

Pregledni prispevek/Review article

NOVOSTI V PATOGENEZI IN ZDRAVLJENJU SEPSE

NEW DEVELOPMENTS IN THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF SEPSIS

Matjaž Jereb¹, Andrej Trampuž²¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana² Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Prispelo 2003-05-12, sprejeto 2003-10-01; ZDRAV VESTN 2003; 72: 675–80

Ključne besede: sepsa; patogeneza; zdravljenje**Key words:** sepsis; pathogenesis; treatment

Izvleček – Izhodišča. Huda sepsa in septični šok predstavljata najpomembnejši vzrok smrtnosti pri bolnikih na intenzivnih oddelkih. Pojavnost sepse se je v zadnjih desetletjih povečala, smrtnost septičnega šoka pa se navkljub napredku intenzivne medicine v zadnjih 25 letih ni bistveno zmanjšala. Klinična slika težke sepse in septičnega šoka je pretežno posledica motene regulacije imunskega sistema, ki jo sprožijo sestavine bakterijske celične stene, endotoksini in eksotoksini. Vnetna kaskada in citokini igrajo pomembno vlogo v patogenezi sepse.

Zaključki. Zgodnje in ustrezno protimikrobno zdravljenje ter sanacija žarišča okužbe izboljšata preživetje bolnikov s sepsa. Zdravljenje z različnimi imunomodulacijskimi učinkovinami (antiendotoksini, antimediacijske učinkovine in stimulatorji imunskega sistema) v preteklosti ni pomembno znižalo smrtnosti bolnikov s sepsa. V zadnjih letih so kljub temu novosti pri obravnavanju bolnikov s sepsa. Zdravljenje z aktiviranim proteinom C, zgodnja hemodinamska podpora, intenzivno zdravljenje z inzulinom, nizki odmerki kortikosteroidov in majhen dihalni volumen pri akutni okvari pljuč ali sindromu akutne dihalne stiske lahko pomembno izboljšajo preživetje bolnikov s težko sepsa ali septičnim šokom. V članku so pregledno prikazane novosti v patogenezi in zdravljenju sepse.

Abstract – Background. Severe sepsis and septic shock are the most important causes of death in patients in intensive care units. In the last decades the incidence of sepsis increased and the case-fatality rate of septic shock did not decreased significantly despite improved intensive care medicine. Clinical presentations of severe sepsis and septic shock are predominantly a result of dysregulation of the immune system caused by parts of the bacterial cell wall, endotoxins and exotoxins. Inflammatory cascade and cytokines plays an important role in the pathogenesis of sepsis.

Conclusions. Early and appropriate antimicrobial treatment as well as surgical removal of an septic focus improve the survival of patients with sepsis. In the past, various immunomodulatory therapies (antiendotoxins, antimediator interventions and immunostimulation therapy) did not decreased the mortality of patients with sepsis. In the last years, however, some interventions in selected patients with severe sepsis and septic shock have shown significantly improved survival. These interventions include treatment with activated protein C, early goal-directed therapy, intensive treatment with insulin, low-dose corticosteroid treatment and use of low tidal volumes in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. In this article new developments in pathogenesis and therapy of sepsis are reviewed.

Uvod

Okužbe se klinično prikazujejo kot območno omejeno vnetje ali kot sistemski vnetni sindrom (sepsa), ki se lahko stopnjuje do nevarnega septičnega šoka. Brez ustrezne diagnostike in zdravljenja si omenjeni stadiji hitro sledijo in končajo s smrtnim izidom. Večina klinično zaznavnih sistemskih znakov je posledica imunskega odgovora gostitelja na mikroorganizem oziroma njegove posamezne sestavine.

Težka sepsa in septični šok sta najpomembnejši vzrok smrtnosti pri bolnikih na intenzivnih oddelkih. Zaradi težke sepse v Evropi letno umre več kot 150.000 bolnikov in v Združenih državah Amerike več kot 200.000 bolnikov, kar je skoraj 10% vseh smrtnih primerov (1). Pojavnost sepse se je v zadnjih desetletjih povečevala predvsem zaradi pogostejših in vse bolj invazivnih kirurških posegov pri vse starejši populaciji bolnikov s težkimi osnovnimi boleznimi. Na drugi strani pa kljub napredku intenzivne medicine, ob številnih učinkovitih pro-

timikrobnih zdravil, smrtnost zaradi septičnega šoka v zadnjih 25 letih ostaja podobna.

