



# Sunkaus sepsio gydymas: kas naujo?

Prof. D. Adukauskienė

LSMU MA Intensyviosios terapijos klinika

Palanga, 2014-06-06

# **Surviving Sepsis Campaign**

**European Society of Intensive Care Medicine**

**Society of Critical Care Medicine**

**Surgical Infection Society**

**Infectious Disease Society of America**

**Australian and New Zealand Intensive Care Society**

**European Society of Clinical Microbiology and**

**Infectious Diseases**

**European Respiratory Society**

# Šaltiniai

- Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012  
Dellinger et al. Intensive Care Med, 2013
- 34th International Symposium of Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels, 2014
- European Fungal Infection Study Group (EFISG ) of ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), Barcelona, 2014
- Cornely et al. Clin Microbiol Infect 2012;18(suppl7):19-30
- Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America  
Pappas et al. CID, 2009; 48
- BTS Guidelines for Management of Community Acquired Pneumonia in Adults: Update 2009.  
Thorax 2009; 64: iii1-iii5

**100.000 /USA**

AIDS

17

Storžarnēs Ca 50

Krūtīs Ca 110

LŠN 130

Sepsis 300

**Laiko veiksnys: aukšinė valanda!**

*[missed diagnosis and late recognition contribute to high mortality of sepsis]*

# Sunkus sepsis

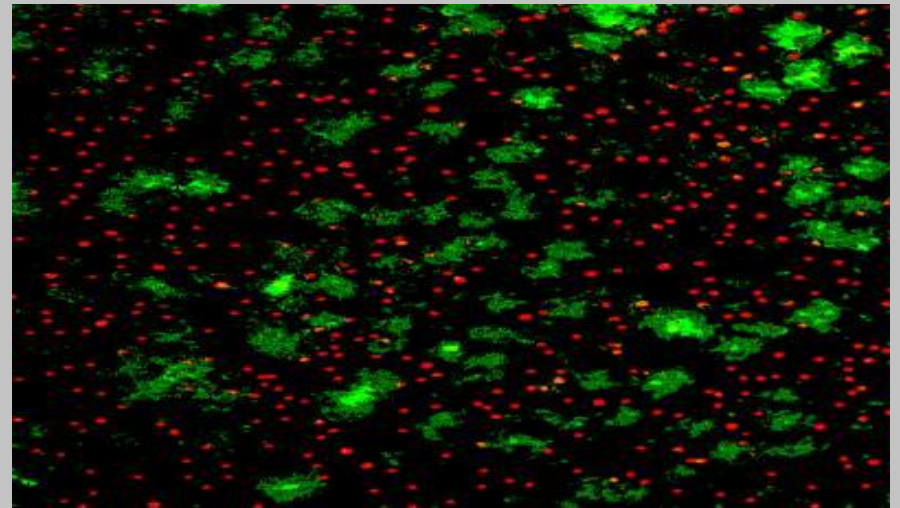
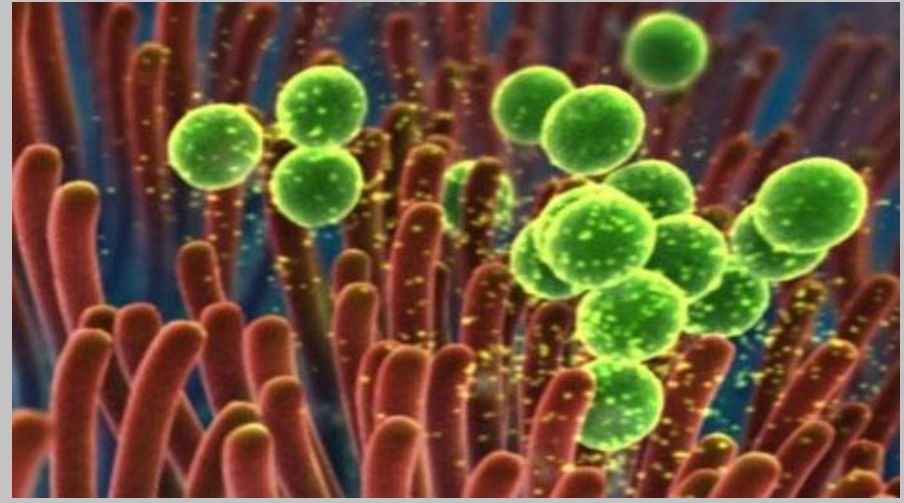
- Sepsio sukelta hipoperfuzija ar organų disfunkcija (infekcija!)
- Sepsio sukelta hipotenzija
- Laktatų padidėjimas
- Diurezė  $< 0,5$  ml/kg/h virš 2 val. nepaisant infuzoterapijos
- ALI  $pO_2/FiO_2 < 250$  be pneumonijos
- ALI  $pO_2/FiO_2 < 200$  su pneumonija
- Kreatininas  $> 2,0$  mg/dL (177 mmol/L)
- Bilirubinas  $> 2,0$  mg/dL (34,2 mmol/L)
- Trombocitų  $< 100\ 000$
- Koaguliopatija (TNS  $> 1,5$ )



