

SEPSA IN SEPTIČNI ŠOK

Milena Kerin Povšič

UVOD

Sepsa je življenje ogrožajoča motnja v delovanju organov, ki jo povzroči neustrezen imunski odziv na okužbo. Najpogostejši izvor okužbe so dihala (43 %), sečila (16 %), trebušni organi (14 %), glava, povezana s sepsa neznanega izvora (14 %), in drugi vzroki (13 %). Povzročitelji so Grampozitivne in Gramnegativne bakterije, redkeje, zlasti pri imunsko oslabeledih bolnikih, glive in virusi. Dejavniki tveganja za sepsa so starost (novorojenčki, > 65 let), kronične bolezni, hemodializa, maligne bolezni, kirurški posegi, imunosupresivno zdravljenje in dolgotrajna hospitalizacija. Kljub poznavanju patofiziologije, hitri diagnostiki, spremljanju hemodinamike in napredku zdravljenja je sepsa še vedno eden glavnih vzrokov obolevnosti in umrljivosti pri kritično bolnih.

Incidenca sepse v svetu je velika, leta 2017 je bila ocenjena na 48,9 milijona primerov. Umrlijivost zaradi sepse je 20-%, zaradi septičnega šoka pa 40-% do 50-%. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO, iz angl. *World Health Organization*) je to opredelila kot globalni zdravstveni problem. Po preboleli sepsi je pogost poseptični sindrom, ki lahko traja tedne ali mesece. Simptomi so kronična utrujenost, izguba telesne mase, motnje spanja, večja dovzetnost za okužbe, kognitivne in psihične motnje. Zdravljenje je dolgotrajno in zahteva multidisciplinaren pristop.

OPREDELITEV SEPSE

Opredelitev iz leta 1991 (*Sepsis-1*) opredeli sepsa kot sistemski vnetni odgovor (SIRS, iz angl. *Systemic inflammatory response syndrome*), ki ga povzroči okužba, potrjena ali verjetna. SIRS pomeni prisotnost najmanj dveh od štirih znakov: temperatura jedra telesa $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$, srčni utrip $> 90/\text{minuto}$, frekvenca dihanja $> 20/\text{minuto}$ ali delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi ($p_a\text{CO}_2$) $< 32\text{ mmHg}$ (4,3 kPa), število levkocitov $> 12 \times 10^9/\text{L}$ ali $< 4 \times 10^9/\text{L}$ ali $> 10\%$ nezrelih nevtrofilnih levkocitov v diferencialni beli krvni sliki (DKS). Delitev na sepsa, težka sepsa in septični šok je temeljila na okvari organov in odzivnosti na tekočine. Ta opredelitev ni zajela približno enega od osmih primerov sepse.

Posodobljena opredelitev leta 2001 (*Sepsis-2*) je sepsa opredelila kot prekomeren vnetni odziv in disreguliran imunski odziv. Pojmi sepsa, težka sepsa in septični šok so bili natančneje opredeljeni. Namen je bil poenotenje pojmov v raziskavah in kliničnih preizkušanjih.

Po novi opredelitvi iz leta 2016 (*Sepsis-3*) je sepsa življenje ogrožajoča disfunkcija organov, ki nastane zaradi neustreznega (dereguliranega) odziva imunskega sistema na okužbo. Ravnotežje med provnetno in protivnetno reakcijo je porušeno. Razdelitev so poenostavili na sepsa in septični šok, pojem težka sepsa so ukinili. Septični šok je oblika sepse, pri kateri je za vzdrževanje srednjega arterijskega tlaka (MAP, iz angl. *Mean arterial pressure*) $\geq 65\text{ mmHg}$ kljub nadomeščanju tekočin potrebna uporaba vazopresornih zdravil in je koncentracija serumskega laktata $\geq 2\text{ mmol/L}$.

PATOGENEZA IN PATOFIZIOLOGIJA SEPSE

Patogeneza sepse temelji na kompleksni interakciji med mikroorganizmom in gostiteljevim imunskim sistemom. Začne se z lokalno okužbo, pri kateri mikroorganizmi ali njihovi produkti (endotoksini, eksotoksini) vstopijo v krvni obtok. Imunski sistem prepozna mikrobne vzorce (PAMP, iz angl. *Pathogen-associated molecular patterns*) in endogene vzorce, sproščene ob poškodbi celic (DAMP, iz angl. *Damage-associated molecular patterns*) preko receptorjev prirojene imunosti, kot so »tollu podobni receptorji« (TLR, iz angl.

Toll-like receptors). Iz makrofagov, monocitov, nevtrofilcev, dendritičnih, epiteljskih in endotelijskih celic se začnejo sproščati provnetni citokini: dejavnik tumorske nekroze (TNF α , iz angl. *Tumour necrosis factor alfa*) in interleukini IL-1 β , IL-6, IL-8. Aktivira se komplement, C3a in C5a.

