

SỬ DỤNG NOREPINEPHRINE SỚM TRONG SỐC NHIỄM KHUẨN

Nguyễn Tất Dũng¹

¹Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong thực hành cấp cứu và hồi sức tích cực, tỷ lệ tử vong của bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn vẫn còn rất cao. Sốc nhiễm khuẩn được đặc trưng bởi sự giãn mạch hệ thống và rò mao mạch phát sinh từ viêm toàn thân do nhiễm trùng nghiêm trọng. Bên cạnh các phương pháp điều trị cụ thể bao gồm kháng sinh và loại bỏ nguồn nhiễm trùng, việc phục hồi hiệu quả rối loạn huyết động và hỗ trợ cơ quan đóng vai trò rất quan trọng. Nói chung, trước hết cần phải bù dịch tĩnh mạch, sau đó sử dụng thuốc vận mạch khi tối ưu đã thể tích nội mạch nhưng không đạt được mục tiêu huyết áp. Can thiệp sớm đã được chứng minh cải thiện nhanh kết quả điều trị. Vì giảm trương lực mạch máu là một dấu hiệu đặc trưng của sốc nhiễm khuẩn, nên việc sử dụng norepinephrine là hợp lý. Tuy nhiên, việc sử dụng sớm thuốc vận mạch cụ thể là norepinephrine trong sốc nhiễm khuẩn vẫn còn gây tranh cãi. Bài tổng quan này cung cấp những lập luận lý giải cho việc sử dụng sớm norepinephrine - thuốc vận mạch đầu tay được khuyến nghị - trong sốc nhiễm khuẩn.

Từ khóa: Sử dụng norepinephrine sớm, quá tải dịch, nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn.

ABSTRACT

EARLY NOREPINEPHRINE USE IN SEPTIC SHOCK

Nguyen Tat Dung¹

Septic shock still carries a high mortality rate despite all advances in emergency and critical care practices. Septic shock is characterized by systemic vasodilatation and vascular leakage arising from systemic inflammation induced by serious infection. Management, besides specific treatments consisting of antibiotics and source removal, includes effective restoration of the hemodynamic derangement and effective organ support. Generally, intravenous fluid is given first, followed by infusion of vasopressors when the blood pressure goal is not achieved after reaching the optimal intravascular volume. Early interventions have been proven in many aspects to improve outcome. However, early administration of vasopressors namely norepinephrine in septic shock is still controversial. As vascular tone depression is a hallmark of septic shock, administration of norepinephrine is logical in this setting. This review provides the arguments for an early use of norepinephrine - the recommended first-line vasopressor - in septic shock.

Key words: Early norepinephrine, fluid overload, sepsis, septic shock.

Ngày nhận bài:

03/4/2023

Ngày chỉnh sửa:

7/5/2023

Chấp thuận đăng:

15/5/2023

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Tất Dũng

Email:

ngtatdung2015@gmail.com

SĐT: 0911348941

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốc nhiễm khuẩn (SNK) là giai đoạn nặng nhất của quá trình diễn tiến liên tục bắt đầu từ đáp ứng viêm hệ thống do nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn nặng,

sốc nhiễm khuẩn và suy đa tạng. Khi chuyển sang giai đoạn sốc nhiễm khuẩn, bệnh nhân (BN) bị nhiễm khuẩn huyết (NKH) bị tụt huyết áp và rối loạn chức năng tim mạch. Ở giai đoạn này, tiên

lượng bệnh đã khá nặng. Mặc dù đã có nhiều khuyến nghị quốc tế trong chẩn đoán và điều trị nhưng tỷ lệ tử vong vẫn còn cao, nguy cơ tử vong có thể lên tới 40 - 60%. Năm 2016 đã có đồng thuận quốc tế về chiến lược kiểm soát nhiễm khuẩn huyết (SSC: Surviving Sepsis Campaign). Theo định nghĩa mới, sốc nhiễm khuẩn là rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng do phản ứng không kiểm soát được của vật chủ đối với nhiễm khuẩn, trong đó rối loạn chức năng cơ quan với sự tăng điểm số trong bảng Đánh giá suy cơ quan liên tiếp (SOFA) từ 2 điểm trở lên, cần thiết phải sử dụng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp trung bình trên 65 mmHg và nồng độ lactate huyết tương lớn hơn hoặc bằng 2 khi không có giảm thể tích tuần hoàn [1]. SNK là một cấp cứu nội khoa. Cũng giống như trong đa chấn thương, nhồi máu cơ tim cấp và đột quỵ, việc nhận biết sớm và xử trí phù hợp tức thời trong những giờ đầu xuất hiện SNK có khả năng cải thiện dự hậu. Các hướng dẫn thực hành đều khẳng định rằng những BN này cần được đánh giá và điều trị khẩn cấp bao gồm hồi sức bù dịch ban đầu trong khi tìm cách kiểm soát nguồn nhiễm, lấy kết quả xét nghiệm và kiểm soát tốt huyết động. Theo hướng dẫn chiến lược kiểm soát nhiễm khuẩn huyết cập nhật năm 2018, các thành tố trong gói điều trị nhiễm khuẩn huyết nặng được thực hiện trong giờ đầu tiên, được liệt kê trong Bảng 1 [2].

