

敗血症之血流動力學治療

李建瑩^{1,2}、施宏哲^{1,3}

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師¹

中山醫學大學醫學系²

中山醫學大學藥理科副教授³

摘要

第三版敗血症存活陣營 (Surviving Sepsis Campaign, SSC) 治療指引將敗血症分為兩大部分處理，包括最初6小時的復甦處理與之後處理的照護，在最初6小時達到早期治療之目標，將可減少患者24小時之死亡率，此文章將針對輸液治療、升壓劑及強心劑治療方式來介紹及探討。若這些重症患者能接受妥善的治療及按照準則處置，可改善這些重症患者的預後。

開始給予輸液時，首選是晶體狀 (crystalloids) 輸液而非選用膠體狀 (colloid) 輸液作為起始選擇。重症患者不建議使用 hydroxyethyl starch，因使用 hydroxyethyl starch 輸液並不能降低死亡率，反而增加死亡率及急性腎損傷。當使用輸液治療時仍無法提高血壓至正常值時，可使用升壓劑維持灌流及提升血壓。

關鍵字：敗血性休克、輸液治療、升壓劑、Septic shock、Fluid therapy、Vasopressors

壹、前言

雖然急重症醫學有很大的進步，嚴重敗血症及敗血性休克患者常併發較高的罹病率及死亡率，所以處理方式仍然是一項挑戰。對敗血性休克之標準治療，包括抗生素的使用、感染源的控制，血流動力學的支持治療(包括輸液、升壓劑及強心劑之治療)，使用這些治療方式如能早期達到復甦治療目標，可改善這些病人死亡率。2012年急重症醫學會公布了第三版敗血症存活陣營治療指引，

並發表在2013年急重症期刊¹。將敗血症分為兩大部分處理，包括最初6小時的復甦處理與之後處理的照護，在最初6小時達到早期治療之目標，將可減少患者24小時之死亡率，此文章將針對輸液治療、升壓劑及強心劑治療方式來介紹及探討。若這些重症患者能接受妥善的治療及按照準則處置，可改善這些重症患者的預後。

貳、敗血症

敗血症 (sepsis) 為一種複雜的臨床症

狀，其成因為病人受到病毒、細菌或黴菌等感染而引起的一連串的前發炎 (pro-inflammatory) 反應，此持續性發炎反應 (inflammation) 及血液或組織中高濃度的細胞激素 (cytokines) 容易造成器官衰竭、休克甚至死亡^{2,3}。敗血症依其臨床嚴重程度分為四個階段：系統性發炎反應 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、敗血症 (sepsis)、嚴重敗血 (severe sepsis) 及敗血性休克 (septic shock)。系統性發炎反應定義為符合下列2項或2項以上條件：一、體溫 $> 38^{\circ}\text{C}$ 或 $< 36^{\circ}\text{C}$ ；二、心跳速率 > 90 次/分鐘；三、呼吸速率 > 20 次/分鐘或二氧化碳分壓 < 2 mmHg；四、白血球數 $> 12,000$ cells/mm³，或 $< 4,000$ cells/mm³ 或帶狀嗜中性白血球 (Band neutrophil, Band) $> 10\%$ 。敗血症定義為病人已被診斷為系統性發炎反應再合併一個明顯的感染症狀。嚴重敗血症則定義為敗血症合併有組織灌流不足 (tissue hypoperfusion) 或器官衰竭 (organ dysfunction)。只要符合感染引發的低血壓 (infection-induced hypotension)、乳酸血症，或尿量減少三個的其中一個，就稱之為組織灌流不足。敗血性休克則定義為敗血症引起的休克，指的是產生敗血症引發的低血壓，且對輸液及升壓劑 (30 mL/kg 的晶體狀 (crystalloids) 輸液或 albumine) 等適當的治療無反應³。