Osrednjo vlogo v patofiziologiji sepse ima žilni endotelij. Glikokaliks na površini je tanek sloj polisaharidov in glikoproteinov, ki ščiti žilno steno pred poškodbami, toksini, uravnava permeabilnost, vnetni odziv in zavira adherenco trombocitov. Bakterijski toksini in vnetni mediatorji okvarijo glikokaliks in tesne stike med endoteljnimi celicami. Pride do disfunkcije in apoptoze endoteljnih celic. V njih nastaja več dušikovega oksida, prokoagulacijskih faktorjev in manj antitrombina III. Na površini endotelija je izraženih več adhezivskih molekul za levkocite, ki z diapedezo prehajajo v intersticij, na mesto okužbe. Apoptoza endoteljskih celic je najbolj izražena v pljučih, jetrih, ledvicah in prebavilih. Rezultati teh procesov so vazodilatacija, povečana prepustnost žil v mikrocirkulaciji, prehajanje tekočine in plazemskih beljakovin v intersticij, nastanek mikrotromboz in diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK). Klinični znaki so hipotenzija, hipovolemija, edem tkiv, povečan hidrostatski tlak v intersticiju, slabša perfuzija tkiv, hipoksija in odpoved enega ali več organov (MOF, iz angl. *Multiorgan failure*).

Na celični ravni pride do disfunkcije mitohondrijev, motnje v oksidativni fosforilaciji in sintezi adenzin-5-trifosfata (ATP). Presnova se pomakne v smer anaerobne glikolize. Poveča se nastajanje laktata, ki je marker sepse in septičnega šoka.

Po začetni hiperaktivni, provnetni fazi sepse pogosto sledi hipoaktivna, protivnetna faza, ki vodi v imunoparalizo. To se zgodi po 24 do 48 urah. Imunski sistem izgubi sposobnost učinkovitega odziva na patogene. Glavni mehanizmi so povečana apoptoza limfocitov in dendritičnih celic, izčrpanje limfocitov T in B, manjša izraženost humanega levkocitnega antigena razreda II (HLA DR, iz angl. *human leukocyte antigen*) na monocitih in povečano delovanje protivnetnih citokinov: IL-10, IL-4, IL-13 in transformirajoči rastni faktor beta (TGF- β , iz angl. *Transforming growth factor beta*). Klinično se to kaže kot večja dovzetnost za sekundarne in oportunistične okužbe, slabše celjenje ran in počasno okrevanje. Pri kritično bolnih lahko traja tedne ali mesece po odpustu iz intenzivne nege.

DIAGNOZA SEPSE

Diagnozo **seps**e postavimo na podlagi kliničnih znakov, točkovnika za oceno disfunkcije organov (SOFA, iz angl. *Sequential Organ Failure Assessment Score*), laboratorijskih kazalnikov in mikrobioloških preiskav.

Za **septični šok** je značilno, da je za vzdrževanje MAP ≥ 65 mmHg kljub nadomeščanju tekočin potrebna uporaba vazopresorskih zdravil in je koncentracija serumskega laktata ≥ 2 mmol/L. Izpolnjena morata biti oba pogoja: hemodinamska nestabilnost in povišana vrednost laktata.

Ob sumu na sepsu odvzamemo hemokulture in kužnine z mest, ki so lahko potencialno izvor okužbe. Po potrebi se izvedejo slikovne diagnostične preiskave.

1. Klinični znaki:

- Spremenjeno mentalno stanje (agitacija, zmedenost, somnolenca)
- Tahipneja (> 22 /min.)
- Tahikardija (> 90 /min.)
- Hipotenzija (sistolni tlak < 100 mmHg ali MAP < 65 mmHg)
- Povišana ali znižana telesna temperatura (> 38 °C ali < 36 °C)
- Zmanjšana diureza ($< 0,5$ mL/kg/h)
- Znaki okužbe (npr. kašelj, disurija, absces, eritem, izcedek iz rane...)

Pri starejših, imunsko oslabeledih in kritično bolnih je lahko klinična slika zabrisana (brez povišane telesne temperature, samo zmedenost...).

2. Točkovni sistem SOFA oceni delovanje šestih organov in organskih sistemov, vsakega s točkami od 0 do 4: kardiovaskularni sistem, pljuča, ledvice, jetra, koagulacija in centralni živčni sistem (tabela 1). Merilo za sepsu je porast SOFA za 2 točki ali več. Hitro oceno sepsu in bolnikove ogroženosti omogoča hitri točkovni sistem SOFA (qSOFA, iz angl. *Quick SOFA Score*), ki vključuje tri parametre: poslabšanje mentalne funkcije/zmedenost, frekvenca dihanja ≥ 22 in sistolni krvni tlak ≤ 100 mmHg. Seštevek qSOFA ≥ 2 kaže na sepsu. Oceno naredimo ob postelji, je preprosta in lahko ponovljiva. Zaradi premajhne specifičnosti se ne priporoča kot edini presejalni test za sepsu.

