

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΣΗΨΗΣ

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Χ. Γώγος

Ομάδα εργασίας: Ε.Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

Α. Κοτανίδου

Α. Λέκκου

Λ. Λεωνίδου

Ε. Μαλτέζος

Ε. Παπαδογεωργάκη

Δ. Πλαχούρας

Α. Πρεκατές

Η σοβαρή σήψη αποτελεί το κυριότερο αίτιο θανάτου με θνητότητα που ανέρχεται σε 35% ως 50%. Ακρογωνιαίος λίθος για τη μείωση του κινδύνου θανάτου του ασθενούς είναι η έναρξη της αντιμετώπισής του σε λιγότερο από μία ώρα από την εκδήλωση κλινικών σημείων σήψης. Κατά συνέπεια, η διάγνωση και η αντιμετώπιση αποτελούν διαδικασίες που πρέπει να λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα. Η πρώτη ενέργεια του κλινικού ιατρού είναι να διαγνώσει αν ο ασθενής εμφανίζει απλή σήψη, σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία σύμφωνα με τους κατωτέρω ορισμούς που δίνονται στο Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Ορισμοί απλής σήψης, σοβαρής σήψης και σηπτικής καταπληξίας.

Απλή ή ανεπίπλεκτη σήψη

Κάθε κλινικά ή μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη, η οποία συνοδεύεται από τουλάχιστον 2 από τα κάτωθι:

- Θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$
- Σφύξεις $>90/\text{λεπτό}$
- Αναπνοές $>20/\text{λεπτό}$ ή $\text{PaCO}_2^* <32 \text{ mmHg}$
- Λευκά αιμοσφαίρια $>12.000 \text{ μl}$ ή $<4.000 \text{ μl}$ ή $>10\%$ άωρες μορφές

Σοβαρή σήψη

Η σήψη η οποία συνοδεύεται από ανεπάρκεια τουλάχιστον 1 οργάνου.

Η ανεπάρκεια των οργάνων ορίζεται ως εξής:

- **Αναπνευστική ανεπάρκεια:** $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^{**} <200$ και διάχυτα διάμεσα διηθήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος
- **Οξεία νεφρική ανεπάρκεια:** Ποσότητα αποβαλόμενων ούρων $<0,5 \text{ ml/ώρα/kg}$ βάρους σώματος εντός των τελευταίων δύο ωρών εφόσον έχει αποκατασταθεί το αρνητικό ισοζύγιο υγρών του ασθενούς
- **Μεταβολική οξέωση:** $\text{pH} <7,30$ ή έλλειμμα βάσης $>5 \text{ mmol/l}$ και τιμή γαλακτικού οξέος >2 φορές την ανώτερη φυσιολογική
- **Οξεία διαταραχή πήξεως:** Αιμοπετάλια $<100.000 \text{ μl}$ ή $\text{INR} >1,5$
- **Διαταραχή του ΚΝΣ:** Οξεία μεταβολή επιπέδου συνείδησης
- **Δυσλειτουργίες άλλων οργάνων/συστημάτων**

Σηπτική καταπληξία

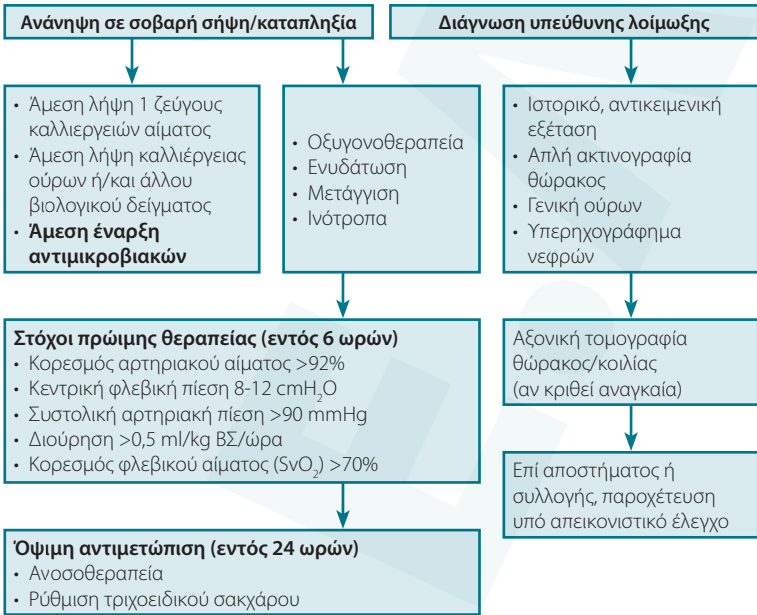
Η σοβαρή σήψη η οποία συνοδεύεται από συστολική αρτηριακή πίεση $<90 \text{ mmHg}$ για την οποία, παρά την επαρκή χορήγηση υγρών, απαιτείται η χορήγηση ινοτρόπων/αγγειοσπαστικών

* Μερική πίεση διοξειδίου άνθρακα.

** Λόγος μερικής πίεσης οξυγόνου/κλάσμα οξυγόνου στο εισπνεόμενο μείγμα.

Οι ενέργειες που πρέπει να γίνονται ταυτόχρονα και αποσκοπούν στην ανεύρεση της εστίας της λοίμωξης που είναι αίτιο της σήψης και στην ταχεία ανάνηψη του ασθενούς, περιγράφονται στο Σχήμα 1.