# Biofilmai

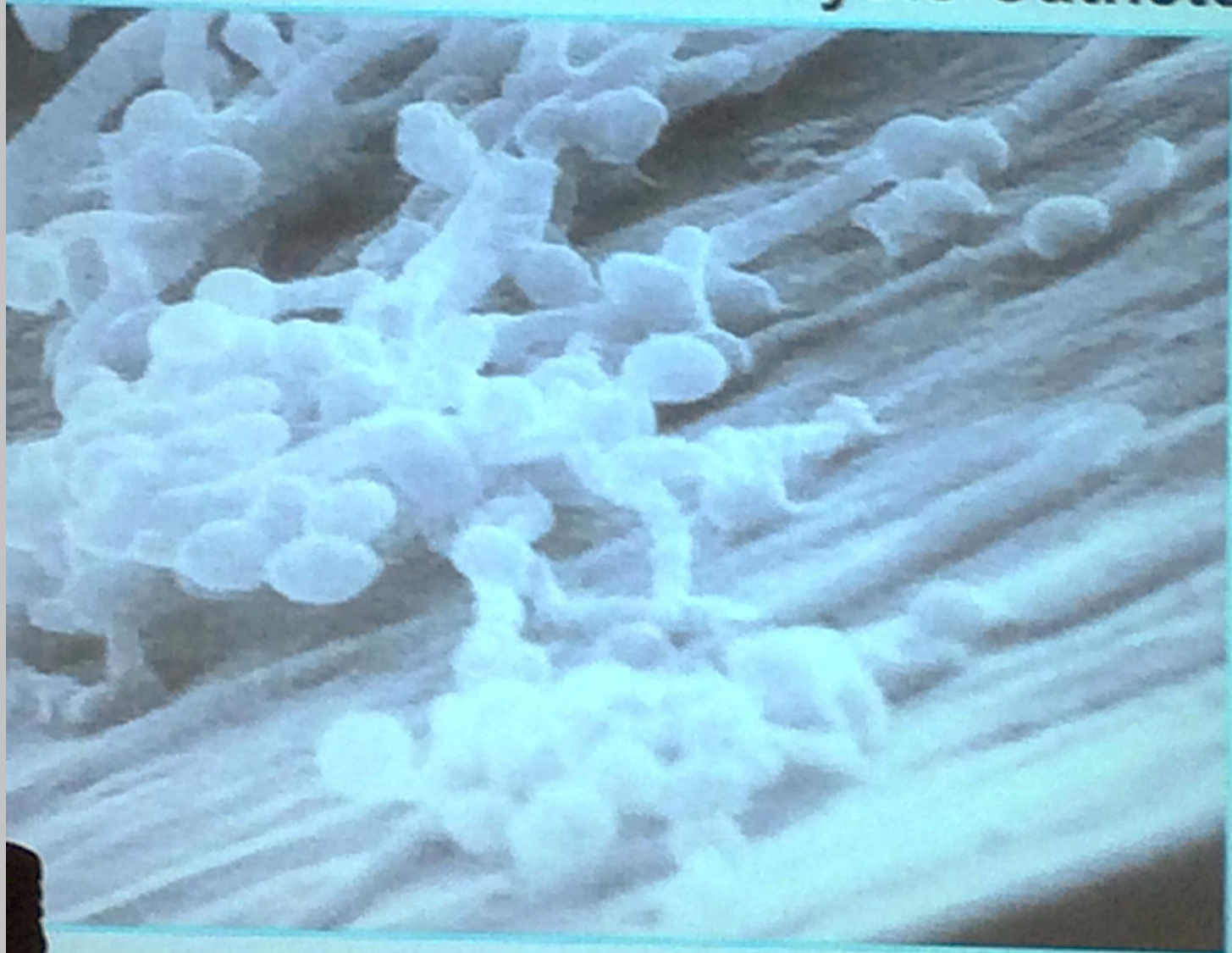


Gamtoje



Gleivinėje

# *glabrata* Biofilm on Dialysis Catheter



# Diagnozė

- **Prieš** pradedant AB, paimiti **2 ar >** pasėlių, **jei ne >45min.**
- **Bent 1** pasėlis – perkutaniškai
- 1 pasėlis – iš kiekvieno i/v kateterio **> 48 h**
- Pasėliai iš visų **įtartinų** vietų – CS skysčio, bronchų sekreto, šlapimo, žaizdų, kt. skysčių ar audinių (1C)
- Nerekomenduota vartoti prokalcitonino ar kt. biomarkerių atskiriant sunkią infekciją nuo kitų ūminio uždegimo būklių
- **Beta-D-gliukano (2B), manano ir anti-manano antikūnų testas (2C), įtariant IK**
- **Transportavimo radiologiniam ištyrimui rizikos įvertinimas (pirmenybė UG prie lovos)**

Dellinger et al. Intensive Care Med, 2013

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

# Pradinė pagalba

Pradedama **tuoj pat**, esant hipotenzijai ar padidėjus serumo laktatams

Siekiniai:

- CVS 8-12 mmHg
- VAS  $\geq 65$  mmHg
- Valandinė diurezė  $\geq 0.5$  ml/kg
- Centrinės venos deguonies saturacija  $\geq 70$  proc.

