

Sepsa - pristup dijagnostici i lečenju

Dordije Karadaglić*, Ivanko Bojić†, Milica Popović*

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za kožne i polne bolesti, †Klinika za infektivne i tropske bolesti, Beograd

Ključne reči: sepsa; sindrom sistemske zapaljenske reakcije; insuficijencija više organa; šok, septički; dijagnoza; lečenje lekovima; prognoza.

Key words: sepsis, sepsis syndrome; multiple organ failure; shock, septic; diagnosis; drug therapy; prognosis.

Definicija, značaj i epidemiologija

Pojam sepse nije ni postojao do kasnih šezdesetih godina, iako su ljudi do tada umirali od njenih posledica (1). Definicija sepse (*American Society of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine*, 1991. godine) predstavlja sepsu kao sistemski inflamatorni odgovor na infekciju (2). Značaj sepse najbolje ilustruju statističke analize koje pokazuju da se u SAD pojavi do 750 000 novih slučajeva godišnje i da oko 500 ljudi svakodnevno umire od sepse (3). Ona predstavlja jedanaesti vodeći uzrok smrti u SAD, a smrtnost obolelih je 30–35% (4). U odnosu na druge vodeće uzroke smrti, kao što su karcinom dojke, debelog creva, hronične bolesti srca i drugi, sepsa dominira u incidenci, a po mortalitetu je bliska akutnom infarktu miokarda. Nažalost, incidenca sepse je u porastu, a svojim rastom prevazilazi i trend rasta populacije (5).

Teškoće u definisanju sindroma sepse i septičkog šoka su dugo godina bile predmet nesuglasica i rasprava među lekarima. Na Konferenciji *American Society of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine* iz 1991. godine postavljene su precizne definicije sledećih pojmova: *infekcija* označava prisustvo mikroorganizama u inače sterilnim tkivima sa ili bez prisustva zapaljenske reakcije, *bakterijemija* obično označava prolazno prisustvo bakterija u krvi, *sistemski inflamatorni odgovor* (engl. *SIRS - Systemic inflammatory response syndrome*) je odgovor na različite uzročnike infektivne i neinfektivne prirode, a *sepsa* je, prema tome, SIRS uzrokovan infekcijom. *Teži oblik sepse* je ozna-

čen kao sepsa sa prisutnom organskom disfunkcijom, hipoperfuzijom organa praćenom odgovarajućim laboratorijskim parametrima i hipotenzijom. *Sepsom indukovana hipotenzija* je hipotenzija sa sistolnim pritiskom manjim od 90 mmHg (ili za 40 mmHg niži od donje granice sistolnog pritiska za tog bolesnika), uz isključenje svih drugih uzroka hipotenzije. *Septički šok* podrazumeva sepsom indukovanu hipotenziju koja opstaje uprkos primeni adekvatne terapije. *Multiorganska disfunkcija* (engl. *MODS - Multiple organ dysfunction syndrome*) je oštećenje više organa i organskih sistema koji se bez adekvatnog lečenja ne mogu oporaviti.

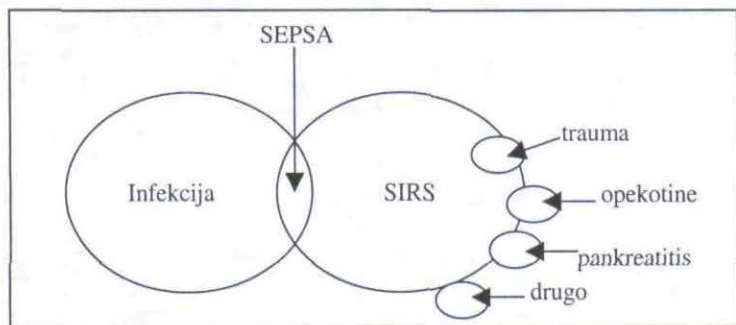
Kriterijumi za sepsu su, uz klinički dokaz infekcije, od velike pomoći u brzju dijagnostici kada uz pomoć termometra, stetoskopa i raspoložive leukocitarne formule možemo odmah podržati sumnju i započeti lečenje sepse.

Kriterijumi za dijagnozu sepse su sledeći:

1. povišena telesna temperatura iznad 38° C ili snižena ispod 36° C;
2. srčana frekvencija veća od 90/min;
3. tahipneja sa više od 20 respiracija u minuti ili pCO₂ manji od 32 mmHg (4,3 kPa);
4. broj leukocita veći od 12 000 ili manji od 4 000/μl ili prisustvo više od 10% nezrelih oblika neutrofila.

Sistemski inflamatorni odgovor može biti prouzrokovan i traumom, pankreatitisom, opekotinama, imunskim oštećenjem organa, ishemijom i drugim posledicama teških bolesti, a na mestu preklapanja sa infekcijom izazvanom ne

samo bakterijama već i virusima, gljivicama i parazitima nalazi se sepsa i teški oblik sepse (slika 1) (2, 6).



Sl. 1 – Povezanost SIRSA, sepse i infekcije prema: *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference* (2).