Bảng 1: Gói giờ đầu trong xử trí nhiễm khuẩn huyết nặng theo SSC cập nhật 2018 [2]

- Định lượng lactate máu. Định lượng lại nếu lactate ban đầu > 2 mmol/L.
 - Lấy máu cấy trước khi sử dụng kháng sinh.
 - Sử dụng kháng sinh phổ rộng.
 - Bắt đầu truyền dịch nhanh 30ml/kg dịch tinh thể nếu bệnh nhân hạ huyết áp hoặc lactate máu ≥ 4 mmol/L.
 - Sử dụng thuốc vận mạch nếu bệnh nhân hạ huyết áp trong hoặc sau khi hồi sức bù dịch để duy trì huyết áp ≥ 65 mmHg.
- * “Thời điểm zero” hay “thời điểm bắt đầu” được định nghĩa là thời điểm phân loại xác định bệnh ở Khoa Cấp Cứu. Nếu bệnh nhân được chuyển đến từ các đơn vị khác thì thời điểm zero được tính từ lúc phiếu theo dõi/bệnh án lần đầu tiên ghi nhận đầy đủ tất cả các thành tố của NKH (trước đây gọi là NKH nặng) hoặc SNK.

Norepinephrine là thuốc đầu tay được khuyến cáo trong hồi sức sốc nhiễm khuẩn để điều chỉnh hạ huyết áp do giảm trương lực mạch máu. Trên lâm sàng, điều quan trọng là xác định thời điểm tốt nhất để bắt đầu dùng norepinephrine, huyết áp trung bình mục tiêu tối ưu và các lựa chọn điều trị tốt nhất để đối mặt với chứng hạ huyết áp kháng trị khi đã dùng liều cao norepinephrine để mong muốn đạt được huyết áp mục tiêu. Các báo cáo gần đây đã đề cập đến lợi ích của việc sử dụng norepinephrine sớm vì lý do hạ huyết áp nặng và kéo dài là một yếu tố độc lập làm tăng tỷ lệ tử vong. Việc sử dụng norepinephrine sớm làm tăng cung lượng tim (CO), cải thiện vi tuần hoàn và tránh quá tải dịch. Mục tiêu điều trị là để đạt áp lực động mạch trung bình (MAP) ít nhất 65 mmHg và đạt giá trị cao hơn khi bệnh nhân có tăng huyết áp mãn tính. Khi hạ huyết áp kháng trị với norepinephrine, nên bổ sung vasopressin, là chất tương đối thiếu trong diễn tiến nhiễm trùng huyết, tác động trên các thụ thể mạch máu khác ngoài thụ thể $\alpha 1$ -adrenergic.

II. DÙNG NOREPINEPHRINE SỚM ĐỂ ỔN ĐỊNH MAP TRONG SỐC NHIỄM KHUẨN

Các thử nghiệm ProCESS (Protocolized Care for Early Septic Shock) và ARISE (Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation) đang bác bỏ nhiều mục tiêu về huyết động và tập trung vào các mục tiêu huyết động quan trọng trong hồi sức bệnh nhân SNK. Huyết áp động mạch trung bình (MAP) được đo dễ dàng và có thể cung cấp thông tin hữu ích về mức độ tưới máu cơ quan đầy đủ, đặc biệt là trong những phút hồi sức đầu tiên (trước khi có các thông số khác như theo dõi lượng nước tiểu).

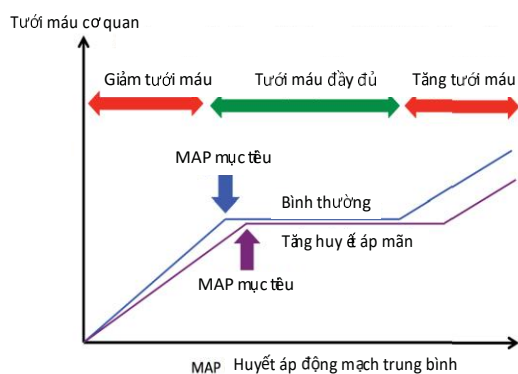
Trước đây, thực hành phổ biến là trì hoãn việc bắt đầu dùng norepinephrine cho đến khi bệnh nhân đã nhận được một lượng dịch tuần hoàn tương đối. Đối với những bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn nhẹ, chiến lược này thường hiệu quả. Tuy nhiên, trong trường hợp sốc nhiễm khuẩn nghiêm trọng, việc truyền dịch thường thất bại, do đó, việc bắt đầu bằng truyền dịch đơn thuần sẽ làm trì hoãn việc đạt được MAP đầy đủ.