Jei pasiekus CVS 8-12 mmHg, CV SatO<sub>2</sub> nesiekia 70proc., rekomenduojama er. masės transfuzija iki Ht  $\geq 30$  proc. ir/ar dobutamino infuzija max iki 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

# Antibiotikų terapija

Pradėti AB per pirmąją valandą, diagnozavus SS (1C), SŠ (1B)

- Skirti 1 ar > vaistų, aktyvių prieš įtariamą bakterinį ar/ir grybinį ar virusinį patogeną su gera penetracija į įtariamus sepsio židinio audinius (1B)
- Kasdien įvertinti de-eskalacijos galimybę mažinant m/o atsparumą, vaistų toksiškumą, gydymo kainą (1B)
- Kombinuota AB terapija neutropenijos (2B) ir difficult-to-treat, MDR patogenais: *Pseudomonas*, *Acinetobacter spp.* (2B)
- *P. aeruginosa* bakteremija: PV beta-laktamas+AG ar FQ (2B)
- *Streptococcus pneumoniae* baktereminės infekcijos: beta-laktamas+makrolidas (2B)
- Kuo greičiau (po 48-72 h AB terapijos) įvertinti, ar galima siaurinti spektrą. Kombinuota AB terapija ne > 3-5d., išskyrus AG monoterapiją *Pseudomonas* atvejų ar endokarditą (2B)
- Nutraukti AB terapiją, jei neinfekcinė priežastis! Remtis prokalcitonino ar kt. adekvataus biomarkerio testu (2C)
- Trukmė 7-10d., jei kliniškai aktualu; > kai lėtas atsakas, nedrenuoti židiniai, *S.aureus* bakteremia, grybinės / virusinės inf., imunologinis nepakankamumas, tp. neutropenija (2C)

## Mortality in Septic Shock Caused by *Candida*\*

Etiology		All Cases	0-2 Hour Delay	2-12 Hour Delay	>12 Hour Delay
Bacteria	Number (#)	2686	701	1279	706 (26%)
	% of total #		26.1	47.6	26.3
	% survival	47.7	77.3	48.2	16
<i>Candida</i>	Number	308	16	62	230 (75%)
	% of total #		5.2	20.1	74.7
	% survival	17.5	81.3	41.9	6.5

Median time to initiation of effective antimicrobial therapy in septic shock: 18.5 hours for bacteria versus 35.1 hours for *Candida*.

# Sepsis, kai įtariama (įrodyta) invazinė kandidiazė (kandidemija) be neutropenijos

## Pasirinkimas

**Fluconazole:** įsot. 800 mg (12 mg/kg),

po to 400 mg (6 mg/kg)/d i/v, jei būklė stabili, azolų nevirtota,  
C. albicans ar C. parapsilosis BIII (AI)

arba

**Caspofungin** įsot. 70 mg, po to 50 mg x 1/d i/v,

jei būklė kritinė ar dabar vartoti azolai BIII (AI)

## Alternatyva

**Amphotericin B - deoxycholate** (0,5-1,0 mg/kg/d), kai stinga kitų priešgrybinių vaistų ar jų netoleruoja BIII (AI)

Pastaba: Šalinti intraveninį kateterį, jei kandidemija! (AII)

