

НОВЕ СТРАТЕГИЈЕ У ЛЕЧЕЊУ СИНДРОМА МУЛТИПЛЕ ОРГАНСКЕ ДИСФУНКЦИЈЕ У СЕПСИ

Маја ШУРБАТОВИЋ¹, Соња РАДАКОВИЋ², Крста ЈОВАНОВИЋ¹, Предраг РОМИЋ¹

¹Клиника за анестезиологију и интензивну терапију, Војномедицинска академија, Београд;

²Завод за превентивну медицину, Војномедицинска академија, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Упркос дугогодишњим екстензивним истраживањима, синдром мултипле органске дисфункције који је изазван сепсом, односно траумом (*MODS*) остаје главни узрок смрти болесника који се лече у јединицама интензивне терапије, са стопом морталитета од 30% до 80%. Рана циљна терапија (*EGDT*), примена дротрекогина алфа (активираног), стриктна контрола хипергликемије и примена малих доза кортикостероида јесу нове стратегије лечења особа оболелих од синдрома мултипле органске дисфункције изазване сепсом, односно траумом. Комбинована терапија прилагођена сваком болеснику понаособ представља будућност којој се тежи.

Кључне речи: сепса; *MODS*; *EGDT*; дротрекогин алфа

УВОД

Синдром мултипле органске дисфункције (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome – MODS*), према дефиницији донетој на Консензус конференцији *ACCP/SCCM*, јесте динамичан процес развоја поремећаја функције органа, који има фазну еволуцију код критично оболелих особа [1]. Термин „дисфункција” означава феномен када орган није у стању да својом функцијом одржи хомеостазу. Акцент се овде ставља на динамичан процес промена функције током времена (за разлику од инсуфицијенције, која је дихотомне природе: или је има, или је нема) [1].

Током времена указала се потреба за изменом ових дефиниција којом би се прилагодиле садашњим сазнањима о патофизиологији ових синдрома. Међународна конференција о дефиницијама сепсе одржана је 2001. године. Тада су експерти дошли до закључка да су садашњи концепти сепсе, тешке сепсе и септичног шока корисни и за клиничаре и за истраживаче. Међутим, они не омогућавају прецизно утврђивање одговора организма на инфекцију. Дијагностички критеријуми синдрома системског запаљењског одговора (*Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS*) су корисни, али су превише сензитивни и неспецифични. Тада је предложен модел *PIRO*. Овај акроним се састоји од следећих елемената: *P* – предиспозиција (претходне болести, генетски полиморфизам, пол, старост); *I* – инсулт (инфекција, траума); *R* (енгл. *response*) – одговор организма (синтеза цитокина и других медијатора запаљења); *O* (енгл. *organ dysfunction*) – дисфункција органа која чини *MODS* [2].

Упркос савременим методама лечења критично оболелих особа, инциденција тешке сепсе се у Сједињеним Америчким Државама повећала са 300 на 100.000 болесника (што је веће од инциденције обољења срца – са 220 на 100.000 болесника). Морталитет од тешке сепсе се, практично, изједначио са морталитетом од акутног инфаркта миокарда (око 215.000 умрлих болесника годишње). Процењује се да се инциденција сепсе повећава за приближно

1,5% годишње [3]. Због делимичног или потпуног неуспеха досад примењиваних терапијских мера, данас се предлаже нова стратегија састављена од четири нова поступка лечења.