Sinh lý học: Tại sao nhắm đến mục tiêu ổn định huyết áp trung bình?

MAP (mean arterial pressure) là huyết áp trung bình để tưới máu hệ thống. Các cơ quan tự điều hòa tưới máu trong một dải huyết áp rộng (nghĩa là luôn

Sử dụng Norepinephrine sớm trong sốc nhiễm khuẩn

có hiện tượng giãn mạch hoặc co mạch để giữ cho cơ quan được tưới máu đầy đủ). Tuy nhiên, khi MAP giảm quá thấp, các cơ quan sẽ mất khả năng tự điều chỉnh và tưới máu cơ quan sẽ giảm tuyến tính theo sự giảm huyết áp (**Biểu đồ 1**). Một mục tiêu của hồi sức là duy trì MAP trên mức tối thiểu cần thiết để tưới máu đầy đủ cho cơ quan (đạt “MAP mục tiêu” ở trên). Con số này thường khoảng 65 mm Hg, mặc dù nó có thể cao hơn ở bệnh nhân tăng huyết áp mãn tính hoặc thấp hơn ở bệnh nhân trẻ tuổi hoặc hạ huyết áp mãn tính. Mặc dù có một số tranh cãi về trị số MAP mục tiêu nên đạt chính xác là bao nhiêu, nhưng mọi người đều đồng ý rằng quan trọng là phải đạt được MAP mục tiêu. Tuy nhiên, người ta vẫn không biết cần phải làm thế nào để đạt được MAP mục tiêu nhanh chóng.



Biểu đồ 1: Mối liên quan giữa tưới máu cơ quan với huyết áp trung bình ở người bình thường và người tăng huyết áp mãn tính [3]

Tại sao trong nhiễm khuẩn huyết trước hết cần phải bù dịch?

Theo hướng dẫn phổ biến hiện tại người ta khuyến nghị truyền cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết nặng một lượng thể tích nhất định (tức là 30 ml/kg thể trọng) trước khi bắt đầu dùng norepinephrine. Nguyên do là bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết thường bị giảm thể tích nội mạch do mất vào khoang thứ ba. Một lý do khác là việc bù thể tích tuần hoàn sớm có thể tránh được việc phải đặt một đường trung tâm để truyền norepinephrine. Có thể sử dụng norepinephrine qua đường ngoại vi trong một khoảng thời gian ngắn.

Một trở ngại để bắt đầu sử dụng norepinephrine thường là chưa có đường tĩnh mạch trung tâm. Tuy nhiên, sẽ an toàn khi truyền norepinephrine ngoại vi trong một khoảng thời gian ngắn trong khi ổn

định huyết động bệnh nhân và chờ đặt đường truyền trung tâm. Điểm mấu chốt là phải cẩn thận tránh truyền ra khỏi thành mạch máu. Nếu không đặt được đường tĩnh mạch ngoại vi thì có thể truyền vào trong xương khi chờ đặt đường tĩnh mạch trung tâm. Đối với một bệnh nhân không rõ liệu có cần dùng norepinephrine trong một thời gian dài hay không, thì việc bắt đầu dùng norepinephrine qua đường tĩnh mạch ngoại vi đồng thời với bù dịch là hợp lý. Nếu bệnh nhân đáp ứng với bù dịch, norepinephrine có thể được ngừng nhanh chóng và không cần phải đặt đường truyền trung tâm nữa.

Lý do không trì hoãn norepinephrine ở bệnh nhân không đạt được MAP mục tiêu

(1) Sốc nhiễm khuẩn không chỉ do giảm thể tích tuần hoàn

Sốc nhiễm khuẩn được đặc trưng bởi tình trạng giảm thể tích tuần hoàn (cả tương đối và tuyệt đối) và giảm trương lực mạch máu, góp phần làm trầm trọng thêm tình trạng hạ huyết áp. Về mặt sinh lý, lưu lượng máu của cơ quan phụ thuộc vào áp lực tưới máu khi mà áp lực động mạch trung bình (MAP) giảm xuống dưới một giá trị tối hạn nhất định (**biểu đồ 1**). Do đó, ở giai đoạn đầu, cả việc hồi sức truyền dịch nhằm điều chỉnh tình trạng giảm thể tích tuần hoàn và sử dụng thuốc vận mạch, chủ yếu là norepinephrine là thuốc đầu tay, nhằm phục hồi trương lực mạch máu đều quan trọng như nhau để đảm bảo tưới máu cơ quan [4, 5]

