибиотики

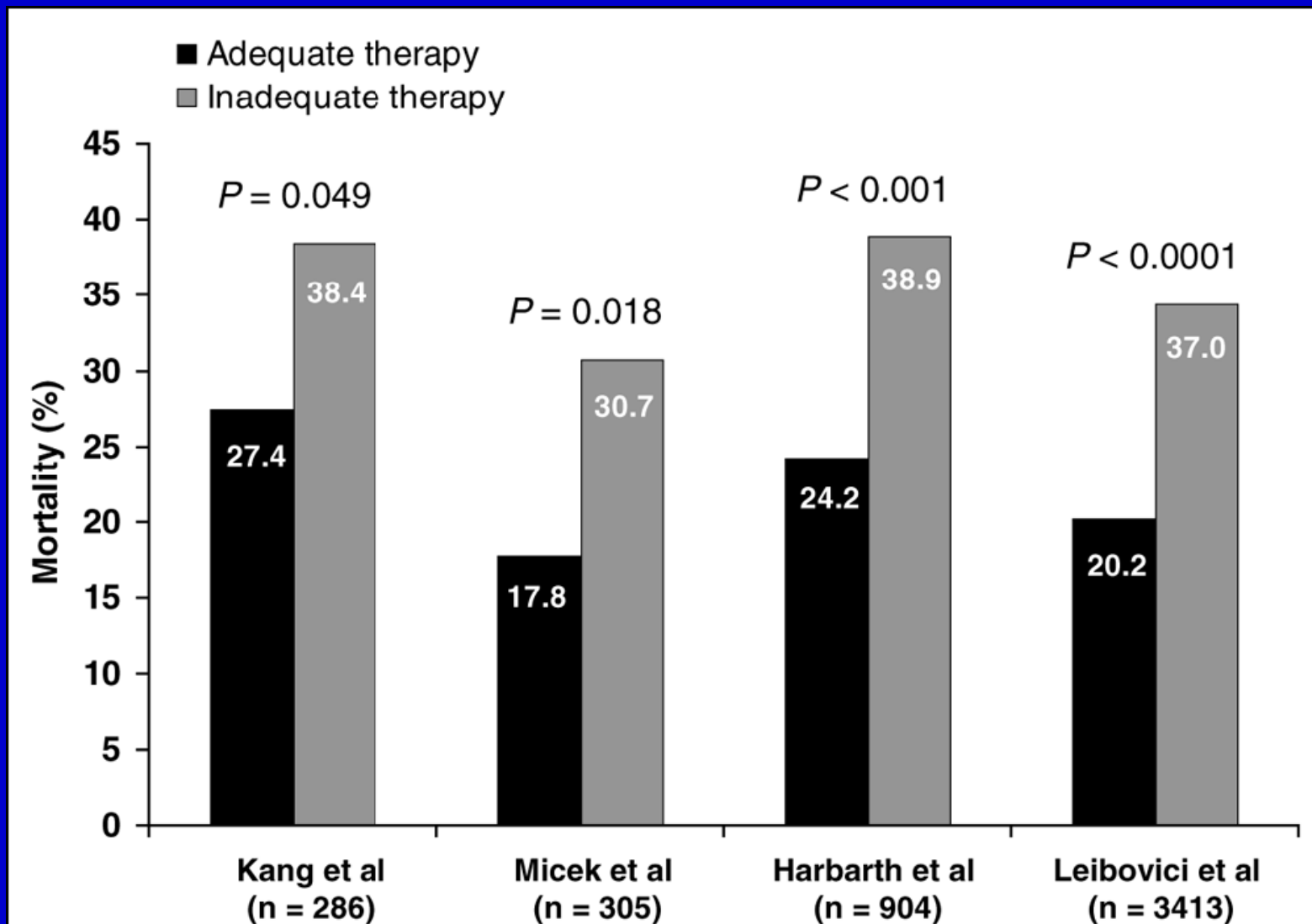
Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Pearse R. *Euroanesthesia* 2011

- Контроль посевов до назначения антибиотиков! (кровь, моча, ликвор, раневое отделяемое и др.) (1С)
- Посев крови - минимум 2 раза (минимум 1 - чрескожная пункция) (1С)
- Внутривенные катетеры >48 ч – из каждого порта (1С)
- Полимеразная цепная реакция – диагностика возбудителя в течение сут.

