List of Contents

Title	Pages
List of Tables	II
List of Figures	III
List of Abbreviations	IV
Introduction	1
Aim of The Work	3
Review of Literature	4
Patients and Methods	64
Results	68
Discussion	75
Conclusion	88
Summary	89
References	91
Arabic Summary	--

List of Tables

Table	Title	Pages
1	Clinical definitions of sepsis	6
2	Extended criteria for the diagnosis of sepsis	9
3	Predisposing factors for sepsis	10
4	Major properties of human non-interleukin cytokines	21
5	Potential mechanisms of immune suppression in patients with sepsis	23
6	Criteria for organ dysfunction	38
7	Clinical settings and criteria for use of drotrecogin alfa	56
8	Contraindications to administration of drotrecogin alfa.	57
9	SOFA Score	63
10	Demographic data	68
11	Hemodynamic responses during dopamine and phenylephrine therapy (A) and (B)	69
12	Serum lactate level	71
13	Comparison between the two groups as regard ICU stay and mortality rate	72
14	Temperature in both groups	72
15	Urine Output in both groups	73
16	Kidney function tests in both groups	74
17	CRP in both groups	74

List of Figures

Fig.	Title	Pages
1	PIRO-directed treatment selection based on patient characteristics	8
2	Pathogenesis of severe sepsis	15
3	Frequency of sites of infection giving rise to severe sepsis.	27
4	Mechanism of organ ischemia in sepsis	33
5	C-Reactive protein	60

List of Abbreviations

ABG	Arterial Blood Gases
ACCP/SCCM	The American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone
APC	Activated Protein C
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BP	Blood Pressure
BUN	Blood Urea Nitrogen
CNS	Central Nervous System
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-Reactive Protein
CRRT	Contineous Renal Replacement Therapy
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
ECG	Electrocardiogram
EGDT	Early Goal Directed Therapy
G.I	Gastrointestinal
GAGs	Glycosaminoglycans.
GSSSI	Grading System for Site and Severity of Infection.
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocytic Antigen
HR	Heart Rate
Hr.	Hour
HVHF	High Volume Hemofiltration
ICU	Intensive Care Unit.
IL	Interleukin
INF	Interferon
INR	International Normalized Ratio
Kg	Kilogram
LPS	Lipopolysaccharide
MAP	Mean Arterial Pressure
min.	Minute

List of Abbreviations (Cont.)

MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MRSA	Methicillin Reistant Staph Aureus.
NK	Natural Killer
NO	Nitric Oxide
P.T.T	Partial Thromboplastin Time
PAI	Plasminogen Activator Inhibitor
PCT	Procalcitonin.
PEEP	Positive End Expiratory Pressure
PGI	Prostacyclin
PIRO	Predisposition, Insult Infection, Response, Organ Dysfunction
RCT	Randomized Controlled Trial
S. Creat	Serum Creatinine
SBP	Systolic Blood pressure
SD	Standard Deviation
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment.
Temp.	Temperature
TNF	Tumour Necrosis Factor
TP	Terlipressin
TSS	Toxic Shock Syndrome
UOP	Urine Output
WBC	White Blood Cell
Yr.	Year

مقارنة بين تأثير الدوبامين والفينيل افرين على مرضى الصدمة التسممية

رسالة

توطئة للحصول على درجة الدكتوراه فى التخدير

مقدمه من

الطبيب/ ابراهيم محمد ابراهيم محمد

بكالوريوس الطب والجراحة – ماجستير التخدير

(كلية الطب – جامعة عين شمس)

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور/ محمد رضا عبد الجواد

أستاذ التخدير والرعاية المركزة

كلية الطب – جامعة عين شمس

الأستاذ الدكتور/ أحمد عبد الأعلى الشواربى

أستاذ التخدير والرعاية المركزة

كلية الطب – جامعة عين شمس

الدكتور/ محمد أنور عبد العاطى الشافعى

أستاذ مساعد التخدير والرعاية المركزة

كلية الطب – جامعة عين شمس

الدكتور/ أسامة رمزى يوسف

مدرس التخدير والرعاية المركزة

كلية الطب – جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

2010

Comparative effects of dopamine and phenylephrine in patients with septic shock

Thesis
Submitted for partial fulfillment of M.D.
Degree in anesthesiology

By

Ibrahim Mohamed Ibrahim Mohamed
(M.B. B.Ch., M.Sc. Anesthesiology)
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Under supervision of

Professor Doctor/ Mohamed Reda Abd El-Gawwad

Professor of Anesthesiology and Intensive Care Unit,
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Professor Doctor/ Ahmed Abd Elaala El-Shawarby

