

COMMENT

Open Access



Bằng chứng cho cá nhân hóa việc sử dụng sớm norepinephrine trong sốc nhiễm trùng

Xavier Monnet^{1*}, Christopher Lai¹, Gustavo Ospina-Tascon^{2,3} and Daniel De Backer⁴

Tóm tắt

Trong quá trình sốc nhiễm trùng, việc truyền thuốc vận mạch thường chỉ được bắt đầu sau khi đã điều chỉnh giảm thể tích máu của suy tuần hoàn, ngay cả ở những bệnh nhân nặng nhất. Tuy nhiên, việc sử dụng norepinephrine sớm hơn, đồng thời với hồi sức truyền dịch, nên được xem xét trong một số trường hợp. Thời gian và mức độ hạ huyết áp làm nặng thêm kết cục ở bệnh nhân sốc nhiễm trùng. Tuy nhiên, phản ứng của áp lực động mạch đối với sự tăng thể tích là không ổn định, chậm trễ và tạm thời. Trong trường hợp nặng, hạ huyết áp đe dọa tính mạng, chỉ cần truyền dịch để phục hồi huyết áp có thể kéo dài quá mức tình trạng hạ huyết áp và giảm tưới máu cơ quan. Ngược lại, norepinephrine giúp tăng nhanh và ổn định huyết áp tốt hơn. Bằng cách liên kết các thụ thể adrenergic tĩnh mạch, nó chuyển đổi một phần thể tích máu không bị căng thẳng thành thể tích máu bị căng thẳng. Nó làm tăng áp lực đổ đầy hệ thống trung bình và tăng áp lực đổ đầy hệ thống trung bình do dịch truyền gây ra, như đã thấy ở bệnh nhân sốc nhiễm trùng. Điều này có thể cải thiện tưới máu cơ quan đích, như được thể hiện trong một số nghiên cứu trên động vật. Hai nghiên cứu quan sát so sánh việc sử dụng norepinephrine sớm và muộn ở bệnh nhân sốc nhiễm trùng sử dụng điểm xu hướng cho thấy rằng sử dụng sớm làm giảm lượng dịch truyền và tỷ lệ tử vong trong ngày thứ 28. Ngược lại, trong một nghiên cứu dựa trên điểm xu hướng khác, việc sử dụng norepinephrine trong vòng một giờ đầu tiên sau chẩn đoán sốc đã làm tăng tỷ lệ tử vong vào ngày thứ 28. Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng duy nhất so sánh việc sử dụng sớm norepinephrine đơn thuần với giả dược cho thấy rằng việc sử dụng norepinephrine liên tục sớm với liều cố định 0,05 µg/kg/phút, có thêm norepinephrine trong nhãn mờ, cho thấy việc kiểm soát sốc có hiệu quả. đạt được thường xuyên hơn so với nhóm dùng giả dược. Việc lựa chọn bắt đầu sử dụng norepinephrine sớm phải phù hợp với tình trạng của bệnh nhân. Một cách hợp lý, trước tiên nó nên được giải quyết cho những bệnh nhân bị hạ huyết áp nặng, khi trương lực động mạch rất thấp, được gợi ý bởi huyết áp tâm trương thấp (ví dụ 40 mmHg), hoặc bởi chỉ số sốc tâm trương cao (nhịp tim/huyết áp tâm trương). (ví dụ ≥ 3). Việc sử dụng sớm norepinephrine cũng nên được xem xét ở những bệnh nhân có khả năng tích tụ chất lỏng hoặc ở những người mà sự tích tụ chất lỏng sẽ đặc biệt nguy hiểm (ví dụ như trong trường hợp hội chứng suy hô hấp cấp tính hoặc tăng áp lực ổ bụng).

