

Sepsa – podstawowe informacje dla farmaceutów

Sepsis – fundamental information for pharmacists

Streszczenie

W pracy przedstawiono ogólną charakterystykę sepsy, podano obowiązujące nazewnictwo, opisano zaburzenia czynności organizmu i postępowanie terapeutyczne w czasie sepsy i wstrząsu septycznego.

Słowa kluczowe: sepsa, wstrząs septyczny, endotoksemia

Abstract

The paper presents the general characteristics of sepsis, presented current nomenclature, describes the body's dysfunction and therapeutic procedures during sepsis and septic shock.

Key words: sepsis, septic shock, endotoxaemia



Danuta Szkutnik-Fiedler

Justyna Prus, Edmund Grześkowiak
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej
i Biofarmacji, UM w Poznaniu

Zatwierdzono do publikacji: listopad 2012 r.

Nazewnictwo

Endotoksemia – obecność endotoksyn we krwi. Endotoksyny to kompleksy lipopolisacharydowe (LPS) pochodzące głównie ze ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych. W normalnych warunkach wchłanianie endotoksyn jest regulowane przez sprawnie działającą barierę śluzówkową jelit i tylko niewielka ich ilość przenika do krwi wrotnej utrzymując organizm w homeostazie. **W momencie, kiedy np. odpowiedź immunologiczna organizmu jest zaburzona, może dojść do zmniejszenia szczelności bariery jelitowej, zwiększenia stężenia endotoksyn we krwi i rozwoju sepsy.**

SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) – zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (wg *American College of Chest Physicians i Society for Critical Care Medicine*). SIRS może być rozpoznany wówczas, gdy stwierdza się co najmniej dwa z poniższych objawów:

- Gorączka lub hipotermia (temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ lub $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Tachykardia (akcja serca $> 90/\text{min}$)

- Częstość oddechów spontanicznych $> 20/\text{min}$
- Leukocytoza (liczba leukocytów we krwi $> 12000/\text{mm}^3$) lub leukopenia (liczba leukocytów we krwi $< 4000/\text{mm}^3$).

Sepsa – zespół określonych objawów chorobowych, który stanowi powikłanie ciężkiego zakażenia i charakteryzuje się ogólnoustrojową reakcją zapalną (SIRS), mogącą prowadzić do uszkodzenia wielu tkanek i narządów, a nawet śmierci. Równorzędną nazwą sepsy jest **posocznica**. Słowo to pochodzi z języka polskiego i oznacza *posoka* czyli zepsuta krew. Natomiast termin „sepsa” pochodzi od łacińskiego słowa *septicemia*, określającego zakażenie. Jednak nadal trwają debaty nad słusznością stosowania wymienione nazw sepsy – posocznica.

Sepsa z objawami niewydolności wielonarządowej – MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*), czyli ciężka sepsa – nieprawidłowości w funkcjonowaniu nadrzędnych organów i układów oraz hipoperfuzja narządowa.

Objawy MODS:

- układ krążenia – niedociśnienie (ciśnienie tętnicze skurczowe < 90 mmHg lub średnie ciśnienie tętnicze < 70 mmHg) utrzymujące się przez ≥ 1 godzinę mimo odpowiedniego nawodnienia lub konieczność podania leków obkurczających naczynia krwionośne w celu utrzymania prawidłowego ciśnienia tętniczego,

- ośrodkowy układ nerwowy – objawy encefalopatii, zaburzenia świadomości, objawy wegetatywne,

- układ oddechowy – ostra niewydolność oddechowa (ARDS),

- układ moczowy – obniżona diureza $< 0,5$ ml/kg/godz. przez 2 godz. przy prawidłowym nawodnieniu lub stężenie kreatyniny w surowicy dwukrotnie przewyższające górną granicę normy,

- wątroba – ciężka niewydolność – stężenie bilirubiny w surowicy trzykrotnie przewyższające górną granicę normy, żółtaczkę, wskaźnik protrombinowy (INR) > 3 ,

- zaburzenia metaboliczne – kwasica nieoddechowa,

● zaburzenia hemostazy – zespół rozsianego wykrzepienia wewnątrznaczyniowego.