Definicije

Na konferenci ameriškega Združenja za intenzivno medicino leta 1992 so sprejeli enotne definicije sindroma sistemkega vnetnega odgovora, sepse, hude sepse in septičnega šoka (razpr. 1). O *sindromu sistemkega vnetnega odgovora* (angl. Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) govorimo, kadar ima bolnik dva ali več naštetih sistemskih vnetnih znakov: telesna temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ali $< 36^{\circ}\text{C}$, srčna frekvenca > 90 utripov na minuto, frekvenca dihanja > 20 vdihov na minuto ali delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi ($p_a\text{CO}_2$) < 32 mm Hg ($< 4,3$ kPa) in spremembe v krvni sliki (levkociti $> 12 \times 10^9/\text{l}$ ali $< 4 \times 10^9/\text{l}$ ali $> 10\%$ paličastih nevtrofilcev). O *sepsi* govorimo, če je sindrom sistemkega vnetnega odgovo-

ra povzročen z okužbo. Pri *hudi sepsi* se pojavijo simptomi in znaki motnje v delovanju posameznih organov ter znaki zmanjšane perfuzije ali hipotenzija. Hipoperfuzija lahko vključuje laktatno acidozo, oligurijo in spremembe v stopnji zavesti, niso pa ti znaki obvezni. Če se hudi sepsi pridruži arterijska hipotenzija, neodzivna na nadomeščanje tekočine, govorimo o *septičnem šoku* (2).

Razpr. 1. *Definicija sindroma sistemskega vnetnega odgovora (SIRS), sepe, hude sepe in septičnega šoka* (2).

Table 1. *Definitions for systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis and septic shock* (2).

Izraz Expression	Definicija Definition
Sindrom sistemskega vnetnega odgovora Systemic inflammatory response syndrome	2 ali več sistemskih znakov vnetja: 2 or more of the following features: - Vročina ali hipotermija (telesna temperatura > 38°C ali < 36°C) - Fever or hypothermia > 38°C or < 36°C - Tahikardija (srčna frekvenca) > 90/min - Tachycardia (heart rate) > 90/min - Tahipneja (frekvenca dihanja) > 20 vdihov na minuto ali $p_a\text{CO}_2$ < 32 mm Hg (< 4,3 kPa) - Tachypnea (respiratory rate) > 20/min or $p_a\text{CO}_2$ < 4,3 kPa - Levkociti > $12 \times 10^9/\text{l}$ ali < $4 \times 10^9/\text{l}$ ali > 10% paličastih nevtrofilcev v krvni sliki - Leukocytes > $12 \times 10^9/\text{l}$ or < $4 \times 10^9/\text{l}$ or > 10% band forms
Sepsa Sepsis	Sindrom sistemskega vnetnega odgovora IN okužba Systemic inflammatory response syndrome AND infection
Huda sepsa Severe sepsis	Sepsa IN odpoved delovanja organa: Znaki organske disfunkcije, nezadostne prekrvitve ali arterijske hipotenzije Sepsis AND organ failure: Sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion or hypotension
Septični šok Septic shock	Huda sepsa IN arterijska hipotenzija, neodzivna na nadomeščanje tekočine: Sistolni tlak < 90 mm Hg ali znižanje sistoličnega tlaka $\geq$ 40 mm Hg ob odsotnih drugih razlogih za hipotenzijo Septic shock stands for severe sepsis with hypotension despite adequate fluid resuscitation: Systolic blood pressure < 90 mm Hg or a reduction of > 40 mm Hg from the patient's normal in the absence of other causes of hypotension

$p_a\text{CO}_2$ – Delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi
 $p_a\text{CO}_2$ – Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood

Bolniki na intenzivnih oddelkih pogosto izpolnjujejo merila za sindrom sistemskega vnetnega odgovora (SIRS), ki pa čestokrat ni posledica okužbe. Podobne sistemske znake vnetja lahko najdemo tudi pri različnih neinfekcijskih stanjih, kot so poškodbe, opekline, akutni pankreatitis, zastrupitev, anafilaktična reakcija, avtoimunska vnetja ali trombembolični dogodki. V prospektivni kohortni raziskavi je 26% od 2527 vključenih bolnikov s sindromom sistemskega vnetnega odgovora imelo sepsa, ki je v 18% napredovala v hudo sepsa in v 4% v septični šok. Hkrati s težavnostjo vnetnega odgovora je v tej raziskavi naraščala tudi umrljivost od 16% pri sepsi, do 20% pri težki sepsi, do 46% pri septičnem šoku (3). Huda sepsa in septični šok sta najpogostejši vzrok umrljivosti bolnikov, zdravljenih v bolnišnici. Zaradi hude sepe in septičnega šoka umre 30 do 50% bolnikov, zaradi npr. možganske kapi 12 do 19% in zaradi srčnomišičnega infarkta do 8% bolnikov (4).