Presejalna testa za akutno poslabšanje bolnikovega stanja sta še nacionalni zgodnji opozorilni točkovnik (NEWS2, iz angl. *National early warning score*) in spremenjen zgodnji opozorilni točkovnik (MEWS, iz angl. *Modified early warning score*). NEWS2 vključuje frekvenco dihanja, saturacijo arterijske krvi s kisikom (SaO₂) (z upoštevanjem dodanega kisika), sistolni krvni tlak, srčni utrip, zavest in telesno temperaturo. Posamezni parametri se točkujejo s točkami od 0 do 3. NEWS \geq 5 ali kateri koli posamični parameter = 3 pomeni, da sta nujna klinična presoja in ukrepanje. MEWS je starejši, preprostejši točkovnik za presejanje poslabšanja bolnikovega stanja. Vključuje frekvenco dihanja, srčni utrip, sistolni krvni tlak, oceno zavesti in telesno temperaturo. Parametri se točkujejo 0–3. MEWS \geq 5 ali kateri koli posamični parameter = 3 pomeni, da sta nujna klinična presoja in ukrepanje. Priporočila *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) iz leta 2021 navajajo, da so SIRS, NEWS2 in MEWS primerna presejalna orodja za zgodnje prepoznavanje sepse, in odsvetujejo, da se qSOFA uporablja kot samostojni test.

3. Laboratorijski kazalniki niso specifični, a podpirajo klinično diagnozo, z njimi spremljamo odziv na zdravljenje: C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin (PCT $>$ 0,5 μ g/L kaže na bakterijsko okužbo, $>$ 2 μ g/l verjetna sepsa), levkocitoza/levkopenija ($>$ 12 x 10⁹/L ali $<$ 4 x 10⁹/L), trombocitopenija ($<$ 150 x 10⁹/L), laktat (\geq 2 mmol/L kaže na hipoperfuzijo organov), povišani jetrni encimi, bilirubin, kreatinin (znaki disfunkcije organov), podaljšan INR (iz angl. *International ratio*, za oceno koagulacije), podaljšan aktiviran parcialni tromboplastinski čas (APTČ), znižan fibrinogen, povišan D-dimer.

4. Mikrobiološke preiskave

- Hemokulture vedno odvezamemo pred začetkom antibiotične terapije. Pri sumu na katetrsko sepsa odvezamemo parne hemokulture – iz žilnega katetra in periferne vene. Kri se odvzame najprej v aerobno stekleničko, nato v anaerobno.
- Druge kužnine odvezamemo glede na klinično sliko (urin, sputum, bronhoalveolarni izpirek, plevralna tekočina, likvor, punktati rane ...).

5. Slikovne diagnostične preiskave (UZ, RTG, CT, MRI) se izvedejo po potrebi za iskanje vira okužbe.

Tabela 1. Ocenjevalna lestvica za moteno delovanje organov pri sepsi SOFA.

Organi/točke	0	1	2	3	4
Pljuča: PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) s podporo dihanja	< 100 (13,3) s podporo dihanja
Koagulacija: trombociti število x 10 ⁹ /L	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Jetra: bilirubin mg/dL (μmol/L)	< 1,2 (20)	1,2–1,9 (20–32)	2,0–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	> 12,0 (204)
Kardiovaskularni sistem	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	dopamin < 5 ali dobutamin (kateri koli odmerek) ^a	dopamin 5,1–15 ali adrenalin ≤ 0,1 ali noradrenalin ≤ 0,1 ^a	dopamin > 15 ali adrenalin > 0,1 ali noradrenalin > 0,1 ^a
Centralni živčni sistem: GCS	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Ledvice: kreatinin mg/dL (μmol/L), urin (mL/dan)	< 1,2 (110)	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440) < 500	> 5,0 (440) < 200

Povzeto po Vincent JL in sod., *Intensive Care Med.* 1996.

SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment Score*; PaO₂/FiO₂ – delni tlak kisika v arterijski krvi/delež vdihanega kisika; MAP – srednji arterijski tlak; GCS – Glasgow Coma Scale 3–15 (3 je najnižja, 15 normalna vrednost); ^a odmerek kateholamina v μg/kg/min, > 1 uro.