# ***First-Line Therapy for Suspected Candidemia in the ICU***

## ***Echinocandins***

Caspofungin  
Micafungin  
Anidulafungin

Broad-spectrum of activity, fungicidal, clinically efficacious, safe



Step-down therapy

## ***Azoles***

Fluconazole  
Voriconazole

# 2012 EFISG Recommendations : Targeted Therapy for Candidemia

## **Echinocandins**

- Anidulafungin, caspofungin, micafungin A I

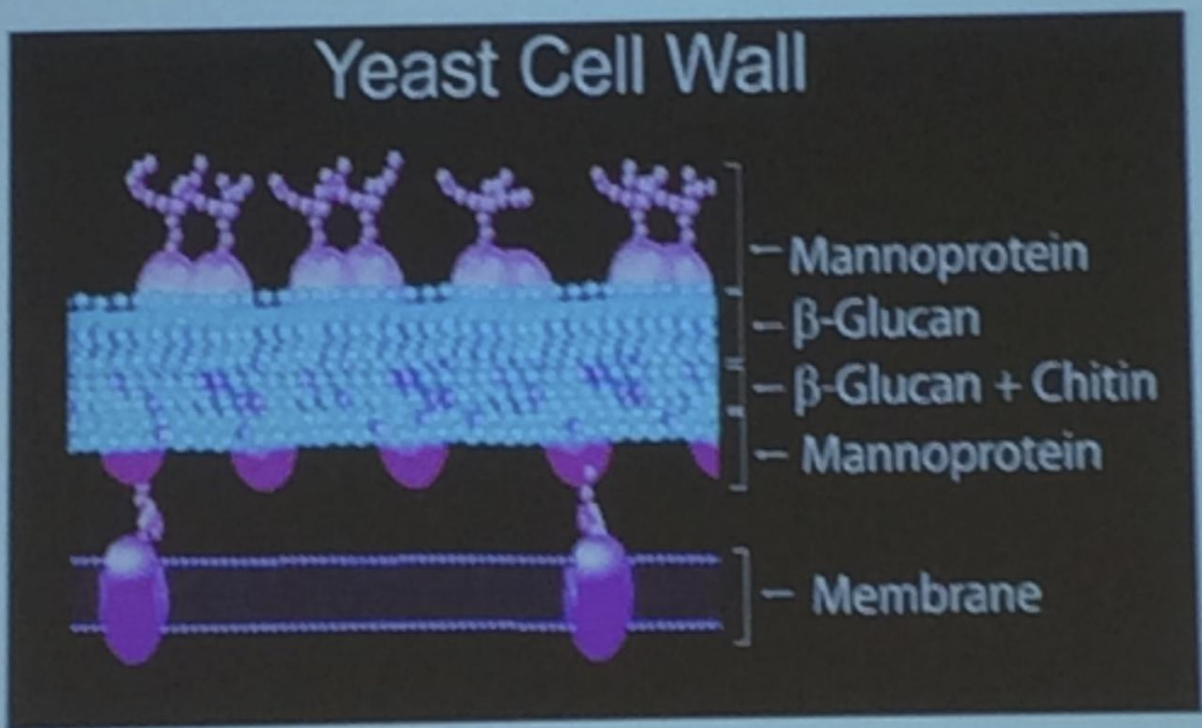
## **Azoles**

- Voriconazole B I
- Fluconazole C I
- Itraconazole D II a
- Posaconazole D III

## **Polyenes**

- AmB deoxycholate D I
- AmB liposomal B I
- AmB lipid complex C II a
- AmB colloidal dispersion D II u

# Markers



## $\beta$ -1,3-D-glucan ( $\beta$ DG)

Not specific

Panfungal Diagnostic Method

In candidaemia

Sensitivity > 65%

Specificity > 80%

Negative predictive value > 85%

Also useful for Chronic Disseminated Candidiasis and  
Invasive Candidiasis

## Mannan and Anti-mannan antibodies

Specific for *Candida*

In candidaemia

Sensitivity > 80%

Specificity > 85%

Accuracy 50-70%

Negative predictive value > 85%

Also useful for Chronic Disseminated Candidiasis and  
probably for Invasive Candidiasis

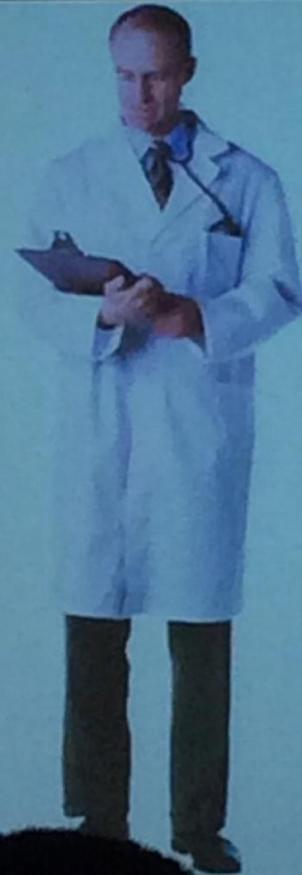
# Does my patient have invasive *Candida* infection?

---

- LOS in the ICU
- Broad-spectrum antibiotics
- Hemodialysis
- *Candida* colonization
- Severity of illness

• Mechanical ventilation

• Surgery



- Blood transfusion
- CVCs
- Diabetes
- TPN
- Pancreatitis
- Steroids

# Grybinio sepsio įtarimas

- Imunosupresinis gydymas ar agranulocitozė, kai karščiavimas  $>38,3^{\circ}\text{C}$  tęsiasi  $\geq 5$  d. skiriant plataus veikimo AB ar jis atsinaujina, nesant kt. aiškių karščiavimo priežasčių

P.S.

- Karščiavimas  $\geq 65$  m. pagal PSO yra  $37,4^{\circ}\text{C}$
- Sunkaus sepsio ar sepsinio šoko atveju gali būti ne karščiavimas, o hipotermija  $<36^{\circ}\text{C}$

# Perėjimas nuo Echinokandinų prie Azolų

Pradinis gydymas Echinokandinais pagerina gydymo išėtis ir mažina mirštamumą, ypač kai *Candida albicans*, kuri in vitro jautri Fluconazole.