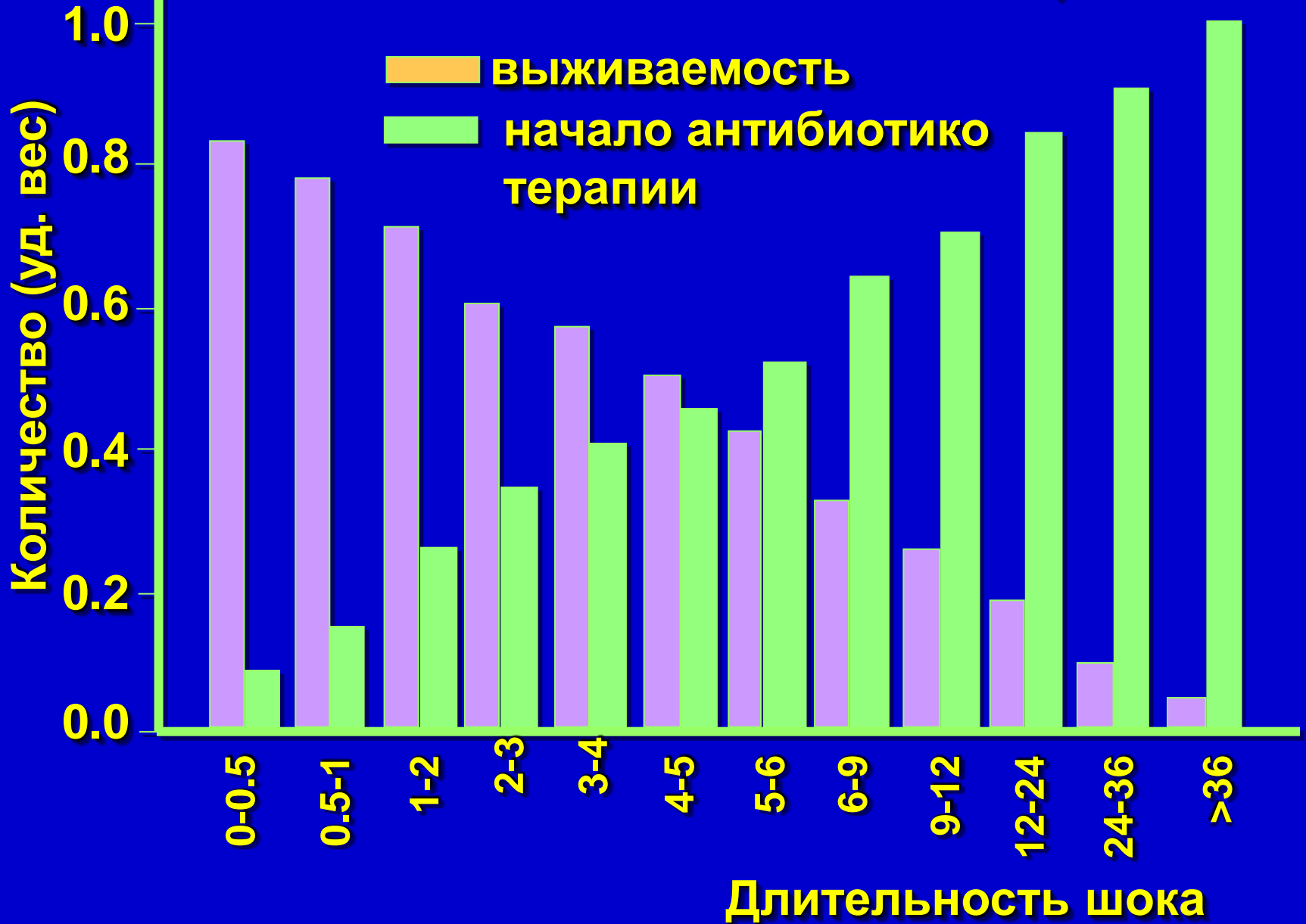
Антибактериальная терапия: бактериемия и тяжелый сепсис

Rahal JJ. *Crit Care* 2008, 12(Suppl 4):S4



Ранняя антибиотикотерапия и выживаемость

Kumar A et al. Crit Care Med. 2006; 34:1589-1596



Сепсис: антибиотики

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- Эмпирическая а/б терапия в/в в течение 1 ч после постановки диагноза тяжелого сепсиса (1С) и септического шока (1В)
- Антибиотики не должны использоваться у пациентов с СВР неинфекционного генеза

Сепсис: антибиотики

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- Препараты широкого спектра с активностью против предполагаемых патогенов и хорошим проникновением в очаг инфекции (1B)
 - β-лактамы+аминогликозид
 - β-лактамы+ингибиторы β-лактамазы (амокксициллин, тикарциллин/клавулановая кислота, цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам)
 - цефалоспорины 3-4 поколения
 - тигециклин
 - противовирусные и противогрибковые препараты
 - карбапенемы - имипинем, меропенем, дорипенем, эртапенем

Карбапенемы

Группа 1

Неактивны в отношении
Pseudomonas и
Acinetobacter

Эртапенем

Группа 2

Активны в отношении
Pseudomonas и
Acinetobacter

Имипинем, меропенем,
дорипенем

Область применения

Осложнённые
**внебольничные и ранние
нозокомиальные** инфекции

Поздние **нозокомиальные**
инфекции

Adapted from Shah PM, Isaacs RD *J Antimicrob Chemother* 2003;52:538–542

Thomson KS, Smith Moland E *J Antimicrob Chemother* 2004;54:557–562

Mouton JW et al *Clin Pharmacokinet* 2000;39:185–201.