РАНА ЦИЉНА ТЕРАПИЈА

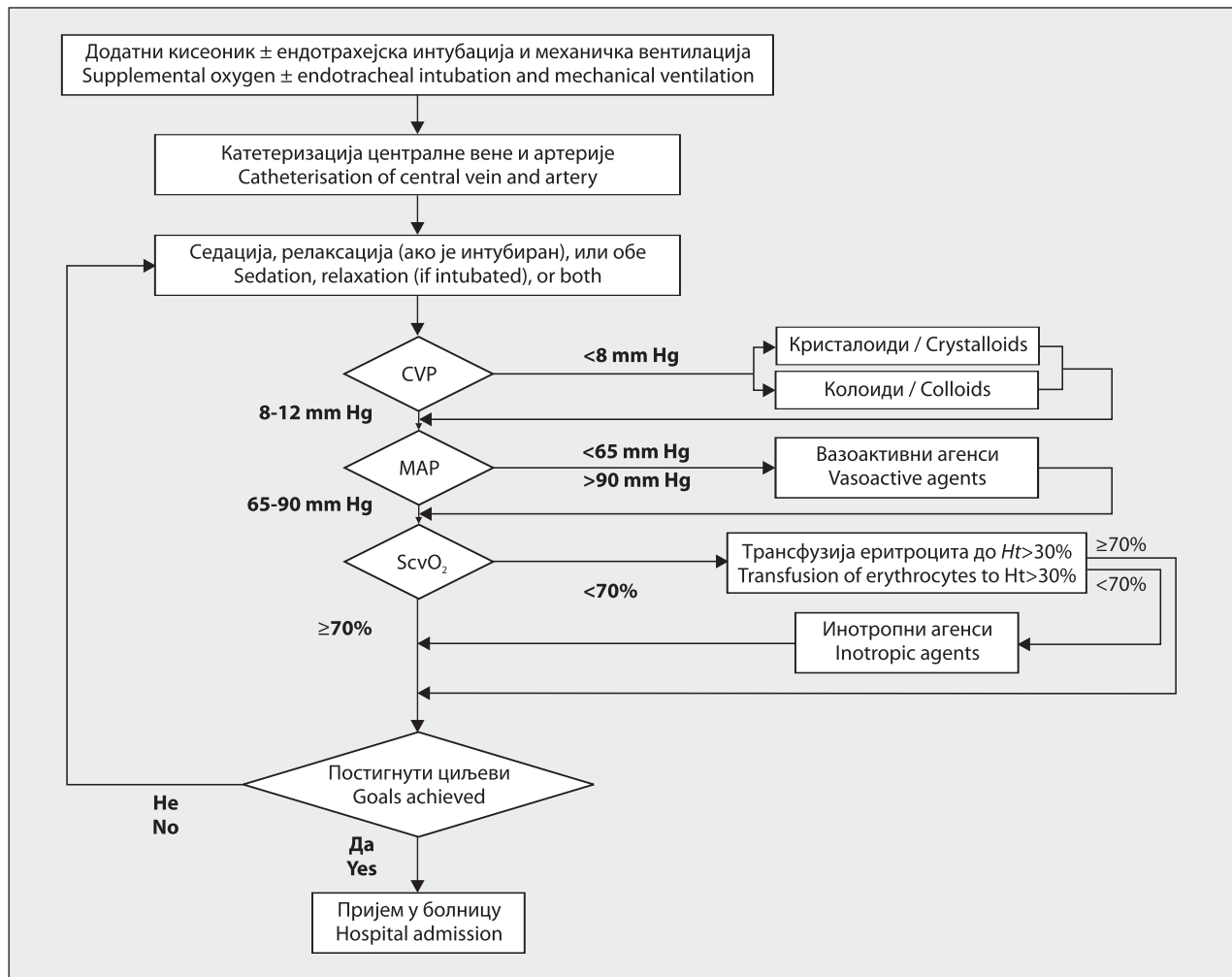
Синдром системског запаљењског одговора (*SIRS*) може прогредирати до сепсе праћене дисфункцијом органа и до септичног шока. Током овог континуираног процеса поремећаји циркулације (смањење интраваскуларног волумена, периферна вазодилатација, депресија миокарда и повећан метаболизам) доводе до неравнотеже између количине кисеоника допремљене системском циркулацијом и потреба ткива за кисеоником, што доводи до глобалне ткивне хипоксије. Глобална ткивна хипоксија је кључни моменат који претходи развоју *MODS* и смртном исходу. Јавља се током неколико критичних „златних сати”, када коначно препознавање обољења и лечење обезбеђују најбољи могући исход. Ови златни сати могу бити изгубљени у центрима хитне помоћи, на болничком одељењу или у јединици интензивне терапије. Рана хемодинамска процена на основу физичког прегледа, виталних знакова, централног венског притиска (*CVP*) и диурезе неће открити перзистентну глобалну ткивну хипоксију. Да би се повратила равнотежа између испоруке кисеоника и потребе за њим, потребно је нормализовати вредности засићења (сатурације) кисеоником централне венске крви (*ScvO₂*), концентрације лактата у артеријској крви, базног дефицита и *pH*. Адекватна *ScvO₂* се показала као добра замена за индекс рада срца (*cardiac index – CI*) као циљ који треба да се постигне хемодинамским лечењем. Риверс (*Rivers*) и сарадници [4] су осмислили нов приступ у лечењу болесника са тешком сепсом удруженом са *MODS*. Овај приступ је назван „рана циљна терапија” (*early goal-directed therapy – EGDT*), а њен циљ је да се лечење по протоколу почне одмах у центрима хитне помоћи у току шест сати пре пријема у јединице интензивне те-