Keywords Fluids, Fluid accumulation, Catecholamine, Systemic venous return, Vasodilatation

*Correspondence:

Xavier Monnet
xavier.monnet@aphp.fr

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Nền tảng

Trong quá trình sốc nhiễm trùng, thuốc vận mạch, đầu tiên và trước hết là norepinephrine, được sử dụng để khôi phục áp lực tưới máu mô. Trong một thời gian dài, quy tắc là chỉ bắt đầu dùng thuốc vận mạch sau khi điều chỉnh thành phần giảm thể tích máu của suy tuần hoàn, ngay cả ở hầu hết những bệnh nhân nặng. Tuy nhiên, nên cân nhắc bắt đầu dùng norepinephrine sớm hơn, đồng thời với truyền dịch hồi sức. Bắt đầu dùng đường truyền ngoại vi có thể tránh được sự chậm trễ trong việc sử dụng norepinephrine, như đã được ghi nhận trong hướng dẫn Chiến dịch sống sót trong nhiễm trùng huyết. Vì thái độ này là an toàn khi sử dụng liều thấp [1], câu hỏi thực sự là: lợi ích của việc bắt đầu sử dụng norepinephrine sớm là gì?

Chỉ dùng thuốc vận mạch sớm mới có thể nhanh chóng điều chỉnh tình trạng hạ huyết áp nghiêm trọng

Thời gian và mức độ hạ huyết áp có liên quan chặt chẽ đến kết quả xấu trong sốc nhiễm trùng. Việc tăng thể tích có thể gây ra các phản ứng thay đổi về huyết áp, thứ nhất là do tác động của nó lên thể tích nhát bóp là không ổn định, chậm và tạm thời, thứ hai là do độ đàn hồi của động mạch, yếu tố xác định mối quan hệ giữa những thay đổi do chất lỏng gây ra trong dòng chảy và áp lực động mạch, là khác nhau. Trong trường hợp hạ huyết áp nặng, đe dọa tính mạng, việc chỉ dựa vào dịch truyền để phục hồi huyết áp có thể kéo dài tình trạng hạ huyết áp quá mức và hậu quả là giảm tưới máu cơ quan. Ngược lại, norepinephrine làm tăng nhanh áp lực động mạch, liều lượng của nó được điều chỉnh theo mục tiêu huyết áp (Tập bổ sung 1: Hình S1).

Dịch và norepinephrine làm tăng cung lượng tim một cách hiệu lực

Bằng cách liên kết với các thụ thể adrenergic tĩnh mạch, norepinephrine chuyển đổi một phần thể tích máu không bị căng thẳng thành thể tích máu bị căng thẳng. Do đó, nó làm tăng áp lực đổ đầy hệ thống trung bình (Pmsf), áp lực ngược dòng hồi lưu tĩnh mạch hệ thống. Tác dụng giống như chất lỏng này đã được chứng minh ở bệnh nhân sốc nhiễm trùng [2] hoặc sau phẫu thuật tim [3]. Sự gia tăng Pmsf này dẫn đến sự gia tăng đáng kể về tiền tải của tim [4, 5], trong trường hợp đáp ứng tiền tải, sẽ làm tăng đáng kể cung lượng tim [2].

Sau khi bắt đầu, norepinephrine thậm chí có thể làm tăng hiệu quả của việc truyền dịch trong tương lai. Một khi bể chứa tĩnh mạch bị co lại bởi norepinephrine, lượng dịch truyền vào sẽ làm tăng thể tích máu bị căng thẳng hơn so với khi nó lan ra trong hệ thống tĩnh mạch bị giãn. Ở những bệnh nhân sốc nhiễm trùng, tác động lên Pmsf của việc nâng chân thụ động, bắt chước tác động của thử thách truyền dịch, ở liều cao hơn so với liều norepinephrine thấp hơn [6]. Những tác dụng hiệp đồng này của norepinephrine và dịch truyền có thể làm giảm tổng lượng dịch cần thiết để hồi sức ban đầu cho sốc nhiễm trùng, vốn có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong.

Đối với sự phối hợp liên quan đến tiền tải này giữa norepinephrine và dịch, sự cải thiện cung lượng tim có thể được bổ sung thông qua việc tăng khả năng co bóp của tim [7], có thể liên quan đến kích thích beta-adrenergic hoặc cải thiện tưới máu mạch vành [8].