Professor of Anesthesiology and Intensive Care Unit,
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Doctor/ Mohamed Anwar Abd El-Aty El Shafie

Assistant Professor of Anesthesiology and Intensive Care Unit,
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Doctor/ Osama Ramzy Youssef

Lecturer of Anesthesiology and Intensive Care Unit,
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2010

Acknowledgement

*First of all, all gratitude is to **ALLAH** for blessing this work until it has reached its end, as a part of his generous help throughout my life.*

*I would like to express my deepest gratitude to **Prof. Dr. Mohamed Reda Abd El-Gawad,** Professor of Anesthesia and Intensive Care, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for the great support and encouragement he gave me throughout the whole work. I had the privilege to benefit from his great knowledge, and it is an honor to work under his guidance and supervision.*

*I would like also to express my sincere gratitude to **Prof. Dr. Ahmed Abd El-Aala El-Shawarby,** Professor of Anesthesia and Intensive Care, Faculty of Medicine, Ain Shams University, his assistance and advice were so valuable to me to bring this work to completion in its present form.*

*I also wish to thank **Dr. Mohamed Anwar Abd El-Aty Elshafie**, Assistant Professor of Anesthesia and Intensive Care, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for his great help in every step in the work and for his kid guidance and meticulous revision for the whole work.*

*This work would have never been completed without the great help, close supervision offered by **Dr. Osama Ramzy Youssef**, Lecturer of Anethesia and Intensive Care, Faculty of Medicine, Ain Shams University.*

الملخص العربى

عندما يعجز الإنعاش بالسوائل عن الإرتفاع بضغط الدم الشريانى إلى مستوى كافى مع الحفاظ على معدلات ملائمة من التروية الدموية لمختلف أعضاء الجسم فى مرض الصدمة التسممية، يجب البدء فى استخدام العقاقير الدوائية التى تساعد فى ارتفاع ضغط الدم عن طريق انقباض الأوعية الدموية أو تنبيه القلب أو الإثنين معاً. وهذا يهدف إلى الحفاظ على التروية الدموية للأعضاء مع إسترجاع إيضية الخلايا إلى معدلاتها الطبيعية.

وعلى الرغم من أن ضغط الدم الشريانى يعد بمثابة هدف للعلاج عن طريق العقاقير الدوائية التى تساعد على انقباض الأوعية الدموية وإسترجاع ضغط دموى كافى فإن ضغط الدم ليس عادة مساويا لتدفق الدم لذا فإن ضغط الدم المستهدف لن يكون بالضرورة واحداً فى جميع المرضى.

هناك خلاف دائم حول أى من الكاتيكولامينز أفضل من الآخر، لكن مختلف العناصر لها تأثير مختلف على كل من ضغط الدم وتدفق الدم.

يعد إنخفاض معدل التروية الدموية فى الأوعية الدموية الصغيرة السبب الرئيسى لإختلال وظائف الأعضاء وفشل متعدد فى الأعضاء المصاحب للتسمم العنيف والصدمة التسممية. ولكن إلى الآن ليس هناك ميكانيكية واضحة لإختلال وظائف الأوعية الدموية الصغيرة كما أنه ليس هناك طريقة محددة للحصول على تدفق دموى أمثل للدورات الدموية الصغيرة.

إن المبدأ الأساسى فى علاج الصدمة التسممية هو فكرة تحديد الأطباء المعالجون لأهداف ونقاط نهائية معينة مع معايرة العلاجات اللازمة وفقا لهذه الأهداف ومراجعة نتائج تدخلهم الطبى باستمرار.

هناك الكثير من التقارير الإكلينيكية التى وجدت أن استخدام عقار الدوبامين كجزء من تعضيد الجهاز الدورى فى مرض الصدمة التسممية كان ملازما قوياً لنتائج أفضل.

وأوضحت دراسات اكلينكية أخرى أن عقار الفينيل افرين يستطيع أن يحسن التروية الدموية للأوعية الدموية الصغيرة وأن هذا التحسن غير معتمد على تأثيره المباشر لتعضيد الجهاز الدورى.

لذا تهدف الدراسة الحالية الى مقارنة أثر زيادة ضغط الدم الشرياني الوسيط ليكون مساوياً أو يزيد عن 65مم زئبق باستخدام عقار الدوبامين منفرداً أو عقار الفينيل افرين منفردا فى مرض الصدمة التسممية على متغيرات كل من الدورة الدموية والإيض والكلى وكذا معدل الوفيات والمكوث فى الرعاية المركزة.

