

## RECOMANDARI DE UTILIZARE A SUPORTULUI VASOACTIV ÎN ȘOCUL SEPTIC

Natalia Hagau<sup>1</sup>

137

Șocul septic apare ca rezultat al agenților infecțioși sau/și a mediatorilor induși de infecție ce produc decompensare hemodinamică.

În patogeneza lui sunt incriminați mai mulți factori: rezistența vasculară scăzută, hipovolemia absolută sau relativă, disfuncția miocardică, tulburări în distribuția regională a fluxului sanguin și tulburări în microcirculație.

În general sepsisul din punct de vedere hemodinamic este definit ca o situație de vasorelaxare anormală și un răspuns mai scăzut la agenți vasoconstrictori. Acest lucru se realizează în primul rând prin supraproducție de oxid nitric la care se adaugă prezența prostaciclinei, a peroxinitritului, a anionului superoxid, a activării excesive a canalelor de K<sup>+</sup>-ATP senzitive [1].

Cu toată fiziopatologia complexă a șocului septic atitudinea terapeutică în ceea ce privește suportul hemodinamic trebuie să aibă două ținte: presiunea arterială și perfuzia periferică.

Prioritatea inițială în managementul șocului septic este menținerea unei presiuni arteriale medii și a debitului cardiac pentru a susține pacientul în viață până se face controlul sursei de infecție, adică trebuie menținută o perfuzie de organ adecvată, ghidată de monitorizare cardiovasculară.

Desigur, resuscitarea volemică este prima și cea mai urgentă terapie. Dacă resuscitarea volemică viguroasă nu are răspuns asupra presiunii, terapia vasopresoare va fi introdusă pentru a susține viața [2].

Scăderea presiunii medii arteriale duce la scăderea presiunii de perfuzie a organelor critice. Dacă această presiune de perfuzie este mai mică decât pragul de autoreglare acest fapt duce la ischemie organică chiar dacă fluxul sistemic este crescut.

---

<sup>1</sup> *Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca*

Hipertensiunea preexistentă sau leziunile aterosclerotice preexistente la nivel renal, carotidian, mezenteric sau coronarian pot să ducă în context de sepsis la o scădere și mai mare a fluxului sanguin din organe. Din acest motiv presiunea medie arterială optimă va fi rezultatul unei evaluări individuale [3].

Norepinefrina (NE) este cel mai recomandat suport activ în șocul septic, efectul ei fiind unul cumulativ, ea acționând la nivel de: tonus arterial, presarcină, contractilitate miocardică și microcirculație [1]. Ea se leagă de receptorii  $\alpha$  de la nivelul arteriolelor periferice activând fosfolipaza C, până la producerea de inositol-trifosfat-3 ce stimulează eliberarea ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmatic în citozol, având ca rezultat creșterea tonusului arterial [1]. Răspunsul scăzut la substanțe vasoconstrictoare implică uneori utilizarea unor doze crescute de NE în șocul septic, uneori mai mari de  $4\mu\text{g}/\text{kg}$  [4].

Presarcina sau întoarcerea venoasă are doi determinanți: gradientul dintre presiunea sistemică medie și presiunea din atriu drept, și rezistența la returul venos. NE își exercită efectul la nivel venos prin stimularea  $\alpha$  adrenergică ce duce la creșterea rezistenței venoase și respectiv a întoarcerii venoase, a umplerii ventriculare drepte și respectiv a forței de contracție a ventriculului drept, a debitului cardiac și în consecință a presiunii arteriale [5, 6]. Prin creșterea presiunii arteriale medii și a presiunii arteriale diastolice se îmbunătățește perfuzia miocardică.

Prin activitatea  $\beta$  adrenergică NE crește contractilitatea miocardică și așa cum se știe, fracția de ejeție a ventriculului stâng este înalt dependentă de condițiile de presarcină, postsarcină și contractilitate miocardică [7].