Сепсис: антибиотики

Kuhlen R et al. *Controversies in Intensive Care Medicine* 2008

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Charles PE et al. *Crit Care* 2009;13:R38

Hohreiter M et al. *Crit Care* 2009;13:R83

Kopterides P et al. *Crit Care Med* 2010;38:2229-2241

Oliveira CF et al. *Crit Care Med* 2013;41:2336-2343

- Ежедневная оценка эффективности а/б терапии (1B)
- Прекращение а/б терапии, если нет инфекции (1D) – отрицательный посев, клиническая картина, прокальцитонин $<0,25-1$ нг/мл, СРБ $<0,25$ мг/л или их снижение на 50-90% от исходно повышенных значений – уменьшение длительности антибиотикотерапии в среднем на 3-4 сут.

Сепсис: антибиотики

Kuhlen R et al. *Controversies in Intensive Care Medicine* 2008

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Charles PE et al. *Crit Care* 2009;13:R38

Hohreiter M et al. *Crit Care* 2009;13:R83

Kopterides P et al. *Crit Care Med* 2010;38:2229-2241

- Продолжительность в среднем 7-10 дней (кроме случаев недренированного очага инфекции, bacteriemia, сохраняющегося иммунодефицита)
(1D)

Антибактериальная терапия

- Комбинация эмпирической терапии для пациентов с нейтропенией и тяжелым сепсисом, а также с наличием мультирезистентных бактериальных возбудителей таких, как *Acinetobacter* и *Pseudomonas spp.* (2B)

Сепсис: антибиотики

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Crit Care Med 2004;32:858-873

Rodriguez A. *Crit Care Med* 2007;35:1493-1498

- Грам (-) инфекция (бактериемия *Pseudomonas aeruginosa*), ОДН и шок:
 - β-лактам + аминогликозид или фторхинолон (2B)
- Анаэробная флора: метронидазол
- Внебольничная пневмония (бактериемия *Strept. pneumoniae*) + шок – комбинация β-лактама с макролидом снижает летальность (2B)

Сепсис: антибиотики

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Leroy O al. *Crit Care Med* 2009;37:1612-1618

- MRSA и катетер-зависимый сепсис:
ванкомицин (эдицин), линезолид (зивокс),
даптомицин (кубицин)



Эмпирический выбор анти- Грам(+) антибиотиков

Даптомицин

Ангиогенные
инфекции

Сепсис

Эндокардит

Линезолид

Пневмония

Инфекции ЦНС

ИКиМТ и сепсис
и/или остеомиелит

Ванкомицин

Бактериемия

ИКиМТ

Эндокардит

* С санированным первичным очагом; МПК ≤ 1 мкг/мл

Сепсис: антибиотики

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Leroy O al. *Crit Care Med* 2009;37:1612-1618

- MRSA и Грам (-) флора: тигециклин (тигацил) при абдоминальной инфекции, инфекции кожи и мягких тканей, внебольничной пневмонии, вызванных широким спектром возбудителей
- Отсутствие активности в отношении *P.Aeruginosa*

Сепсис: антибиотики

Moisan H et al. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:713-716.

- Цефтаролин (Зинforo) – цефалоспорин 5-го поколения с активностью в отношении Грам (+) и Грам (-) микроорганизмов.
- Бактерицидное действие - ингибирование биосинтеза клеточной стенки бактерий за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ)
- Активность в отношении *Staphylococcus aureus* (включая *MRSA*) и *Streptococcus pneumoniae*, Грам(-) флоры
- Показания: внебольничная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей

Сепсис: антибиотики

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Leroy O al. *Crit Care Med* 2009;37:1612-1618

■ Грибковая инфекция:

Исследование 1,3 бета-D-глюкана, маннана и анти-маннановых антител при доступности этих анализов для диагностики инвазивного кандидоза (1С)

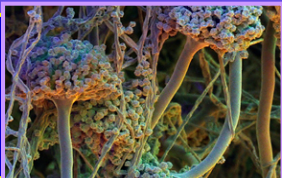


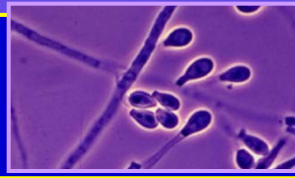
- Флюконазол – при инфекции *Candida* (кроме *C.krusei*) у стабильных больных, не получавших азолы
- Амфотерицин В – при нейтропении и применении азолов в анамнезе у больных без ОПН
- Вориконазол (вифенд), каспофунгин (кансидас), микофунгин (микамин), анидулафунгин (эраксис) или липосомальная форма амфотерицина В (амфолип) - у остальных больных

Спектр активности

эхинокандины, вориконазол

амфотерицин В

флуконазол

РОД	<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Scedosporium</i>
				
ВИД	<ul style="list-style-type: none">▪ <i>A flavus</i>▪ <i>A fumigatus</i>▪ <i>A terreus</i>▪ <i>A niger</i>▪ <i>A nidulans</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ <i>C albicans</i>▪ <i>C glabrata</i>▪ <i>C krusei</i>▪ <i>C parapsilosis</i>▪ <i>C tropicalis</i>▪ <i>C dubliniensis</i>▪ <i>C inconspicua</i>▪ <i>C guilliermondii</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ <i>Fusarium</i> spp	<ul style="list-style-type: none">▪ <i>S apiospermum</i> (<i>Pseudallescheria boydii</i>)▪ <i>S prolificans</i>

Сепсис: антибиотики

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Lamm SW et al. *Crit Care Med* 2009;37:1580-1593

- Избегать эмпирического применения гликопептидов и флюконазола
- Эмпирическое назначение противогрибковой терапии показано лишь при нозокомиальном перитоните (несостоятельность кишечных анастомозов, повторная перфорация кишечника), инфицированном панкреонекрозе, в онкогематологии, трансплантологии

Сепсис: антибиотики

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Morel J et al. *Crit Care* 2010; 14:R225.

