

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:

[www.medicisciences.com](http://www.medicisciences.com)



## **New point of view to fluid therapy in sepsis and septic shock**

**Dalia Adukauskienė<sup>1</sup>, Paulina Aldakauskaitė<sup>1</sup>, Brigita Šaduikytė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas*

### **Abstract**

Despite development of diagnosis and treatment opportunities, high mortality rate of sepsis and septic shock still remains a significant problem. The article discusses features of fundamental treatment method - infusion therapy, since hypovolemia is the main cause of these syndromes. Attitude towards infusion therapy as a method of treatment is continuously changing, so it is essential to explore and understand key aspects of the liquids therapy. Following subtopics have been presented in the article: selection of type, rate and volume of solutions, alternating view to consumption of crystalloids and colloids. The article is prepared according to the guidelines of sepsis and septic shock treatment (“Surviving Sepsis Campaign”).

**Keywords** sepsis, septic shock, fluid therapy, crystalloids, colloids

# Skysčių terapija sepsio ir sepsinio šoko atveju pagal naujesnį požiūrį

**Dalia Adukauskienė<sup>1</sup>, Paulina Aldakauskaitė<sup>1</sup>, Brigita Šaduikytė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas*

## **Santrauka**

Nepaisant tobulėjančių sepsio ir sepsinio šoko diagnostikos ir gydymo galimybių, didelis mirštamumas nuo jų išlieka problema. Kadangi šių sindromų atveju vyrauja hipovolemija, straipsnyje aptariamas bazinis gydymo metodas – skysčių terapija. Požiūris į infuzoterapiją kaip gydymo metodą nuolat kito, todėl aktualu išgvildinti ir suvokti esminius šios gydymo priemonės aspektus. Straipsnyje nagrinėjamos kelios potemės: skysčių terapijos tirpalo rūšies, greičio, tūrio pasirinkimas, kaita požiūrio į kristaloidų ir koloidų vartoseną. Infuzoterapija aptariama, remiantis sepsio ir sepsinio šoko gydymo galimybes apibendrinančiomis gairėmis “Išgyventi sepsį” (“Surviving Sepsis Campaign”).

**Raktažodžiai:** sepsis, sepsinis šokas, skysčių terapija, kristaloidai, koloidai

## Ivadas

Sepsis – tai pernelyg stiprus, nes dažniausiai pavėluotas imuninis organizmo atsakas į infekciją, pažeidžiantis organus ir jų funkcijas. Pasaulinė sveikatos organizacija skelbia, jog ši būklė kasmet pasireiškia maždaug trisdešimčiai milijonų žmonių bei pasiglemžia apie šešis milijonus gyvybių. Dėmesys šiai medicinos problemai vis didėja, nes mirštamumas nuo sepsio sukkelto sepsinio šoko įvairiose šalyse svyruoja nuo 34,4% iki 43%. Higienos instituto duomenimis, Lietuvoje 2018 m. buvo diagnozuota 5918 sepsio atvejų, iš kurių 321 (5,42%) baigėsi mirtimi (1,2). Sergamumas šia liga didėja: įtakos gali turėti ne tik dėl medicinos technologijų ir farmakoterapijos pažangos stebimas populiacijos senėjimas bei su tuo susijusi lėtinių ligų gausa ar geresnė sepsio diagnostika, bet ir palankus įkainis ligų kodavimo sistemoje (3). Visgi didžiausią susirūpinimą kelia dažnėjantis mikroorganizmų atsparumas antimikrobiniams vaistams, kai gydymas tampa neveiksmingas, o kova su sepsiu - ypač sunki (3). Aktualiausi tyrimai ir naujos gydymo galimybės epizodiškai yra apžvelgiamos rekomendacijų rinkinyje: naujausios 2016 m. rekomendacijos „Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock”, publikuotos 2017 m., papildė 2012 m. išleistą versiją. Šio straipsnio dėmesys skirtas intraveninės skysčių terapijos rekomendacijų kaitos analizei.