Samo pri delu bolnikov s sepsa (17%), težko sepsa (25%) in septičnim šokom (69%) zaznamo rast mikroorganizmov v odvzetih hemokulturah (3). Zato je koncept sindroma sistemskega vnetnega odgovora pomemben za zgodnje prepozna-

vanje bolnikov s sepsa. Bolnike s tveganjem za razvoj sistemske okužbe je mogoče prepoznati že na osnovi kliničnih in preprostih laboratorijskih izvidov, neodvisno od mikrobioloških izvidov. Občutljivost meril za postavitev diagnoze sindroma sistemskega vnetnega odgovora je visoka, specifičnost pa žal nizka (5, 6), zato so pred kratkim predlagali novo opredelitev sindroma sepe, ki dodatno temelji na opisu osnovne bolezni (dejavnikov tveganja), mesta okužbe, povzročitelja, imunskega odgovora in stopnje motnje delovanja organov (angl. Predisposing Condition, Infection, Response, Organ Dysfunction, PIRO) (7, 8). Medtem ko so klinični znaki sepe zelo raznoliki, so biokemični in imunološki parametri bolj enotni in jih je enostavneje določiti. Mednje spadajo na primer laktoferin, elastaza, α_1 -antitripsin, protein C, interleukin (IL)-6, topni receptor CD14, C-reaktivni protein, prokalcitonin (9–13). Vendar je njihovo vlogo pri diagnozi in napovedi izida sepe potrebno prej potrditi v večjih epidemioloških raziskavah.

Patogeneza

Vnetna kaskada

Gostitelj se ob invaziji mikroorganizma odzove na njegove antigenske strukture z vnetnim in imunskim odgovorom. Odločilne sestavine bakterijske stene so biološko aktivne snovi: peptidoglikan in lipoteihoična kislina po Gramu pozitivnih bakterij ter peptidoglikan in lipopolisaharid po Gramu negativnih bakterij (14). Po Gramu pozitivne bakterije lahko sprožijo vnetni odziv organizma tudi preko sproščenih eksotoksinov, ki učinkujejo kakor superantigeni. Toksini obidejo antigen predstavivene celice in se neposredno vežejo na celice monocitno makrofagnega sistema. Naštete sestavine prepoznajo različni receptorji, ki se nahajajo na površini monocitov, makrofagov in nevtrofilcev. Eden od najpomembnejših receptorjev, ki veže lipopolisaharid, je molekula beljakovine glikofosfatidil-inozitol (CD 14). Receptorji CD 14 se nahajajo zunajcelično in lahko inducirajo znotraj celične reakcije samo preko koreceptorjev, kot je t. i. toll-like receptor (TLR) 4. Po Gramu pozitivnih bakterijah je znotrajcelični odgovor posledica aktivacije drugih koreceptorjev, med katerimi je najpomembnejši TLR 2. Vezava bakterijskih molekul na humane receptorje ima za posledico kaskado vnetnih odzivov gostitelja in sproščanje mediatorjev vnetja, kar vodi v klinično sliko sepe, okvar tkiva in v najhujših primerih tudi do smrti.

Motena regulacija imunskega sistema

Mikroorganizmi ali njihovi proizvodi aktivirajo celice gostitelja, da pričnejo tvoriti številne mediatorje (citokine), ki modulirajo imunski odgovor (15). Glavni mediatorji, ki spodbujajo vnetje, so faktor tumorske nekroze (TNF)-alfa ter interleukin IL-1, IL-6 in IL-8. V poteku sepe se sproščajo tudi številni protivnetni mediatorji, ki nevtralizirajo biološke prvne bakterij, zavrejo sintezo ali sproščanje vnetnih citokinov ter uravnavajo celični odgovor. Najpomembnejši protivnetni mediatorji so interleukini (IL-4, IL-10, IL-13) ter topni receptor za IL-1 (16). Pri sepsi so zaporedoma v serumu zvišani sprva citokini, ki spodbujajo vnetje (odgovor Th-1), kasneje pa protivnetni citokini (odgovor Th-2). Dodatno lahko bakterije in njihovi sestavni deli neposredno aktivirajo sistem komplementa in koagulacije (17). Če je imunski odgovor pomanjkljiv, je posledica nenadzorovano razmnoževanje mikroorganizmov in lahko tudi smrt bolnika. Na drugi strani pa čezmerni imunski odziv lahko celo odločilno poslabša potek sepe (18).

Odpoved delovanja organskih sistemov

Z vsakim organskim sistemom, ki odpove v okviru sepe, naraste povprečna smrtnost za 15 do 20% (19). Odpoved

dihanja lahko nastopi zgodaj v poteku sepse, se običajno hitro stopnjuje in se počasi popravlja. Frekvenca dihanja več kot 30 vdihov na minuto ob dodajanju kisika napoveduje potrebo po intubaciji in mehanskem predihavanju, tudi če je delni tlak kisika v arterijski krvi še v okviru normalnega. Približno 85% bolnikov s težko sepso potrebuje mehansko predihavanje (19).