Teži oblik sepse udružen je sa organskom disfunkcijom usled hipoperfuzije organa, a perfuzijske abnormalnosti koje nalazimo kod bolesnika su laktatna acidoza, oligurija i akutne izmene u mentalnom statusu. Perfuziona disfunkcija organa obuhvata neki od sledećih organskih sistema: kardiovaskularni, bubrežni, respiratorni, jetru, krv i krvotvorne organe, centralni nervni sistem ili je izolovano prisutna metabolička acidoza nepoznatog uzroka.

Cilj rada je da se ukratko ukaže na savremena saznanja o patogenezi sepse i istaknu dijagnostički postupci i savremeni pogledi u lečenju obolelih.

Etiologija

Ranije su, skoro redovno, kao uzročnici sepse izolovane gramnegativne enterobakterije, i to u prvom redu *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species* i *Klebsiella*, a tokom poslednjih 20 godina povećava se incidenca grampozitivnih uzročnika (1). Neke studije pokazuju da je čak više od 50% septičkih stanja uzrokovano streptokokom, koagulaza – negativnim stafilokokom, *Staphylococcus epidermidisom*, a incidenca gljivičnih infekcija, posebno *Candida albicans*, je u znatnom porastu (7). Ovakav obrt situacije je delimično nastao zbog povećane virulencije grampozitivnih bakterija, ali i zbog nekritičke primene antibiotika, povećane upotrebe kanila, katetera i drugih implantabilnih sredstava. Smatra se da su sa primenom katetera udružene infekcije skoro uvek vezane sa grampozitivnim uzročnicima. Poreklo infekcije, tj. primarno ishodište je najčešće u gastrointestinalnom traktu, posebno kod imunosuprimovanih osoba, ali i u plućima i urinarnom traktu. Treba napomenuti da oko 20–30% bolesnika sa sepsom ima primarnu bakterijemiju, što znači da primarno žarište nije detektovano (8).

Patogeneza

U pitanju je složena interakcija faktora procesa inflamacije, koagulacije i fibrinolize, a broj, koncentracija i vrsta

medijatora koji su uključeni u ove procese neprestano se istražuju. Mehanizmi kojima gramnegativne bakterije pokreću procese inflamacije su dobro poznati, ali način na koji to čine grampozitivne bakterije, virusi, gljivice ili paraziti su drugačiji, još nepotpuno razjašnjeni (1). Ishod je isti – inflamazijska kaskada je pokrenuta.

Pored disfunkcije endotelnih ćelija i pretnje od razvoja distributivne forme šoka organizam se protiv pokrenute inflamacije bori koagulacijom sa ciljem da je lokalizuje (9). Najnovija istraživanja ukazuju da odnos između pro- i antikoagulatornih činilaca nije isti u svim delovima vaskularnog korita, te se u različitim delovima organizma različitim intenzitetom ispoljava inflamacija ili koagulacija (8).

U ovoj trijadi fibrinoliza ima ulogu u sprečavanju diseminovane intravaskularne koagulacije i stanja hiperkoagulabilnosti. Ovako stvoren *circulus vitiosus* ima za posledicu hipoperfuziju organa sa akutnom disfunkcijom, koja usled neadekvatne ili nepravovremene terapije dovodi do smrti bolesnika. Faktor nekroze tumora (engl. *TNF - tumor necrosis factor*) se smatra centralnim medijatorom sepse i kao takav prouzrokuje više kliničkih efekata, počevši od inflamacije sa groznicom i mobilizacijom leukocita, do tahikardije, hipotenzije, depresije miokarda i povećane vaskularne permeabilnosti, zatim stanja poremećaja svesti, anoreksije, glavobolje, metaboličko-hormonske poremećaje (acidoza, resorpcija kosti, stanje hipermetabolizma i hiperkatabolizma praćeno kaheksijom), inhibicije eritropoeze i mijelopoeze, leukopenije i bubrežnih manifestacija (najčešće oligurijska renalna insuficijencija) (10). Prilikom postavljanja dijagnoze sepse bitno je koliko dugo patofiziološki procesi traju. Dakle, ukoliko bismo dobrovoljcu ubrizgali endotoksin, za 30–45 min bi se pojavio prvi značajan porast faktora nekroze tumora u krvi, a maksimum bi dostigao za 1–1,5 sat. Porast IL-6 bi 15 min kasnio u odnosu na TNF, a svoj maksimum bi dostigao posle 2–2,5 sata (11). Merenje koncentracije ovih medijatora ne služi samo u eksperimentalne svrhe – postoje posebni klinički primenljivi testovi, pa ovakav vremenski koncept može da ima veliki dijagnostički značaj. Značaj aktivacije proteina S, koji je bitan antikoagulantni činilac, je u pokretanju inflamatornih procesa sa istovremenim uticajem na procese koagulacije i fibrinolize (8).