**Infuzoterapijos svarba.** Sepsio patogenezėje pagrindinis vaidmuo tenka patogenetinei reakcijai į pernelyg didelį kiekį biologiškai aktyvių uždegimo mediatorių: citokinių, chemokinių, prostaglandinų, lipidų mediatorių ir deguonies radikalų. Šių medžiagų poveikis – tai kova su infekcija per

vazodilataciją, todėl hiperemiją ir imunokompetentinių ląstelių priplūdimą. Didindami kapiliarų pralaidumą, mediatoriai skatina adhezijos molekulių veiklos sutrikdymą, dėl to neutrofilų bei monocitų ekstravazaciją, leukocitų, limfocitų ir endotelio ląstelių aktyvinimą vandens persiskirstymą iš kraujagyslių į intersticiumą, todėl dar labiau mažėja kraujo tūris – vystosi hipovolemija (4,5). Tai pasireiškia antrine hipotenzija, vidurinio arterinio kraujospūdžio mažėjimu, audinių perfuzijos nepakankamumą atspindinčiu ilgėjančiu kapiliarų prisipildymo laiku, galop parcialinio deguonies slėgio arteriniame kraujyje mažėjimu, kuomet mitochondrijose stokojant deguonies ima vyrauti anaerobinė glikolizė ir vystosi metabolinė acidozė, savo ruožtu sukiant vazopresoriams atsparią vazodilataciją bei miokardo depresiją. Kraujagyslėse mediatorių veikiamos prie endotelio ląstelių limpančios kraujo ląstelės pradeda formuoti nedidelius krešulius, šį poveikį stiprina ir bakterijų komponentai, kurie tiesiogiai veikia krešėjimo sistemą (4,6). Šioms patogenezinėms grandims pažeidus organizmo ląsteles, pacientui gali išsivystyti diseminuotos intravazalinės koaguliacijos sindromas arba sutrikus audinių perfuzijai pasireikšti sepsinis šokas. Jis apibūdinamas kaip sepsis, kuomet nepaisant atkaklios infuzinės terapijos išlieka arterinė hipotenzija su vazopresorių poreikiu, hiperlaktatemija (3,4). Hospitalinis sepsinio šoko mirštamumas viršija 40% (7). Taigi, siekiant išvengti dėl progresuojančios audinių perfuzijos kylančios dauginio organų disfunkcijos sindromo ir blogos išeities, būtina kuo anksčiau pastebėti ir intensyviai koreguoti esminį patogenezinį pagrindą - hipovolemiją.

Skysčių terapija pasitelkiama kaip aktualiausia cirkuliuojančio kraujo tūrio atstatymo priemonė jau pačioje sepsio pradžioje tiek suaugusiems, tiek ir vaikams (8). Kitoks, neracionalus požiūris į šią priemonę yra siejamas su didėjančiu sepsio ar sepsinio šoko mirštamumu (9). Šio metodo nauda - taikant ankstyvąją tikslingą infuzoterapiją per pirmąsias šešias valandas, gali būti pasiekiamas 17,7% 28 d. mirštamumo sumažėjimas (10).