Tất nhiên, câu hỏi cuối cùng là liệu norepinephrine sớm có cải thiện tưới máu mô và/hoặc chức năng cơ quan hay không. Chỉ có dữ liệu thử nghiệm có sẵn. Trong hai nghiên cứu trên động vật bị sốc nội độc tố, việc sử dụng norepinephrine sớm vào truyền dịch đã cải thiện cung lượng tim, tăng lưu lượng máu vi mạch ruột và làm giảm mức tăng lactate [5, 9].

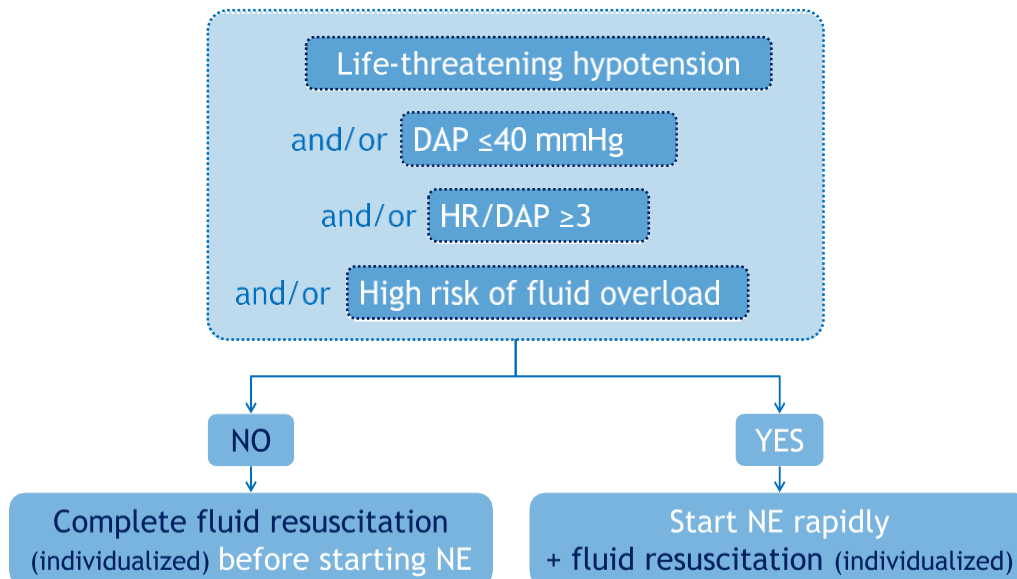
Dùng norepinephrine sớm trong quá trình sốc nhiễm trùng có thể cải thiện kết quả lâm sàng

Trong số các nghiên cứu quan sát so sánh việc sử dụng norepinephrine sớm và muộn, có ba điểm xu hướng được sử dụng. Ospina-Tascon và cộng sự. [10] và Xu và cộng sự [11] cho thấy rằng sử dụng norepinephrine sớm (tương ứng < 1 giờ và < 3 giờ sau khi chẩn đoán sốc) làm giảm thể tích dịch truyền và tỷ lệ tử vong vào ngày 28.

Ngược lại, trong một nghiên cứu dựa trên điểm số xu hướng khác, việc sử dụng norepinephrine trong vòng một giờ đầu tiên sau chẩn đoán sốc đã làm tăng tỷ lệ tử vong vào ngày 28 [12]. Sự khác biệt chính với nghiên cứu của Ospina-Tascon et al. [10] là ở phần sau, tưới máu mô và khả năng đáp ứng tải trước đã được đánh giá.

Cho đến nay, chỉ có một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng so sánh việc sử dụng sớm norepinephrine đơn thuần với việc sử dụng đồng thời giả dược [13]. Permpikul và cộng sự. ngẫu nhiên 310 bệnh nhân sốc nhiễm trùng được sử dụng liên tục norepinephrine sớm với liều cố định 0,05 µg/kg/phút so với giả dược. Nếu huyết áp không được phục hồi, cho phép sử dụng norepinephrine nhân mở ở cả hai nhóm. Trong nhóm “norepinephrine sớm”, kết cục chính, tức là kiểm soát sốc trong 6 giờ đầu, đạt được thường xuyên hơn so với nhóm còn lại [13].

