



# SEPSA

---

**Željko Župan**

**Klinika za anesteziologiju i  
intenzivno liječenje**



# Ciljevi

---

- **Definicija septičkog sidroma**
- **Epidemiologija i mortalitet u sepsi**
- **Patogeneza sepse i šoka**
- **Osnove patofiziologije sepse**
- **Liječenje sepse**



***"Except on few occasions,  
the patient appears to die from  
the body's response to infection  
rather than from it."***

**Sir William Osler**

**u „The Evolution of Modern Medicine”, 1904.**

**THE ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE:**

**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.**

R C Bone, R A Balk, F B Cerra, R P Dellinger, A M Fein, W A Knaus, R M Scheir  
and W J Sibbald

*Chest* 1992;101:1644-1655



**CHEST  
ONLINE**



# Definicija sepse

- Vodeći svjetski eksperti donijeli četiri preporuke u svezi sepse (veljača 2016. JAMA):

- 1. Nova definicija sepse i septičkog šoka:

*Sepsa je životno ugrožavajuća disfunkcija organa uzrokovana nekontroliranim odgovorom domaćina na infekciju.*

- 2. Definicija septičkog šoka:

*Podvrsta kliničkog sindroma sepse karakterizirana osobito dubokim cirkulacijskim, staničnim i metaboličkim abnormalnostima koje znatno povećavaju smrtnost.*

- perzistirajuća hipotenzija koja zahtjeva vazopresore da se tlak održi  $\geq 65$  mm Hg
- laktati u krvi  $> 2$  mmol/L unatoč adekvatne volumske resuscitacije
- smrtnost  $> 40\%$



# Definicija sepse

---

- **3. Organska disfunkcija: u svakoj infekciji pratiti razvoj višeorganske disfunkcije što predstavlja granicu nekontrolirane infekcije/sepse:**

⇒ *procjena organske disfunkcije SOFA Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment*

*1.  $paO_2/FiO_2$*

*2. trombociti*

*3. bilirubin*

*4. MAP*

*5. GCS*

*6. kreatinin ili količina diureze*



# Definicija sepse

---

- **4. Identifikacija rane sepse:**

⇒ *quick SOFA ili qSOFA skor*

- *promjenjen mentalni status*
- *sníženje sistoličkog arterijskog tlaka < 100 mm Hg*
- *frekvencija disanja > 22 u minuti*

**≥ 2; tražiti i dokazati organsku disfunkciju**

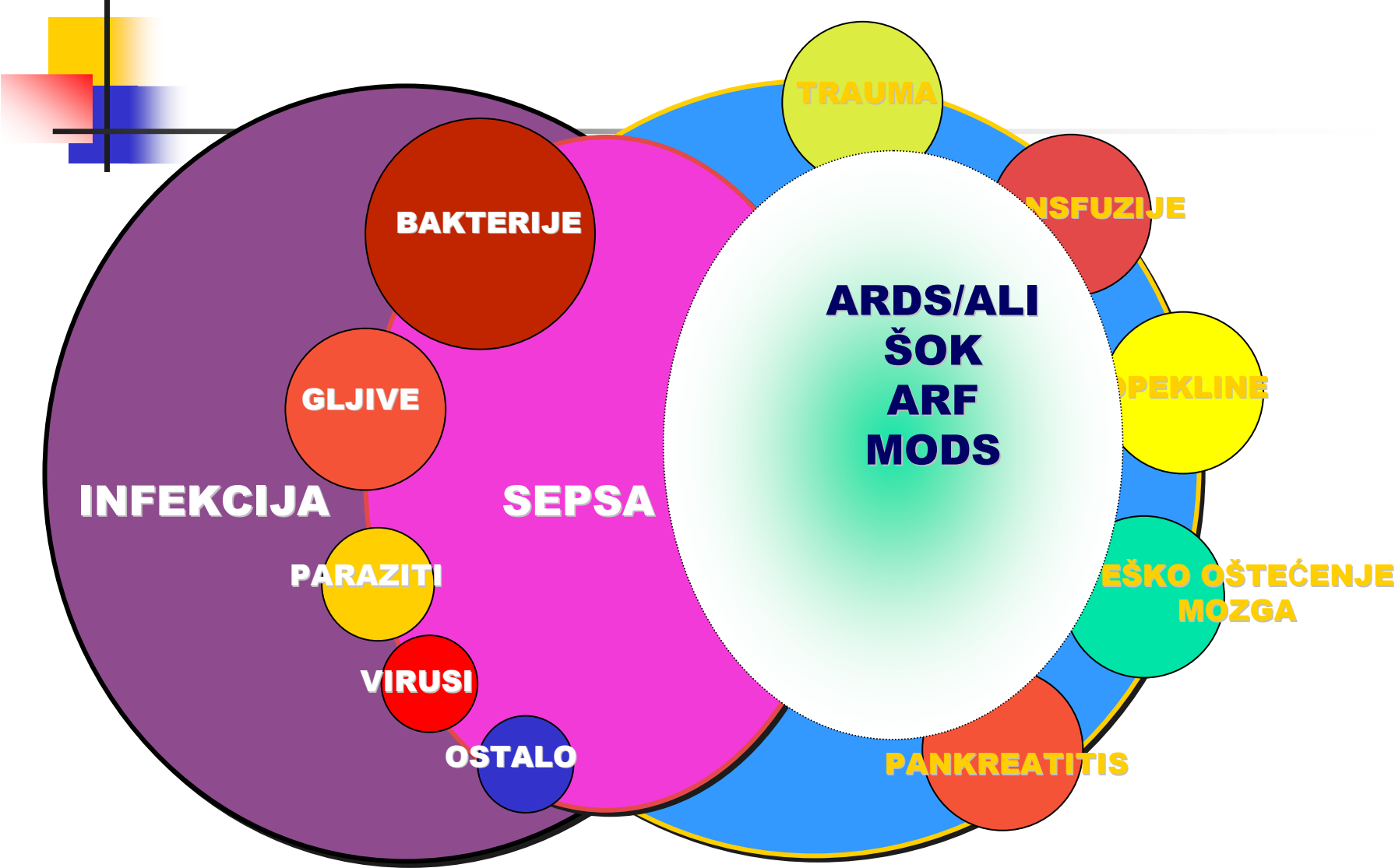
# SIRS, TEŠKA SEPSA i MODS?