Phương pháp bù dịch đầu tiên sẽ có hiệu lực nếu sốc nhiễm khuẩn do giảm thể tích tuần hoàn. Chắc chắn đối với một bệnh nhân bị sốc mất máu, phương pháp điều trị đầu tiên là thay thế các sản phẩm máu. Tuy nhiên, giảm tưới máu trong sốc nhiễm khuẩn do nhiều yếu tố (bao gồm giãn tĩnh mạch, giãn động mạch, giảm thể tích nội mạch và đôi khi là bệnh cơ tim liên quan đến nhiễm trùng huyết). Bắt đầu điều trị bằng bù dịch đơn thuần sẽ chỉ giải quyết được một trong những yếu tố này và do đó thường thất bại. Sau giai đoạn rất sớm của SNK, chỉ một nửa số bệnh nhân đáp ứng với liệu pháp bù dịch [6], điều đó có nghĩa là chỉ bù dịch không thể làm tăng thêm cung lượng tim. Rõ ràng không phải tất cả bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn đều đáp ứng với liệu pháp bù dịch. Mặc dù hầu hết bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn đều có giảm thể tích nội mạch, nhưng một số trường hợp thì không. Ví dụ, một bệnh nhân mắc

Sử dụng Norepinephrine sớm trong sốc nhiễm khuẩn

bệnh cơ tim tiềm ẩn hoặc bệnh tâm phế mạn có thể bị sốc nhiễm khuẩn với biểu hiện quá tải thể tích nội mạch. Do đó, bù dịch mù quáng cho mọi bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết với một lượng dịch tinh thể tùy ý trước khi bắt đầu dùng norepinephrine không có ý nghĩa gì. Sẽ hợp lý hơn nếu đánh giá sinh lý của bệnh nhân (ví dụ sử dụng siêu âm tim) để xác định chiến lược hồi sức phù hợp.

(2) Bắt đầu dùng Norepinephrine sớm sẽ ngăn ngừa quá tải dịch

Bù một lượng dịch lớn chắc chắn sẽ làm tăng nguy cơ quá tải dịch, đây là một biến chứng phổ biến trong quá trình hồi sức bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn [7]. Hiện nay người ta đã xác định rõ ràng rằng cân bằng dịch dương có liên quan độc lập với việc tăng tỷ lệ tử vong trong sốc nhiễm khuẩn [8, 9]. Truyền dịch quá mức có thể dẫn đến các kết cục xấu, chẳng hạn phù mô ngoại vi với nguy cơ rối loạn chức năng đa cơ quan, phù phổi với nguy cơ thiếu oxy trầm trọng, thoái hóa glycocalyx nội mô [10] với nguy cơ tăng tính thấm thành mạch, tăng rõ rệt áp lực tĩnh mạch - đặc biệt trong trường hợp không đáp ứng tiền tải - với các nguy cơ giảm áp lực tưới máu cơ quan [11] và pha loãng máu [12]. Do đó, để có thể hạn chế truyền dịch quá mức ngay cả ở giai đoạn hồi sức ban đầu thì nên bắt đầu sử dụng thuốc vận mạch sớm. Trong một nghiên cứu hồi cứu ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn, những người được truyền norepinephrine trong vòng hai giờ đầu hồi sức đã nhận được ít dịch truyền hơn so với những người được chỉ định norepinephrine chậm [13]. Tuy nhiên, bắt đầu norepinephrine sớm để chống lại tình trạng giảm trương lực vận mạch do nhiễm khuẩn huyết không có nghĩa là ngừng truyền dịch, đặc biệt nếu có dấu hiệu giảm thể tích máu nghiêm trọng và/hoặc mất dịch rõ ràng.

(3) Dùng norepinephrine sớm cải thiện cung lượng tim

Norepinephrine làm tăng tiền tải

Norepinephrine có nhiều lợi ích trong SNK bao gồm co thắt tĩnh mạch (tăng tiền tải), co thắt động mạch, tăng cường co bóp cơ tim, cải thiện cung lượng tim và cải thiện tưới máu thận [14]. Đây là một cách điều trị cân bằng nhằm giải quyết tất cả các rối loạn sinh lý trong SNK. Nếu bệnh nhân bị cạn kiệt dịch trong lòng mạch, norepinephrine có thể làm tăng tiền tải trong khi đang được bù thể tích tuần

hoàn. Vì đặc trưng trong sốc nhiễm khuẩn là giảm trương lực động mạch nên rõ ràng là chỉ truyền dịch không thể đủ để điều chỉnh tình trạng hạ huyết áp nặng. Do đó, điều chỉnh sớm tình trạng hạ huyết áp bằng thuốc vận mạch mạnh như norepinephrine sẽ rút ngắn thời gian hạ huyết áp so với chỉ truyền dịch.