**Kristaloidų svarba infuzoterapijoje.** 2012 m. rekomendacijos teikė žinią atkreipti dėmesį į skysčių terapijai naudojamą tirpalo rūšį, esant sepsiui ar sepsiniam šokui (11). Keli didelės apimties tyrimai atkreipė klinikistų dėmesį, įrodydami, jog infuzoterapijai skirtų tirpalų rūšies pasirinkimas gali būti reikšmingas mirštamumui. Mokslininkų nuomone, kristaloidai įvertinti kaip tinkamiausias pasirinkimas pradinei skysčių terapijai (9,11–13). Be to, paaiškėjo, jog šių tirpalų vartojimas gerina išėitis, lyginant su kita infuzoterapijai skirtų tirpalų atmaina – koloidų (hidroksietilkrakmolo, HEK) tirpalais. HEK tirpalai geba jungtis prie kapiliarų endotelio ląstelėse esančio glikokalikso ir tokiu būdu mažina kapiliarų pralaidumą. Tačiau jie skatina formuotis ir IgE specifinius želatinos antikūnius arba pažadina nespecifinį histamino išskyrimą, kuris savo ruožtu jau gali sąlygoti ir imuninę ar neimuninę anafilaksiją (9,14,15). Visgi kiti tyrimai nepatvirtino, jog kristaloidų vartojimas savaime galėtų mažinti mirštamumą. Myburgh (2012) atlikta 7000 pacientų studija, analizavusi intensyviosios terapijos skyriaus pacientų 90 d. mirštamumą, nustatė, jog gydymo kristaloidų ir HEK tirpalais pacientų grupėse mirštamumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė - atitinkamai 18% ir 17% (12).

2016 m. gairės šia kristaloidų vs. koloidų tema iš esmės nesikeitė, tačiau labiau tikslino tirpalo rūšies rekomendacijas. Išliko ir buvo sustiprinta kristaloidus kaip pirmąjį pasirinkimą gydyti sepsį ir

sepsinį šoką palaikanti nuomonė (16). Yunos (2012) 700 pacientų tyrimas nustatė sąsają tarp ūminio inkstų nepakankamumo pasireiškimo bei chloridų kiekio tirpale pacientams, sergantiems sepsiui ar sepsiniu šoku (17). Tiriamiesiems, gavusiems chloridais turtingų tirpalų infuzoterapiją („chloride – liberal strategy“), pakaitinės inkstų terapijos poreikis statistiškai reikšmingai padidėjo, lyginant juos su saikingą chloridų kiekį turinčius tirpalus gavusia grupe („chloride – restrictive strategy“) (17). Taigi, chloridais turtingi kristaloidai įvertinti kaip didinantys inkstų pažeidimo riziką. Vis tik tyrime pabrėžiama, jog statistiškai patikimos įtakos mirštamumui, hospitalizacijos trukmei ar ilgalaikiam pakaitinės inkstų terapijos poreikiui šiame tyrime nestebėta (17). Taigi, rekomendacijos teikė žinią žvelgti dar giliau – klinikinėje praktikoje nepakanka žinoti, jog kristaloidai yra racionalesnis pasirinkimas infuzoterapijai nei koloidai, bet būtina ir suvokti, kokį tiksliai druskų tirpalą rinktis individualiam pacientui visumoje. Jau Rochweg (2016) atlikta meta-analizė išvelgė subalansuoto druskų tirpalo naudą, lyginant jį su „fiziologiniu“ druskų tirpalu (18). Pagrįsti šią nuomonę vis dar reikalingi detalesni tyrimai ir išsamesnė klinikinė analizė. Išvadą patvirtina ir Lewis (2018) apžvalga, neradusi statistiškai reikšmingo skirtumo tarp fiziologinio ir buferinių kristaloidų tirpalų, taigi klinikinėje praktikoje pagrįstą konkretų tirpalą rekomenduoti dar anksti (19).

**Albumino vaidmuo sepsio gydyme.** „Išgyventi sepsį“ gairių autoriai aptaria ir natūralaus koloido albumino naudojimo rekomendacijas. Albuminas atlieka reikšmingą vaidmenį žmogaus organizmo homeostazėje - sukuria plazmos koloidooskotinį slėgį (KOS), todėl dalyvauja skysčių pasiskirstyme tarp organizmo audinių (20,21). Albumino sintezė vyksta kepenyse, reguliuojama daugelio hormonų bei esminio veiksnio – paties KOS. Taip