- **2 ili više:**

- ⇒ **temperatura > 38° C ili niža od 36° C**
- ⇒ **srčana frekvencija > 90 otkucaja u minuti**
- ⇒ **ubrzano disanje > 20 udisaja u minuti ili PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg**
- ⇒ **leukocitoza > 12 000/uL ili lekopenija < 4 000/uL ili > 10% nezrelih formi**

# SEPSA/SIRS





# UPALA vs. SEPSA/SIRS

OŠTEĆENE ILI INFICIRANE STANICE

ANTIINFLAMATORNI  
MEDIJATORI

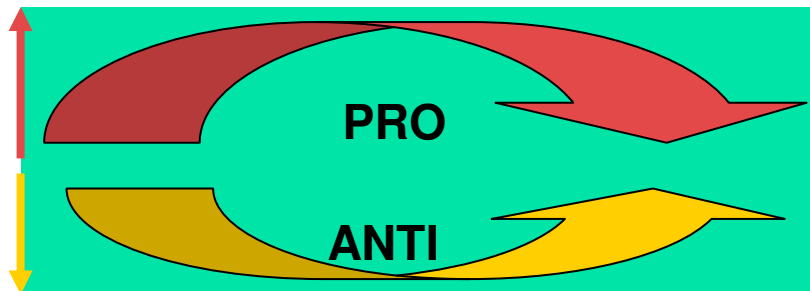
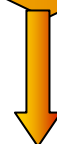