ZDRAVLJENJE SEPSE IN SEPTIČNEGA ŠOKA

Zdravljenje sepse in septičnega šoka temelji na **zgodnjem prepoznavanju, takojšnjih ukrepih in podpori vitalnih funkcij**. Gre za **nujno stanje**, pri katerem lahko že nekajurna zamuda pomembno poslabša izid zdravljenja. Ključni cilji so **odprava vzroka in zdravljenje okužbe**, hemodinamska **stabilizacija, zadostna perfuzija in oksigenacija tkiv, uravnavanje neustreznega imunskega odziva in preprečevanje MOF**.

SSC je leta 2004 prvič izdala smernice za obravnavo sepse in septičnega šoka. Uvedli so pojem zgodnje, ciljno usmerjeno zdravljenje (EGDT, iz angl. *Early goal-directed therapy*). Formalnih svežnjev ukrepov še ni bilo. V smernicah SSC leta 2012 so uvedli dva svežnja ukrepov, 3-urni in 6-urni:

- 3-urni sveženj ukrepov: merjenje laktata, odvzem hemokultur pred antibiotično terapijo, širokospektralni antibiotiki in tekočinsko oživljanje (kristaloidi 30 mL/kg telesne teže pri hipotenziji ali vrednosti laktata ≥ 4 mmol/L).
- 6-urni sveženj ukrepov: vazopresorji za vzdrževanje MAP ≥ 65 mmHg pri bolnikih s hipotenzijo, ki se po začetnem tekočinskem oživljanju ne izboljša. Pri persistentni hipotenziji ali vrednosti laktata ≥ 4 mmol/L je potrebna ocena odziva na tekočine; izmerita se centralni venski tlak (CVP, iz angl. *Central venous pressure*) in saturacija mešane venske krvi s kisikom (ScvO₂).

Smernice SSC leta 2016 so prinesle večji poudarek na individualizaciji ukrepov. Na podlagi koncepta EGDT so priporočili intenzivno začetno tekočinsko oživljanje, 30 mL kristaloidne raztopine na kg idealne telesne teže v prvih 3 urah od prepoznave sepse/septičnega šoka. Tekočina se prvič odmerja na kg idealne telesne teže.

Leta 2018 je SSC oba svežnja ukrepov združil v nov, 1-urni sveženj, ki je bil potrjen tudi v smernicah leta 2021 in velja še danes (tabela 2). Poudarek je, da se vsi ključni ukrepi začnejo takoj, v prvi uri zdravljenja sepse. Ocena odziva na tekočine z merjenjem statičnih kazalnikov CVP in ScvO₂ ni več priporočilo. Upoštevajo se dinamični kazalniki.

Tabela 2. Sveženj ukrepov v prvi uri zdravljenja sepse in septičnega šoka (SSC 2018/2021).

1-urni sveženj ukrepov pri sepsi/septičnem šoku

Določi laktat. Če je > 2 mmol/L, ponovi meritev po ukrepih čez 2–4 ure.

Odvzemi hemokulture pred začetkom antibiotične terapije.

Apliciraj širokospektralni antibiotik.

Začni s hitro aplikacijo kristaloidne raztopine 30 mL/kg, če je hipotenzija ali laktat ≥ 4 mmol/L.

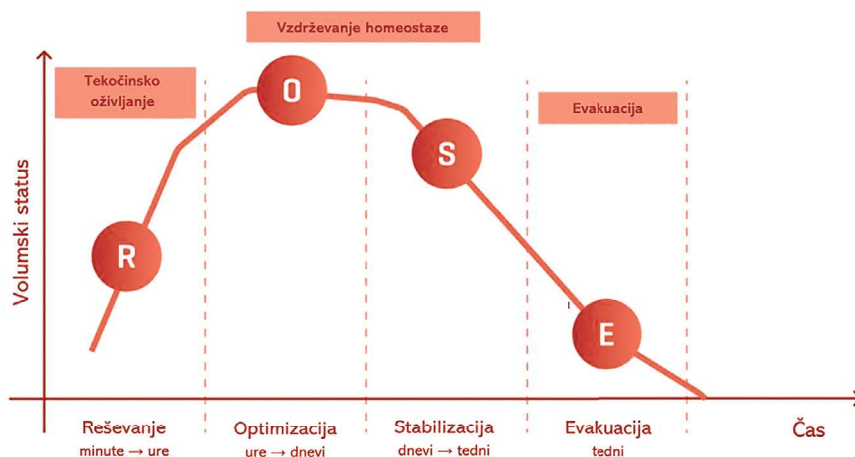
Začni vazopresor za MAP ≥ 65 mmHg, če je med tekočinskim oživljanjem hipotenzija.

Povzeto po Levy in sod., Intensive Care Med, 2018.