La nivelul microcirculației NE poate avea un efect diferit în funcție de situație:

- la pacientul septic cu debit cardiac crescut și presiune arterială medie foarte scăzută, refacerea presiunii arteriale medii prin creșterea rezistențelor va permite recrutarea vaselor mici în aria de microcirculație unde perfuzia este dependentă de presiune [8];
- la pacientul septic cu hipotensiune moderată, cu microcirculația normalizată, creștere adițională a presiunii arteriale medii peste 65mmHg, poate să nu aducă nici un beneficiu [9].

Titarea NE la un target optimal de presiune arterială medie (PAM), necesită a fi evaluată individual la fiecare pacient. Când administrarea de lichide nu reușește să mențină o presiune arterială și o perfuzie de organ adecvată, ar trebui inițiată terapia cu vasopresor. Scopul terapiei hemodinamice la pacientul cu șoc septic este acela de refacere a perfuziei tisulare și de normalizare a metabolismului celular.

Consensul recomandărilor privind terapia vasopresoare la pacienții cu șoc septic a fost făcut de American College of Critical Care Medicine (ACCCM) în 2004 [10] și respectiv 2007 [11], și de Surviving Sepsis Campaign (SSC) ghidurile din 2004 [12] și 2008 [2] și cu completări în 2012 [13]. Gradele de recomandare pentru SSC s-au făcut în sisteme GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) unde recomandările au fost puternice (grade 1= recomandăm) sau slabe (grade 2= sugerăm). Calitatea evidențelor s-a făcut prin 4 litere: A: trial randomizat controlat; B: trialuri mai mici cu posibilități de eroare sau studii observaționale foarte bine făcute; C: studii observaționale bine făcute; D: opinia experților sau studii de caz.

Puterea evidențelor în recomandările ACCCM au fost de la I la V suprapunându-se cu calitatea evidențelor de la A la D din SSC: I suprapunându-se cu A (trialuri randomizate controlate), II cu B (trialuri mici randomizate), III cu C (studii observaționale), IV cu D (opinia experților) și V cu D (studii de caz).

În schimb puterea recomandărilor ACCCM a fost de la A la E; A susținut de cel puțin 2 nivele I de investigație, B susținut de 1 nivel I de investigație, C susținut de nivelul II de investigație; D susținut de nivelul III de investigație, E susținut de nivelul IV sau V.

## Recomandări și sugestii pentru suportul vasopresor la pacienții cu sepsis (SSC versus ACCCM)

**1. Se recomandă** ca presiunea arterială medie (PAM) să fie  $\geq 65$  mmHg (grad 1C - SSC 2008 și 1B - SSC 2012).

Se precizează atât de SSC cât și de ACCCM că atunci când refacerea volemică cu fluide nu a reușit să refacă valorile presiunii arteriale, se inițiază terapia cu vasopresor și deasemenea terapia vasopresoare poate fi necesară tranzitor când hipotensiunea este severă, chiar dacă presiunea de umplere cardiacă (refacerea volemică) nu este suficientă (**fără grad de recomandare**).

**2. Se recomandă** atât norepinefrina, cât și dopamina ca și agent vasopresor de primă intenție pentru corectarea hipotensiunii în șocul septic, administrate pe cateter central (grad 1C - SSC 2008, 2012, grad CI - ACCCM 2007).

Există controverse în ceea ce privește superioritatea norepinefrinei sau a dopaminei administrate în șoc. De Backer et al. publică în 2010 în New England Journal of Medicine, rezultatele unui trial randomizat multicentric care studiază dopamina versus NE în tratamentul șocului [14]. Ei susțin că rata de mortalitate nu a fost semnificativ diferită între grupurile de pacienți, dar acest studiu ridică semne de întrebare serioase

în legătură cu siguranța utilizării dopaminei, deoarece dopamina a fost asociată cu mai multe tulburări de ritm care au necesitat oprirea ei și respectiv înlocuirea ei în studiu.

Se **sugerează** că dopamina se poate utiliza ca vasopresor alternativ la pacienții selectați cu risc mic de aritmii, debit cardiac scăzut și/sau frecvență cardiacă scăzută (grad **2C** SSC 2012).