參、嚴重敗血症及敗血性休克患者一開始之緊急處置處置

一、嚴重敗血症及敗血性休克患者需於3小時完成處理¹

- (一) 監測乳酸值 (lactate level)，
- (二) 在使用抗生素前先取得血液培養報

告，(三) 使用廣效抗生素，(四) 給予30 mL/kg 的晶體狀輸液用於低血壓或乳酸值大於4.0 mmol/L 患者。

二、嚴重敗血症及敗血性休克患者應於6小時給予緊急處置，達成下列目標¹

- (一) 若使用輸液仍無法改善低血壓或一開始乳酸值大於4.0 mmol/L 時，可選用血管加壓劑 (vasopressors) 維持平均動脈壓力 (mean arterial pressure, MAP) ≥ 65 mmHg。
- (二) 監測中央靜脈壓 (central venous pressure, CVP)，控制在 ≥ 8 mmHg (8-12 mmHg)。
- (三) 監測中央靜脈氧氣飽和度 (central venous oxygen saturation, ScvO₂)，控制在 $\geq 70\%$ 。
- (四) 若患者一開始乳酸值偏高，需再次測量直至乳酸值恢復正常。

肆、輸液治療

嚴重敗血症和敗血性休克患者使用輸液治療時機¹：一、一開始給予輸液時，首選是晶體狀 (crystalloids) 輸液而非選用膠體狀 (colloid) 輸液作為起始選擇。二、不建議使用 hydroxyethyl starch。三、當已經給予大量晶體狀輸液時，可選用白蛋白 (albumin)。四、一開始使用晶體狀輸液要達到給予30 mL/kg。對於有些患者如需使用大量輸液時可以快速輸注方式給予。五、輸液治療必須持續進行，直至血液動力學 (包括脈搏、血壓、心跳及容積變化) 改善。

血漿容積膨脹劑 (volume expanders) 包括晶體狀輸液及膠體狀輸液兩種形式，晶體狀輸液是一種水溶液，含有礦物鹽或其他水溶性分子，包括生理食鹽水 (normal saline) 和林格氏液 (Ringer's solution)，0.9 %生理食鹽水，滲透壓與血漿相似，為等

張溶液，而林格氏液為低張溶液，若含有乳酸 (lactate) 稱為乳酸林格氏液 (lactated Ringer's solution)，為高張溶液。膠體狀輸液含有較大分子量不可溶的物質，如 albumin、gelatin、dextran，而 hydroxyethyl starch (HES) 亦屬於膠體狀輸液，並不建議使用，因重症患者使用 hydroxyethyl starch 並沒有臨床益處^{4,5}。一篇發表在 JAMA 的統合性研究指出，使用 hydroxyethyl starch 與 albumin 或 gelatin 膠體狀輸液比較，發現使用 hydroxyethyl starch 組別其危險比值 (risk ratio, RR) 為 1.07 (95% CI, 1.00-1.14)，不具統計學上差異，排除掉 7 篇偏差的試驗後，RR 為 1.09 (95% CI, 1.02-1.17)，則具統計學上差異，在副作用方面顯示：增加腎衰竭的 RR 為 1.27 (95% CI, 1.09-1.47)，增加腎臟替代療法 (renal replacement therapy) 的 RR 為 1.32 (95% CI, 1.15-1.50)，此研究指出對重症患者，使用 hydroxyethyl starch 輸液並不能降低死亡率，反而增加死亡率及急性腎損傷⁶。造成腎臟不良反應，主要原因是 hydroxyethyl starch 經由腎臟代謝，因此老年人及腎功能不全患者使用需小心⁶。2013 年 6 月美國 FDA 分析含 hydroxyethyl starch 的相關資料指出會提高下列病人之風險：重症病人 (包括敗血症及需於加護病房照護的病人) 之死亡及腎臟損傷 (導致需進行血液或腹膜透析、腎臟移植) 風險。大量出血的風險，尤其是進行開心手術而利用體外循環裝置的病人。因此美國 FDA⁷及 TFDA⁸於 2013 年皆提出建議醫療人員使用 hydroxyethyl starch 需注意下列事項：一、重症病人包括敗血症及需於加護病房照護的病人，不可使用 hydroxyethyl starch 輸注液。二、腎功能不全的病人應避免使用。三、若發現有腎臟損傷的徵兆時應立即停用 hydroxyethyl

starch 輸注液。四、先前曾有案例通報於使用 hydroxyethyl starch 輸注液 90 天之後才發生需要進行腎臟移植治療。因此所有使用 hydroxyethyl starch 輸注液的病人皆應持續監控腎功能至少 90 天。五、避免用於進行開心手術而利用體外循環裝置的病人，因可能會造成大量出血。六、若發現有凝血功能異常的徵兆時應立即停用 hydroxyethyl starch 輸注液。