Ukrepi in zdravila pri sepsi in septičnem šoku:

1. Tekočine

Smernice SCC iz leta 2021 priporočajo infuzijo kristaloidne raztopine 30 mL/kg idealne telesne teže v 3 urah pri bolnikih s hipotenzijo ali laktatom ≥ 4 mmol/L. Sledi ciljno usmerjena terapija glede na hemodinamski odziv bolnika. Uravnoveženi kristaloidi (ringerjev laktat, Ionolyte) imajo prednost pred fiziološko raztopino, ki lahko povzroči hiperkloremično metabolično acidozo in ledvično okvaro. Koloidne raztopine so v primerjavi s kristaloidi povezane z večjim tveganjem za tubulno nekrozo in akutno ledvično okvaro. Albumini se dodajo v primerih, ko je za hemodinamsko stabilnost potrebna velika količina kristaloidov. Cilji tekočinskega zdravljenja so dobra tkivna perfuzija in oksigenacija ter preprečevanje disfunkcije organov. Upoštevamo načelo ROSE – Reševanje (tekočinsko oživljanje), Optimizacija, Stabilizacija, Evakuacija (slika 1). Ko ni več znakov hipoperfuzije tkiv, začnemo z omejevanjem in odstranjevanjem tekočine. Pomembno je, da preprečimo preobremenitev s tekočino, nastanek edemov in poslabšanje oksigenacije. Številne študije so pokazale, da je pozitivna tekočinska bilanca v septičnem šoku neodvisni napovedni dejavnik za slabši izid zdravljenja.



Slika 1. ROSE – štiri faze tekočinske terapije pri sepsi.

Povzeto po Malbrain M in sod., Springer Nature, 2023.

V fazi tekočinskega oživljanja (prvih 6 ur po diagnozi) je treba hitro povrniti cirkulacijski volumen in perfuzijo tkiv. Za fazo optimizacije (6 do 24 ur) je značilno bolusno odmerjanje tekočin glede na hemodinamski odziv. Če ni izboljšanja perfuzije, prenehamo dajati tekočine in preidemo na vazopresorje in inotrope. Cilj je preprečiti hipervolemijo, ki lahko vodi v pljučni edem, povišan intraabdominalni tlak (IAP) in utesnitveni (kompartment) sindrom trebuha (ACS, iz angl. *Abdominal compartment sindrom*). Intraabdominalna hipertenzija (IAH) se deli v 4 stopnje: IAP 12–15 mmHg = stopnja I, IAP 16–20 mmHg = stopnja II, IAP 21–25 mmHg = stopnja III in IAP > 25 mmHg = stopnja IV. V fazi stabilizacije (1. do 3. dan) se vzdržuje hemodinamika, brez nadaljnje pozitivne bilance, v fazi evakuacije (3. do 7. dan in naprej) se odstranjuje presežek tekočine. Zgodnja evakuacija tekočine zmanjša smrtnost in odpoved organov.

Pri tekočinskem zdravljenju je treba sproti ocenjevati odzivnost na tekočine. Pri ventiliranih bolnikih lahko uporabimo metodo analize arterijskega pulznega vala (PiCCO, iz angl. *Pulse index continuous cardiac output*) ali merjenje minutnega volumna srca (MVS/CO, iz angl. *Cardiac output*) z razredčitveno metodo z litijem (LiDCO, iz angl. *Litium dilutium cardiac output measurement*). UZ srca je uporaben pri spontano dihajočih in ventiliranih bolnikih. Laboratorijska kazalnika sta laktat in ScvO₂.

Najuporabnejši dinamični testi za oceno utripnega in minutnega volumna srca so:

- Test pasivnega dviga nog (PLR, iz angl. *Passive leg raise test*) za 45° za kratek čas (30 sekund do 2 minuti). Medtem neprekinjeno merimo MVS/CO ali utripni (iztisni) volumen srca (SV, iz angl. *Stroke volume*) ali pulzni tlak (PP, iz angl. *Pulse pressure*), ki je razlika med sistolnim in diastolnim tlakom. S testom simuliramo dodatek tekočine. Prehodno se ob PLR poveča venski priliv (»preload«) za 250 mL do 300 mL (»avtobolus«). Če je porast MVS ali SV ali PP $\geq 10\%$ do 15% , je bolnik odziven na tekočino. MAP za razliko od teh kazalnikov ni dovolj občutljiv kazalnik, saj približno 50 % odzivnih bolnikov nima klinično pomembnega porasta MAP. Odvisen je namreč od dveh komponent: MVS in sistemske žilne upornosti (SVR, iz angl. *Systemic vascular resistance*), ki je pri sepsi nižana. PLR-test je enostaven, neinvaзивen, uporaben pri spontano dihajočih in mehansko ventiliranih bolnikih. Nezanestljiv je pri IAH.