V sklopu sepse pride do pomanjkljive prekrvitve tkiv, ki je lahko posledica nezadostnega polnilnega tlaka, zmanjšane krčljivosti srčne mišice ali zmanjšanega periferne žilnega upora. Prekrvitev lahko klinično ocenimo s pomočjo stanja zavesti, diureze ali prekrvitve kože. Večina bolnikov potrebuje v začetku predvsem izdatno nadomeščanje tekočin (pri odraslih praviloma > 6 litrov). Če arterijska hipotenzija kljub zadostnemu nadomeščanju tekočin vztraja, je potrebno dodati vazokativna in inotropna zdravila (dopamin, dobutamin, noradrenalin). Metabolno acidozo, ki je posledica anaerobne presnove, urejamo z dodajanjem bikarbonata, za katerega se praviloma odločimo šele pri pH < 7,2. Čeprav je prehodna oligurija v sklopu arterijske hipotenzije pogosta, se redko razvije anurija. Dializa je potrebna pri < 5% bolnikov s septičnim šokom. Ileus je pogosto prisoten še 1–2 dni po vzpostavitvi normalne prekrvitve. Medtem ko so subklinične motnje koagulacije pogoste, se diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) razvije redko.

Zdravljenje

Protimikrobno zdravljenje

Antibiotiki so pri zdravljenju sepse nepogrešljivi, vendar niso zadostni (20). Protimikrobna zdravila lahko še dodatno sprostijo sproščanje bakterijskih biološko aktivnih prvin in celo pospešijo nastanek in napredovanje sistemskega vnetja (21). Spravočasnim pričetkom ustreznega protimikrobnega zdravljenja znižujemo smrtnost in pogostost zapletov pri bolnikih s sepso (22, 23). Bolnike s sepso je potrebno pričeti zdraviti izkustveno takoj, še preden je znan povzročitelj. Izbiro antibiotika določa najbolj verjetni izvor sepse (žarišče) in najbolj verjetni povzročitelj (24). Po prejemu mikrobioloških izvidov protimikrobno zdravljenje takoj prilagodimo povzročitelju in njegovi protimikrobni občutljivosti. Žarišče okužbe (na primer sinusitis, absces, septični artritis, empiem plevre, katetriška okužba, nekrotizirajoči fasciitis) je potrebno nemudoma sanirati, da preprečimo dodatno širjenje okužbe in zmanjšamo število mikroorganizmov. Pri 20–30% bolnikov s sepso ne odkrijemo primarnega žarišča (primarna sepsa) in pri nadaljnjih 20–30% bolnikov so vsi mikrobiološki izvidi negativni kljub prepričljivim kliničnim znakom okužbe (25).

Imunska modulacija

Poleg protimikrobnega in podpornega zdravljenja so bile v zadnjih letih opravljene številne raziskave z učinkovinami, ki vplivajo na imunski sistem (razpr. 2). Večina raziskav je pokazala nasprotujoče si rezultate ali celo povečanje smrtnosti bolnikov s težko sepso ali septičnim šokom, ki so prejeli imunomodulacijske učinkovine v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (26). Neuspešnost zdravljenja z imunomodulacijskimi učinkovinami si lahko razlagamo z nezadostno učinkovitostjo zdravil, nepravilnim odmerkom, napačnim časom dajanja, raznoliko populacijo bolnikov ali s potrebo po sočasnem dajanju različnih učinkovin hkrati ali zaporedoma (26).

Aktivirani protein C je izjema med imunomodulacijskimi snovmi. Pri bolnikih s sepso so opazovali nizke vrednosti proteina C, kar je bilo povezano z večjo smrtnostjo teh bolnikov (27). Drotrekogin alfa je rekombinantni humani aktivirani protein C, ki je bil preizkušen v multicentrični raziskavi (PRO-

Razpr. 2. Najpomembnejše imunomodulacijske učinkovine v zdravljenju sepse.