Wstrząs septyczny pojawia się w momencie, gdy czynności kompensacyjne chorego są wyczerpane. Charakteryzują go objawy sepsy z niedociśnieniem i zaburzeniami perfuzji narządowej, pomimo odpowiedniego uzupełniania płynów. Może to prowadzić do kwasicy mleczanowej, skąpomoczny czy zaburzeń psychicznych. Utrzymywanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego wymaga stosowania leków inotropowych i wazopresyjnych.

Zespół septyczny określa się jako zespół niewydolności wielonarządowej, wymagający podtrzymywania podstawowych funkcji życiowych.

Rys historyczny

Odkrycia endotoksyn w ścianach komórek bakterii Gram-ujemnych dokonał Richard Pfeiffer pod koniec XIX wieku. W tym samym czasie Centanni odkrył, że endotoksyny występują wyłącznie w lizacie bakterii Gram-ujemnych oraz mają właściwości gorączkotwórcze. Buchner jako pierwszy wykazał powiązanie endotoksyny ze zmienioną odpornością gospodarza oraz leukocytozą. Boivin i Messrobianu w 1935 roku opisali, że endotoksyna składa się z makromolekularnego kompleksu białek, lipidów i polisacharydów, znajdującego się na zewnętrznej stronie membrany. Dwie dekady później Westphal i wsp. wyizolowali i oczyścili bezbiałkowy lipopolisacharyd (LPS), który posiada biologiczną aktywność endotoksyn. Następnie zajęto się izolacją i opisywaniem niektórych lipidów. Okazało się, że aktywność gorączkotwórczą i endotoksyczną posiada lipid A. Późniejsze badania wykazują, że pełną aktywność endotoksyczną posiada lipid A bakterii *E. coli* oraz jego syntetyczne analogi o zbliżonej strukturze.

Epidemiologia

Liczba zgonów z powodu powikłań ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego jest bardzo wysoka, śmiertelność wynosi średnio od 20 do 50 proc. W Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie z tego powodu rocznie umiera około 200 tys.

osób. Istotne jest szybkie rozpoznanie sepsy i zastosowanie odpowiedniego leczenia, co zwiększa szanse przeżycia pacjenta. Ryzyko wystąpienia sepsy jest zależne od kilku czynników. Jednym z nich, i najważniejszym, jest wiek. Najbardziej narażone są dzieci, gdyż nie posiadają wiedzy na temat objawów sepsy i jej unikania, oraz osoby starsze, ponieważ z reguły przyjmują wiele leków, osłabiając tym samym odporność organizmu. Zakażeniu sprzyja także przebywanie dużej liczby osób w tym samym miejscu, np. w żłobkach, przedszkolach, szkołach, domach opieki. Sepsa może jednak wystąpić u każdego, niezależnie od wieku, płci i stanu zdrowia. Bardzo często do zakażenia dochodzi na oddziałach intensywnej terapii, gdzie pacjenci poddawani są licznym procedurom medycznym.

Zaburzenia czynności organizmu w czasie sepsy

Główne przyczyny sepsy to zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi takimi jak: *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* oraz bakteriami Gram-dodatnimi: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* oraz paciorkowcami, szczególnie *Streptococcus pneumoniae*. W zależności od rodzaju bakterii różna jest odpowiedź organizmu.

Lipopolisacharyd (LPS) po dostaniu się do krwiobiegu ulega połączeniu z białkiem LBP (osoczowe białko wiążące LPS), tworząc kompleks LPS/LBP, który łączy się ze specyficznym receptorem CD 14-TLR, zlokalizowanym na powierzchni makrofagów, neutrofilów i monocytów. Sygnał zostaje przekazany do wnętrza komórki, powodując aktywację NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, czynnik transkrypcji jądrowej), który pobudza ekspresję genów kodujących mediatory reakcji zapalnej. Następuje produkcja cytokin, eikozanoidów, kinin, tlenu azotu i aktywnych form tlenu.