- Селективная деконтаминация ротоглотки и ЖКТ должны быть исследованы и, при подтверждении эффективности, внедрены для снижения риска нозокомиальной пневмонии (2B)
- Для деконтаминации ротоглотки у больных с тяжелым сепсисом в целях профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии должен использоваться хлоргексидина глюконат орально (2B)

Сепсис: антибиотики

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Morel J et al. *Crit Care* 2010; 14:R225.

- Ротация антибиотиков (?)
- Деэскалационная терапия (2D) – антибиотики широкого спектра до 3-5 дней с последующим переходом на препарат по чувствительности

Пример: карбапенемы при жизнеугрожающих инфекциях

Современная стратегия стартовой деэскалационной терапии тяжелого сепсиса

- Имипенем
- Меропенем
- Дорипенем
- Эртапенем
- Цефалоспорины
защищённые

Анти-MRSA +

АНТИМИКОТИК

Сепсис: особенности фармакокинетики антибиотиков

Welte T. ISICEM2014

Vazquez-Grande G, Kumar A. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:154–166.

Учитывать факторы патогенеза сепсиса:

- повышение сердечного выброса у большинства пациентов повышает клиренс препарата
- капиллярная «утечка» повышает объем распределения
- нарушается связывание с белками

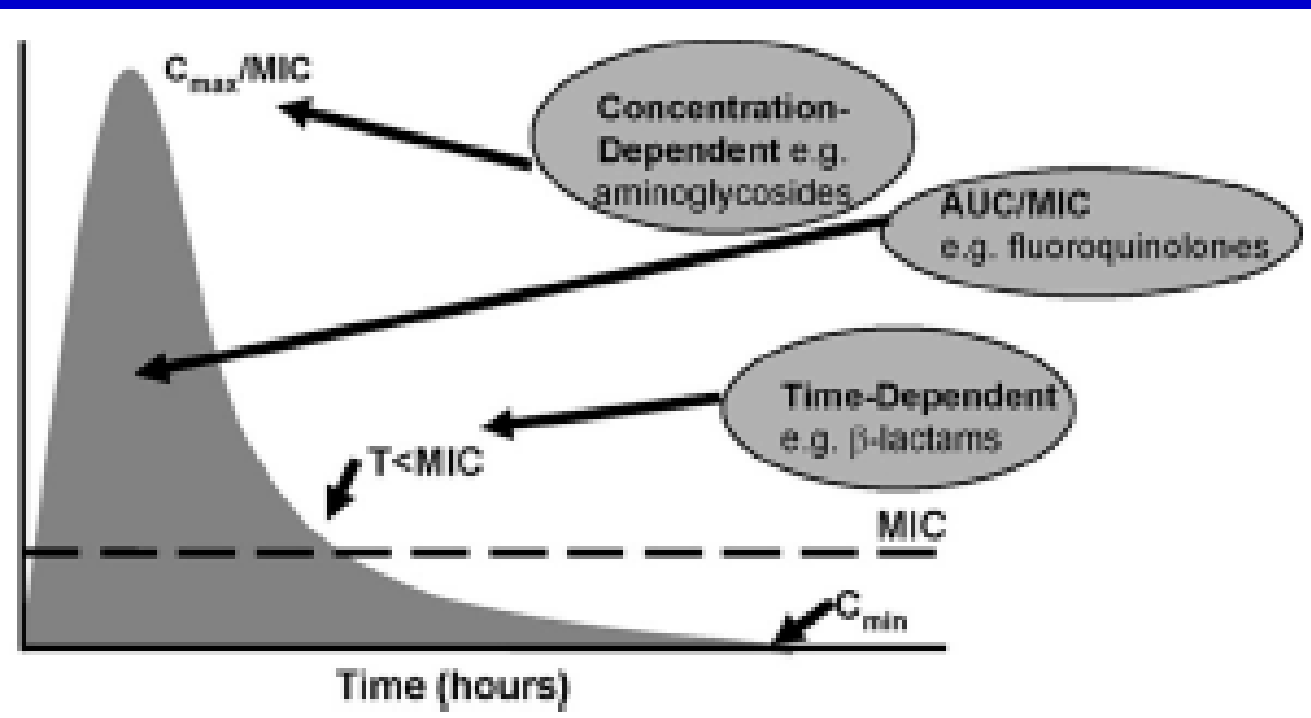
Последствия:

- необходимость ударной первой дозы
- необходимость увеличения дозировок
- учитывать тропность к очагу инфекции