Trong nghiên cứu CLOVERS [14] gần đây, bệnh nhân được chỉ định sử dụng chiến lược hạn chế dịch (ưu tiên thuốc vận mạch và lượng dịch thấp hơn) hoặc chiến lược dịch truyền tự do (ưu tiên lượng dịch cao hơn trước khi sử dụng thuốc vận mạch) trong 24 giờ [14]. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong vào ngày 90. Tuy nhiên, nghiên cứu này không thử nghiệm việc sử dụng norepinephrine sớm một cách riêng biệt. 1/5 số bệnh nhân được dùng thuốc vận mạch tại thời điểm ngẫu nhiên, và tỷ lệ này chỉ tăng lên 59% ở nhóm trị liệu bằng dịch truyền hạn chế và 37% ở nhóm điều trị tự do. [14]. Do đó, không có bằng chứng chắc chắn từ các thử nghiệm ngẫu nhiên rằng sử dụng sớm giúp cải thiện khả năng sống sót, nhưng hầu hết dữ liệu thu thập được cho đến nay ít nhất cho thấy phương pháp này an toàn.



Hình 1 Làm thế nào để tối ưu hóa thời gian sử dụng norepinephrine. Sơ đồ gợi ý để quyết định thời điểm sử dụng norepinephrine. DAP: Huyết áp tâm trương, HR/DAP: tỷ lệ giữa nhịp tim và DAP

Thời điểm dùng norepinephrine nên được cá nhân hóa

Từ những tác dụng dự đoán của việc sử dụng sớm norepinephrine, trước tiên nên sử dụng thuốc này ở những bệnh nhân bị hạ huyết áp nặng mặc dù chưa có định nghĩa thống nhất về mức độ. Mặt khác, nó nên được sử dụng ở những bệnh nhân có trương lực động mạch rất thấp, như huyết áp tâm trương thấp (ví dụ 40 mmHg) hoặc chỉ số sốc tâm trương cao (nhịp tim/huyết áp tâm trương) (ví dụ ≥ 3). Tính toán độ đàn hồi của động mạch có thể xác định những bệnh nhân cần dùng norepinephrine để điều chỉnh tình trạng hạ huyết áp, nhưng phương pháp này yêu cầu máy theo dõi cung lượng tim mà không có sẵn ở giai đoạn hồi sức sớm.

Việc sử dụng sớm norepinephrine cũng nên được xem xét ở những bệnh nhân đã xảy ra tích tụ dịch trước khi hạ huyết áp, có khả năng xảy ra (bệnh nhân vô niệu, đã nhận một lượng lớn dịch truyền trước khi hạ huyết áp xảy ra), hoặc những người mà sự tích tụ dịch sẽ đặc biệt có hại. (ví dụ: trong trường hợp hội chứng suy hô hấp cấp tính, suy thất trái hoặc phải hoặc tăng áp trong ổ bụng) (Hình 1). Việc sử dụng norepinephrine nên đi đôi với việc truyền dịch hợp lý, dựa trên nhu cầu sinh lý và đánh giá khả năng đáp ứng tiền tải, như trong nghiên cứu của Ospina Tascon et al. [10] (Hình 1).

Kết luận

Sử dụng sớm norepinephrine trong quá trình sốc có thể hợp lý ở những bệnh nhân bị liệt mạch nặng và/hoặc có nguy cơ quá tải dịch cao, cùng với chiến lược truyền dịch được cá nhân hóa [15].

Abbreviation

Pmsf Mean systemic filling pressure

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04593-5>.

Additional file 1: Figure S1 Potential benefits and risks of early administration of norepinephrine in septic shock

Acknowledgements

Not applicable.