Norepinephrine tăng thể tích nhát bóp

Norepinephrine là một tác nhân α 1-adrenergic có các đặc tính kích thích thụ thể β 1-adrenergic. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy norepinephrine có thể làm tăng CO khi bắt đầu sốc nhiễm khuẩn sớm [15 - 17]. Trong một loạt 105 bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn bị hạ huyết áp nặng, việc sử dụng norepinephrine sớm nhằm nhanh chóng đạt được MAP mục tiêu có thể làm tăng thể tích nhát bóp và CO [16]. Quyết định bắt đầu sử dụng norepinephrine được đưa ra trên cơ sở huyết áp tâm trương thấp (được coi là dấu hiệu của trương lực động mạch thấp) [18] và chưa hoàn tất quá trình hồi sức bằng bù dịch. Sự gia tăng thể tích nhát bóp có liên quan đến việc tăng thể tích cuối tâm trương toàn bộ (tiền tải tim) và giảm biến thiên áp lực mạch (PPV), là dấu hiệu của khả năng đáp ứng tiền tải [16]. Các kết quả tương tự cũng được tìm thấy ở những bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn và khả năng đáp ứng tiền tải được xác định bằng thử nghiệm nâng cao chân thụ động (passive LRT) dương tính [12]. Các nghiên cứu trên cho thấy thông qua trung gian tác dụng lên thụ thể α 1-adrenergic, norepinephrine có thể làm tăng tiền tải tim và CO ở những bệnh nhân có khả năng đáp ứng tiền tải, một tình trạng khá phổ biến trong nhiễm trùng huyết nặng sớm. Hơn nữa, norepinephrine có thể làm tăng thể tích nhát bóp bằng cách tăng khả năng co bóp của tim. Điều này đã được minh họa trong một nghiên cứu gần đây trên 38 bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn đã được hồi sức trong vòng chưa đầy ba giờ và trong đó MAP vẫn ở mức thấp hơn 65 mmHg. Siêu âm tim đánh giá trước và sau khi tăng liều norepinephrine để tăng MAP lên ít nhất 65 mmHg. Các tác giả đã quan sát thấy sự cải thiện chức năng tâm thu thất trái và thất phải và tăng CO. Những kết quả này cũng được tìm thấy trong phân nhóm bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái (LVEF) thấp [17]. Mặc dù có sự tăng hậu tải thất trái, nhưng LVEF gia tăng rõ sau dùng norepinephrine đã gợi ý mạnh mẽ rằng norepinephrine làm tăng khả năng co bóp

của tâm thất trái. Cơ chế có thể do norepinephrine cải thiện tưới máu thất trái liên quan đến tăng huyết áp tâm trương và tác động tăng co bóp thất trái do kích thích thụ thể β_1 -adrenergic. Lưu ý rằng các tác động này phụ thuộc vào thời gian, ban đầu là giai đoạn tăng cường của phản ứng β_1 -adrenergic (điều chỉnh tăng), sau đó là giai đoạn điều chỉnh giảm [1]. Vì vậy, norepinephrine có thể làm tăng khả năng co bóp của tim thông qua kích thích thụ thể β_1 -adrenergic chủ yếu trong giai đoạn đầu của sốc nhiễm khuẩn [17].

(4) Bắt đầu dùng norepinephrine sớm cải thiện vi tuần hoàn

Người ta thường cho rằng sốc nhiễm khuẩn có liên quan đến suy giảm vi tuần hoàn ngay cả ở những bệnh nhân có huyết động còn bảo tồn hoặc đã được điều chỉnh [19]. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân bị hạ huyết áp nặng, có thể mong đợi sự cải thiện lưu lượng ở các vi mạch máu khi điều chỉnh tình trạng hạ huyết áp do lúc này sự điều chỉnh áp lực tưới máu cơ quan đã bị hạ thấp. Georger và cộng sự đã nghiên cứu tác động của việc sử dụng norepinephrine sớm đối với vi tuần hoàn được đánh giá bằng phương pháp quang phổ cận hồng ngoại ở bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn. Khi dùng norepinephrine, MAP tăng đáng kể từ 54 lên 77 mmHg và độ bão hòa oxy mô (StO₂) tăng đáng kể từ 75% lên 78% (giá trị bình thường là khoảng 82%). Các thử nghiệm làm tắc mạch máu được thực hiện để đánh giá phản ứng tăng huyết áp đối với kích thích thiếu oxy cục bộ được tạo ra bởi sự thiếu máu cục bộ thoáng qua của giường mạch máu bị tắc. Tăng MAP với norepinephrine dẫn đến tăng đáng kể độ dốc phục hồi StO₂ [15]. Kết quả này rất đáng quan tâm vì độ dốc phục hồi StO₂ phản ánh khả năng huy động các vi mạch máu để đáp ứng với tình trạng thiếu oxy cục bộ, trước đây đã được chứng minh là một yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn [20]. Có thể giả định rằng việc tăng MAP ở những bệnh nhân hạ huyết áp nghiêm trọng đã cải thiện lưu lượng máu vi mạch trong các giường mạch máu phụ thuộc vào áp lực và do đó cải thiện khả năng huy động oxy của mô cơ và vi tuần hoàn. Theo những kết quả này, dữ liệu trước đó cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa MAP và các chỉ số vi tuần hoàn dưới lưỡi trong sáu giờ đầu tiên của hồi sức sốc nhiễm khuẩn [21]. Tất cả những phát hiện này gợi ý rằng sự suy giảm vi tuần hoàn do khả năng co mạch