- Mini tekočinski test (MFC, iz angl. *Mini-fluid challenge*): bolniku apliciramo 100 mL kristaloidne raztopine v 1 do 2 minutah. Prej in potem izmerimo SV ali MVS. Integral hitrosti skozi čas (VTI, iz angl. *Velocity time integral*) je ultrazvočni parameter za oceno srčnega iztisa. Če se SV ali MVS poveča za $\geq 5\%$, je bolnik odziven na tekočine.
- Respiratorna variabilnost pulznega tlaka (PPV, iz angl. *Pulse pressure variation*) ali utripnega volumna (SVV, iz angl. *Stroke volume variation*) je uporabna pri bolnikih, ki so na kontrolirani ventilaciji in nimajo aritmij. Mejne vrednosti so: PPV 12–13 %, SVV 10–12 %.

2. Vazoaktivna zdravila

Vazoaktivna zdravila uvedemo, kadar je kljub ustrezni tekočinski reanimaciji MAP < 65 mmHg ali so prisotni znaki tkivne hipoperfuzije (povišan laktat, slabša diureza, spremenjen mentalni status). Če ima bolnik izrazito hipotenzijo, jih damo takoj, sočasno s tekočinami. Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo je ciljni MAP višji.

- Noradrenalin je prvo zdravilo izbire v septičnem šoku. Deluje na α_1 in v manjši meri na β_1 adrenergične receptorje. Povzroča vazokonstrikcijo in blago poveča kontraktilnost miokarda. Odmerek je 0,1 do 1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Aplicira se preko osrednjega venskega katetra (OVK), za kratek čas lahko tudi v periferno veno. Zgodnja aplikacija lahko prepreči preobremenitev s tekočino.
- Vazopresin je visoko selektiven agonist receptorjev V1, povzroča vazokonstrikcijo, ki je neodvisna od adrenergičnih receptorjev. Dodamo ga noradrenalinu, kadar ne dosežemo ustreznega MAP, običajno pri odmerku 0,25–0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Odmerek za vazopresin je 0,01 do 0,03 U/min. Zgornja meja je predpisana v smernicah SCC 2021. Višji odmerki se ne priporočajo zaradi tveganja za ishemijo (koža, črevo, srce).
- Adrenalin je agonist adrenergičnih receptorjev α in β . Poveča SVR, kontraktilnost srca in srčno frekvenco. Indiciran je, kadar noradrenalin in vazopresin ne zadostujeta za doseg ustreznega MAP. Odmerek je 0,02–0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Pogosteje povzroči tahiaritmije, lahko laktatno acidozo.
- Dobutamin deluje pretežno na adrenergične receptorje β_1 , nekoliko tudi na β_2 in α_1 receptorje. Izboljša kontraktilnost miokarda. Povzroča vazodilatacijo v perifernih in koronarnih žilah, preko α_1 pa blago vazokonstrikcijo.

Uporabimo ga pri znakih miokardne depresije ali če so kljub normalnemu MAP prisotni znaki hipoperfuzije (npr. zvišan laktat). Odmerek je 2 do 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

- Angiotenzin II je endogeni peptidni hormon, ki deluje preko sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Je močan vazokonstriktor. Uporabimo ga pri refraktarnem septičnem šoku, pri katerem je kljub zadostni tekočinski reanimaciji, noradrenalinu $\geq 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in vazopresinu 0,03 U/min. MAP $< 65 \text{ mmHg}$. Začetni odmerek angiotenzina II je 20 ng/kg/min, največji v prvih 3 urah 80 ng/kg/min, vzdrževalni pa $\leq 40 \text{ ng}/\text{kg}/\text{min}$. Boljši učinek angiotenzina II pričakujemo v primerih, ko je vrednost renina visoka. Ko se doseže ciljni MAP, najprej zmanjšujemo odmerek noradrenalina in/ali adrenalina (»kateholamine-varčevalni« učinek), nato postopno znižujemo angiotenzin II.

Postresuscitacijska oskrba mora vključevati usmerjeno hemodinamsko podporo in preprečevanje hipertermije.

3. Protimikrobno zdravljenje

Pred uvedbo empirične antibiotične terapije odvzamemo hemokulture, aerobno in anaerobno stekleničko (vsaka 10 mL). Ob sumu na katetrsko sepsno odvzamemo parno hemokulturo. Ob sumu na glivno sepsno pri imunsko oslabljenih bolnikih odvzamemo še hemokulturo za glive. Odvzamemo tudi kužnine iz vseh potencialnih mest okužbe (sputum, urin, likvor ...), če je mogoče, že pred antibiotično terapijo.

Smernice SCC iz leta 2021 priporočajo uvedbo antibiotika v prvi uri (1-urni sveženj ukrepov). Številne študije so pokazale, da je zgodnje antibiotično zdravljenje neodvisni napovedni dejavnik za boljše preživetje. Pri izboru antibiotika moramo upoštevati klinično sliko, dejavnike tveganja za posamezne mikroorganizme, lokalno občutljivost bakterij na antibiotike, spremljajoče bolezni in prisotnost vsadkov.