伍、升壓劑 (Vasopressors)

升壓劑具有血管收縮作用，因此可提升平均動脈壓力。當使用輸液治療時仍無法提高血壓至正常值，可使用升壓劑維持灌流及提升血壓。當平均動脈壓力低於正常值時，血管因壓力不足，自動調節功能可能喪失，因此需要用升壓劑治療，達到最小的灌注壓，維持血液流動。

升壓劑之使用原則如下¹：一、目標是平均動脈壓力 ≥ 65 mmHg。二、升壓劑首選藥品是 norepinephrine (Levophed)。三、效果不理想時可再加上 epinephrine (Bosmine) 或改用 epinephrine。四、使用 norepinephrine 時可加上 vasopressin 0.03 units/min 提升平均動脈壓力。五、不建議單獨使用低劑量 vasopressin 用在敗血症引起之低血壓，較高劑量 0.03-0.04 units/min vasopressin 應留到搶救治療時使用 (使用升壓劑無法提升平均動脈壓力至理想值)。六、只有在心跳慢的病人，才考慮用 dopamine 取代 norepinephrine。七、不建議用低劑量 dopamine 來保護腎臟功能。八、有進行動脈導管置放患者需使用到升壓劑時應盡早使用。九、Phenylephrine 一般不建議使用在敗血性休克患者，以下情形例外：

(一) norepinephrine 造成嚴重心律不整患

者。(二)心輸出量高且血壓持續偏低患者。(三)搶救治療時，升壓劑、強心劑及 vasopressin 合併使用時，平均動脈壓力仍無法達到理想目標。

Epinephrine 會經由刺激骨骼肌肉的 β_2 -adrenergic receptors 而增加有氧乳酸的產生，且會阻礙乳酸的清除。Norepinephrine 因具有血管收縮作用而可增加 MAP，norepinephrine 與 dopamine 相比較，norepinephrine 對心跳的改變較少，且較不會增加心搏出量。對敗血性休克患者，norepinephrine 恢復低血壓的作用較 dopamine 有效。嚴重敗血症的患者使用 norepinephrine 與 dopamine 比較，發現短期使用造成的死亡率，norepinephrine 較低，在嚴重副作用方面，不管是室上性心律失常 (supraventricular arrhythmias) 及心室心律失常 (ventricular arrhythmias) 也較

少發生⁹。Dopamine 因會增加心搏出量及心跳而可增加平均動脈壓力及心輸出量，dopamine 特別適合使用在心臟收縮功能受損的患者，與 norepinephrine 相較易造成心跳過快及心律失常。Phenylephrine 大部分具有 α -adrenergic 作用，較不會產生心跳過速，但可能會降低心搏出量 (stroke volume)。

陸、強心劑 (Inotropes)

強心劑與升壓劑作用不同，除具有升壓藥的血管收縮作用，也具有心臟肌肉收縮作用。具有血管活性藥物之受體活性和臨床療效整理於表一¹⁰。

強心劑之使用原則如下¹：當已使用升壓劑，但是心輸出量仍不足時，或有組織灌流不足的現象仍持續時，可嘗試給予 dobutamine infusion，使用劑量最多至 20 mg/kg/min。

表一 血管活性藥物受體活性和臨床療效¹⁰

藥物	接受體活性				臨床療效
	alpha-1	beta-1	beta-2	dopaminergic	
Phenylephrine	+++	0	0	0	SVR ↑ ↑, CO ⇄/↑
Norepinephrine	+++	++	0	0	SVR ↑ ↑, CO ⇄/↑
Epinephrine	+++	+++	++	0	CO ↑ ↑, SVR ↓ (低劑量), SVR ↑ (較高劑量)
Dobutamine	0/+	+++	++	0	CO ↑, SVR ↓
Isoproterenol	0	+++	+++	0	CO ↑, SVR ↓
Dopamine (mcg/kg/min)*					
0.5 to 2	0	+	0	++	CO
5 to 10	+	++	0	++	CO ↑, SVR ↑
10 to 20	++	++	0	++	SVR ↑ ↑