quá mức vì dùng norepinephrine không phải là thực tế khi mà MAP thấp. Ngay cả khi MAP đã ở mức 65 mmHg, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng việc tăng MAP lên đến 85 hoặc 90 mmHg không làm giảm vi tuần hoàn [22] mà thậm chí còn có thể cải thiện vi tuần hoàn [23, 24].

(5) Kéo dài khoảng thời gian không đạt được MAP mục tiêu làm tăng nguy cơ suy thận

Trong hạ huyết áp, cơ quan đầu tiên bị giảm tưới máu thường là thận. Nguy cơ suy thận trong sốc nhiễm khuẩn liên quan đến hạ huyết áp và có thể giảm khi sử dụng norepinephrine để hỗ trợ tưới máu thận [25, 26]. Một câu hỏi thường đặt ra là MAP phải được hỗ trợ cấp thời như thế nào để tránh suy thận? Trong một nghiên cứu với một số lượng lớn ở bệnh nhân ICU, nguy cơ suy thận liên quan đến cả mức độ nghiêm trọng của hạ huyết áp và cả thời gian hạ huyết áp. Khi huyết áp thấp hơn, nguy cơ suy thận tăng nhanh hơn theo thời gian [27]. Vì thế, những bệnh nhân có MAP thấp hơn cần ổn định huyết động khẩn cấp hơn. Hiện nay người ta đã chứng minh rõ ràng rằng không chỉ mức độ mà cả thời gian hạ huyết áp, đặc biệt là trong 48 giờ đầu tiên, là rất quan trọng đối với kết quả và tiên lượng của bệnh [28, 29].

III. SỬ DỤNG NOREPINEPHRINE SỚM CÓ CẢI THIẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỐC NHIỄM KHUẨN

Bốn nghiên cứu hồi cứu có mối tương quan giữa tri hoãn bắt đầu dùng thuốc vận mạch với kết quả. Subramanian và cộng sự đã tìm thấy một xu hướng ít tăng tỷ lệ tử vong khi dùng thuốc vận mạch sớm [30]. Vance Beck đã tìm thấy mối tương quan yếu giữa thuốc vận mạch sớm hơn và tỷ lệ tử vong được cải thiện [31]. Waechter và cộng sự thấy tỷ lệ tử vong thấp nhất khi bắt đầu dùng thuốc vận mạch 1 - 6 giờ sau khi bắt đầu sốc và khuyến cáo tránh dùng thuốc vận mạch trong giờ hồi sức đầu tiên [32]. Bai đã tìm thấy mối liên hệ giữa norepinephrine sớm và khả năng sống sót [13]. Những nghiên cứu này đều là nghiên cứu hồi cứu về thời gian can thiệp. Như đã thảo luận trước đây, loại nghiên cứu tương quan hồi cứu này dễ bị ảnh hưởng bởi các biến gây nhiễu. Ví dụ, trong số các nghiên cứu này, Vance Beck và Waechter được thực hiện bởi cùng một nhóm nghiên cứu, sử dụng cùng một cơ sở dữ liệu về bệnh nhân, nhưng thu được kết quả trái ngược nhau! Hơn

nữa, ngoài nghiên cứu của Bai, những nghiên cứu trên sử dụng nhiều loại thuốc vận mạch với các cơ chế hoạt động khác nhau. Trong nghiên cứu hồi cứu của Bai thực hiện trên một nhóm gồm 213 bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn cho thấy thời gian bắt đầu norepinephrine là một yếu tố độc lập liên quan đến tỷ lệ tử vong. Chỉ định norepinephrine càng muộn thì kết quả càng tồi tệ. Điều thú vị là, trong phân nhóm bệnh nhân dùng norepinephrine sớm, thời gian hạ huyết áp và sử dụng norepinephrine ngắn hơn và tổng liều norepinephrine thấp hơn so với phân nhóm bệnh nhân dùng norepinephrine muộn [20]. Điều này chỉ ra rằng sử dụng norepinephrine sớm không gây ra sự gia tăng tổng lượng catecholamine. Nghiên cứu gần như triển vọng duy nhất là của nhóm Bellomon. Các tác giả này đã phát triển một quy trình điều trị nhiễm trùng huyết bằng cách kết hợp sử dụng sớm norepinephrine (được chỉ định nếu bệnh nhân có MAP < 70mm Hg mặc dù đã hồi sức bằng dịch truyền hoặc MAP < 60mm bất kể đã được hồi sức bằng dịch truyền). Sau đó, nghiên cứu hồi cứu 142 bệnh nhân được điều trị theo cách này, không có nhóm đối chứng, nhưng tỷ lệ tử vong quan sát được thấp hơn so với tỷ lệ tử vong dự đoán bằng điểm số SAPS II (35% so với 41%, $p = 0,3$). Nghiên cứu này ủng hộ norepinephrine sớm để hỗ trợ MAP vì tính an toàn và có thể có nhiều lợi ích [26].