kompensuojamas kasdien retikuloendotelinėje sistemoje suardomas albuminas. Esant sepsiui ar sepsiniam šokui, kapiliarų pralaidumas ženkliai didėja, todėl dekompensavus minėtam mechanizmui, gali pasireikšti hipoalbuminemija. Bene penkerius dešimtmečius albumino tirpalai buvo plačiai naudojami sepsio ar sepsinio šoko atvejais, tačiau pastaruosius trisdešimt metų pradėti vertinti kontraversiškai (21). Nuo seno žinotos teigiamos albumino savybės: normalaus KOS užtikrinimas, skysčių kiekio bei elektrolitų balanso palaikymas, bilirubino, laisvų riebalų rūgščių degradacijos produktų, laisvųjų radikalų, vaistų ir kitų medžiagų transportavimas literatūroje nublanko. Dar Golub (1995) tyrimo duomenimis, intensyviosios terapijos skyriuje gydytiems pacientams taikyta skysčių terapija albumino tirpalais buvo susieta su didesniu mirštamumu tiriamųjų grupėje (22). Tokias išvadas teikę tyrimai kurstė vis aktyvesnes diskusijas bei detalesnes studijas klinacistų bendruomenėje. Caironi (2014) lygino pacientus, sergančius sepsiu bei sepsiniu šoku ir skysčių terapijai gaunančius kristaloidus bei albuminą, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo 28 ir 90 d. mirštamumui nepastebėjo, o tai jau prieštaravo ankstesniajai studijai (22,23). Taigi, išryškėjo 2016 m. rekomendacijų kryptis - albuminą tikslinga rinktis greta kristaloidų, kuomet pastarųjų poreikis hipovolemijos korekcijai yra ypač ženklus (11,17). Tvirtai pagrįsti šią nuomonę reikalingi detalesni tyrimai, todėl pastaruoju metu šis patarimas paremtas dar tik žemo lygio įrodymais.

**Infuzoterapijos kiekis ir greitis.** Hipovolemijos korekcijai svarbus ir skysčių terapijos greitis. Gairėse jis rekomenduotas greito sušvirkštimo srove („bolus“). Jau esant audinių hipoperfuzijai dėl hipovolemijos yra svarbus skysčių terapijai skirto tūrio aspektas. 2012 m. rekomenduota kristaloidų skirti 30 ml/kg pabrėžiant, jog pacientui gali reikėti

ir dar didesnės apimties skysčių terapijos (11). Ši infuzoterapijos kiekio rekomendacija buvo paremta žemo patikimumo lygio įrodymais, nes buvo siūloma remtis dar 1979 m. mokslininkų Weil ir Henning pateikiamu metodu - skysčių bolus terapiją skaičiuoti bei koreguoti pagal paciento centrinės venos spaudimo bei plautinės arterijos spaudimo rodmenis (11,24). Gairių autoriai jau siūlė, taikant bolus terapiją, stebėti ne tik paciento statinius, bet ir dinامينius kraujotakos paramentrus. Skysčių terapija hemodinamiką organizme veikia Frank – Starling principu: didesnis į skilvelį patenkančio kraujo kiekis skatina efektyvesnę širdies raumens kontrakciją, o tai gerina audinių perfuziją. Šį metodą taikant neatsargiai, pacientui gali pasireikšti ir gyvybei pavojinga būklė – plaučių edema dėl hipervolemijos (25). Ši komplikacija paskatino autorius 2016 m. gairėse nubrėžti aiškesnę „bolus“ terapijos ribą: taikyti šį metodą saugu, kol hemodinaminiai rodikliai turi teigiamą dinamiką (16).