KOMPLEMENT  
CITOKINI  
EIKOZANOIDI

PROINFLAMATORNI  
MEDIJATORI



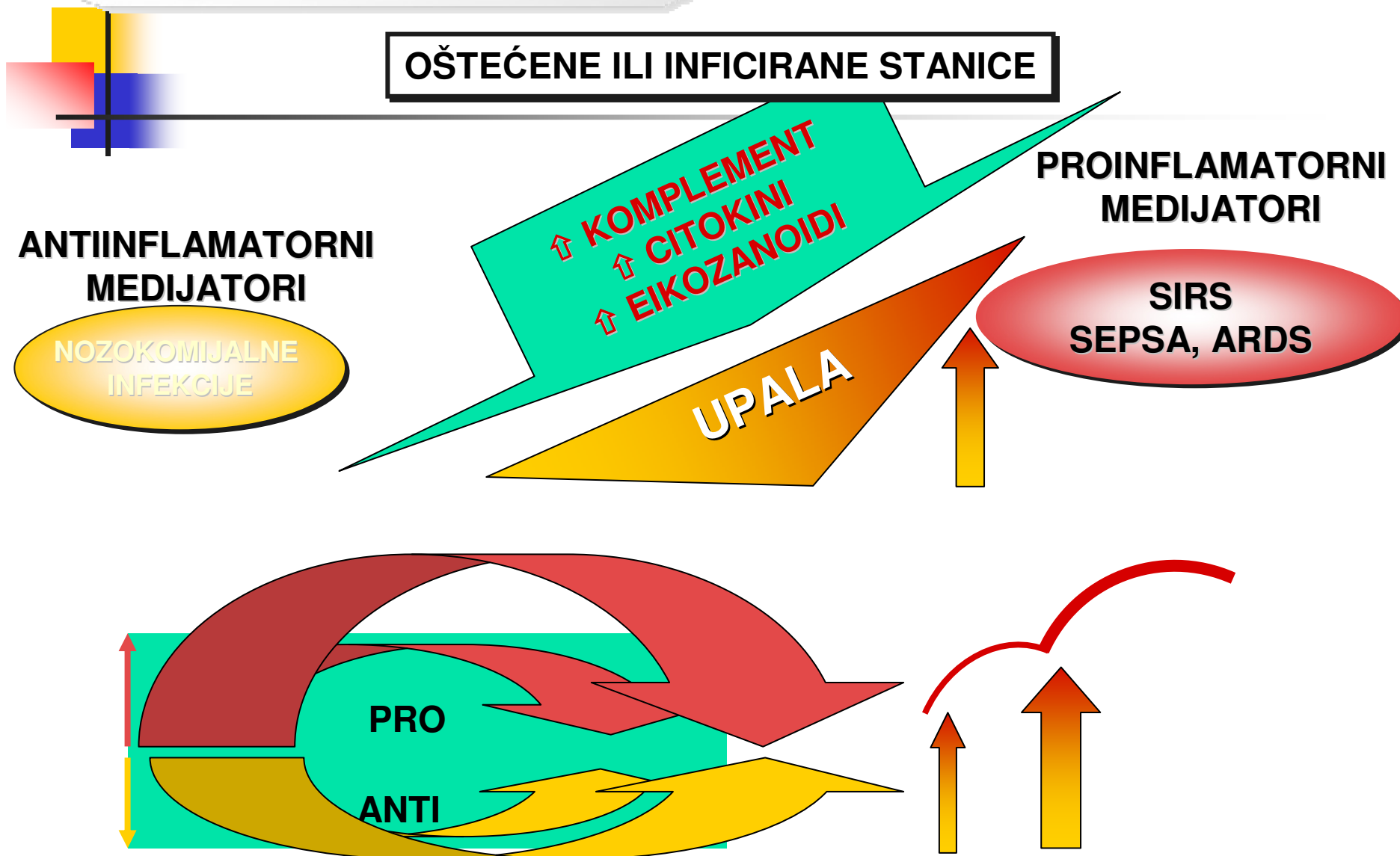
UPALA



Fiziološki PRO I ANTI upalni  
odgovor

homeostaza između pro- i anti-  
upalnih medijatora

# SEPSA/SIRS vs. UPALA

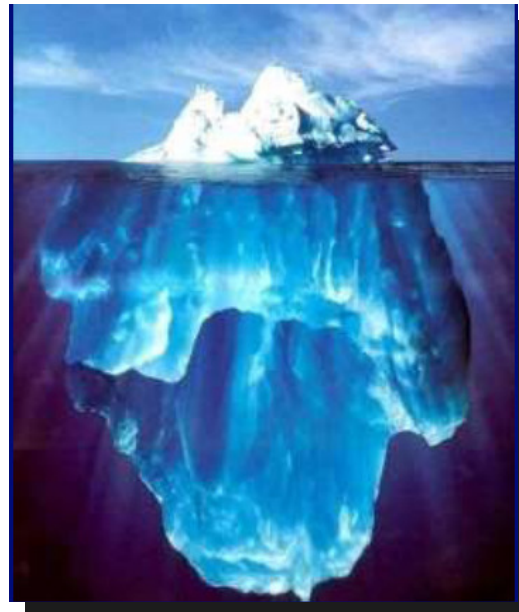


# CITOKINSKA OLUJA

## HUMANA SEPSA

NEKONTROLIRANA PRODUKCIJA  
CITOKINA, EIKOZANOIDA...

DETEKCIJA CIRKULIRAJUĆIH  
CITOKINA, EIKOZANOIDA...