Klinička slika

U početku mnogi bolesnici mogu imati prolaznu hipotenziju ili oliguriju koja se brzo koriguje nadoknadom tečnosti, dok kod drugih bolest počinje hipotenzijom, tahikardijom, perifernom vazodilatacijom – topli šok, a završava moribundnom fazom sa izraženim bledilom, vazokonstrikcijom i anurijom – hladan šok, koji upravo odražava nesposobnost kompenzatornih mehanizama da održe perfuziju vitalnih organa. Tahikardiju, tahipneju i hipotenziju skoro re-

dovno nalazimo kod ovih bolesnika. Frekvencija rada srca statistički je značajno veća kod grampozitivnih u odnosu na gramnegativne uzročnike (10).

Klinički i laboratorijski razlikuju se sepsa, teška sepsa i septički šok koji su rezultat metaboličkih promena i neuroendokrinog odgovora na stres. Sepsu čine već poznati klinički i laboratorijski kriterijumi za njeno definisanje.

Teška sepsa označava stanje koje se manifestuje hipoperfuzijskim abnormalnostima, disfunkcijom organa i hipotenzijom. Hipoperfuzija podrazumeva porast koncentracije laktata, oliguriju (diureza < 0,5 ml/kg telesne mase/čas kod bolesnika sa urinarnim kateterom), akutnu promenu mentalnog statusa i smanjenje pO₂ ispod 70 mmHg. Hipotenzija kod sepse podrazumeva sistolni krvni pritisak ispod 90 mmHg ili njegovo smanjenje za 40 mmHg i više od bazalnih vrednosti u dosustvu drugih poznatih uzroka hipotenzije. Septički šok podrazumeva stanje hipotenzije koje persistira i pored adekvatne nadoknade tečnosti uz održavanje i/ili pogoršanje disfunkcije organa.

Multiorganska disfunkcija (MODS)

Rano prepoznavanje sepse, određivanje njene težine i poznavanje faktora rizika za nepovoljan ishod mogu značajno smanjiti smrtnost (13). MODS označava širok i složen spektar patofizioloških poremećaja organa i sistema kao posledicu odgovora domaćina na infekciju. Ispoljava se disfunkcijom pluća, bubrega, jetre, mozga, srca i vaskularnog sistema. Poremećaj funkcije organa definisan na principu otkazivanja organa je odbačen jer je kod sepse i septičkog šoka to dinamičan proces i stepen disfunkcije se menja tokom bolesti. U stanjima uznapredovale sepse manifestacije multiorganske disfunkcije su brojne (12):

1. centralni nervni sistem – hipoperfuzija kore velikog mozga će izazvati promene stanja svesti koje će preko somnolencije i sopora dovesti do kome, pri čemu će zbog specifične distribucije receptora u krvnim sudovima mozga vitalni centri produžene moždine dugo biti očuvani. Osim hipoksije, neretko značajan uticaj na stanje svesti imaju i drugi toksini;

2. srce kao organ je jako osetljivo na promene u dotoku kiseonika – prve promene u metabolizmu ćelija javljaju se u subendokardu, zbog čega se srčane šupljine dilatiraju pa sledi sistolna i dijastolna srčana insuficijencija. Na rad srca utiče i faktor depresije miokarda koji se oslobađa iz oštećenog pankreasa, kao i beta-endorfini koji se luče kao deo neuroendokrinog odgovora na stres;

3. pluća – u početku nastaje tahipneja sa hiperventilacijom alveola uzrokovanom stimulacijom respiratornog centra, ali i povećanom produkcijom ugljen-dioksida nastalog hiperkataboličkim stanjem sepse. Tada je plućna funkcija još uvek očuvana, osim kod bolesnika sa ograničenim respiratornim rezervama i plućnim infiltratima, kod kojih od samog početka nastaje hipoksička hiperkapnijska respiratorna insuficijencija koja je karakteristična za kasne komplikacije sepse tipa adultnog respiratornog distres sindroma (ARDS) i pneumonije;

4. bubrežna funkcija – u hiperdinamskoj ranoj fazi posle poliurije neazotemijske i azotemijske reakcije javlja se oligurija, anurija, povećan nivo kreatinina, uree, laktata, bazni višak je veći od 5 mmol. Ako faza oligurije-anurije kratko traje, bolesnik ima šanse za oporavak, u suprotnom razvija se akutna bubrežna insuficijencija i njene komplikacije;

5. ishemija jetre dovodi do centrolobusne nekroze i razvoja znakova intrahepatičke opstrukcije. Kasnije se može razviti hepatorenalni sindrom;

6. u digestivnom traktu je, usled ishemije sluzokože, opravdano očekivati pojavu stresnih ulceracija, a u kasnijim fazama u crevima se mogu javljati transmuralne nekroze, poremećaji resorpcije i motiliteta praćeni dijarejom;

7. hematološki poremećaji se mogu ispoljiti u vidu leukocitoze ili leukopenije, trombocitopenije i anemije usled krvarenja ili nadoknade intravaskularnog volumena kristaloidima. Protein C kao antikoagulans je snižen, a koncentracija D-dimera kao markera fibrinolitičkih procesa je povećana.