Kadar izvor okužbe ni znan, je potrebna širokospektralna antibiotična terapija: širokospektralni penicilin, cefalosporin 3. ali 4. generacije ali karbapenem. Pri sumu na okužbo MRSA, katetrsko sepsno ali pri febrilni nevtropeniji dodamo vankomicin. Včasih je potrebna empirična protivirusna terapija (npr. sum na influenco v sezoni/izbruhu pri hudi pljučnici, sum na herpetični encefalitis ...)

ali empirična protiglivna terapija. Dejavniki tveganja za glivne okužbe so: imunosupresija, nedavna operacija v trebuhu, popolna parenteralna hrana, OVK/vsadne naprave, dolgotrajno zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki, dolga hospitalizacija. Zelo pomembno je obvladovanje izvora okužbe v primerih, ko je to možno (drenaža abscesa, odstranitev OVK/vsadbkov); to je potrebno v 6 urah.

Po 48 do 72 urah je glede na izvide mikrobioloških preiskav potreben prehod na usmerjeno antibiotično zdravljenje (deeskalacija terapije).

4. Kisik in umetna ventilacija

Ciljna vrednost SaO_2 pri sepsi je 94–98 %, pri bolnikih s hiperkapnično respiratorno insuficienco pa 88–92 %. Višji intratorakalni tlak pri neinvazivni ventilaciji (NIV, iz angl. *Non-invasive ventilation*) in mehanski ventilaciji vpliva na funkcijo srca, ker zmanjša venski priliv in MVS. V skladu s tem se priporočata majhen dihalni volumen, 6 ml/kg in titracija pozitivnega tlaka ob koncu izdiha (PEEP, iz angl. *Positive end expiratory pressure*). Pri hipoksični respiratorni insuficienci pride v poštev tudi uporaba visokopretočnega O_2 po nosni kanili.

5. Heparin

Smernice SCC zelo priporočajo uporabo nizkomolekularnega heparina za preprečevanje globoke venske tromboze. Heparin ima pri sepsi še druge pomembne učinke: deluje protivnetno, zavira aktivacijo komplemента, v pljučih zavira adhezijo nevtrofilcev na endotelij, migracijo v intersticij in zmanjša pljučni edem. Kadar je farmakološka profilaksa kontraindicirana, je indicirana mehanska profilaksa.

6. Inzulin

Stresna hiperglikemija pri sepsi nastane zaradi povečanega sproščanja glukokortikoidov in kateholaminov iz nadledvične žleze ter razvoja inzulinske rezistence. Blaga hiperglikemija ima zaščitni učinek, ker je glukoza nujno potreben vir energije za možgane in imunske celice; sicer ima hiperglikemija imunosupresivni učinek in je povezana z večjo 30-dnevno umrljivostjo. Za zdravljenje se uporablja inzulin v kontinuirani infuziji. Po smernicah

Združenja za intenzivno medicino (SCCM, iz angl. *Society of Critical Care Medicine*) iz leta 2021 je ciljna koncentracija krvne glukoze pri kritično bolnem 7,8 do 10 mmol/L. Zaradi nevarnosti hipoglikemije se odsvetuje ciljna koncentracija < 7,8 mmol/L.

7. Kortikosteroidi

Smernice SCCM priporočajo hidrokortizon 200 mg/dan pri bolnikih, pri katerih kljub uporabi vazoaktivnih zdravil ni dosežen ciljni MAP.

8. Zaviralci protonske črpalke

Smernice SCCM iz leta 2021 navajajo, da ni dokazov, da bi profilaktična uporaba zdravil za ulkus želodca pri bolnikih s sepsa ali septičnim šokom zmanjšala umrljivost, zato ni močnega priporočila za rutinsko profilakso. Odločanje je individualno, glede na tveganje za gastrointestinalno krvavitev.

9. Nadomestno ledvično zdravljenje

Akutna ledvična insuficienca se pojavi pri 40 % do 64 % bolnikov s sepsa in septičnim šokom. Indikacije za nadomestno ledvično zdravljenje so huda metabolična acidoza, huda hiperkalemija, preobremenitev s tekočino z respiratorno insuficienco in uremični zapleti, npr. encefalopatija, perikarditis. Oblike zdravljenja so intermitentna hemodializa, podaljšana oblika intermitentne hemodialize (SLED, iz angl. *Sustained low-efficiency dialysis*), ki traja 6 do 12 ur, in kontinuirane oblike, ki so indicirane pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih. To so kontinuirana veno-venska hemofiltracija (CVVH), kontinuirana veno-venska hemodializa (CVVHD) in kontinuirana CVVH.