+++：強效；++：中效；+：弱效；0：沒有作用

*藥理作用因劑量不同而有差異

SVR：全身血管阻力 (systemic vascular resistance)

CO：心輸出量 (cardiac output)

柒、結論

嚴重敗血症為敗血症合併有組織灌流不足或器官衰竭情形，此時血流動力學的支持

治療一般先使用輸液治療，若仍然無法改善時應使用升壓劑或強心劑治療，若這些重症患者能接受妥善的治療及按照準則處置，可改善這些重症患者的預後。

Support Management for Hemodynamic Patients with Sepsis

Chien-Ying Lee^{1,2}, Yu-Hsiang Kuan^{1,3}

Department of Pharmacy, Chung Shan Medical University Hospital¹

Department of Medicine, Chung Shan Medical University²

Department of Pharmacology, Chung Shan Medical University³

Abstract

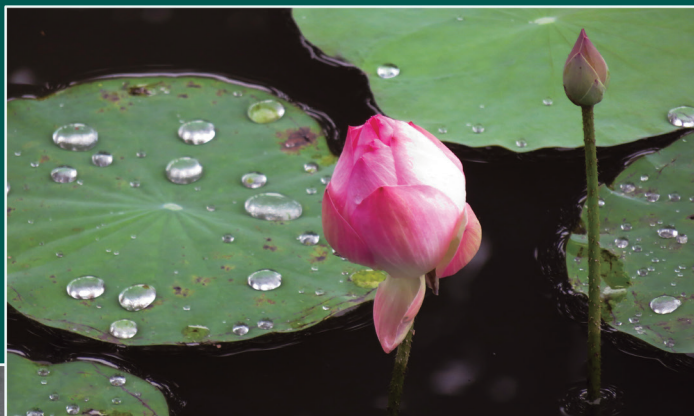
Based on the third edition of "Surviving Sepsis Campaign session, International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012", treatment of sepsis resuscitation bundle can be divided into two parts. The first part contains primary goals directed toward resuscitation during the initial 6-hour period. The second part focuses on post-resuscitation care following 6-hour period management. Initial 6-hour period of resuscitation has been demonstrated to be able to reduce the 24-hour mortality rate. At present, this section will place emphasis on the fluid therapy, vasopressors, and inotropic therapy on the severe sepsis group. If these critically ill patients are treated according to the guidelines, better prognosis can be expected and their final outcomes will be improved significantly.

The primary choice of infusion fluid should be crystalloid rather than colloid. Hydroxyethyl starch should not be used for volume resuscitation in critically ill patients due to increased mortality and acute kidney injury. If the infusion treatment is not sufficient enough to raise the blood pressure to normal ranges, vasopressors can subsequently be used to maintain proper perfusion and enhance blood pressure.



參考資料：

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, and Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Medicine* 2013; 41(2): 580-627.
2. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, Moretti E, Nguyen HB, Gunnerson KJ, Milzman D, Galeski DF, Goyal M, Cairns CB, Ngo L, and Rivers EP. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Critical Care Medicine* 2009; 37(1): 96-104.
3. Angus DC, and van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369(9): 840-851.
4. Perel P, Roberts I, and Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 2(CD000567).
5. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heininger A, and Van Aken H. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16(3): R94.
6. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, and Fergusson DA. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*: 2013; 309(7): 678-688.
7. US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm> 2013.
8. 財團法人藥害救濟基金會全國藥物不良反應通報中心. 藥物安全簡訊 2013; 43.
9. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, and Vincent JL. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England Journal of Medicine* 2010; 362(9): 779-789.
10. Norman MK, and DR B. Use of Vasopressors and Inotropes. UpToDate 2014.



禪荷