Dijagnostički pristup

Čak 67% lekara se slaže da je definicija sepse nejasna, a 83% njih misli da je to zbog nedostatka generalno prihvaćenih dijagnostičkih kriterijuma (14). U dijagnostici sepse polazi se od stanovišta da se ona češće razvija kod nekih stanja. To su pre svega: imunodeficijencija; veliki gubitak intravaskularnog volumena i duža hipoperfuzija tkiva; hirurške intervencije i nesterilni uslovi primarnog zbrinjavanja; prisustvo intravenskih kanila, katetera, endotrahejnih tubusa, drenova; nekritička upotreba antibiotika, ali i kod prethodno klinički zdravih osoba (12).

Zatim sledi prepoznavanje simptoma i znakova bakterijske infekcije koji mogu biti primarni i sekundarni (10).

Primarni simptomi i znaci sepse su povišena ili snižena temperatura, groznica, jeza, hiperventilacija, stanje izmenjene svesti i promene na koži. Prema iskustvu kliničara iz jedinica intenzivne nege najraniji klinički nalaz jeste hiperventilacija i promena u mentalnom statusu. Bolesnik je ili letargičan ili, ređe, ekscitiran, u agitaciji i sasvim bizarnog ponašanja. Značajne su promene na koži koje se javljaju najčešće kao posledica metastatske infekcije bakterijama, ali i infekcije virusima, gljivicama ili parazitima. Celulitis je najčešći kod gramnegativnih uzročnika, a ponekad i eritrodermija. Gramnegativne infekcije se odlikuju promenama na koži tipa *ecthyma gangraenosum*, vezikuloznih i buloznih lezija, celulitisa, difuznog eritema koji liči na šarlah ili pojavom grupisanih petehijalnih makula. Ovakve promene ne vode etiološkoj dijagnozi, već su uzbuna na pomisao o mogućem razvoju sepse, naročito ako postoji opravdana sumnja na infekciju bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* kod koje sepsa ima loš ishod.

Sekundarni znaci su krvarenje sa hipotenzijom, trombocitopenijom, oligurijom, ponekad i bez prisutnih znakova bakterijske infekcije, a mogu da upućuju na sistemsku inflamaciju. Ostali sekundarni znaci su leukopenija i mnogob-

rojni znaci hipoperfuzije organa, koji bez prisutnih drugih znakova infekcije imaju ograničen značaj u dijagnostikovanju sepse.

Značajan je pokušaj da se, pregledom bolesnika, ustanove eventualni znaci zapaljenja: bol, eritem, osetljivost, otok, eventualno glavobolja i meningealni znaci i da se na taj način lokalizuje žarište. Određivanje telesne temperature je obavezno. Iz anamneze treba saznati da li je sepsi prethodio operativni zahvat ili polihemioterapija, da li je bolesnik dijabetičar ili alkoholičar, ima li cirozu jetre ili ustanovljenu renalnu ili respiratornu insuficijenciju, da li je prethodila neka infekcija, kako je lečena (vrsta antibiotika, trajanje, doze, efekti), da li u ranijim nalazima postoji neutropenija itd.

Laboratorijske pretrage koje je neophodno učiniti su: sedimentacija eritrocita, fibrinogen, CRP, kompletna krvna slika, hemokultura i pokušati kultivaciju uzročnika iz žarišta na koje se sumnja pri pregledu bolesnika, iz dostupnih sekreta i ekskreta. Pri pojavi promena na koži uzima se bris kože sa ivice napredujuće lezije. Dijareja je razlog za traženje koprokulture i traganja za *Clostridium difficile*, koji kao uzročnik pseudomembranoznog enterokolitisa neretko izaziva i sistemsku inflamaciju. U dobro opremljenim laboratorijama moguće je izmeriti koncentracije IL-6, IL-8, proteina koji povećava propustljivost ćelijskog zida bakterija (engl. *BPI-bactericidal permeability increasing protein*), koga oslobađaju neutrofili. IL-6 se određuje pomoću aparata koji se može postaviti i pored samog kreveta bolesnika, što se, u nekim zemljama, rutinski primenjuje (15). Poslednjih nekoliko godina se istražuje prognostički značaj prokalcitonina, koji je povišen u serumu i kod imunokompromitovanih osoba, a javlja se i kod neinfektivnog SIRS-a. IL-6, IL-8 i prokalcitonin se, zajedno sa CRP-om, smatraju markerima sepse, ali se i do 24 časa pre njega javljaju u serumu (16). Antikoagulantni faktori, kao što je antitrombin 3, su sniženi u serumu bolesnika sa sepsom, a D-dimer povišen kod skoro svih bolesnika obolelih od sepse (17). Protein C važan je dijagnostički marker kod neutropeničnih bolesnika koji su na hemioterapiji, jer kod njih se javlja i do 16 sati pre pojave kliničkih znakova sepse, čak pre promene u leukocitarnoj formuli. Fosfolipaza A2 (PLA 2) takođe ima potvrđen prognostički značaj.

Pridržavati se procedura i postupaka pri uzimanju uzorka krvi za hemokulturu (18).