Сепсис: увеличение эффективности антибиотикотерапии

Sroberts JA et al. *Crit Care Med* 2008;36:2433-2440

Аминогликозиды, эртапенем, даптомицин: 1-кратный способ введения



Ципрофлоксацин:
повышение дозы до
800-1200 мг/сут

β -лактамы:
более частое
назначение
или инфузия

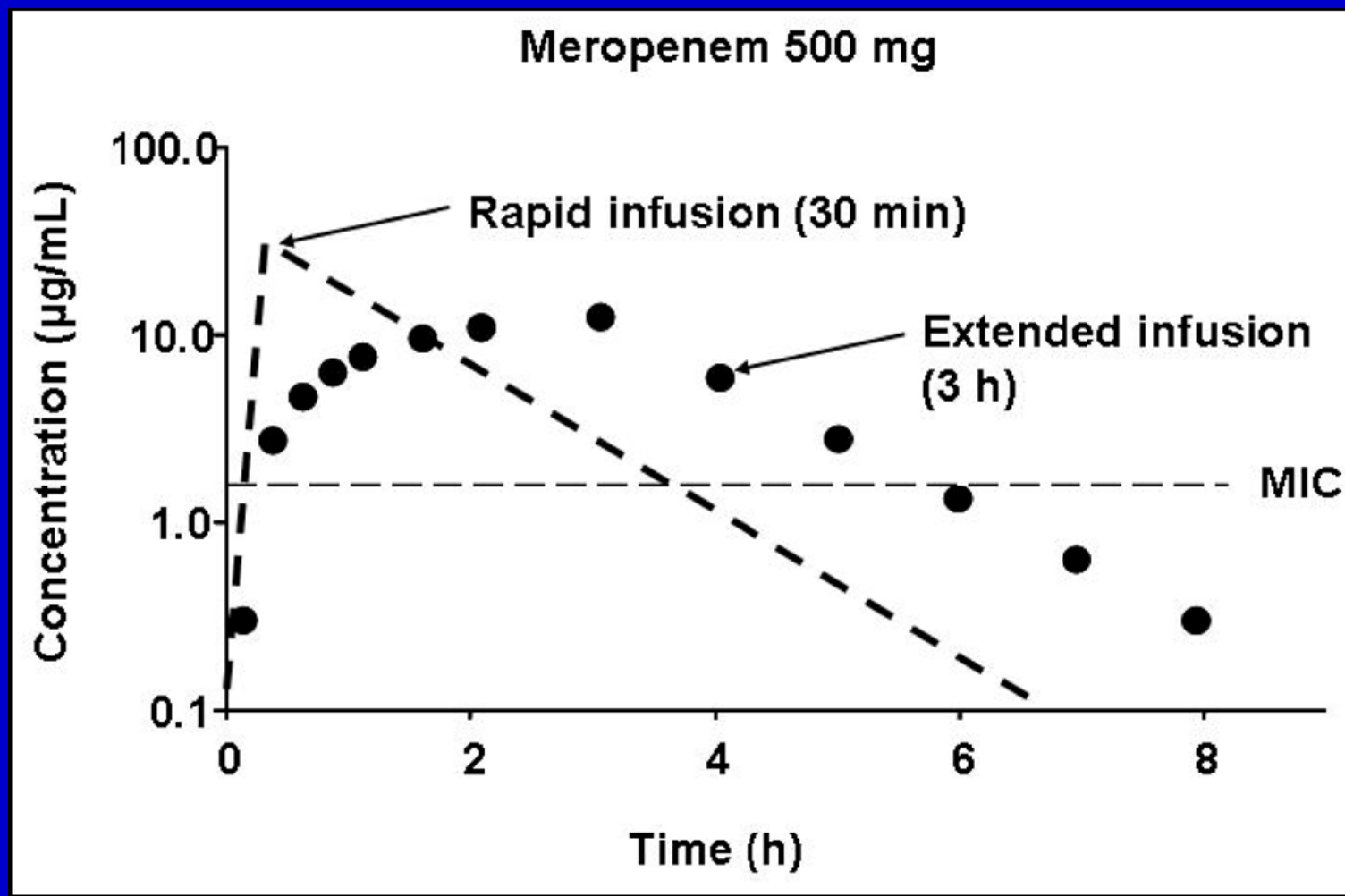
Антибиотики: продленное введение

Dandekar PK, et al. *Pharmacotherapy* 2003, 23:988-991.

Nicolau DP. *Crit Care* 2008, 12(Suppl 4):S2

Chant C et al. *Crit Care* 2013, 17:R279

Продленная скорость инфузии повышает эффективность антибиотикотерапии, снижая бактерицидную дозу а/б



Антибиотики: увеличение эффективности

Rahal JJ, *Crit Care* 2008, 12(Suppl 4):S4

- Использование бактерицидных антибиотиков
- Увеличение дозы для достижения бактерицидного эффекта
 - при нозокомиальной пневмонии повышение дозы цефтазидима с 3 до 6 г/сут позволяет повысить частоту достижения бактерицидной концентрации с 68% до 93%, ципрофлоксацина с 600 до 1200 мг/сут – с 12% до 55%, цефепима с 2 до 4 г/сут – с 60 до 85%

Сепсис: профилактика инфекции

Brower RG et al. *Chest* 2001;120:1347-1367

Руднов В.А., 2004, Иркутск

Salgado CD et al. *Crit Care Med* 2005;33:2373-2382

- Обучение персонала
- Эпидемиологический контроль
- Ограничение использования препаратов, повышающих риск инфицирования
- Рациональное использование антибиотиков