рапије. Током сепсе цитопатска хипоксија се јавља врло рано, у року од четири сата до шест сати. То је стање оштећене интраћелијске митохондријске респирације. Упркос адекватној испоруци кисеоника, ћелија не може да га искористи. У истраживање Риверса и сарадника били су укључени болесници који су испуњавали следеће критеријуме: развијен *SIRS* уз систолни крвни притисак ≤ 90 mm Hg или концентрацију лактата ≥ 4 mmol/l. Протокол *EGDT* је приказан на схеми 1.

Кристалоиди су примењивани у болусу од 500 ml сваких 30 минута. Од инотропних лекова примењиван је добутамин у почетној дози од 2,5 $\mu\text{g/kg}$ у минути, а доза се повећавала за 2,5 $\mu\text{g/kg}$ у минути сваких 30 минута. Дозе добутамина су смањиване или потпуно укидане ако је средњи артеријски притисак (*MAP*) био мањи од 65 mm Hg или ако је фреквенција рада срца била већа од 120 откуцаја у минути. Да би се смањила потрошња кисеоника, болесници код којих хемодинамска оптимализација није могла да се постигне подвргнути су седирању и механичкој вентилацији. Резултати су показали да је код болесника лечених на овај начин морталитет био статистички значајно нижи, а да је *ScvO₂* била већа у односу на болеснике лечене стандардним протоколом.

АКТИВИРАНИ ПРОТЕИН С У ПАТОФИЗИОЛОГИЈИ И ЊЕГОВА ПРИМЕНА У ЛЕЧЕЊУ ТЕШКЕ СЕПСЕ И *MODS* (ДРОТРЕКОГИН АЛФА – *XIGRIS*®)

У физиолошким условима организам одржава хомеостатску равнотежу између коагулације и фибринолизе. У трауми, сепси и *MODS* овај еквилибријум је измењен и равнотежа се помера ка повећаној коагулацији и смањеној фибринолизи. Каскада коагулације се активира екстринзичким путем стимулацијом површине моноцита и ендотела (на пример, *LPS*), што доводи до експресије ткивног фактора и активаног фактора *VII* (*VIIa*). Затим долази до активације фактора *X*, генерисања тромбина и депоновања фибрина (угрушак). Тада би ендогени фибринолитички и антикоагулантни системи требало да се активирају и доведу до реверзије ексцесивне активације коагулације. Ови компензаторни механизми су супримирани у сепси. У фибринолитичком систему плазмин се генерише из плазминогена помоћу ткивног активатора плазминогена, а после активације доводи до лизе фибринских угрушака. Инфламациони цитокини и тромбин могу оштетити овај систем стимулишући тромбоците и ендотел да ослобађају



CVP – притисак у централној вени; *MAP* – средњи артеријски притисак; *ScvO₂* – засићење централне венске крви кисеоником
CVP – central venous pressure; *MAP* – mean arterial pressure; *ScvO₂* – central venous oxygen saturation

СХЕМА 1. Протокол ране циљне терапије.
SCHEMA 1. Protocol for early goal-directed therapy.