Za dobijanje rezultata hemokulture potrebno je najmanje 48 sati. Upotrebom kompjuterskog sistema, biohemijskih serija testova i za kompjuter povezanog termostata, uz brzo očitavanje rezultata sa posebnim programima za grampozitivne i za gramnegativne uzročnike, ceo proces traje svega 12 sati.

Lančanom reakcijom polimeraze genom uzročnika ili njegovi delovi se mogu detektovati znatno brže.

Lečenje i prognoza

Već pri prvom kontaktnu sa bolesnikom, uz odgovarajuće laboratorijske analize, moguće je identifikovati

bolesnike sa lošijom prognozom sepse. To su: hipotermija (19); gramnegativna septikemija (1); visoke vrednosti IL-6 (više od 1000 pg/ml) (15); povišena koncentracija TNF-a (20); visoke vrednosti prokalcitonina; ekstremne vrednosti D-dimera (21); snižen antitrombin 3 (22); deficit proteina C (prisutna kod više od 85% bolesnika sa težim oblikom sepse) (8, 23). Pronalaženje optimalne terapije sepse još uvek je izazov za lekare. Na Konferenciji o intenzivnoj terapiji sepse 2001. godine ustanovljeni su standardni principi lečenja sepse i oni obuhvataju sledeće postupke (12, 24): saniranje izvora infekcije; antibiotsku terapiju; oksigenaciju i mehaničku ventilaciju; nadoknadu intravaskularnog volumena; medikamentnu potporu cirkulaciji; sedaciju i analgeziju; odgovarajući kalorijski unos; dijalizu; primenu imunomodulatora; druge potfor-me mere.

Saniranje izvora infekcije podrazumeva drenažu apscesa, ponekad perkutanu drenažu vođenu ultrazvukom ili skenerom, zatim debridman devitalizovanog inficiranog tkiva i eksciziju fokusa, ako je moguće, odstranjivanje svih bakterijski zagađenih katetera, kanila i tubusa (18).

Lečenje antibioticima može da se sprovede na tri modaliteta: 1) lečenje imunokompetentnih odraslih osoba, 2) lečenje neutropeničnih bolesnika i 3) lečenje imunokompromitovanih, odnosno teško obolelih (10, 12, 18). Jedan od protokola za inicijalno lečenje obolelih od sepse sa očuvanom bubrežnom funkcijom prikazan je u tabeli 1.

Navedeni lekovi se isključivo daju parenteralno, intravenskim putem. Prva kombinacija ureidopenicilina i aminoglikozida pokriva spektar grampozitivnih i gramnegativnih bakterija, posebno pseudomonasa. Ukoliko se ordiniraju cefalosporini uz aminoglikozide, uputnije je koristiti cefalosporine treće ili četvrte generacije na koje još nije razvijena rezistencija u populaciji. Jedan od protokola za lečenje imunokompetentnih odraslih osoba obuhvata kombinaciju aminoglikozida (amikacina) i metronidazola, koji utiče na aerobno-anaerobnu mešanu infekciju.

Uputno je izbegavati kombinacije baktericidnih i bakteriostatskih lekova, cefalosporine treće generacije zamenjivati četvrtom generacijom kada je to moguće, a pri sumnji na stafilokoknu infekciju ili kateterom uzrokovanu infekciju ordinirati vankomicin. Ukoliko bolesnik prima imunosupresive, isključiti ih (12).

Antimikrobno lečenje treba sprovoditi rano i vrlo energično, a nakon izolacije uzročnika sprovoditi antibiotsku terapiju specifičnu za uzročnika.

Trajanje lečenja antibioticima (10):

- kod imunokompetentnih bolesnika primena antibiotika tokom 4–6 sedmica obično je dovoljna za izlečenje infekcije;
- kod neutropeničnih i imunosuprimovanih lečenje se sprovodi 6–8 sedmica, nekada i duže kada se obično broj neutrofila poveća za 500/μl i kada postoje dokazi eliminacije infekcije u primarnom žarištu (12).

Табела 1

Протоколи лечења сепсе antibioticima

BOLESNIK	ANTIBIOTICI
Imunokompetentni odrasli	(1) ticarcilin-klavulanat ili piperacilin-tazobaktam (6,2 i 7,5 mg na 6h) + aminoglikozid (gentamicin ili tobramicin) (1,5 mg/kg na 8h) (2) ampicilin (30 mg/kg na 4h) + gentamicin (1,5 mg/kg na 8h) + klindamicin (900 mg na 8h) (3) imipenem-cilastatin (0,5 g na 6h) U slučaju preosetljivosti na β -laktamske antibiotike koristiti ciprofloksacin (400 mg na 12h) ili aztreonam (2g na 8h) umesto ampicilina (4) cefalosporini III/IV generacije + aminoglikozid (amikacin) + metronidazol
Neutropenični bolesnici (<500 neutrofila/ μ l)	(1) tizarcilin, mezlocilin ili piperacilin (3 g na 4h) ili ceftazidim (2 g na 8h) + tobramicin (1,5 mg/kg na 8h) (2) imipenem-cilastatin (0,5 g na 6h) ili ceftazidim (2 g na 8h) U slučaju preosetljivosti na β -laktamske antibiotike aztreonam ili ciprofloksacin kombinovati sa tobramicinom. Kod bakterijski zagađenih intravaskularnih katetera ili pri sumnji na stafilokoknu infekciju u lečenje uključiti vankomicin (15 mg/kg na 12h)
Imunokompromitovani	Tizarcilin-klavulanska (3 g na 4h) + tobramicin (1,5 mg/kg na 8h) Kod preosetljivosti na β -laktamske antibiotike koristiti vankomicin (15 mg/kg na 12h) + ciprofloksacin (400 mg na 12h) + tobramicin