10. Vitamin C

Smernice SCCM iz leta 2021 pri bolnikih s sepsa in septičnim šokom ne priporočajo intravenske uporabe vitamina C.

11. Imunoglobulini

Smernice SCCM iz leta 2021 pri bolnikih s sepsa in septičnim šokom ne priporočajo uporabe imunoglobulinov. Raziskave niso pokazale boljšega izida zdravljenja.

12. Transfuzija rdečih krvnih celic

Priporoča se restriktivna uporaba transfuzije rdečih krvnih celic, ker obremeni kardiovaskularni sistem, zavre delovanje makrofagov in celično imunost. Indicirana je pri koncentraciji hemoglobina (Hb) < 70 g/L. Pri Hb > 90 g/L se ne priporoča, razen pri ishemični srčni bolezni, hudi hipoksemiji ali aktivni krvavitvi.

ZAKLJUČEK

Sepsa je neustrezen imunski odziv na okužbo, pri katerem se poruši ravnovesje med pro- in protivnetnimi mehanizmi. To povzroči celično, presnovno in žilno disfunkcijo, ki vodi v odpoved organov. Ključno vlogo ima poškodba endotelija z razpadom glikokaliksa, ki sproži imunotrombozo, mikrocirkulacijske šante in intersticijski edem. Motena je dostava kisika tkivom in njegov celični izkoristek, kar vodi v tkivno hipoksijo ter povečano nastajanje laktata. Kljub napredku sodobne medicine ostaja sepsa eden glavnih vzrokov obolevnosti in umrljivosti pri kritično bolnih.

Zgodnja diagnoza in zdravljenje sepse ter septičnega šoka sta po smernicah SCC ključna za dober izid in preživetje. Zdravljenje se začne v prvi uri po postavitvi diagnoze in vključuje odvzem kužnin, tekočinsko oživljanje s kristaloidi, uvedbo širokospektralne antibiotične terapije, odstranitev izvora okužbe, spremljanje hemodinamike z dinamičnimi kazalniki, uporabo vazopresorjev, stabilizacijo in evakuacijo tekočin. Med vazoaktivnimi zdravili ima noradrenalin osrednjo vlogo pri vzdrževanju ciljnega MAP \geq 65 mmHg in preprečevanju preobremenitve s tekočino. V primeru vztrajne hipotenzije se dodata vazopresin in angiotenzin II. Serumski laktat je marker za diagnozo septičnega šoka in spremljanje učinka zdravljenja.

Čeprav je izid zdravljenja sepse in septičnega šoka trenutno najbolj povezan s hitro in učinkovito izvedbo prvih ukrepov, bo napredek zdravljenja verjetno usmerjen v po meri prilagojen pristop, ki bo temeljil na fenotipskih in genetskih značilnostih posameznika.

Literatura

- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644–55.
- Demir O, Yöndem ÖZ, Yüksel BE, et al. Sepsis: An overview of current therapies and future research. *J Clin Pract Res*. 2025;47(2):99–110.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063–e143. doi:10.1097/CCM.0000000000005337.
- Guarino M, Perna B, Cesaro AE, et al. 2023 update on sepsis and septic shock in adult patients: Management in the emergency department. *J Clin Med*. 2023;12:3188. doi:10.3390/jcm12093188.
- Honarmand K, Sirimaturos M, Hirshberg EL, et al. Society of Critical Care Medicine guidelines on glycemic control for critically ill children and adults 2024. *Crit Care Med*. 2024 Jan 19. doi:10.1097/CCM.0000000000006174.
- Levy MM, Fink M, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250–6. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925–8.
- Macdonald S. Fluid resuscitation in patients presenting with sepsis: Current insights. *Open Access Emerg Med*. 2022;14:633–8. doi:10.2147/OAEM.S363520.
- Malbrain M, Wong A, Nasa P, et al. Rational use of intravenous fluids in critically ill patients. *Cham: Springer Nature*; 2023. doi:10.1007/978-3-031-42205-8.
- Marik PE, Byrne L, van Haren F. Fluid resuscitation in sepsis: the great 30 ml per kg hoax. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 1):S37–47. doi:10.21037/jtd.2019.12.84.
- Meyer NJ, Prescott HC. Sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2024;391:2133–46. doi:10.1056/NEJMra2403213.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486–552. doi:10.1097/CCM.0000000000002255.
- Srzić I, Neseck Adam V, Tunjić Pejak D. Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines. *Acta Clin Croat*. 2022;61(Suppl 1):67–72.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10. doi:10.1007/BF01709751.
- Wayland J, Teixeira JP, Nielsen ND. Sepsis in 2024: a review. *Anaesth Intensive Care Med*. 2024;25(10):642–51.