Table 2. *The most important immunomodulatory substances in sepsis treatment.*

Učinkovina Substance	Referenca Reference
Antiendotoksini Antientotoxins	
Poliklonalna ali monoklonalna anti-LPS protitelesa Polyclonal and monoclonal anti-LPS antibodies	(35, 36)
Rekombinantna baktericidijo/permeabilnost zvišujoča beljakovina Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein	(37)
Antimediatorne učinkovine Antimediator substances	
Monoklonalna anti-TNF protitelesa, topni receptorji TNF Monoclonal anti-TNF antibodies, soluble TNF receptors	(38–40)
Antagonist receptorja IL-1 IL-1 receptor antagonist	(41–43)
Zaviralec sinteze dušikovega monoksida (NO), metilensko modro Nitric oxide synthase inhibitor, methylene blue	(44–46)
Zaviralci ciklooksigenaze in lipooksigenaze: npr. ibuprofen Cyclooxygenase and lipooxygenase inhibitors-for example: ibuprofen	(47)
Antikoagulant: antitrombin III, aktiviran protein C Anticoagulants: antithrombin III, activated protein C	(28, 48, 49)
Antagonisti PAF PAF antagonists	(50–52)
Antioksidanti: selen, N-acetilcistein Antioxidants: selenium, N-acetylcysteine	(53, 54)
Stimulatorji imunskega sistema Immune system stimulators	
Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)	(55–57)
Interferon-γ Interferon-γ	(58)

IL – interleukin, LPS – lipopolisaharid, PAF – platelet-activating factor, TNF – tumor necrosis factor

IL – interleukin, LPS – lipopolysaccharide, PAF – platelet-activating factor, TNF – tumor necrosis factor

WESS) pri 1690 bolnikih s težko sepso ali septičnim šokom (28). Bolniki so zdravilo dobili znotraj 48 ur po pojavu prve motnje v delovanju enega od organov ali organskih sistemov. Smrtnost bolnikov, zdravljenih z drotrekoginom alfa, je bila značilno nižja kot pri bolnikih, ki so dobili placebo (25% proti 31%) (razpr. 3). Bolniki z odpovedjo več organov in vrednostjo APACHE II ≥ 25 so imeli največje izboljšanje preživetja z drotrekoginom alfa. Tveganje za nastanek resnejše krvavitve pa je bilo pri bolnikih, ki so prejeli drotrekogin alfa, značilno večje kot v skupini s placebom (3,5% proti 2,0%, $p = 0,06$). Protein C deluje antikoagulantno (inaktivira faktorje strjevanja krvi Va in VIIa ter zavira tvorbo trombina), profibrinolitično (kot endogeni aktivator tkivnega plazminogena) in protivnetno (zavira sproščanje citokinov iz monocitov). Splošna merila za zdravljenje sepse z drotrekoginom alfa so prikazana v razpredelnici 4 (28).

Kortikosteroidi. Predhodne randomizirane raziskave s kratkim zdravljenjem in visokimi odmerki steroidov niso pokazale boljšega preživetja bolnikov s sepso (29). V nekaterih raziskavah je bila smrtnost zaradi pogostejših okužb, posredno povzročenih s steroidi, celo višja. Multicentrična raziskava, v kateri so sodelovali bolniki z neodzivnim septičnim šokom, je pokazala ugoden vpliv nizkih odmerkov steroidov na preživetje (smrtnost 53% proti 63%) (30). Vendar so steroidi znižali smrtnost samo v skupini bolnikov z relativno insuficienco nadledvične žleze. V skupini z ohranjeno funkcijo nadledvične žleze je bila smrtnost ob terapiji s steroidi celo višja, vendar razlike v primerjavi s placebom niso bile statistično pomemb-

Razpr. 3. *Ukrepi, ki so povezani z značilnim zmanjšanjem smrtnosti bolnikov s sepsa.*

Table 3. *Interventions associated with significant reduction of mortality in patients with sepsis.*

Ukrep	Smrtnost s posegom in brez njega	P	Referenca
Intervention	Mortality with/without intervention		Reference
Drotrekogin alfa	24,7% proti 30,8%	0,005	(28)
Drotrecogin alfa	24,7% versus 30,8%		
Nizko odmerjeni steroidi*	53% proti 63%*	0,023	(30)
Low-dosed steroids*	53% versus 63%*		
Zgodnje hemodinamsko podporno zdravljenje	30,5% proti 46,5%	0,009	(31)
Early hemodynamic treatment	30,5% versus 46,5%		
Intenzivno zdravljenje z inzulinom		< 0,04	(32)
Insuline intenzivno zdravljenje			
- Vsi vključeni bolniki	4,6% proti 8,0%		
- All included patients	4,6% versus 8,0%		
- Zdravljenje v intenzivni enoti > 5 dni	10,6% proti 20,2%	0,005	(34)
- Treatment in an intensive care unit > 5 days	10,6% versus 20,2%		
Nizek dihalni volumen (pri akutni poškodbi pljuč in sindromu akutne respiratorne stiske	31,0% proti 39,8%	0,007	(34)
Low respiratory volume (acute lung injury and acute respiratory distress syndrome)	31,0% versus 39,8%		

* Bolniki s septičnim šokom in relativno insuficienco nadledvične žleze (pozitiven kortikotropinski test)
Patients with septic shock and relative adrenal insufficiency (positive corticotropin test)

ne. Kortikosteroide (hidrokortizon 50 mg vsakih 6 ur i.v. in fludrokortizon 50 µg/d p.o.) so bolniki prejeli znotraj 8 ur po pričetku septičnega šoka za 7 dni.