*Modifikovano prema: Young (10), Harrison (25).

Budući da je u patogenezi sепсе значајан smanjen dotok kiseonika tkivima i posledična ishemija, sasvim je opravdana primena *oksigenoterapije*, što ne podrazumeva samo povećanje koncentracije kiseonika u udahnutom vazduhu već i adekvatnu nadoknadu volumena i obezbeđivanje odgovarajuće vrednosti hematokrita (18). Poželjna vrednost hematokrita u okviru koje je kiseonički kapacitet krvi zadovoljavajući i koja ne remeti viskoznost krvi je od 0,32 do 0,35 g/l. Kod cirkulatorno nestabilnih bolesnika najčešće se primenjuje intubacija i mehanička ventilacija, a izuzetno dobri rezultati se postižu upotrebom mehaničke ventilacije, kada bolesnik sam započinje disajni ciklus. Ako je potrebno smiriti bolesnika, daju se sedativi ili analgetici, a pri persistiranju hiperventilacije primenjuju se miorelaksansi i kontrolisana ventilacija. Dalja terapijska mera je povećanje pritiska na kraju ekspirijuma, čime se alveole održavaju u nadutom stanju, a edem redistribuiše. Sledeća mera u poboljšanju oksigenacije je primena inverzne ventilacije čime se povećava vreme kontakta na nivou alveolokapilarne membrane (14).

Nadoknada intravaskularnog volumena je dugo bila predmet nesuglasica kada je u pitanju odlučivanje o primeni kristaloidea ili koloida. Neželjena dejstva kristaloidnih rastvora jesu brzo napuštanje krvnih sudova i povećan rizik od stvaranja edema pluća u odnosu na koloidne, koji brže popravljaju intravaskularni volumen, minutni volumen srca, kao i onkotski pritisak. Kliničari najčešće inicijalno primenjuju kristaloide, a samo u slučaju pada koncentracije albumina ispod vrednosti od 25 g/l ordiniraju se koloidni rastvori, odnosno albumini. Ponekad je potrebno supstituisati plazmu ili davati koncentrate eritrocita ili trombocita. Eritrociti su potrebni ukoliko su vrednosti hemoglobina niže od 70 do 75 g/l, a broj eritrocita niži od 2 500/ μ l i u slučaju krvavljenja. Trombociti se najčešće ne nadoknađuju, čak i pri većim deficitima.

Medikamentna potpora cirkulacije podrazumeva primenu dopamina i dobutamina, koji koriguju hipotenziju i važni su u inicijalnom lečenju, a već nakon trećeg dana primene razvija se rezistencija na ove lekove.

Ishrana bolesnika je važan deo postupka lečenja budući da je sepsa hiperkataboličko stanje čija se progresija mora zaustaviti. Nadoknada proteina je od velikog značaja, budući da su potrebe septičnih bolesnika za proteinima četiri puta veće od potreba zdravih, te se primenjuju monomerni i izotoni preparati amino-kiselina za enteralnu upotrebu, a parenteralno se daju amino-kiseline razgranatih lanaca. Masti se obično primenjuju dva puta nedeljno po 0,5 l 20% rastvora masnih kiselina srednjih lanaca, uz spore infuzije rastvora hipertone glukoze (10, 26).

Potporni postupci obuhvataju prevenciju duboke venske tromboze, zbog čega se primenjuje heparin, naročito kod bolesnika sa aritmijom, i H₂ antihistaminik u prevenciji stres ulceracija (12, 18).

Imunomodulatorna terapija

Osnovna zamisao imunomodulatornog lečenja sепсе je sledeća: ublažiti inflamaciju antiinflamatornim citokinima i aktiviranim proteinom S (ARS), trombozu modulišu APC, antitrombin III (ATIII) i inhibitor puta aktivacije tkivnog faktora (TFPI), a fibrinolizu APC i aktivator tkivnog plazminogena (27, 28).

Radi što uspešnijeg lečenja obolelih od sепсе ispituju se različiti modaliteti lečenja.