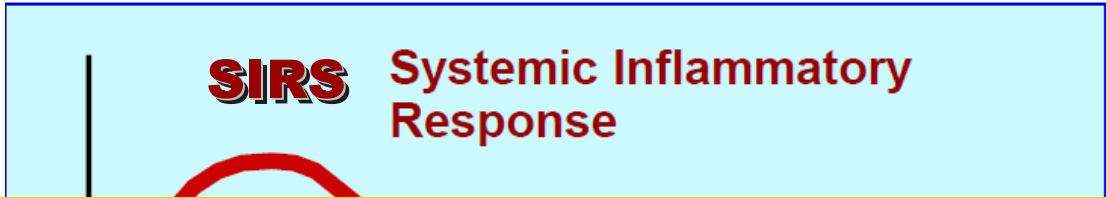


*Ferrara, Transplant Proc, 1993.*



**PROCES U DVA VALA**

**ISTOVREMENI PROCES**

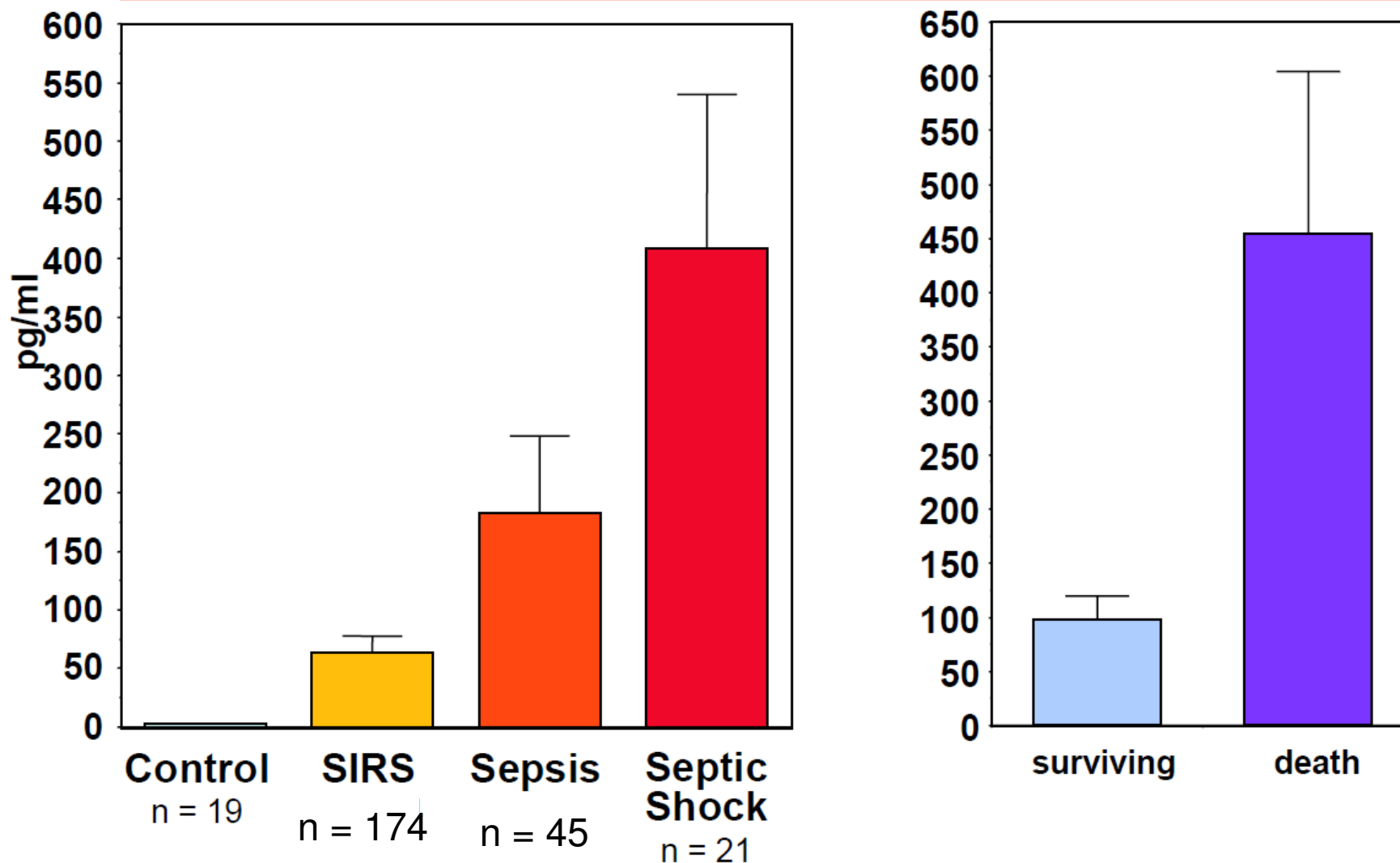


*Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS*  
*J.M. Cavallion i sur. J Endotoxin Res, 2006;12,3:151-70*

⇒ Although a systemic process (production of both pro- and anti-inflammatory mediators), the pathophysiological events differ from organ to organ, and from organ to peripheral blood, leading to the concept of compartmentalization. ⇐



Razina IL-6 u SIRS-u, sepsi i septičkom šoku



*Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients.  
Melchor Rodríguez-Gaspara i sur. Cytokine 2001;15(4):232-36.*