3. **Se sugerează** a nu se utiliza adrenalina, fenilefrina sau vasopresina ca și vasopresor inițial în șocul septic (grad **2C** – SSC 2008 și **2A** SSC 2012, **DII** – ACCCM 2007). Vasopresina 0,03 u/min se poate adăuga ulterior norepinefrinei (SSC 2008). Doze mici de vasopresor administrat după 24h ca înlocuitor de hormon pot să crească presiunea arterială la pacienții refractari la alte vasopresoare (ACCCM 2007). Doze mai mari se pot administra numai dacă alte vasopresoare nu au fost eficiente în ceea ce privește ridicarea presiunii arteriale. Vasopresina în doză mare produce ischemie cardiacă, splahnică și digitală (SSC 2008).
4. **Se sugerează** administrarea de epinefrină ca și agent alternativ în șocul septic care nu răspunde bine la norepinefrină sau dopamină (grad **2B** – SSC 2008 și 2012 și grad **DII** – ACCCM 2007).
5. **Nu se recomandă** dozele mici de dopamină pentru protecție renală (grad **1A** – SSC 2008 și grad **BIII** – ACCCM 2007).
6. **Se recomandă** ca toți pacienții care primesc vasopresor să aibă cateter arterial cât de repede posibil, dacă resursele o permit (**1D** – SSC 2008 și ACCCM **fără grad de recomandare**).
7. Cercetătorii **recomandă** a porni infuzia cu dobutamină sau a o adăuga la un vasopresor, în disfuncția miocardică (presiuni de umplere cardiacă mari și debit cardiac scăzut) sau când există semne de hipoperfuzie chiar dacă volumul intravascular și presiunea arterială medie s-au corectat (grad **1C** – SSC 2012).

#### În concluzie:

1. Norepinefrina se utilizează ca și agent vasopresor de primă intenție după reechilibrarea volemică, la pacientul hipotensiv cu sepsă severă. Deasemenea norepinefrina poate fi necesară tranzitor când hipotensiunea este amenințătoare de viață, chiar dacă reechilibrarea volemică nu s-a făcut complet.
2. Norepinefrina reface hemodinamica crescând tonusul arterial, returul venos și contractilitatea cardiacă.
3. Doza de norepinefrina se ajustează individual pentru a obține un nivel optimal al presiunii arteriale medii.
4. Dopamina se utilizează în șocul septic ca vasopresor alternativ la paci-

enți selectați cu risc mic de aritmii, debit cardiac scăzut și/sau frecvență cardiacă scăzută.

5. Dobutamina se adaugă la pacientul cu șoc septic și disfuncție miocardică sau la cei cu semne de hipoperfuzie chiar dacă volumul intravascular și presiunea arterială medie s-au corectat.

#### BIBLIOGRAFIE:

1. Monnet X, Teboul JL. Cardiovascular effects of norepinephrine in septic shock. In: Vincent JL (ed), Annual update in intensive care and emergency medicine 2012. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012:65-75.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2008; [published correction appears in Crit Care Med 2008; 36:1394-1396] 36:296-327
3. Badin et al. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study Critical Care 2011;15:R135.
4. Katsaragakis S et al. Refractory septic shock: efficacy and safety of very high doses of norepinephrine. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2006;28(5):307-313.
5. Sennoun N, Montemont C, Gibot S, et al. Comparative effects of early versus delayed use of norepinephrine in resuscitated endotoxic shock. Crit Care Med 2007;35:1736-1740.
6. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. Crit Care Med 2011;39:259-265.
7. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y. Ejection fraction revisited. Anesthesiology 1991;74:172-183.
8. Albanese J, Leone M, Delmas A, et al. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. Crit Care Med 2005;33:1897-1902.
9. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. Crit Care 2009;13:R92.
10. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. Crit Care Med 2004;32:1928-1948.
11. Hollenberg SM. Vassopressor support in septic shock. Chest 2007;132:1678-1687.
12. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:858-873.
13. Surviving Sepsis Campaign Previews updated Guidelines for 2012. Pulmonary Reviews 2012;17:1-5.
14. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignie P, Vincent JL. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med 2010;362:779-789.