TNF- α , (*Tumor Necrosis Factor*, czynnik martwicy guza) nasila wytwarzanie prozapalnych cytokin (IL-1 i IL-6), TF

(czynnika tkankowego), a także powoduje aktywację adhezyjnych molekuł (VCAM-1, ELAM-1, ICAM-1). TF, obecny na powierzchni komórek, ma zdolność wiązania czynnika krzepnięcia VII. Aktywując go, zapoczątkowuje zewnątrzpochodną kaskadę krzepnięcia krwi. Dochodzi do aktywacji trombiny, która aktywuje fibrynogen w fibrynę, co powoduje powstanie skrzepu w naczyniach krwionośnych. NF- κ B nasila produkcję inhibitorów aktywatora plazminogenu. Podczas sepsy dochodzi do zaburzenia funkcjonowania inhibitora czynnika tkankowego i zmniejszenia poziomu antytrombiny oraz niedoborów białka C. Powoduje to zakrzepicę i krwotoki, a w efekcie rozsiane wykrzepienie wewnątrznaczyniowe.

Obserwuje się wzmożone wydzielanie tlenu azotu w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, które indukowane jest przez TNF- α , i IL-1. Tlenek azotu silnie rozszerza naczynia krwionośne, powodując niedociśnienie. IL-1 i TNF- α , działając razem powodują osłabienie siły skurczu mięśnia sercowego.

W wyniku reakcji zapalnej, dochodzi do gromadzenia się leukocytów na powierzchni śródbłonka, które umożliwiają limfocytom, eozynofilom i bazofilom wiązanie się z cząsteczkami adhezji. Następuje ich aktywacja poprzez cytokiny i wnikięcie pod śródbłonek, gdzie dochodzi do niszczenia kolagenu i składników błony podstawnej. Ułatwia to wnikanie czynników prozapalnych. Dochodzi do zniszczenia śródbłonka i tkanek.

Reakcja ostrej fazy charakteryzuje się zwiększoną ilością IL-6, która indukuje wzrost stężenia białek ostrej fazy. Białka te odpowiedzialne są za przywrócenie prawidłowej homeostazy poprzez: nasilenie procesów naprawczych i odtwórczych, hamowanie wytwarzania limfocytów T i B, zmniejszenie aktywności enzymów proteolitycznych.

W reakcji zapalnej bierze również udział: układ kinin, w tym bradykinina powodująca rozszerzenie naczyń, układ dopełniacza, układ krzepnięcia i fibrylizy, czynnik PAF, rodniki tlenowe oraz eikozanoidy, do których zaliczamy prostaglandynę, tromboksan i leukotrieny.

Rozpoznanie i markery

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania mikrobiologiczne, potwierdzające obecność specyficznego drobnoustroju we krwi. W tym celu należy pobrać na posiew co najmniej dwie próbki krwi, jedną z nowego nakłucia i po jednej z każdego istniejącego cewnika naczyniowego, wprowadzonego przed upływem 48 h. W zależności od obrazu klinicznego należy pobrać na posiew moczu, płyn mózgowo-rdzeniowy, wymazy z ran, wydzielinę z dróg oddechowych itp. W diagnostyce wykorzystuje się markery reakcji zapalnej, specyficznym markerem dla sepsy jest prokalcytonina, a niespecyficznym stężenie leukocytów we krwi i poziom białka CRP. Pojawienie się białek ostrej fazy wyprzedza wzrost IL-6 i oczywiście białka LBP.

Postępowanie lecznicze

Leczenie polega na wczesnym postępowaniu przeciwwstrząsowym oraz stosowaniu: antybiotykoterapii, płynoterapii, leków obkurczających naczynia, leków zwiększających kurczliwość mięśnia sercowego, kortykosteroidów, rekombinowanego ludzkiego białka C, preparatów krwiopochodnych oraz kontroli ogniska zakażenia.

Antybiotykoterapia

Wczesne zastosowanie antybiotyku zwiększa szanse na przeżycie. Zaleca się podanie antybiotyku już w 1. godzinie (nie później niż w 3. godzinie) po przyjęciu na oddział. Początkowo podaje się antybiotyki o szerokim spektrum działania w bardzo dużych dawkach. Po otrzymaniu wyniku posiewu modyfikuje się leczenie, poprzez zastosowanie antybiotyku o wąskim zakresie działania. Leczenie antybiotykami powinno trwać od 7. do 10. dni. Wybór antybiotyku o wąskim zakresie działania i odpowiedni czas stosowania leku zmniejsza ryzyko nadkażeń grzybiczych, wymagających włączenia kolejnego leku i rozwoju lekooporności.

Płynoterapia

Uzupełnienie płynów następuje poprzez podanie dożylnie roztworów kry-

staloidów lub koloidów. Preparaty te są sobie równoważne, porównując efekty kliniczne. Podaje się z reguły 500-1000 ml roztworu krystaloidów lub 300-500 ml roztworu koloidów.