# Epidemiologija sepse

- **Učestalost sepse u USA (na 100 000 stanovnika)**
  - **AIDS** <sup>1</sup> **17**
  - **karcinomi kolona i rektuma** <sup>2</sup> **48**
  - **karcinom dojke** <sup>2</sup> **112**
  - **kongestivno zatajivanje srca** <sup>3</sup> **~196**
  - ***uznapredovala sepsa i šok*** <sup>4</sup> ***~300***
  
- **Broj umrlih u USA svake godine**
  - **akutni infarkt miokarda** <sup>5</sup> **218 000**
  - ***uznapredovala sepsa i šok*** <sup>4</sup> ***215 000***

<sup>1</sup>Centers for Disease Control and Prevention. 2000. Incidence rate for 1999.

<sup>2</sup>American Cancer Society. 2001. Incidence rate for 1993-1997. , <sup>3</sup>ACC/AHA, 2005.

<sup>4</sup>Angus DC et al. 2001. Crit Care Med 29:1303-1310.

<sup>5</sup>National Center for Health Statistics. 2001.

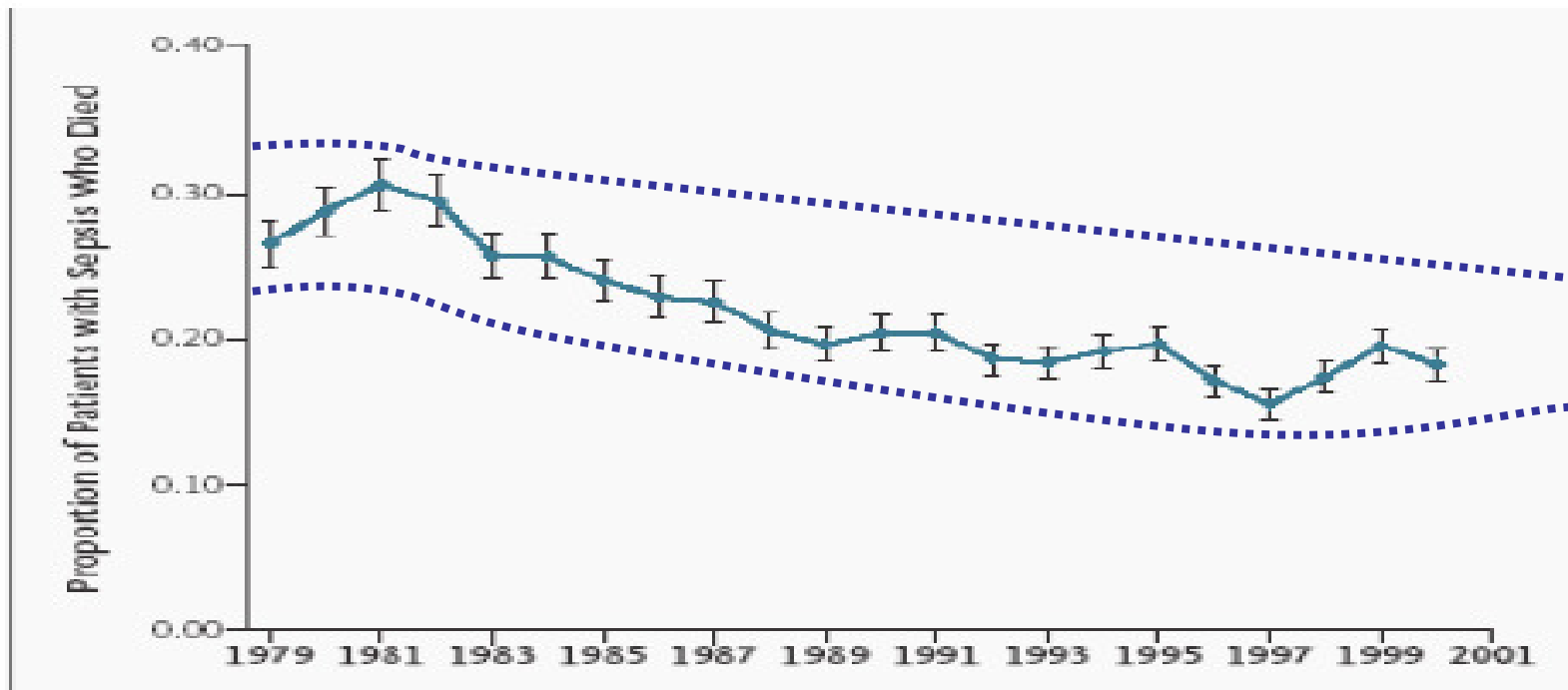


# Sepsa u porastu

---

- Pretpostavljeni *porast učestalosti* sepse tijekom sljedeće dekade raste na **1.0 milion** (sada oko **750 000**) bolesnika godišnje u **USA**:
  - **starija populacija**
  - **poboljšana dijagnostika**
  - **veći broj imunokompromitiranih bolesnika**
  - **veći broj invazivnih postupaka**
  - **veći broj rezistentnih patoorganizama**

# Smrtnost u sepsi



**Figure 4.** Overall In-Hospital Mortality Rate among Patients Hospitalized for Sepsis, 1979–2000.

Mortality averaged 27.8 percent during the first six years of the study and 17.9 percent during the last six years. The I bars represent the standard error.