Podporno intenzivno zdravljenje

Poleg zdravljenja z drotrekoginom alfa in kortikosteroidi v zadnjih letih beležimo tudi pomemben napredek na področju podpornega zdravljenja bolnikov s sepsa. V randomiziranih raziskavah so trije ukrepi značilno izboljšali preživetje bolnikov s težko sepsa in septičnim šokom (razpr. 3).

Zgodnje hemodinamsko podporno zdravljenje. Z zgodnjim hemodinamskim podpornim zdravljenjem (angl. early goal-directed therapy) skušajo izboljšati srčno pred- in poobremenitev ter krčljivost srčne mišice, da bi zagotovili zadostno sistemsko prekrvitev, in preprečiti odpoved delovanja posameznih organskih sistemov. 263 bolnikov s težko sepsa in septičnim šokom so zdravili bodisi po ustaljenem postopku (centralni venski tlak ≥ 8 –12 mm Hg, srednji arterijski tlak ≥ 65 mm Hg, diureza $\geq 0,5$ ml/kg/h) ali z zgodnjim hemodinamskim podpornim zdravljenjem (31). Pri slednjih bolnikih so pred sprejemom v intenzivno enoto vzdrževali nasičenost hemoglobina s kisikom v centralni venski krvi $\geq 70\%$. To vrednost so vzdrževali s transfuzijami eritrocitov (do vrednosti hematokrita $\geq 30\%$), dajanjem dobutamina (2,5 do 20 µg/kg/min) in mehanskim predihavanjem. Smrtnost bolnikov z zgodnjim hemodinamskim podpornim zdravljenjem je bila značilno nižja od skupine bolnikov, ki so bili obravnavani po ustaljenem postopku (31% proti 47%). Ti podatki poudarjajo pomen hitrega in agresivnega hemodinamskega zdravljenja bolnikov s sepsa za zagotavljanje zadostne preskrbe tkiv s kisikom.

Intenzivno zdravljenje z inzulinom. Hiperglikemija je pogost zaplet, s katerim se srečujemo pri bolnikih s sepsa, ne glede na to, ali imajo v anamnezi sladkorno bolezen. Pri bolnikih brez sladkorne bolezni hiperglikemijo praviloma znižujemo šele pri vrednostih krvne glukoze > 12 mmol/l. Prospek-

Razpr. 4. *Splošni kriteriji za zdravljenje sepsa z drotrekoginom alfa (28).*

Table 4. *General criteria for treatment of sepsis with drotrekogin alfa (28).*

Vključitvena merila; kriterija (2) in (3) sta lahko prisotna največ 24 ur Inclusion criteria; criterion 2 and 3 can be present for 24 hrs at maximum
1. Znaki okužbe in Infection signs and
2. Najmanj 2 od 4 kriterijev za sindrom sistemskega vnetnega odgovora in At least 2 of the 4 criteria for acute respiratory distress syndrome and
3. Moteno delovanje enega od organskih sistemov: At least one system dysfunction defined as:
- Arterijska hipotenzija: sistolni tlak ≤ 90 mm Hg kljub ustreznemu nadomeščanju tekočin vsaj 1 uro Cardiovascular dysfunction: Arterial systolic blood pressure < 90 mm Hg for at least 1 hour despite adequate fluid resuscitation
- Oligurija: diureza $< 0,5$ ml/kg/h kljub ustreznemu nadomeščanju tekočin vsaj 1 uro Renal failure: Urine output $< 0,5$ ml/kg of body weight/hour for > 1 hour, despite adequate fluid resuscitation
- Dihalna odpoved: $paO_2/FiO_2 \leq 250$ (v primeru pljučnice ≤ 200) Respiratory failure: $paO_2/FiO_2 < 250$ (if pneumonia is present ≤ 200)
- Trombocitopenija < 80 G/L ali padec števila trombocitov $> 50\%$ od izhodiščne najvišje vrednosti, zabeležene v zadnjih treh dneh Thrombocytopenia: < 80 G/L or decrease $> 50\%$ of the initial counts from the last 3 days
- Acidoza: arterijski pH $\leq 7,3$ ali presežek baz ≤ -5 ali serumski laktat $> 2,5$ mmol/l Acidosis: arterial pH $< 7,3$ or base deficit ≤ -5 or serum lactate $> 2,5$ mmol/l