Taigi, rūšies ar jautrumo nustatymas neprivalo sietis su ankstyvu Azolų skyrimu = **keičiasi paradigma**

Rezoli et al. NEJM 2007; 356:2472

Andrès et al. CID 2012; 54:1110

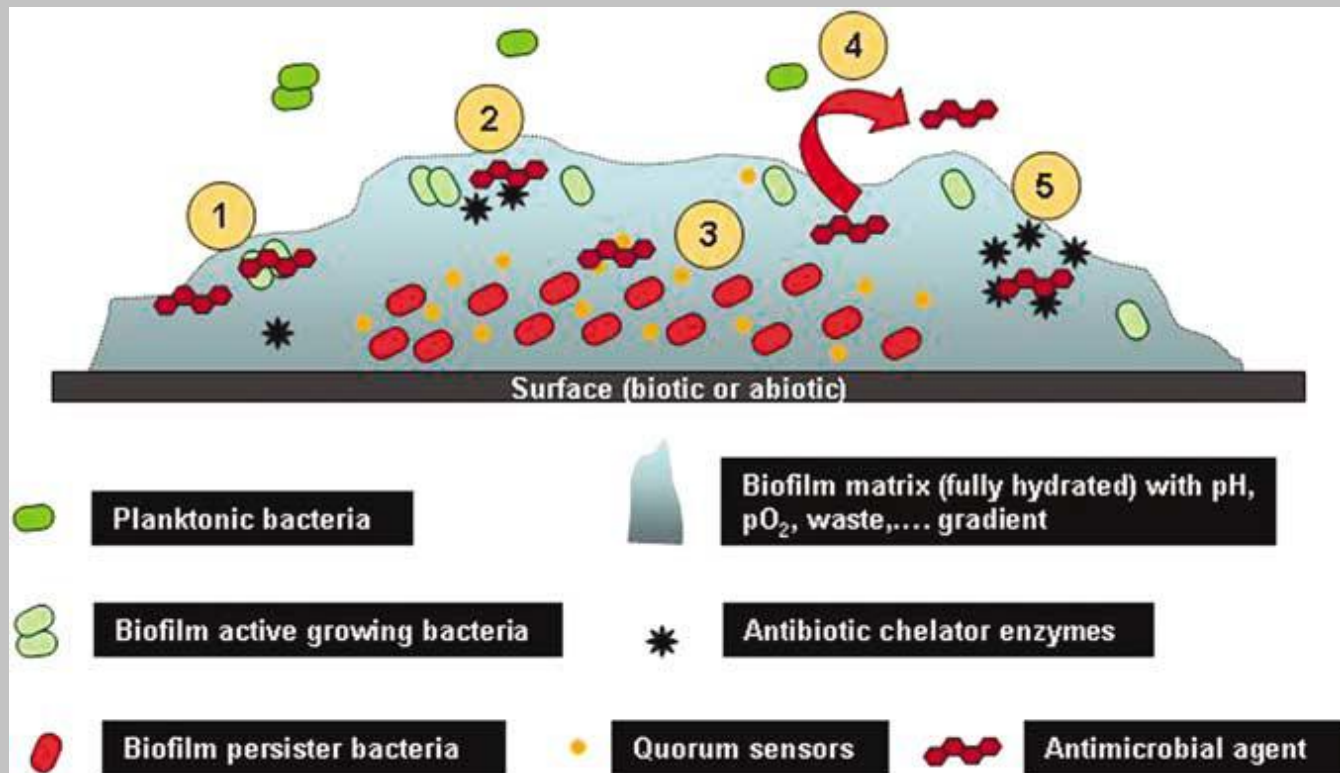
Kollef et al. CID 2012; 54:1739

Greitas (5 d.) perėjimas prie Azolų susijęs su geresnėmis išėtimis, ir labiau klinikinis stabilumas ( $t^0 \downarrow$ ) nei *Candida* rūšis nurodo perėjimo (de-eskalacijos) kryptį.

Kulberg BJ, Radboud University Nijmegen, Netherlands

34 ESICM, Brussels 2014-05-08

# AB neveiksmingumas prieš biofilmus



(1) AB nepraina barjero; (2, 5) AB sunaikinami biofilmo matriksoje esančių fermentų; (3) AB “neatpažįsta” nesidalijančių taikinių; (4) AB išmetami specialiomis “pompomis”;