Leki obkurczające naczynia

W przypadku, gdy płynoterapia jest wciąż nieskuteczna, należy podać leki wazopresyjne. Lekami z wyboru są noradrenalina i dopamina. Podwyższenie ciśnienia tętniczego przez dopaminę, powstaje w wyniku przyspieszenia akcji serca i zwiększenia oporu naczyniowego. Natomiast adrenalina podnosi ciśnienie tętnicze działając obkurczająco na naczynia krwionośne. U pacjentów, których stan nadal się nie poprawia, zaleca się podanie wazopresyny w małych dawkach.

Leczenie zwiększające kurczliwość mięśnia sercowego

Lekiem z wyboru u chorych ze zmniejszonym rzutem serca jest dobutamina. Powoduje ona zwiększenie rzutu serca i może być stosowana z lekami wazopresyjnymi w przypadku towarzyszącego niskiego ciśnienia.

Kortykosteroidy

Przy braku stabilizacji krążeniowej, pomimo odpowiedniego leczenia, stosuje się duże dawki kortykosteroidów dożylnie, we wlewie ciągłym lub dawkach podzielonych. Leczenie trwa od 5. do 7. dni. Zaleca się podanie hydrokortyzonu w dawce 200-300 mg/dobę, nie przekraczając 300 mg/dobę. Stosowanie kortykosteroidów w sepsie powoduje jednak wiele kontrowersji, ponieważ bywa ono nieskuteczne, a czasem nawet szkodliwe.

Rekombinowane ludzkie aktywowane białko C (Recombinant human activated protein C – rhAPC)

Podanie rhAPC zaleca się u pacjentów z ciężką sepsą, z wysokim ryzykiem zgonu, z niewydolnością wielonarządową, ze wstrząsem septycznym oraz ze zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – ł). Badania przeprowadzone w Polsce wykazały, że białko C zmniejsza ryzyko zgonu o 31 proc.

u osób z ciężką sepsą. Badania prowadzone u chorych z sepsą o lżejszym przebiegu nie wykazały zmniejszenia śmiertelności. Przeciwwskazania do stosowania rhAPC to: czynne krwawienie do narządów wewnętrznych, świeżo przebyty udar krwotoczny mózgu, świeżo przebyty zabieg operacyjny wewnątrzczaszkowy lub w kanale kręgowym, a także stan po urazie głowy, uraz z ryzykiem wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu, cewnik w przestrzeni nadoponowej, wewnątrzczaszkowy nowotwór lub objawy wgłobienia mózgu. Działania niepożądane, związane z leczeniem białkiem C to powikłania krwotoczne, które w dużej mierze mogą przyczynić się do śmierci chorego. W przypadku rhAPC, również występuje wiele kontrowersji, co do słuszności ich stosowania.

Preparaty krwiopochodne

Przetaczanie krwinek czerwonych należy wykonać po ustąpieniu hipoperfuzji tkanek, oraz gdy stężenie hemoglobiny wynosi poniżej 7,0 g/dl. Dąży się do osiągnięcia stężenia hemoglobiny pomiędzy 7,0 g/dl a 9,0 g/dl. Można zastosować erytropoetynę jedynie, gdy występuje zmniejszenie produkcji krwinek czerwonych z powodu niewydolności nerek. Przetaczanie świeżo mrożonego osocza wykonuje się u osób z zaburzeniami krzepnięcia, z krwawieniami i przed planowanym zabiegiem inwazyjnym. Antytrombina nie jest zalecana w leczeniu wstrząsu septycznego i ciężkiej sepsy. Koncentrat krwinek płytkowych należy przetoczyć choremu, gdy ich poziom wynosi poniżej 5000/mm³, bez względu na to czy następuje krwawienie.

Leczenie uzupełniające

obejmuje:

- stabilizację oddychania
- kontrolę glikemii
- leczenie przeciwbólowe, uspokajające i blokadę złącza nerwowo-mięśniowego
- leczenie nerkozastępcze
- profilaktykę zakrzepicy żył głębokich i owrzodzeń stresowych.

Adres do korespondencji:
e-mail: d.szukutnik@wp.pl

Wykaz piśmiennictwo u autorów.