Glavna izključitvena merila

Main exclusion criteria

- Nosečnost
Pregnancy
- Trombocitopenija < 30 G/l ali INR (international normalized ratio) > 3
Thrombocytopenia: < 30 G/L or INR (international normalized ratio) > 3
- Zvečano tveganje za krvavitev, na primer:
Increased risk for bleeding, for example:
 - Večji kirurški poseg v predhodnih 12 urah ali potreba takšnega posega med infuzijo drotrekogina alfa
Larger surgery within preceding 12 hours or need for such intervention during drotrekogin infusion
 - Aktivna pooperativna krvavitev
Active postoperative bleeding
 - Nevrokirurški poseg
Neurosurgical operation
 - Prirojena nagnjenost h krvavitvam
Congenital hemorrhagic diathesis
 - Krvavitev iz prebavil v zadnjih 6 tednih
Gastrointestinal bleeding within last 6 weeks
 - Težko osnovno obolenje s pričakovanim preživetjem < 28 dni
Severe underlying disease with life expectancy < 28 days
- Okužba s HIV (limfociti CD4 < 50 µl/l)
Infection with HIV (lymphocyte CD4 < 50 µl/l)
- Končna ledvična odpoved
Terminal renal failure
- Portalna hipertenzija
Portal hypertension

tivna raziskava, v kateri je sodelovalo 1548 bolnikov z mehanskim predihavanjem, pa je pokazala značilno višje preživetje v skupini, ki je bila intenzivno zdravljena z inzulinom (vzdrževanje serumske koncentracije inzulina med 4,4 in 6,1 mmol/l) v primerjavi z bolniki, ki so bili obravnavani standardno (vzdrževanje serumske koncentracije inzulina med 10,0 in 11,1 mmol/l) (32). Umrla je 35 bolnikov (4,6%) iz intenzivne skupine in 63 bolnikov (8%), pri katerih je bila povišana koncentracija krvnega sladkorja obravnavana standardno. Vendar se je intenzivno zdravljenje z inzulinom izkazalo kot učinkovito samo pri bolnikih, ki so bili v intenzivni enoti zdravljeni dlje kot 5 dni. Večina vključenih bolnikov ni bila sprejeta na oddelek intenzivne terapije zaradi okužbe, temveč zaradi kirurškega posega, poškodbe, opeklin ali transplantacije. Pomemben podatek pa je, da se je med vsemi vzroki umrljivosti večorgan- ska prizadetost z dokazanimi septičnimi žarišči najizraziteje znižala ob intenzivnem zdravljenju z inzulinom. Ni jasno, ali

je inzulin sam ali pa njegov vpliv na krvno glukozo ali proste maščobne kisline odgovoren za zmanjšanje smrtnosti.

Majhen dihalni volumen. Akutna okvara pljuč se pojavi pri 25–42% bolnikov s sepsjo (33). V preteklosti so se pri bolnikih z akutno okvaro pljuč in sindromom akutne respiratorne stiske (angl. acute respiratory distress syndrom, ARDS) uporabljali veliki dihalni volumni (10–15 ml/kg idealne telesne teže), da bi dosegli normalne vrednosti pH in ogljikovega dioksida v arterijski krvi. Vendar ta način mehanskega predihavanja vodi v velike inspiracijske tlake, hiperinflacijo pljuč in dodatno poškodbo pljuč zaradi okvar endotelija in sproščanja vnetnih elementov. Prospektivna multicentrična raziskava, v kateri je sodelovalo 861 bolnikov, je pokazala značilno nižjo smrtnost pri bolnikih, ki so jih mehansko predihavali z nižjimi dihalnimi volumni (6 ml/kg telesne teže), v primerjavi s skupino bolnikov, ki so bili predihavani z volumenom 12 ml/kg telesne teže (smrtnost 31% proti 40%) (34).

Zaključki

Sestavine bakterijske celične stene, endotoksini in eksotoksini stimulirajo imunski sistem. Klinična slika težke sepsje in septičnega šoka je v veliki meri posledica motene regulacije imunskega sistema. Citokini igrajo pomembno vlogo v patogenezi sepsje. Sepsa se pogosto kaže z različnimi kliničnimi znaki in jo lahko zaradi tega prepozno spoznamo in zdravimo. Zgodnje in ustrezno protimikrobno zdravljenje ter sanacija žarišča okužbe izboljšajo preživetje bolnikov s sepsjo. Pri izbranih bolnikih s težko sepsjo ali septičnim šokom lahko zdravljenje z aktiviranim proteinom C, zgodnja hemodinamska podpora, intenzivno zdravljenje z inzulinom, zdravljenje z nizkimi odmerki kortikosteroidov ter mehansko predihavanje z nižjimi dihalnimi volumni pri akutni okvari pljuč in sindromu akutne dihalne stiske značilno izboljšajo preživetje.