# Empirinio gydymo rekomendacijos VĮP (suaugusiems) 2009

Ligos sunkumo laipsnis	Gydymo vieta	Pirmo pasirinkimo antibiotikai	Alternatyvūs antibiotikai
Lengva*	Namuose	Amoksicilinas 500 mg 3 k. per parą (p/os).	Doksiciklinas 200 mg, mažinant dozę iki 100 mg (p/os) arba <b>klaritromicinas</b> 500 mg 2 k. /p. (p/os).
Lengva**	Stacionare	Amoksicilinas 500 mg 3 k. /p. (p/os) arba amoksicilinas 500 mg 3 k. /p. (i/v) – jei netinka peroralinis būdas.	Doksiciklinas 200 mg, mažinant dozę iki 100 mg (p/os) arba <b>klaritromicinas</b> 500 mg 2 k. /p. (p/os).
Vidutinio sunkumo***	Stacionare	Amoksicilinas 500–1000 mg 3 k. /p. (p/os) <b>plius klaritromicinas</b> 500 mg 2 k. /p. (p/os). Jei netinka peroralinis būdas – amoksicilinas 500 mg 3 k. /p. (i/v) arba benzilpenicilinas 1,2 g 4 k. /p. (i/v) <b>plius klaritromicinas</b> 500 mg 2 k. /p. (i/v).	Doksiciklinas 200 mg, mažinant dozę iki 100 mg (p/os) arba levofloksacinas 500 mg 1 k. /p. (p/os) arba moksifloksacinas 400 mg 1 k. /p. (p/os).
Sunki****	Stacionare	Antibiotikus būtina paskirti kuo greičiau. Amoksicilinas/klavulano r. 1,2 g 3 k. /p. (i/v) <b>plius klaritromicinas</b> 500 mg 2 k. /p. (i/v).	Benzilpenicilinas 1,2 g 4 k./p. plius levofloksacinas 500 mg 1 k./p. (i/v) arba ciprofloksacinas 400 mg 2 k./p. (i/v) arba Cefuroksimas 1,5 g 3 k./p. (i/v) arba ceftriaksonas 2 g 1 k./p. (i/v) <b>plius klaritromicinas</b> 500 mg 2 k./p. (i/v).

# SS, SŠ: AB

Tyrimas

100 pt i/v Placebo + AB

100 pt i/v C + AB

Identiškos grupės: gliukozės kontrolė,  
gliukokortikoidai. 70% m/o – multirezistent.

*Klebsiella pn., Acinetobacter spp., P. aeruginosa :*

**Clarithromycin neveikia kaip AB**

- Ankstyva VAP redukcija – n.y.
- Vėlyva VAP **C= 16d./ P = 22d. (p=0,04)**
- Mirštamumas **C 38,9%/ P 60% (p=0,02)**

**Kada? Dozė? Trukmė? Tyrimai tęsiami**

Tobias Welte, ESICM 32, 2012, Briuselis

Giamarellos-Bourboulis, ESICM 31, 2011, Briuselis

Atamazidis JAA 2011;37:34

# CLARITHROMYCIN: IMUNOMODULIACIJA

Ankstyvoje Influenzos viruso (IV) infekcijos fazėje (2-3d.) eksperimente **C** skatina įgimtą imuninį atsaką = padidina IL-12 koncentraciją bronchų sekrete = apsauginė funkcija prieš IV

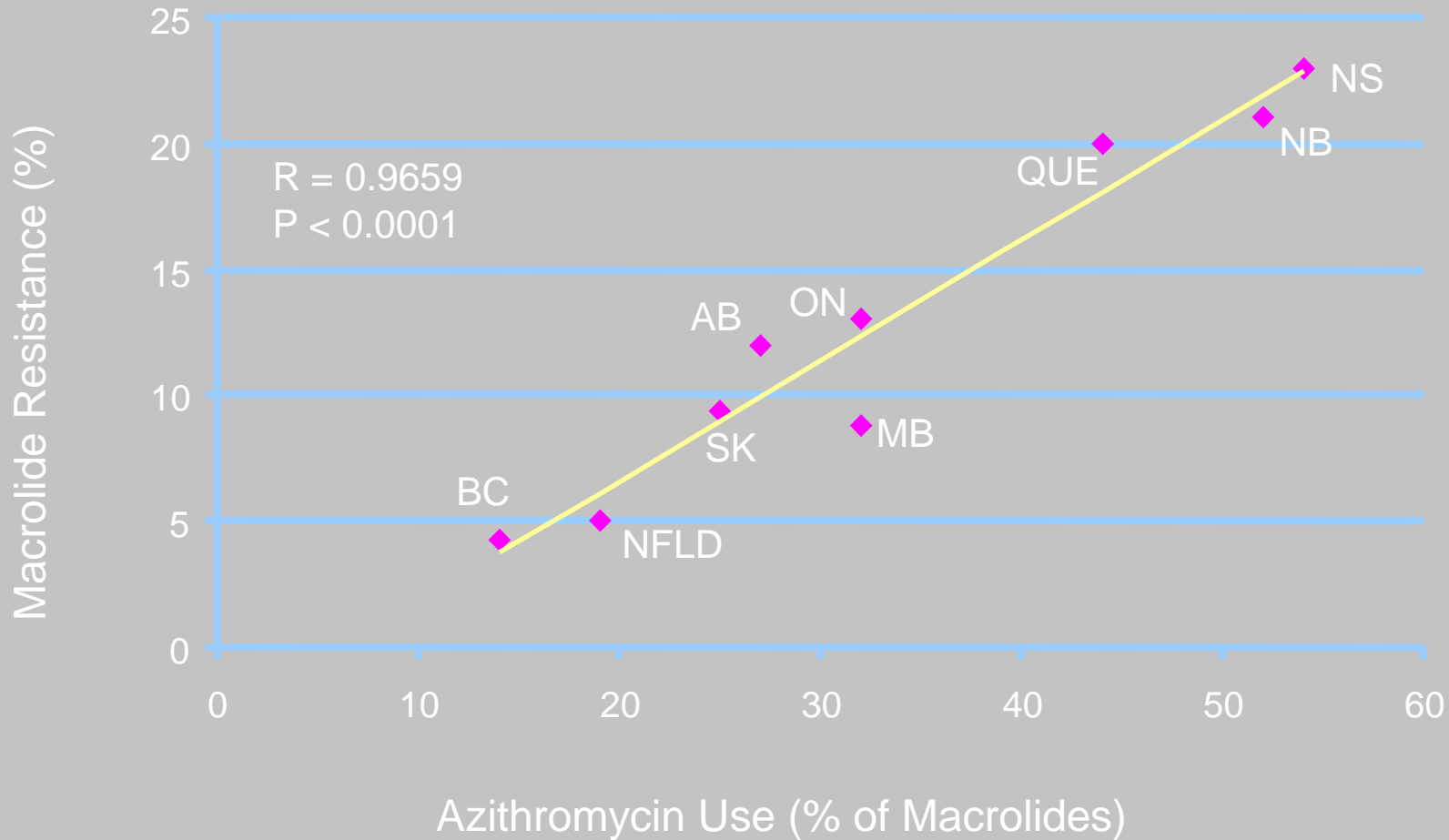
Vėlyvoje IV infekcijos fazėje **C** slopina viruso paskatintą IFN- $\gamma$  gamybą, kai imuninės ląstelės infiltruoja plaučius ir todėl gali vystytis pneumonija