– Antiinflamatorni agensi su, u prvom redu kortikosteroidi, a zatim i aktivirani protein S (29). Nesuglasice u vezi sa upotrebom kortikosteroida u lečenju sепсе i dalje postoje, ali na Simpozijumu o sepsi, održanom 2001. godine u San Franci-

sku (1), potvrđen je stav da bi manje doze kortikosteroida u produženom vremenskom periodu imale mnogo bolji efekat nego dosadašnji koncept o jednokratnoj upotrebi izuzetno visokih doza (i do 30 mg/kg t.m. za 24 sata). Aktuelan je stav da bi primena steroida u niskim dozama tokom nekoliko nedelja mogla da pomogne u korigovanju stanja adrenalne insuficijencije za koju se odnedavno smatra da ima ulogu u patogenezi sepse i septičkog šoka, ali o ovome postoje oprečna mišljenja (30).

– Modulatori patogenosti bakterija : antiendotoksin, protein koji povećava propustljivost ćelijskog zida bakterija (BPI) i čiji se efekti na endotoksin i dalje istražuju, do sada nije ispunio očekivanja istraživača (31–34).

– Anticitokinska terapija koja se sastoji od primene monoklonskih antitela usmerenih na proinflamatorne citokine i dalje ne pronalazi svoju kliničku primenu (35). To su antitela na interleukin 1 i TNF. Antitela prema TNF (u studiji nazvana *afelimobab*) u ispitivanoj grupi bolesnika su poboljšala zdravstveno stanje i smanjila mortalitet, ali bez statističke značajnosti u odnosu na kontrolnu grupu (15, 35–37). *Primena imunoglobulina (Ig) je opravdana iz najmanje tri razloga. Prvo, Ig deluju kao opsonini čime poboljšavaju tok bolesti. U preparatu IgG pripremljenom za intravensku primenu postoje antitela specifična za citokine. Na kraju, Ig se preko receptora za Fc fragment vezuju za mononuklearne ćelije i na taj način utiču na sintezu prozapa-*

ljenjskih citokina. Iskustva su pokazala da primena Ig u grupi bolesnika sa sepsom i septičkim šokom ima povoljnosti, iako ne statistički značajne, u odnosu na grupu koja nije primala preparat Ig (38).

– Modulatori hemostaze, među kojima je najbitniji re-kombinovani aktivirani protein S (rAPC), lek koji po mehanizmu delovanja najviše obećava u lečenju sepse (17, 39, 40). Rekombinovani APC je revolucionarno otkriće čiji se značaj može uporediti sa značajem otkrića antibiotika tridesetih i četrdesetih godina prošlog veka. Budući da utiče na sve tri komponente patofizioloških zbivanja kod septičkog stanja, smatra se novim iekom izbora za sepsu (1, 3). Antitrombin 3 (ATIII) nije ispunio iščekivanja (41), a inhibitor puta aktivacije tkivnog faktora (engl. *TFPI-tissue factor pathway inhibitor*) je u maloj nekontrolisanoj studiji pokazao dobar efekat. Rekombinantni faktor aktivacije trombocita (engl. *rhPAF-recombinant platelet activating factor*) smanjio je incidencu adultnog respiratornog distres sindroma i mortalitet obolelih (42).

– Drugi eksperimentalni lekovi su: inhibitor inducibilne NO-sintetaze, antioksidansi, antagonisti tromboksana i bradikininina (43). Sepsa je složeno stanje sistemskog odgovora na infekciju. U patogenezu su uključeni brojni činioci. Pristup lečenju je složen i podrazumeva, pre svega, pažljivu kliničku opservaciju i primenu suportivne, antibiotske i imunomodulatorne terapije.

L I T E R A T U R A

1. *Greg S, Martin MD.* Diagnosis and treatment of the critically ill sepsis patients. 30th International Educational and Scientific Symposium of the Society of Critical Care. 2001 Feb 10–14. California, San Francisco. Available at URL: <http://www.medscape.com>
2. *Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, 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(6): 1644–55.
3. *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(7): 1303–10.
4. *Flapan D.* New sepsis treatment cuts death risk almost 20%. *Medscape News* 2001. Available at URL: <http://www.medscape.com>.
5. American Cancer Society Statistics for 2000. Available at URL: <http://www.medscape.com>
6. *Opal S, Thjis L, Cavaillon JM, Cohen J, Fourrier F.* Roundtable I: relationships between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 2000; (9 Suppl): S81–2.
7. *Kieft H, Hoepelman A, Zhou W, Rozenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J.* The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. Clinical observations. *Arch Intern Med* 1993; 153(19): 2241–7.
8. *Bernard GR, McCarthy R.* The pathophysiology and treatment of sepsis: a review of current information. *Medscape News* 2001. Available at URL: <http://www.medscape.com>
9. *Bojić I.* Active mediators in the pathogenesis of septic shock and the importance of their neutralization in the treatment of patients. *Vojnosanit Pregl* 1996; 53(6): 511–8. (in Serbian)
10. *Young LS.* Sepsis syndrome. In: *Mandell GL, Douglas GR, Bennett JE*, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: John Wiley and Sons, Inc; 1995. p. 690–705.
11. *van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A.* Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood* 1990; 76(12): 2520–6.
12. *Bumbaširević V.* Sepsis. In: *Vučović D*, editor. *Intensive Therapy*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998. p. 397–419.
13. *Mikić D, Bojić I, Rajić-Dimitrijević R, Trnjak Z, Đokić M, Begović V, et al.* Significance of determination of certain clinical and laboratory parameters in the evaluation of severity and outcome in sepsis. *Vojnosanit Pregl* 1999; 56(6): 607–17. (in Serbian)
14. 30th International Educational and Scientific Symposium of the Society of Critical Care Medicine.