*Martin, NEJM 2003.*





# Smrtnost u sepsi

---

- **Sepsa ima veću smrtnost (↑10%) od infarkta miokarda, stroke ili traume.**
- **Urgenost liječenja - rano adekvatno liječenje smanjuje smrtnost.**



# Septički šok

---

- ***Septički šok*** predstavlja klinički sindrom koji prati disoksiju u septičkog bolesnika. \*
- ***Disoksijom*** se naziva stanje u kojem je stvaranje stanične energije značajno ograničeno opskrbom ili korištenjem kisika. \*\*

\* *P. L. Marino, 2007.*

\*\* *Connett i sur., Appl Physiol, 1990.*



# Patogeneza septičkog šoka

---

**INFEKTIVNI ILI  
neinfektivni triger**

**KASKADA CITOKINA I  
UPALNIH MEDIJATORA**

**OŠTEĆENJE KRVOŽILNOG  
SUSTAVA**

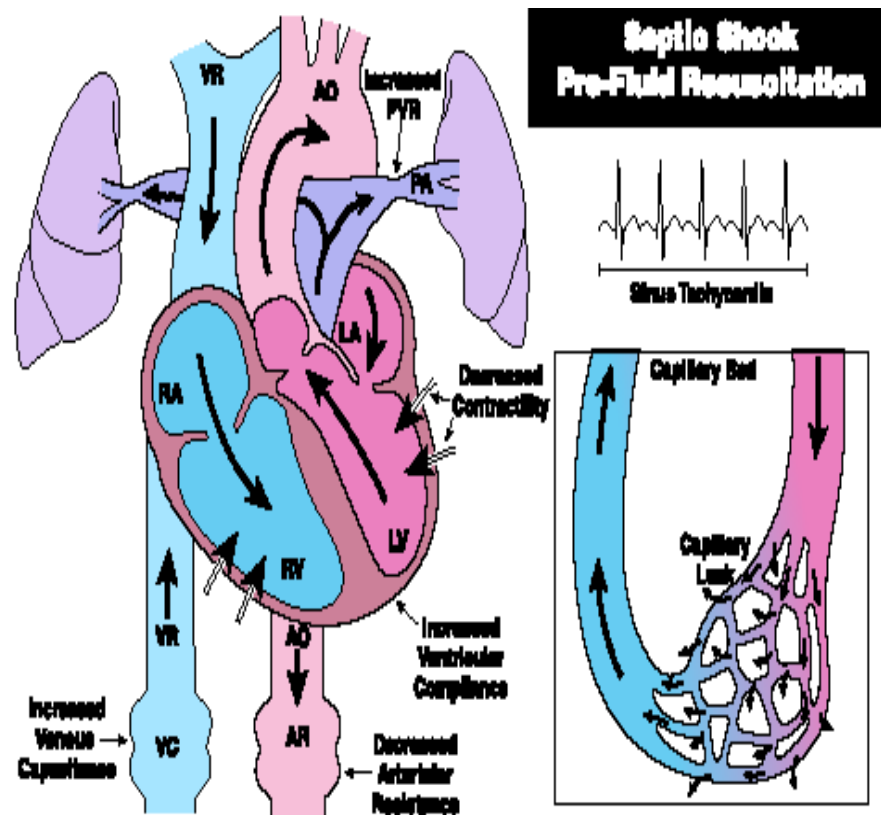
**DISOKSIJA, HIPOTENZIJA  
ŠOK, MODS**

# Septički šok – hemodinamski profil

<i><b>HIPODINAMSKI</b></i>	<b>MAP</b>	<b>PCWP i CVP</b>	<b>CO</b>	<b>SVR</b>	<b>SvO<sub>2</sub></b>	<b>laktati</b>
<b>HIPOVOLEMIJSKI</b>	↓	↓	↓	↑	↓	↑
<b>KARDIOGENI</b>	↓	↑	↓	↑	↓	↑
<b>OPSTRUKTIVNI</b>	↓	↔↑	↓	↑	↓	↑
<i><b>HIPERDINAMSKI</b></i>						
<b>DISTRIBUCIJSKI</b>	↓	↔↓	↔↑	↓↓	↔↑	↑