**Antimikrobinis gydymas mažina m/o kiekį ir keičia jų pusiausvyrą organizme**

**Antimikrobinis gydymas skatina m/o atsparumą**

**Atsparūs m/o labiau virulentiškesni – didesnis sergamumas ir mirštamumas**

# Azitromicino vartojimo įtaka atsparumo makrolidams vystymuisi



# ŽARNŲ FLOROS FUNKCIJOS

- Žarnų flora** = riebalų kaupimosi,
- = vėžio,
- = aterosklerozės,
- = žarnų uždegiminių ligų,
- = cukraligės vystymosi,
- = imuninio atsako organizme **modulatorius**

Shanahan F. Clin Gastroenterol 2002.  
Backhead F et al. Proc Natl Acad Sci USA 2004

**HIT FAST AND HIT HARD!**

Erlich, Paris 1913

# Židinio kontrolė

- Anatominė židinio dgn ar atmetimas (peritonitas, cholangitas, nekrotizuojanti mai, žarnų infarktas) kaip įmanoma greičiau, kad intervencija jo kontrolei **per 12val.** (1C)
- Jei infekuota peripankreatinė nekrozė, intervenciją atidėti iki demarkacijos (2B)
- Pasirinkti mažiausiai žalojančias (*the least physiological upset*), bet pakankamai efektyvias priemones
- Jas taikyti tuoj pat, kai tik židinytis nustatomas
- Šalinti intraveninį kateterį, įtartina kaip infekcijos židinį, tuoj pat, kai tik įkišamas kateteris į kitą veną
- Oralinis chlorheksidino gliukonatas orofaringinei dekontaminacijai mažinti VAP ITS pt su SS (2B)

Dellinger et al. Intensive Care Med, 2013

# Skysčių terapija

- Gydyimą pradėti kristaloidais (1B)
- Įtariant neadekvačią audinių perfuziją, skirti 500-1000 ml kristaloidų ar 300-500 ml koloidų per 30 min. ir tęsti tokiu tempu, kol atsistato AKS bei valandinė diurezė ar atsiranda intravaskulinio tūrio pertekliaus požymiai
- Nevartoti HES tirpalų esant SS,SŠ (1B)
- Esant dideliame kristaloidų poreikiui, infuzoterapijai (fluid challenge) vartoti albuminą (2C)
- Hipoperfuzija-hipovolemija: 30ml/kg kristaloidų (ir albuminas), kt. – ir daugiau (1C)
- Infuzoterapijos kontrolė pagal dinaminių (pulsinis spaudimas, SŠT) ar statinių (AKS, ŠSD) rodmenų kaitą

# Vazopresoriai

- Pradėti VP palaikant VAS 65 mmHg (1C)
- Pasirinkimo vazopresorius NE (1B)
- Pridėti E, kai nepakanka (2B)
- Vazopresinas iki 0,03 V/min. prie NE, mažinant jo dozę. Jis nėra pirmasis ir vienintelis vazopresorius. Didesnės dozės tinka kaip gelbstinti terapija, kai nepakanka kt. vaistų
- Dopaminas (vsNE) – tik selektyviais atv.(brady) (2C)
- Fenilefrinas, tik kai NE=aritmijos, ŠT didelis, o AKS mažas, gelbstinti terapija V+inotropas neef. VAS (1C)
- Mažos dopamino dozės IF protekcijai nevertotinos (A)
- Arterijos kateteris