инхибитор 1 активатора плазминогена (*plasminogen activator inhibitor 1 – PAI-1*), који је главни инхибитор фибринолитичког система [5].

Један од најважнијих антикоагулантних система је протеин С. То је неактивни прекурсор активираниог протеина С (*APC*). Конверзија у активни облик врши се помоћу комплекса тромбина са тромбомодулином, рецептором на површини ендотелних ћелија. *APC* деактивира два кључна кофактора одговорна за стварање тромбина из протромбина: факторе *Va* и *VIIIa*. *APC* на тај начин инхибира тромбозу и поспешује фибринолизу. Такође, *APC* испољава антизапаљењске ефекте инхибирањем производње инфламационих цитокина од стране моноцита и ограничавањем адхезије неутрофила за оштећени васкуларни ендотел. Конверзија протеина С у активни облик може бити смањена у сепси због велике потрошње протеина С. Нивои тромбомодулина на површини ендотела такође могу бити смањени као резултат оштећења ендотела, што још више ограничава стварање *APC*.

Рекомбинантни хумани активирани протеин С (дротрекогин алфа – активирани, *Xigris*[®]) је природни антикоагулант и први биолошки агенс који побољшава преживљавање болесника са тешком сепсом. *APC* такође има антитромботичка, антиинфламациона и профибринолитичка својства и смањује апоптозу [6]. Током 2001. године спроведено је мултицентрично истраживање ефикасности *Xigris*[®] (*Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis – PROWESS*) [7]. *Xigris*[®] је примењиван у интравенској инфузији у дози од 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ на сат код болесника са тешком сепсом удруженом са дисфункцијом најмање једног органа која није трајала дуже од 24 сата. Инфузија је примана до четвртог дана. Контраиндикације за примену *Xigris*[®] обухватале су сва стања која повећавају ризик од крвављења (хируршки захвати, тешке краниоцеребралне и друге трауме, мождани удар у претходна три месеца итд.) и мање од 30.000 тромбоцита по mm^3 . Када су у питању нежељени ефекти, инциденција тешког крвављења је била већа код болесника код којих је примењиван *Xigris*[®] (3,5% према 2%; $p=0,06$), и то само током периода примана инфузије. После тога инциденције крвављења су биле сличне. Ово истраживање је завршено раније због тога што је побољшање преживљавања достигло одређене смернице за успех. Утврђено је укупно смањење mortalитета од 6,1% (30,8% после 28 дана у плацебо групи у поређењу са 24,7% код болесника који су примали *Xigris*[®]). Дакле, сваки пети пацијент који би умро спасен је захваљујући додатку *Xigris*[®] стандардној терапији. Овај облик *APC* такође је значајно смањио нивое *D*-димера и *IL-6* у плазми, што указује на смањену активацију коагулације и смањено ослобађање цитокина. Детаљна анализа резултата је показала да је само код болесника с високим ризиком за настанак смртог исхода (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score – APACHE II* скор ≥ 25) забележено значајно побољшање преживљавања од 13% (44% у плацебо групи у поређењу са 31% код болесника који су примали *Xigris*[®]). На основу ових резултата одобрена је клиничка примена *Xigris*[®] у Сједињеним Америчким Државама, као првог лека за лече-

ње болесника са сепсом и *MODS* и високим ризиком за настанак смртог исхода. Због тога што је истраживање *PROWESS* било рано прекинуто, није било довољно података о болесницима оболелим од сепсе, са малим ризиком за настанак смртог исхода и дисфункцијом само једног органског система (плућа, јетра, бубрези). Зато је покренуто истраживање *ADDRESS* (*Administration of Drotrecogin Alfa in Early Severe Sepsis*).