# Disfunkcija krvožilnog sustava u septičkom šoku

- **srčana** disfunkcija
- sustavna i regionalna **žilna** disregulacija
  - sustavna vazodilatacija
  - hipotenzija
- značajno oštećena **mikrocirkulacija**
- "bijeg" tekućine iz kapilarnog bazena, edem, hipovolemija
- mitohondrijska disfunkcija





# Akutna septička kardiomiopatija

---

*„.....impairment of **diastolic properties** could be an independent predictor of mortality in severe sepsis.” \**

*\* Munt B i sur., Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. Crit Care Med 1998.*



# Patofiziologija septičkog šoka

---

- **Gubitak hemostatskog balansa**
- **Disfunkcija endotela**
- **Krvožilna disfunkcija**
- **Respiratorna disfunkcija – ALI/ARDS**
  - **poremećaj izmjene plinova u plućima, transporta kisika i razvoj metaboličke acidoze, hiperkapnija**
- **Endokrina disfunkcija – adrenalna insuficijencija, inzulin**
- **Višeorganska disfunkcija (česta komplikacija sepse)**  
karakterizirana u konačnici:
  - **staničnom disfunkcijom**
    - **uzrokovanom progresivnom tkivnom hipoksijom, kumulativnim dugom za kisikom i reperfuzijskom ozljedom**
    - **apoptozom**
    - **direktnim toksičnim djelovanjem endotoksina ili O<sub>2</sub> radikala**
    - **teorija „dva-udarca“**



## **Klinička slika septičkog šoka**

---

- **U kliničkoj slici ovih bolesnika nalazimo promijenjen mentalni status, konfuziju ili promjenu stanja svijesti, toplu, orošenu kožu i ubrzan puls praćen, hemodinamsku nestabilnost praćenu povećanom frekvencijom disanja, te nerijetko febrilitet.**





# Rana dijagnoza i liječenje???

- Brza procjena i rana identifikacija bolesnika s teškom sepsom ili septičkim šokom

**dokazana ili predmijevana infekcija**

**qSOFA**

**pokazatelji akutne organske disfunkcije**

-SABP<90mmHg; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>≤ 250; oligurija, porast kreatinina, Tr < 100000, PT/PTT ↑, ↑ lak jetreni enzimi x 2, mentalni status ↓, GCS

*suspektna uznapredovala sepsa i/ili septički šok*



# Liječenje

---

- **Rana**
- **Usmjerena na ciljne vrijednosti**
- **Rana primjena antibiotika**
- **Rana i agresivna administracija intravenske tekućina**

**Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008**

R. Phillip Dellinger,<sup>1</sup> Mitchell M. Levy,<sup>2</sup> Jean M. Carlet,<sup>3</sup> Julian Bion,<sup>4</sup> Konrad Reinhart,<sup>7</sup> Derek C. Angus,<sup>8</sup> Christian Brun-Buisson,<sup>9</sup> Richard Dhainaut,<sup>12</sup> Herwig Gerlach,<sup>13</sup> Maureen Harvey,<sup>14</sup> John J. Meade,<sup>15</sup> Ramsay,<sup>18</sup> Jonathan Sevransky,<sup>19</sup> B. Taylor Thompson,<sup>20</sup> Sean M. Moore,<sup>21</sup> and Jean-Louis Vincent,<sup>10</sup>

*Intensive Care Medicine*  
Published online 2007 December 12

**Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis**  
**Surviving Sepsis Campaign: International**

The Society of Critical Care Medicine

Survival of Sepsis Campaign

**OSIGURATI ADEKVATNU KRVNU PERFUZIJU ŠTO PRIJE**

*Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock.*

*The Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group.*

***N Engl J Med 2001;345:1368-1377***



---

- **Terapijske ciljne vrijednosti u bolesnika s uznapredovalom sepsom i septičkim šokom:**

- **CVP 8-12 mmHg (12-15 mmHg)**

- **MAP  $\geq$  65 mmHg**

- **UO  $\geq$  0,5 mL/kg/h**

- ***ScvO<sub>2</sub>  $\geq$  70% (SvO<sub>2</sub>  $\geq$  65%)***



**uspostaviti u razdoblju  
6 sati od prijama!?  
rano započeto liječenje!!!**



# Liječenje – *standardno* ciljano usmjereno liječenje

---

- **Zasniva na:**
  - **brzoj nadoknadi intravaskularnog volumena**
    - **s ciljem optimalizacije LV preload,  $\uparrow$  CI,  $\uparrow$  DO<sub>2</sub>**
    - **MAP < 65 mmHg ili laktati > 4 mmol/L**
    - **„fluid challenge“ = početna volumna ekspanzija**
      - **kristaloidi 500-1000 mL / 30 min (20 mL/kg)**
      - **koloidi 300-500 mL / 30 min (0,2-0,3 g/kg)**
      - **kristaloida 3000 ml/tijekom prva tri sata**
      - **nadalje tekućine ovisno o hemodinamskom statusu**