Bằng chứng lâm sàng của các nghiên cứu gần đây

Gần đây CENSER là một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về dùng norepinephrine sớm trong sốc nhiễm khuẩn. Nó đánh giá xem khi nào nên bắt đầu ổn định tuần hoàn bằng norepinephrine, càng sớm càng tốt hay khi huyết áp mục tiêu (MAP > 65 mmHg) không thể đạt được sau liệu pháp truyền dịch ban đầu theo hướng dẫn của SSC 2016. Kết quả cho thấy là mặc dù tỷ lệ tử vong giảm không đáng kể, nhưng các con số ghi nhận khá ấn tượng và khả năng kiểm soát biến cố sốc vẫn nhanh hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng norepinephrine sớm song song với bù dịch. Hơn nữa, các tác giả đã chỉ ra sự bù dịch không cải thiện về sự giãn mạch và sự tăng tính thấm mao mạch trong SNK do e ngại về tác dụng phụ của norepinephrine mà quên đi tác dụng ổn định được lý của thuốc trong cải thiện áp lực tưới máu cơ quan [33].

Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 243 bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn, Alshahrani MS và

Alatigue R. ghi nhận tỷ lệ sống sót cao hơn ở những bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn được sử dụng norepinephrine sớm [34].

Nghiên cứu trên 337 bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn cần dùng thuốc vận mạch, Ospina Tascón quan sát thấy sử dụng norepinephrine rất sớm, thậm chí ngay cả trước khi bù dịch rất an toàn cho bệnh nhân, giảm được lượng dịch bù và có lợi ích lâm sàng rõ với giảm thời gian thở máy và tỷ lệ tử vong [35]. Cũng vậy, một nghiên cứu thuần tập khác trên 4253 bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn và suy tuần hoàn cấp tính liên quan đến nhiễm khuẩn huyết đã nhận thấy việc bắt đầu sử dụng norepinephrine trong vòng 3 giờ đầu tiên, bất kể phụ thuộc vào tiền tải, có liên quan đến thời gian sống lâu hơn, thời gian sử dụng norepinephrine hỗ trợ và thở máy xâm lấn ngắn hơn và có thể trì hoãn hoặc đảo ngược một phần sự khởi phát nhanh tình trạng suy cơ quan [36].

Người ta đã chứng minh rằng điều trị norepinephrine sớm (trong khoảng thời gian trung bình là 1,3 giờ sau khi nhập viện vào ICU) đã đạt được MAP mục tiêu trong một khoảng thời gian tương đối ngắn (30 phút) ở tất cả các bệnh nhân và có liên quan với tỷ lệ sống sót cao hơn [37]. Tuy nhiên, thời điểm để bắt đầu norepinephrine rất quan trọng. Gần đây, một nhóm gồm 34 thành viên của Hiệp hội Hồi sức tích cực Châu Âu (ESICM) được coi là chuyên gia về huyết động học đã đưa ra các khuyến nghị về việc sử dụng thuốc vận mạch trong tình trạng sốc. Một trong những khuyến nghị là sử dụng NE trong giai đoạn đầu của sốc nhiễm khuẩn ngay cả khi tình trạng giảm thể tích tuần hoàn chưa điều chỉnh được hoàn toàn bằng bù dịch [38]. Khuyến nghị này dựa trên sự đồng thuận “hợp lý”, nghĩa là từ 70% đến 80% chuyên gia đồng ý.