МАЛЕ ДОЗЕ КОРТИКОСТЕРОИДА У ЛЕЧЕЊУ ТЕШКЕ СЕПСЕ И *MODS*

Нови приступ у лечењу се заснива на примени малих доза кортикостероида, које су показале позитивне ефекте. Медури (*Meduri*) и сарадници [8] су показали да је пролонгирано давање метилпреднизолона болесницима с акутним респирационим дистрес синдромом (*ARDS*) који не прелази у фазу резолуције повезано с побољшањем функције плућа и скор *MODS* и са смањеним mortalитетом. Овај начин лечења такође је убрзао опоравак од системске инфламације и стечене резистенције на гликокортикостероиде. Лечење метилпреднизолоном довело је до смањења концентрације *TNF- α* и *IL-6*, а за оба цитокина се показало да поспешују раст бактерија и слабе способност моноцита да их уништавају *in vitro* [9]. Серум болесника с *ARDS* лечених метилпреднизолоном изазвао је значајно смањење активације *NF- κB* и производње цитокина од стране периферних леукоцита. Код болесника са тешком сепсом може се развити или релативна инсуфицијенција адреналина или резистенција гликокортикоидних рецептора изазвана *SIRS*. У овом контексту, до побољшане активности вазопресора у сепси са *MODS* долази после примене једне интравенске стрес-дозе хидрокортизона, док је пролонгирано лечење малим дозама хидрокортизона било повезано с реверзијом стања шока.

Мултицентрично, рандомизирану, душло слепо студију преживљавања после лечења хидрокортизоном и флудрокортизоном болесника са сепсом и *MODS* и, нарочито, болесника с релативном инсуфицијенцијом адреналина спровели су Анан (*Annan*) и сарадници [10]. Три стотине болесника је подвргнуто кратком адреналокортикотропинском (*ACTH*) тесту, а онда су насумично сврстани у две групе испитаника које су примале или хидрокортизон (50 mg i.v. сваких шест сати) и флудрокортизон (таблета од 50 μg једном дневно), или плацебо током седам дана. Повећање нивоа кортизола у серуму на мање од 9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ је дефинисано као релативна инсуфицијенција адреналина. Од 300 испитаника 229 су били тзв. nonреспондери, тј. болесници који нису реаговали на стимулациони *ACTH* тест и код којих није дошло до адекватног повећања нивоа кортизола у серуму. У групи nonреспондера који су примали плацебо mortalитет је био 63%, а у групи nonреспондера који су лечени кортикостероидима статистички значајно нижи – 53%. Код 57% испитаника из кортикостероидне групе nonреспондера (у односу на 40% у плацебо групи nonреспондера) лечење вазопресорима је прекинуто у току 28 дана. О релативној инсуфици-

јенцији адреналина треба водити рачуна код свих катехоламин-зависних болесника у септичном шоку. После кратког испитивања стимулације кортикотропином треба применити хидрокортизон и флудрокортизон. После тога, ако је ниво кортизола мањи од $9 \mu\text{g/dl}$, лечење треба наставити још седам дана. У групи респондера није било значајних разлика између болесника лечених кортикостероидима и плацебом. Дакле, у лечењу тешке сепсе удружене са *MODS* препоручује се примена малих доза хидрокортизона (50 mg i.v. сваких шест сати) и флудрокортизона (таблета од $50 \mu\text{g}$ једном дневно) у току седам дана само уколико је код болесника утврђена релативна инсуфицијенција адреналина.

ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕЊЕ ИНСУЛИНОМ: КОНТРОЛА ГЛИКЕМИЈЕ У ТЕШКОЈ СЕПСИ И *MODS*

Код особа оболелих од тешке сепсе често се развијају хипергликемија и резистенција на инсулин, што повећава ризик за јављање компликација, као што су тешке инфекције, полинеуропатија, *MODS* и смрт [11]. Пажња проспективне рандомизираних контролисаних студија Ван ден Бергеа (*Van den Berghe*) и сарадника [12] била је усмерена на ефекат нормализације гликемије интензивним лечењем инсулином критично оболелих испитаника. Код болесника који су интензивно лечени гликемија је одржавана у вредностима $4,4\text{--}6,1 \text{ mmol/l}$, док је код болесника лечених конвенционалним методом била $10,0\text{--}11,1 \text{ mmol/l}$. Примењена је континуирана инфузија инсулина ($50 \text{ IU Actrapid HM}^{\text{®}}$ у $50 \text{ ml } 0,9\% \text{ NaCl}$) коришћењем

пумпе (Перфузор-ФМ, Б. Браун). Сви болесници су примили континуирану интравенску инфузију глукозе на пријему и парентералну или ентралну исхрану дан касније. Морталитет је значајно смањен у групи болесника који су интензивно лечени ($4,6\%$) у поређењу са групом болесника лечених конвенционално ($8,0\%$), што представља смањење од 42% . Стопа морталитета је била слична у обе групе током првих пет дана боравка у јединици интензивне терапије. Корист од интензивног лечења инсулином била је уочљива тек после пет дана. Највеће смањење морталитета односило се на смртни исход у подгрупи испитаника оболелих од сепсе са *MODS*. Морталитет ових болесника је интензивним лечењем инсулином смањен са $29,5\%$ на $12,5\%$.

Интензивно лечење инсулином је удружено са: смањеним морбидитетом, смањењем симптома сепсе од 46% , краћим боравком у јединицама интензивне терапије код болесника који ту бораве више од пет дана, смањеном инсуфицијенцијом рада бубрега и смањеном полинеуропатијом. Контрола гликемије смањује стопу морталитета више него одређена доза инсулина. Истраживачи су утврдили праг гликемије, који је мањи од $6,1 \text{ mmol/l}$, изнад којег она није била повезана са смањењем морталитета [13].

ЗАКЉУЧАК

Модел који инкорпорира нове приступе у лечењу *MODS* обухвата четири елемента који чине „пакет интензивне терапије” (Схема 2) [14]. На основу наведених података може се закључити да ће предложени модел новог приступа у лечењу, који је додатно