Dellinger et al. Intensive Care Med, 2013

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

# Inotropinis gydymas

- Pridėti dobutaminą iki 20 mk/kd/min. prie VP, jei yra miokardo disfunkcija (padidėję širdies prisipildymo slėgiai ar mažas MŠT) (1C)
- Nerekomenduojama bet kuriuo atveju didinti ŠI iki supranormalaus lygio (1B)

Dellinger et al. Intensive Care Med, 2013

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

# Imunoglobulinai, Selenas

- Nevartoti intraveninių imunoglobulinų suaugusiems su SS, SŠ (2B)
- Nevartoti intraveninio seleno gydant SS (2C)

Dellinger et al. Intensive Care Med, 2013

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

# Kortikosteroidai

- Nevartoti KS, jei infuzoterapija ir vazopresoriai atstato hemodinaminį stabilumą. Kt. – hidrokortizonas 200 mg/d (2C)
- Mažinti KS laipsniškai (2D)
- Nevartoti KS, jei S be SŠ (1D)
- KS nuolatine infuzija (2D)

# Kraujo pakaitalai

- Mažinant audinių hipoperfuziją, kontroliuoti ir Hb, palaikant ne mažiau 9 g/dl (70-90g/L) (1B)
- Anemija dėl sepsio eritropoetinu negydoma (1B)
- Laboratoriniai krešumo sutrikimai šviežiai šaldyta plazma nekoreguojami, nebent kraujavimas ar planuojama invaz.procedūra (2D)
- Antitrombino terapija nenaudotina (1B)
- Trombocitų masė skiriama, kai trombocitų  $< 10\,000/\text{mm}^3$  nesant kraujavimo rizikos,  $20.000/\text{mm}^3$  esant didelei kraujavimo rizikai (2D)
- Planuojant chirurginę intervenciją, invazinę procedūrą, esant aktyviam kraujavimui saugus trombocitų kiekis  $\geq 50\,000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/l$ ) (2D)

# Bikarbonatų terapija

Hemodinamikos stabilizavimui ar vazopresorių poreikio mažinimui, gydant hipoperfuzijos sukeltą laktatacidemiją, vartoti bikarbonatus tik kai  $\text{pH} < 7.15$  (2B)

Dellinger et al. Intensive Care Med, 2013

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

# Giliųjų venų trombozių (GVT) profilaktika

- SS: kasdien trombozių profilaktika (1B)
- Palankiau MMMH 2xd. (1B)
- Jei kreatinino klirensas  $<30\text{ml/min.}$ , rekomenduojamas dalteparinas (1A) ar kt. mažą metabolizmą per inkstus MMMH (2C) ar NFH (1A)
- Jei kontraindikacija H (aktyvus (intracerebr.) kraujavimas, sunki koaguliopatija, trombocitop.), farmakoprofilaktikos neskirti (1B). Skirti mech. profilaktikos priemones, nebent kontraindikuotina (2C). Rizikai sumažėjus, farmakoprofilaktiką pradėti (2C)

# Stresinių opų profilaktika

Užtikrinti stresinių opų profilaktiką H<sub>2</sub>-rec.  
blokatoriais ar PPI, kai yra kraujavimo iš VT rizika  
(1B)

[Pasirinkimo vaistai – H<sub>2</sub> receptorių inhibitoriai]

Rekomenduojama PPI (2C)

Be rizikos veiksmų profilaktikos neskirti (2B)

Dellinger et al. Intensive Care Med, 2013

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

# APIBENDRINIMAS

- Ypatingai reikšminga **ankstyva** SS diagnostika!
- Įvertinti ne tik mikrobinio, bet ir grybinio bei virusinio patogeno galimybę.
- AB per 1 (2) val. nuo SS diagnozės.
- Nauja makrolidų vartojimo reikšmė.
- Kombinuota AB terapija trumpalaikė.
- De-eskalacijos principas tiek bakterinių, tiek grybinių infekcijų SS atvejais.
- Židinio kontrolė per 12 val.
- Suteiktas prioritetas **Echinokandinams** kaip pirmo pasirinkimo vaistams gydyti invazinę kandidiazę. Greitas perėjimas prie azolų pagal klinikinį atsaką, bet ne rūšį ar jautrumą!

# APIBENDRINIMAS

- Fluid challenge: kristaloidai + albuminas.
- Vazopresoriai: norepinefrinas.
- SS: kortikosteroidų nevertoti.
- Hb: 70-90 g/L.
- Riboti bikarbonatų vartojimą.
- Stresinių opų profilaktika PPI – tik esant rizikai.
- **REKOMENDACIJAS TAIKYKIME PRAKTIKOJE.**



LA GRAND  
BETSIAR  
de Noël

24 6 2001