Author contributions

XM, CL, GO and DDB have drafted the work and approved the final version of the manuscript.

Funding

Not applicable.

Availability of data and materials

Not applicable.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

XM is a member of the medical advisory board of Pulsion Medical Systems. He has received fees for lectures from Pulsion Medical Systems (Getinge) and Baxter Healthcare. CL received honoraria for lectures from Sedana Medical. GO has no competing interest to declare. DDB has received fees for lectures from Edwards Lifesciences, Philips, Baxter.

Author details

¹AP-HP, Service de Médecine Intensive-Réanimation, Hôpital de Bicêtre, DMU 4 CORREVE, Inserm UMR S_999, FHU SEPSIS, CARMAS, Université Paris-Saclay, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France. ²Department of Intensive Care Medicine, Fundación Valle del Lili, Av. Simón Bolívar Cra. 98, Cali, Colombia. ³Translational Research Laboratory in Critical Care Medicine (TransLab-CCM), Universidad ICESI, Cali, Colombia. ⁴Department of Intensive Care, CHIREC Hospitals, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium.

Received: 19 June 2023 Accepted: 28 July 2023

Published online: 22 August 2023

References

- Tian DH, Smyth C, Keijzers G, Macdonald SP, Peake S, Udy A, Delaney A. Safety of peripheral administration of vasopressor medications: a systematic review. *Emerg Med Australas*. 2020;32(2):220-7.
- Persichini R, Silva S, Teboul JL, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, Monnet X. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock*. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3146-53.
- Maas JJ, Pinsky MR, de Wilde RB, de Jonge E, Jansen JR. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves. *Crit Care Med*. 2013;41(1):143-50.
- Monnet X, Jabot J, Maizel J, Richard C, Teboul JL. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Crit Care Med*. 2011;39(4):689-94.
- Ospina-Tascon GA, Aldana JL, Garcia Marin AF, Calderon-Tapia LE, Marulanda A, Escobar EP, Garcia-Gallardo G, Orozco N, Velasco MI, Rios E, et al. Immediate norepinephrine in Endotoxic shock: effects on regional and microcirculatory flow. *Crit Care Med*. 2023;51:e157.
- Adda I, Lai C, Teboul JL, Guerin L, Gavelli F, Monnet X. Norepinephrine potentiates the efficacy of volume expansion on mean systemic pressure in septic shock. *Crit Care*. 2021;25(1):302.
- Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztymf B, Prat D, Jacobs F, Monnet X, Trouiller P, Richard C, Teboul JL. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth*. 2018;120(3):517-24.
- De Backer D, Pinsky M. Norepinephrine improves cardiac function during septic shock, but why? *Br J Anaesth*. 2018;120(3):421-4.
- Sennoun N, Montemont C, Gibot S, Lacolley P, Levy B. Comparative effects of early versus delayed use of norepinephrine in resuscitated endotoxemic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(7):1736-40.
- Ospina-Tascon GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderon-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Sanchez-Ortiz AI, Quinones E, Ruiz-Yucuma JE, Aldana JL, Teboul JL, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):52.
- Xu F, Zhong R, Shi S, Zeng Y, Tang Z. Early initiation of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Am J Emerg Med*. 2022;54:287-96.
- Yeo HJ, Lee YS, Kim TH, Jang JH, Lee HB, Oh DK, Park MH, Lim CM, Cho WH. Korean Sepsis Alliance I: vasopressor initiation within 1 hour of fluid loading is associated with increased mortality in septic shock patients: analysis of national registry data. *Crit Care Med*. 2022;50(4):e351-60.
- Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1097-105.
- National Heart L, and Blood Institute Prevention Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network, Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, Brown SM, Exline MC, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Hayden D et al. Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension. *N Engl J Med*. 2023; 388(6):499-510.
- De Backer D, Cecconi M, Chew MS, Hajjar L, Monnet X, Ospina-Tascon GA, Ostermann M, Pinsky MR, Vincent JL. A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock. *Crit Care*. 2022;26(1):372.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