IV. KẾT LUẬN

Bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn bị hạ huyết áp do nhiều yếu tố (tức là giãn tĩnh mạch, giãn động mạch, giảm tiền gánh, giảm sức co bóp cơ tim). Bắt đầu điều trị bằng bù dịch đơn thuần chỉ giải quyết một yếu tố (giảm tiền tải) nên nhiều trường hợp bị thất bại. Sử dụng NE sớm trong sốc nhiễm trùng có thể có lợi cho bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn do tăng cung lượng tim vì tăng tiền tải và khả năng co bóp của tim, cải thiện vi tuần hoàn và hạn chế quá tải dịch. Ngoài ra, có những dữ liệu gần đây cho thấy rằng sử dụng NE sớm có thể cải thiện kết quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43304-377.
2. Li - wei HL, Saeed M, Talmor D, Mark R, Malhotra A. Methods of blood pressure measurement in the ICU. *Critical care medicine*. 2013;41(1):34.
3. Farka J. Early norepinephrine to stabilize MAP in septic shock. 2014 5/11/2023]; Available from: <https://emcrit.org/pulmcrit/early-norepinephrine-to-stabilize-map-in-septic-shock/>.
4. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014;5(1):73-79.
5. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Critical care medicine*. 2013;41(6):1412-1420.
6. Michard F, Teboul J-L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000-2008.
7. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin - Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early-goal directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2015;43(1):68.
8. Boyd JH, Forbes J, Nakada T-a, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical care medicine*. 2011;39(2):259-265.
9. Marik PE, Linde - Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive care medicine*. 2017;43625-632.
10. Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, Burke RC, Han X, Zhang F, et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Critical care*. 2019;23(1):1-10.
11. Marik PE. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. *Annals of intensive care*. 2014;4(1):1-9.
12. Monnet X, Jabot J, Maizel J, Richard C, Teboul J-L. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Critical care medicine*. 2011;39(4):689-694.
13. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Critical care*. 2014;18(5):1-8.
14. Marik PE. Early management of severe sepsis: concepts and controversies. *Chest*. 2014;145(6):1407-1418.
15. Georger J-F, Hamzaoui O, Chaari A, Maizel J, Richard C, Teboul J-L. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive care medicine*. 2010;361882-1889.
16. Hamzaoui O, Georger J-F, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life - threatening hypotension. *Critical care*. 2010;141-9.
17. Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, et al. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *British journal of anaesthesia*. 2018;120(3):517-524.
18. Hamzaoui O, Teboul J-L, Importance of diastolic arterial pressure in septic shock: PRO. 2019. p. 238-240.
19. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(1):98-104.
20. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent J-L. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive care medicine*. 2007;331549-1556.
21. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Annals of emergency medicine*. 2007;49(1):88-98. e2.
22. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Critical Care*. 2009;13(3):1-8.
23. Coimbra KTF, de Freitas FGR, Bafi AT, Pinheiro TT, Nunes NF, de Azevedo LCP, et al. Effect of increasing blood pressure with noradrenaline on the microcirculation of patients with septic shock and previous arterial hypertension. *Critical Care Medicine*. 2019;47(8):1033-1040.

24. Thooft A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, De Backer D, et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Critical Care*. 2011;151-8.
25. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583-1593.
26. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Critical care medicine*. 2008;36(4):S179-S186.
27. Lehman L-w, Saeed M, Moody G, Mark R. Hypotension as a risk factor for acute kidney injury in ICU patients. in 2010 Computing in Cardiology. 2010. IEEE.
28. Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, Ulmer H, Torgersen C, Schmittinger CA, et al. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Critical care*. 2009;13(6):1-7.
29. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki L-M, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive care medicine*. 2005;31:1066-1071.
30. Subramanian S, Yilmaz M, Rehman A, Hubmayr RD, Afessa B, Gajic O. Liberal vs. conservative vasopressor use to maintain mean arterial blood pressure during resuscitation of septic shock: an observational study. *Intensive care medicine*. 2008;34:157-162.
31. Beck V, Chateau D, Bryson GL, Pisipati A, Zanotti S, Parrillo JE, et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Critical care*. 2014;18:1-8.
32. Waechter J, Kumar A, Lapinsky SE, Marshall J, Dodek P, Arabi Y, et al. Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, observational study. *Critical care medicine*. 2014;42(10):2158-2168.
33. Rahnema A, Jones J. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER): A Randomized Trial: Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, et al. *Am J Respir Crit Car Med*. 2019, Feb 1. *Journal of Emergency Medicine*. 2019;56(6):729-730.
34. Alshahrani MS, Alatiq R. Association between early administration of norepinephrine in septic shock and survival. *Open Access Emergency Medicine*. 2021:143-150.
35. Ospina - Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderón-Tapia LE, Manzano - Nunez R, Sánchez-Ortiz AI, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Critical Care*. 2020;24:1-11.
36. Xu F, Zhong R, Shi S, Zeng Y, Tang Z. Early initiation of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score - based analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2022;54:287-296.
37. Morimatsu H, Singh K, Uchino S, Bellomo R, Hart G. Early and exclusive use of norepinephrine in septic shock. *Resuscitation*. 2004;62(2):249-254.
38. Scheeren TW, Bakker J, De Backer D, Annane D, Asfar P, Boerma EC, et al. Current use of vasopressors in septic shock. *Annals of intensive care*. 2019;9:1-12.