Literatura

- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303–10.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–55.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117–23.
- Anon. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 43–63.
- Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... *Crit Care Med* 1997; 25: 372–4.
- Marshall JC. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock* 2000; 14: 586–9.
- Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med* 2000; 28: 232–5.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 31: 1250–6.
- Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 398–407.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396–402.
- Landmann R, Zimmerli W, Sansano S et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 1995; 171: 639–44.
- Fassbender K, Pargger H, Muller W, Zimmerli W. Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection. *Crit Care Med* 1993; 21: 1175–80.
- Muller B, Becker KL, Schachinger H et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977–83.
- Landmann R, Reber AM, Sansano S, Zimmerli W. Function of soluble CD14 in serum from patients with septic shock. *J Infect Dis* 1996; 173: 661–8.
- Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003; 326: 262–6.
- Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181: 176–80.
- Calandra T, Bochud PY, Heumann D. Cytokines in septic shock. *Curr Clin Top Infect Dis* 2002; 22: 1–23.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138–50.
- Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, Bernard GR, Russell JA. A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993; 104: 230–5.
- Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207–14.
- Shenep JL, Mogan KA. Kinetics of endotoxin release during antibiotic therapy for experimental gram-negative bacterial sepsis. *J Infect Dis* 1984; 150: 380–8.
- Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 684–93.
- Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer AF. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 493–500.
- Zimmerli W. Sepsis. In: Gyr NE, Schoenenberger RA, Haefeli WE eds. *Internistische Notfälle*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 2001: 229–31.
- Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1697–702.
- Vincent JL, Sun Q, Dubois MJ. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1084–93.
- Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001; 120: 915–22.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.
- Cronin L, Cook DJ, Carlet J et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430–9.
- Annan E, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862–71.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368–77.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–67.
- Martin GS, Bernard GR. Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: Suppl 1: S63–S79.
- Anon. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–8.
- Baumgartner JD, Glauser MP, McCutchan JA et al. Prevention of gram-negative shock and death in surgical patients by antibody to endotoxin core glycolipid. *Lancet* 1985; 2: 59–63.
- Bone RC, Balk RA, Fein AM et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1995; 23: 994–1006.
- Levin M, Quint PA, Goldstein B et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. *rBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. Lancet* 2000; 356: 961–7.
- Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. *NORASEPT II Study Group. Lancet* 1998; 351: 929–33.
- Abraham E, Laterre PF, Garbino J et al. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 503–10.
- Reinhart K, Menges T, Gardlund B et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001; 29: 765–9.
- Opal SM, Fisher CJ, Dhainaut JF et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997; 25: 1115–24.
- Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994; 271: 1836–43.

43. Remick DG, Call DR, Ebong SJ et al. Combination immunotherapy with soluble tumor necrosis factor receptors plus interleukin 1 receptor antagonist decreases sepsis mortality. *Crit Care Med* 2001; 29: 473-81.
44. Preiser JC, Lejeune P, Roman A et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 259-64.
45. Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 34-9.
46. Avontuur JA, Tutein-Nolthenius RP, van Bodegom JW, Bruining HA. Prolonged inhibition of nitric oxide synthesis in severe septic shock: a clinical study. *Crit Care Med* 1998; 26: 660-7.
47. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 912-8.
48. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993; 104: 882-8.
49. Warren BL, Eid A, Singer P et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869-78.
50. Dhainaut JF, Tenaillon A, Hemmer M et al. Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. BN 52021 Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1998; 26: 1963-71.
51. Dhainaut JF, Tenaillon A, Le Tulzo Y et al. Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. BN 52021 Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1994; 22: 1720-8.
52. Vincent JL, Spapen H, Bakker J, Webster NR, Curtis L. Phase II multicenter clinical study of the platelet-activating factor receptor antagonist BB-882 in the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: 638-42.
53. Spies CD, Reinhart K, Witt I et al. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1738-46.
54. Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 1807-13.
55. Wunderink R, Leeper K Jr, Schein R et al. Filgrastim in patients with pneumonia and severe sepsis or septic shock. *Chest* 2001; 119: 523-9.
56. Arslan E, Yavuz M, Dalay C. The relationship between tumor necrosis factor (TNF)-alpha and survival following granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) administration in burn sepsis. *Burns* 2000; 26: 521-4.
57. Root RK, Lodato RF, Patrick W et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 367-73.
58. Wasserman D, Ioannovich JD, Hinzmann RD, Deichsel G, Steinmann GG. Interferon-gamma in the prevention of severe burn-related infections: a European phase III multicenter trial. The Severe Burns Study Group. *Crit Care Med* 1998; 26: 434-9.