Сепсис: контроль метаболизма

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

■ Устранение метаболического ацидоза

Не использовать бикарбонат для улучшения гемодинамики при $pH > 7,15$ (2B)
(перегрузка натрием и объемом жидкости, гиперкапния, повышение лактата, снижение кальция)

■ Коррекция электролитных нарушений

Сепсис: контроль метаболизма

Van den Berghe G et al. *NEJM* 2001;345:1359-1367 ; *NEJM* 2006;354:449

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Brunkhorst FM et al. *NEJM* 2008; 358:125-139

Savioli M et al. *Crit Care Med* 2009;37:424-431

NICE-SUGAR study *NEJM* 2009; 360:1283-1297

■ Коррекция гипергликемии

- протоколизованный подход с назначением инсулина при наличии 2 эпизодов гликемии > 10 ммоль/л (1A)
- контроль глюкозы крови каждые 1-2 ч (при стабильном состоянии – каждые 4 ч) (1C)
- предпочтение – артериальным или венозным образцам крови (меньшая точность при анализе из капилляра)

Терапия сепсиса:

ИСКУССТВЕННОЕ ПИТАНИЕ

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

- Показания к началу искусственного питания:
 - коррекция водно-электролитных нарушений
 - купирование шока
 - лактат < 3-4 ммоль/л
 - pH > 7,2
 - pO₂ > 50 мм рт. ст.

Терапия сепсиса: искусственное питание

J Parent Ent Nutr 2009; 33; 277

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- Предпочтителен ранний пероральный прием пищи или энтеральное питание (по сравнению с голодом или внутривенным назначением глюкозы) в течение 48 ч после диагностики тяжелого сепсиса/септического шока (2С) – ниже риск инфекционных осложнений

Терапия сепсиса: ИСКУССТВЕННОЕ ПИТАНИЕ

J Parent Ent Nutr 2009; 33; 277

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- Избегайте обязательного полного покрытия калорических потребностей с помощью энтерального питания (2B) – больше риск инфекционных осложнений, рефлюкса и диареи

Терапия сепсиса: ИСКУССТВЕННОЕ ПИТАНИЕ

J Parent Ent Nutr 2009; 33; 277

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- Потребность 30 ккал/кг/сут
- Белок 1,3-2 г/кг
- Углеводы/жиры=70%/30% калорий,
т.к. снижено усвоение жиров
- Первые 7 сут. - обеспечение 60-70%
от целевой потребности или
трофическое питание (до 500 ккал/сут)

Терапия сепсиса:

ИСКУССТВЕННОЕ ПИТАНИЕ

J Parent Ent Nutr 2009; 33; 277

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- При тяжелом сепсисе используйте питание без специфических иммуномодулирующих компонентов (2C) – недостаточно данных

Терапия сепсиса

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Антикоагулянты

- Ежедневная профилактика тромбоэмболических осложнений
- Низкомолекулярные гепарины (НМГ) более эффективны по сравнению с нефракционированными (НФГ) (1B-2C)
- При СКФ < 30 мл/мин рекомендован дальтепарин (1A), или другие НМГ с небольшой степенью почечного метаболизма (2C) или НФГ (1A)
- При тяжелом сепсисе – комбинация гепаринов и пневмокомпрессии нижних конечностей (2C)



Терапия сепсиса

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org
Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Антикоагулянты

- При противопоказаниях к гепарину (тромбоцитопения, коагулопатия, активное кровотечение, недавнее ОНМК по геморрагическому типу) – механическая профилактика (компрессионные чулки или пневмокомпрессия); при снижении риска кровотечения - фармакопрепараты (2С)

Терапия сепсиса

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

■ Профилактика стрессовых язв

- При риске ЖКК (коагулопатия, ИВЛ более 48 ч, гипотензия) рекомендованы H₂-блокаторы или блокаторы протонной помпы (1B)
- Предпочтительнее назначение блокаторов протонной помпы (2D)
- Не назначать при отсутствии факторов риска ЖКК (1B)

Терапия сепсиса

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

■ Седация/анальгезия

- минимизация седации с ежедневной оценкой дозировок и уровня (1B)
- постоянное или болюсное введение (1B)
- избегать введения миорелаксантов у пациентов без ОРДС; при необходимости введения – мониторинг НМП (1B)
- миорелаксанты до 48 ч на фоне раннего сепсис-индуцированного ОРДС при $PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт. ст. (2C)

■ Ранняя активизация



Терапия сепсиса:

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Schefold JC et al. *Crit Care* 2014;18:R11

Ronco C et al. *Crit Care* 2015;19:146

- Коррекция органной дисфункции
- Экстракорпоральная детоксикация
 - интермиттирующий гемодиализ или продленная гемофильтрация эквивалентны у больных с тяжелым сепсисом и ОПН (2B)
 - рекомендовано использовать продленную гемофильтрацию для оптимальной регуляции гидробаланса у гемодинамически нестабильных пациентов (2D)

Терапия сепсиса:

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

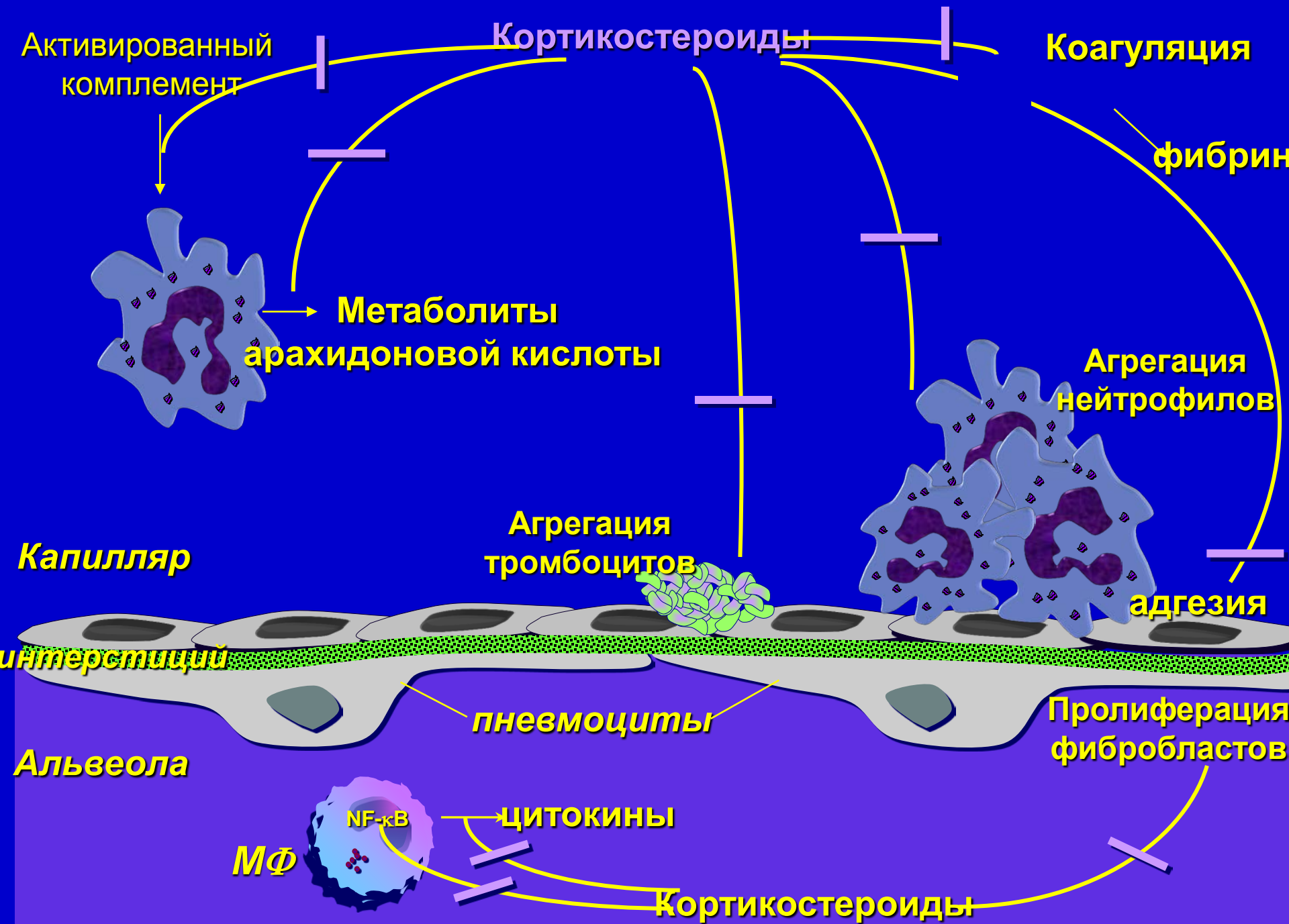
Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

Clark E et al. *Crit Care* 2014;18:R7

Ronco C et al. *Crit Care* 2015;19:146

■ Экстракорпоральная детоксикация

- **высокообъемная гемофильтрация (> 50 мл/кг/ч):** более эффективное удаление медиаторов сепсиса, но сложнее технически и противоречивые результаты, гипокалиемия и гипофосфатемия
- **низкообъемная гемофильтрация 20-30 мл/кг/ч**
- **сорбционные методики (?) – селективная адсорбция эндотоксина**
- **плазмаферез (?) - в первые 6 ч шока, но удаление антител, опасность ОРДС**



Терапия сепсиса:

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Sprung CL et al. *NEJM* 2008;358:111-124

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

ACCM guidelines. *Crit Care Med* 2008;36:1937-1949

Ranzani OT et al. *Crit Care Med* 2012;40:2552-2561

Глюкокортикоиды

- Не показаны у взрослых при тяжелом сепсисе и шоке, если с помощью инфузионной терапии и вазопрессоров удастся стабилизировать гемодинамику (1D-2C) - рост инфекционных осложнений
- Ухудшают исход при госпитальной пневмонии

Терапия сепсиса:

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Sprung CL et al. *NEJM* 2008;358:111-124

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

ACCM guidelines. *Crit Care Med* 2008;36:1937-1949

Ranzani OT et al. *Crit Care Med* 2012;40:2552-2561

Глюкокортикоиды

- При рефрактерном септическом шоке и адреналовой недостаточности - в течение 5-7 сут. гидрокортизон 200 мг/сут в/в (инфузия 10 мг/ч для снижения частоты гипергликемии и гипернатриемии) (2C)
- Снижение дозировок при разрешении шока (2D)

Терапия сепсиса:

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ (?)