- 2001 Feb 10–14; San Francisco, California. Available at URL: <http://www.medscape.com>
15. *Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Harm Zwaveling J, Smithes M, Vincent JL, et al.* Randomised, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimobab in hyperinflammatory response during severe sepsis: the RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001; 29(4): 765–9.
 16. *Reinhart K, Meisner M, Hartog C.* Diagnosis of sepsis: novel and conventional parameters. *Advances in Sepsis* 2001; 1: 42–51.
 17. *Ely EW.* New evolutions in understanding and managing patients with sepsis. Available at URL: <http://www.medscape.com>
 18. *Lustbader DR.* Severe Sepsis and Septic Shock: guidelines for management. Available at URL: <http://www.medscape.com/viewprogram/137>.
 19. 37th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 1999 Nov 17–21; Pensilvania, Philadelphia. Available at URL: <http://www.thebody.com/confs/idsa99/idsa99.html>
 20. *Vincent JL.* The role of tumor necrosis factor- α (TNF). *Sepsis Newsletter* 1995; 1: 1–8.
 21. *Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, et al.* Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993; 103(5): 1536–42.
 22. *Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Aoi K, Kemmotsu O.* Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1998; 26(12): 2005–9.
 23. *Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG, Chao YB, Fernandez JA, Griffin JH, et al.* Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med* 2000; 28(7): 2209–16.
 24. *Wheeler AP, Bernard GR.* Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340(3): 207–14.
 25. *Munford RS.* Sepsis and septic shock. In: *Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editors.* Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 776–85.
 26. *Streat SJ, Plank LD, Hill GL.* Overview of modern management of patients with critical injury and severe sepsis. *World J Surg* 2000; 24(6): 655–63.
 27. *Kidokoro A, Iba T, Fukunaga M, Yagi Y.* Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. *Shock* 1996; 5(3): 223–8.
 28. *Vervloet MG, Thijis LG, Hack CE.* Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24(1): 33–44.
 29. *Esmon CT.* Inflammation and thrombosis: mutual regulation by protein C. *Immunologist* 1998; 6: 84–9.
 30. *Bojić I, Mikić D, Đokić M, Begović V.* Are corticosteroids being used again in the treatment of patients with sepsis and septic shock? *Vojnosanit Pregl* 1999; 56(6): 633–5. (in Serbian)
 31. *Opal SM, Yu RL Jr.* Antidotoxin strategies for the prevention and treatment of septic shock. New approaches and future directions. *Drugs* 1998; 55(4): 497–508.
 32. *Oh HM.* Emerging therapies for sepsis and septic shock. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27(5): 738–43.
 33. *Quezado ZM, Banks SM, Natanson C.* New strategies for combatting sepsis: the magic bullets missed the mark ... but the search continues. *Trends Biotechnol* 1995; 13(2): 56–63.
 34. *Giroir BP, Scannon PJ, Levin M.* Bactericidal/permeability-increasing protein – lessons learned from the phase III, randomized, clinical trial of rBPI21 for adjunctive treatment of children with severe meningococemia. *Crit Care Med* 2001; 29(7 Suppl): S130–5.
 35. *Reinhart K, Karzai W.* Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lessons learned. *Crit Care Med* 2001; 29(7 Suppl): S121–5.
 36. *Read RC.* Experimental therapies for sepsis directed against tumour necrosis factor. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 Suppl A: 65–9.
 37. From the bench to the bedside: the future of sepsis research. Executive summary of an American College of Chest Physicians, National Institute of Allergy and Infectious Disease, and National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop [editorial]. *Chest* 1997; 111(3): 744–53.
 38. *Bojić I, Begović V, Trnjak Z, Đokić M.* The significance of immunoglobulins in the treatment of patients with sepsis and septic shock. *Vojnosanit Pregl* 1998; 55(2 Suppl): 75–8. (in Serbian)
 39. *Marshall JC.* Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: what have we learned? *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1: S75–83.
 40. *Balk R, Emerson T, Fourrier F, Kruse JA, Mammen EF, Schuster HP, et al.* Therapeutic use of antithrombin concentrate in sepsis. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24(2): 183–94.
 41. *Krishnagopalan S, Dellinger RP.* Innovative therapies for sepsis. *BioDrugs* 2001; 15(10): 645–54.
 42. *Hon WM, Khoo HE, Mochhala S.* Nitric oxide in septic shock: directions for future therapy? *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27(3): 414–21.
 43. *Cain BS, Meldrum DR, Harken AH, McIntyre RC Jr.* The physiologic basis for anticytokine clinical trials in the treatment of sepsis. *J Am Coll Surg* 1998; 186(3): 337–50.

Rad je primljen 10.VI 2002. god.