### **Išvados**

Šiandien mokslininkai sutaria, jog infuzoterapijos efektyvumas labiausiai priklauso nuo jos paskyrimo greičio – ankstyvas audinių perfuzijos užtikrinimas susijęs su geresne išėjimu. Geriausi šio metodo rezultatai pasiekiami skysčius taikant „bolus“ terapija. Šiuo metu gairės siūlo tirpalus dozuoti 30 ml/kg ir monitoruoti paciento statinius ir dinامينius rodmenis. Kristaloidai rekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo tirpalai, esant sepsiui ar sepsiniam šokui. Tai geresnis pasirinkimas nei HEK ar chloridais turtingi tirpalai. Natūralus koloidas – albuminas, esant sepsiui ar sepsiniam šokui, nėra rekomenduojamas, kaip pradinė skysčių terapija. Tik kai infuzoterapijai reikalingas ypatingai didelis kristaloidų kiekis. Sparčiai tobulėjančios technologijos bei klinacistų dėmesys šiuo požiūriu, tikėtina, bus vaisingi, o naujesnis gairių rinkinys

atneš daugiau atsakymų į klausimus, kaip ir naujų klausimų.

### Literatūros sąrašas

1. Sveikatos statistika. Higienos institutas. Naujai susirgusių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes. 2018. Available from: [https://stat.hi.lt/default.aspx?report\\_id=131](https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=131)
2. Sveikatos statistika. Higienos institutas. Užregistruotų susirgimų skaičius pagal metus. 2018. Available from: [https://stat.hi.lt/default.aspx?report\\_id=169](https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=169)
3. Adukauskienė D, Stankūnaitė J, Navickaitė S. Pasaulinei sepsio dienai 2016: sepsio ir sepsinio šoko diagnostikos naujienos pagal trečiąjį tarptautinį sutarimą (Sepsis-3). Sveik Moksl. 2017;26(6):173–7.
4. Amersfoort E, Berkel T, Kuiper J. Receptors, Mediators, and Mechanisms Involved in Bacterial Sepsis and Septic Shock. Clin Microbiol Rev. 2003;16:379–414.
5. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, et al. Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome. Crit Care Med [Internet]. 2017;45(2):253–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27632674>
6. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med [Internet]. 2013;369(9):840–51. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet]. 2016;315(8):801–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903338>
8. Li D, Li X, Cui W, Shen H, Zhu H, Xia Y. Liberal versus conservative fluid therapy in adults and children with sepsis or septic shock. Cochrane Database Syst Rev. Issue 12. Art. No.:CD010593. DOI: 10.1002/14651858.CD010593.pub2
9. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. Crit Care [Internet]. 2012;16(3):R94–R94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22624531>
10. He Z, Gao Y, Wang X, Hang Y. [Clinical evaluation of execution of early goal directed therapy in septic shock] [Article in Chinese]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2007;19:14–6.
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 2013;39(2):165–228.
12. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. N Engl J Med [Internet]. 2012;367(20):1901–11. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209759>
13. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med

- [Internet]. 367(2):124–34. Available from: <https://f1000.com/717648052>
14. Gu YJ, Boonstra PW. Selection of priming solutions for cardiopulmonary bypass in adults. *Multimed Man Cardio-Thoracic Surg*. 2006;(0109):1–9.
  15. Adukauskienė D, Mažeikienė S, Veikutienė A, Rimaitis K. Želatinos infuziniai tirpalai. *Med*. 2004;40(5):490–504.
  16. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Sobreviviendo Sepsis 2016 [Internet]. *Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2017;Vol. 43,. 304–377 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-017-4683-6>
  17. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. *JAMA* [Internet]. 2012;308(15):1566–72. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13356>
  18. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(5):347–55.
  19. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJW, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub7.
  20. Fanali G, Di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: From bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2011;33:209–90.
  21. Abaziou T, Geeraerts T, Taylor HA. Albumin Administration in Sepsis. *Off Manag J ISICEM*. 2017;17(1):36–43.
  22. Martin C, Cortegiani A, Gregoretti C, Martin-Loeches I, Ichai C, Leone M, et al. Choice of fluids in critically ill patients. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2018;18(1):200. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30579331>
  23. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(15):1412–21. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305727>
  24. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2642–7.
  25. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1333–7.