Vincent J Let al. *Crit Care Med* 2007; 35[Suppl.]:S436–S440

Kreymann KG et al. *Crit Care Med* 2007; 35:2677–2685

Laupland KB et al. *Crit Care Med* 2007; 35:2686–2692

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- Иммуноглобулины не рекомендованы для взрослых пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (2B)
- Противоречивые результаты многочисленных исследований
- IFN, ронколейкин, антицитокиновая терапия и др. – нет доказательной базы

Терапия сепсиса:

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ (?)

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

- Внутривенное введение селена не рекомендовано при тяжелом сепсисе (2C)
- Возможно использование низких доз селена в составе препаратов для нутритивной поддержки
- Активированный протеин С (дротрекогин, Зигрис) – снят с производства в 2011 г

Исследование PROWESS: снижение летальности на 6,1%

2011 г. – исследование PROWESS-SHOCK с негативными результатами

Терапия сепсиса: постановка целей терапии

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41:580-637

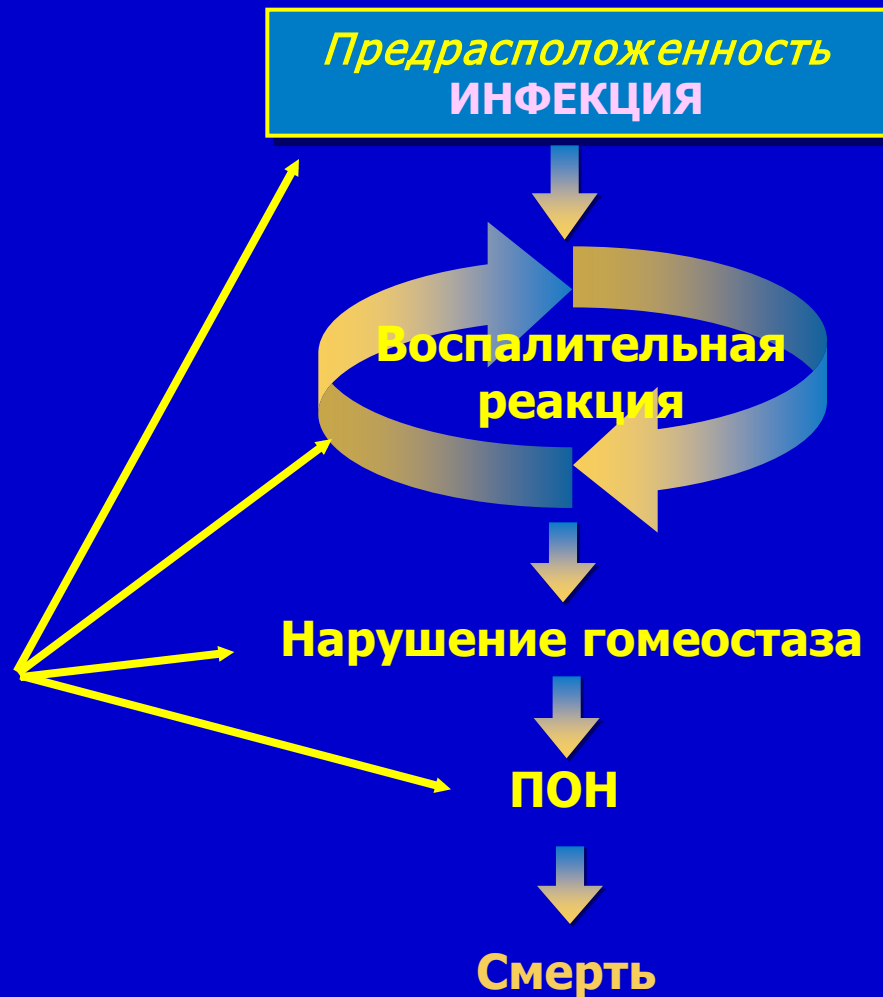
- Обсуждение терапии и прогноза с пациентом и его родственниками (1B)
- Учитывать возможности активной стратегии и паллиативной терапии (1B)
- Ранняя постановка целей терапии (2C)

Сепсис: заключение

- Рекомендации Surviving Sepsis Campaign не идеальны, но позволяют обеспечить определенный стандарт терапии больных с сепсисом, что может улучшить клинический исход

Терапия сепсиса: заключение

- Лечение сепсиса должно быть комплексным и патогенетическим
- Будущее терапии сепсиса ?
 - Модуляция генов
 - Лечение инфекции
 - Прерывание воспаления
 - Коррекция метаболизма и тканевой гипоксии
 - Лечение органной дисфункции



Гипоперфузия Органная
дисфункция Гипотензия