فى هذا السياق تم دراسة 40 مريضا (بعد ادخال قسطرة شريانية وجهاز وريد مركزى وقسطرة بول فى كافة المرضى) فى الدراسة الحالية حيث تم تقسيم المرضى بصورة عشوائية إلى مجموعتين كل منها تضم 20 مريضا

1) مجموعة الدوبامين (المجموعة أ): تم استخدام عقار الدوبامين بجرعة 10 ميكروجرام لكل كيلو جرام فى الدقيقة أو أكثر.
2) مجموعة الفينيل افرين (المجموعة ب): تم استخدام عقار الفينيل افرين بجرعة 0.5–9 ميكروجرام لكل كيلوجرام فى الدقيقة.

وتم قياس المعايير التالية عند بدء الدراسة وبعد 24، 48 ساعة من بدء الدراسة:

- متغيرات الدورة الدموية (معدل نبض القلب، الضغط الشرياني الوسيط).
- المتغيرات الايضية: مثل نسبة اللاكتات فى الدم.
- متغيرات وظائف الكلى: كمية البول، نسبة الكرياتينين بالدم وكذلك البولينا.

- قياس درجة الحرارة بالجسم كما تم جمع وتسجيل معدل الوفيات لكل مجموعة.

وقد أظهرت هذه الدراسة أنه فى حدود الجرعات المختبرة كان العقاران المستخدمان يعملان بكفاءة فى رفع ضغط الدم الشرياني الوسيط فى مرضى الصدمة التسممية على الرغم من عدم وجود فارق بين المجموعتين يعتد به إحصائيا فى متغيرات الدورة الدموية والمتغيرات الأيضية وكذا متغيرات وظائف الكلى.

وأظهرت الدراسة أن معدل الوفيات فى الرعاية المركزة كان متشابهاً كذلك بين المجموعتين.

Introduction

After 16 years of the original publication of the Consensus Conference on Sepsis and related syndromes, where sepsis and sepsis syndrome were finally but not last defined **(Dellinger et al., 2004)**, it seems that sepsis has not decreased but continues growing. Estimates of sepsis indicate that the total of 750,000 cases in the U.S. every year with a mortality as high as 50%make sepsis the disease with the highest mortality than any major disease. Septicemia has jumped from the 13th to the 11th cause of death in the U.S. The attributable mortality is about 25%, and 10% die as a result of the underlying diseases. Although frequency is still growing, there is recent evidence that mortality is decreasing **(Martin et al., 2003)**.

The incidence of these syndromes is increasing mainly due to the larger numbers of immunocompromised patients, more frequent use of invasive procedures or devices, greater availability of life-sustaining technology, higher frequency of infections caused by antibiotic-resistant organisms, and the increasing proportion of patients at the extremes of life. Moreover, among hospitalized patients in noncoronary intensive care units, sepsis has been reported to be the most common cause of death **(Niederman and Fein, 1990)**.

Sepsis, sepsis syndrome, and septic shock are commonly used terms. Although these terms frequently predicted the development of end organ dysfunction or death, unfortunately they were frequently employed interchangeably, with consequent confusion between those with signs and

symptoms of infection plus a positive culture and those without a positive culture. Even more confusion emerged when some authors considered hypotension or end organ dysfunction as parts of the sepsis syndrome, whereas others included those only in the septic shock definitions. In a Consensus Conference, a uniform set of definitions for sepsis and related syndromes was proposed and recently reviewed **(Bone et al., 1992).**

Aim of the work

The aim of this study is to make a comparison between dopamine drug and phenylephrine drug in maintaining hemodynamics in septic shock patients, and which of both can maintain perfusion to body organs during sepsis.

Sepsis

Definition of sepsis

Sepsis is a very old word, "In ancient Greek already it meant disintegration of the human body".

To assist clinicians and researchers, the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Committee (ACCP/SCCM) agreed on a set of definitions that can be applied to patients with sepsis and its sequelae (Table 1). The purpose of providing the definitions was to create a universal language to facilitate communication about and diagnosis of sepsis and organ failure, because terms related to sepsis were being used interchangeably **(Bone et al., 1992).**

Consensus conference definitions:-

1- Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): Patient presents with two or more of the following criteria:

1. temperature > 38°C or < 36°C
2. heart rate > 90 beats/minute
3. respiration > 20/min or PaCO2 < 32mm Hg
4. leukocyte count > 12,000/mm3, < 4,000/mm3 or > 10% immature (band) cells .

2- Sepsis: SIRS plus a documented infection site (documented by positive culture for organisms from that site). Blood cultures do not need to be positive. While SIRS, sepsis, and septic shock are associated commonly with bacterial infection, bacteremia may not be present. Bacteremia is the presence of viable bacterial within the liquid component of blood. Bacteremia may be transient, as is seen commonly after injury to a mucosal surface, primary (without an identifiable focus of infection), or more commonly