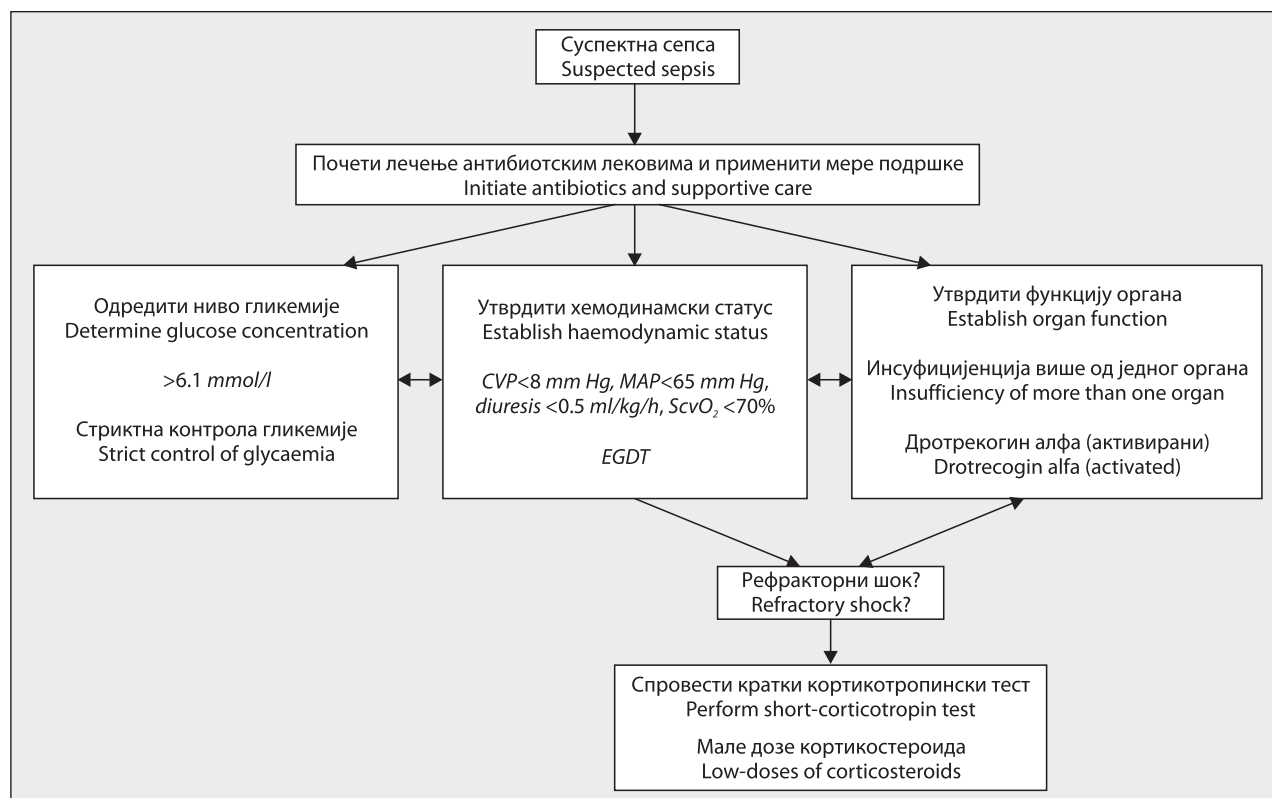


СХЕМА 2. Модел примене нових стратегија у лечењу *MODS*.

SCHEMA 2. Model for the application of novel strategies in the management of *MODS*.

прилагођен сваком болеснику понаособ, бити успешнији од досадашњих приступа.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACCP/SCCM Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20(6):864-74.
2. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29:530-8.
3. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: An update. *Crit Care Med* 2001; 29(7)(Suppl):S109-16.
4. 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(19):1368-77.
5. Dettenmeier P, Swindell B, Stroud M, et al. Role of activated protein C in the pathophysiology of severe sepsis. *Am J Crit Care* 2003; 12(6):518-26.
6. Liaw PC. Endogenous protein C activation in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32(Suppl):S214-8.
7. 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(10):699-709.
8. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:983-91.
9. Meduri GU. Clinical review: A paradigm shift: the bidirectional effect of inflammation on bacterial growth. Clinical implications for patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* 2002; 6:24-9.
10. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patient with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-71.
11. Sharma S, Kumar A. Septic shock, Multiple Organ Failure and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9(3):199-209.
12. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1359-67.
13. Fenton KE, Parker MM. Severe sepsis: recent advances in management and the need to do more. *Advances in Sepsis* 2004; 3(3):75-82.
14. Kumar A, Mann HJ. Appraisal of four novel approaches to the prevention and treatment of sepsis. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(8):765-74.

NEW STRATEGIES IN MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME THERAPY FOR SEPSIS

Maja ŠURBATOVIĆ¹, Sonja RADAKOVIĆ², Krsta JOVANOVIĆ¹, Predrag ROMIĆ¹

¹Clinic of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Military Medical Academy, Belgrade;

²Institute for Preventive Medicine, Military Medical Academy, Belgrade

ABSTRACT

Despite more than 20 years of extensive research, sepsis and/or trauma induced multiple organ dysfunction syndrome (MODS) remain the chief cause of death in intensive care units, with mortality rates between 30% and 80%. Early goal-directed therapy (EGDT), use of drotrecogin alfa (activated), tight control of hyperglycaemia, and adrenal replacement therapy (low doses of corticosteroids), all constitute new treatment strategies. In future, a combination of therapies should be individually adjusted for each patient.

Key words: sepsis; MODS; EGDT; drotrecogin alfa

Maja ŠURBATOVIĆ
Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, 11000 Beograd
Tel: 011 661 003
Faks: 011 666 164
E-mail: anes@eunet.yu