# **Odabir i.v. tekućinske nadoknade u SEPSI**

---

## **ORIGINAL ARTICLE**

- **A Comparison of Albumin and Saline  
for Fluid Resuscitation in the  
Intensive Care Unit**
- **The SAFE Study Investigators**
  - *N ENGL J MED 2004; 350:2247-2256*



# Liječenje – *standardno ciljano* usmjereno liječenje

---

- Daljnje liječenje zasniva se na korekciji hipovolemije (CVP) i razini perfuzijskog tlaka MABP:
  - CVP > 8 mm Hg; MABP < 65 mm Hg
  - vazokonstriktori (često se primjenjuju tijekom korekcije hipovolemije)
    - *NORADRENALIN 2-20 µg/min*
    - ADRENALIN
    - VAZOPRESIN
    - DOPAMIN
  - ako perzistira hipotenzija – kortikosteroidi



# Liječenje – *rano* ciljano usmjereno liječenje

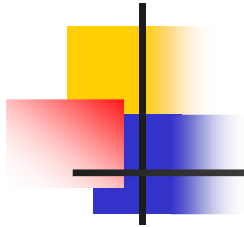
---

- **Dodatak standardnom liječenju**

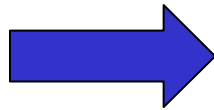
- **postići  $S_{cv}O_2 > 70\%$ :**

- optimalizacijom nadoknade intravaskularnog volumena – do granice plućnog edema
- hematokrit  $< 30\%$  liječenje KE sukladno  $O_2ER$
- primjenom DOBUTAMINA u dozi  $< 20 \mu g/kg/min$





**MAP  $\geq$  65 mmHg**



**CVP 8-12 mmHg ???**



**UF  $\geq$  0.5 ml.kg<sup>-1</sup>.hr<sup>-1</sup>**



**ScvO<sub>2</sub>  $\geq$  70%**



**SvO<sub>2</sub>  $\geq$  65% ??????**

***Surviving Sepsis Campaign, Crit Care Med, 2013***



# Antimikrobno liječenje

---

- **započeti unutar 1 h od prepoznavanja sepsе**
  - **nakon uzimanja uzoraka (2 HK, UK, CSL, AT, BAL..)**
  - **intravenski**
  - **empirijski**
  - **1 / > širokog spektra**
  - **prema očekivanom uzročniku**
  - **nakon 48-72 h ciljano antibiotik uskog spektra**
  - **trajanje 7 do 10 dana**



# Nadzor izvora infekcije

---

- **incizija + drenaža apscesa**
- **debridement / nekrektomia**
- **uklanjanje "sumnjivih" katetera + mikrobiološka analiza**
- **indikacije za uklanjanje centralnog venskog katetera:**
  - **sumnja na izvor sepse**
  - **nesterilno postavljen u hitnoći**
  - **gnoj ubodnog mjesta**
  - **v. femoralis > 48 h**



# Kortikosteroidi u sepsi

---

- **Hidrokortizon**
  - sintetski ekvivalent kortizolu
  - mineralokortikoidna aktivnost
  - indikacije
    - septični šok refrakteran na volumnu ekspanziju i vazopresore
    - u dokazanoj adrenalnoj insuficijenciji
  - 200-300 mg/dan
  - podijeljeno u 3-4 doze
  - 7 dana



# Respiracijska potpora

---

- osigurati primjerenu oksigenaciju i normoventilaciju bolesnika terapijom kisikom ili invazivnom respiracijskom potporom
- akutno respiracijsko zatajivanje (ALI/ARDS) - najčešće prvi znak MODS-a
- strojna respiracijska potpora ili NIV
- *protektivna plućna ventilacija*
  - VT 4 - 6 mL/kg PBW
  - Pplat < 30 cmH<sub>2</sub>O
  - pH 7,30 - 7,45
  - najbolji PEEP
  - SaO<sub>2</sub> > 88%
- primjena analgosedativa i lijekova s antiagregacijskim učinkom, nutritivna potpora, kontrola glukoze u krvi



# Vizija

---

***“CRITICAL CARE is a concept,  
not a location,  
which frequently begins with ED intervention,  
and culminates in ICU admission and  
continued management.”***

*Peter Safar*