Σχήμα 1. Οι δύο παράλληλες οδοί που πρέπει να ακολουθούνται για την αντιμετώπιση του ασθενούς με σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία.



Όπως κι ανωτέρω παρουσιάζεται η ανάνηψη έχει δύο σκέλη: Την πρώιμη στοχευμένη θεραπεία (Early Goal Directed Therapy - EGDТ) εντός των πρώτων έξι ωρών (Σχήμα 1), και τις οδούς της όψιμης αντιμετώπισης (sepsis management bundles) που πρέπει να γίνουν εντός των πρώτων 24 ωρών.

Η **πρώιμη στοχευμένη θεραπεία** επιτυγχάνεται ως εξής:

- **Χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως** (κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή). Αρχικά δίδονται 1.000 ml κρυσταλλοειδούς (φυσιολογικός ορός ή Ringer Lactate) ή 300-500 ml κολλοειδούς σε 30 λεπτά. Επί γαλακτικής οξέωσης ή υποαιμάτωσης πρέπει να δίδονται περισσότερα υγρά (τουλάχιστον >20 ml/kg) και σε σύντομο χρονικό διάστημα.
- **Χορήγηση αντιμικροβιακών** (αυτά αναλύονται κατωτέρω).
- **Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών.** Χορηγούνται όταν η υπόταση δεν βελτιώνεται παρά την επαρκή χορήγηση υγρών. Προτιμώνται η νοραδρεναλίνη (αρχικά 2-10 μg/kg/λεπτό και στη συνέχεια ως 2 μg/kg/λεπτό) ή η ντοπαμίνη (σε δόση μεγαλύτερη από 10 μg/kg/λεπτό). Επί μη

ανταπόκρισης μπορεί να χορηγηθούν φαινυλεφρίνη (10 μg/kg/λεπτό) ή βαζοπρεσίνη (0,03 U/λεπτό). Αν η υπόταση συνοδεύεται από χαμηλή καρδιακή παροχή τότε, χορηγείται δοβουταμίνη (1-20 μg/kg/λεπτό).

- **Μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών.** Συνιστάται επί αδυναμίας βελτίωσης του κορεσμού του φλεβικού αίματος σε οξυγόνο (SvO_2) παρά τη χορήγηση υγρών, με στόχο τη διατήρηση του αιματοκρίτη άνω του 30%.
- **Χορήγηση διττανθρακικών.** Χορηγούνται διττανθρακικά όταν το $pH \leq 7,15$.

Η εφαρμογή των όψιμων μέτρων διαχείρισης περιλαμβάνει:

- **Στρατηγικές ανοσοθεραπείας.** Αυτές συζητούνται ξεχωριστά στη συνέχεια του κεφαλαίου.
- **Ρύθμιση της μέσης εισπνευστικής πλατώ πίεσης (IPP)** σε τιμές μικρότερες από 30 cmH_2O επί οξείας βλάβης πνεύμονα (ALI) ή συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).
- **Χορήγηση παραγόντων αίματος.** Πρέπει η αιμοσφαιρίνη να διατηρείται τουλάχιστον μεταξύ 7 και 9 g/dL. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων ενδείκνυται όταν α) τα αιμοπετάλια είναι $< 5.000/mm^3$, β) τα αιμοπετάλια είναι $5.000-30.000/mm^3$, και γ) σε υψηλότερες τιμές αιμοπεταλίων ($\geq 50.000/mm^3$), όταν θα απαιτηθεί να γίνει κάποια επεμβατική τεχνική ή χειρουργική επέμβαση.
- **Μηχανικός αερισμός σε ασθενή με σήψη και οξεία βλάβη πνεύμονα (ALI) ή οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (ARDS).** Προτείνονται τα εξής:
 1. Αναπνεόμενος όγκος πνεύμονα 6 ml/kg
 2. Ανώτερο όριο στην πίεση πλατώ $\leq 30 cmH_2O$
 3. Η $PaCO_2$ μπορεί να είναι φυσιολογική ή και άνω του 40 mmHg, αν υπάρχει κίνδυνος για βαρότραυμα
 4. Εφαρμογή PEEP
 5. Τοποθέτηση ασθενούς που είναι σε μηχανική αναπνοή με ARDS-βαριά υποξυγοναιμία, στην πρηνή θέση
 6. Τοποθέτηση ασθενούς σε ημικαθιστή θέση (45°)
 7. Μη επεμβατικός αερισμός σε μερικούς ασθενείς με ALI/ARDS, που έχουν ήπια ή μέτρια υποξυγοναιμία και είναι αιμοδυναμικά σταθεροί και συνεργάσιμοι
 8. Να μην χορηγείται μυοχάλαση, αν είναι δυνατόν.
- **Νεφρική υποκατάσταση.** Η διαλείπουσα αιμοδιάλυση ή η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH) είναι ισοδύναμα. Η CVVH προσφέρει ευκολότερη διαχείριση στους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς.
- **Ηπαρινοθεραπεία.** Πρέπει να χορηγείται κλασική ηπαρίνη (UFH) ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) για προφύλαξη από την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εκτός αν αντενδείκνυται.

- **Γαστροπροστασία.** Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση H₂-αναστολέων ή αναστολέων της αντλίας πρωτονίων.

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Θα πρέπει να χορηγηθεί **εντός της πρώτης ώρας** από την εκδήλωση της σοβαρής σήψης/σηπτικής καταπληξίας και αμέσως μετά τη λήψη καλλιιεργειών.
- Η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα ή και περισσότερα αντιμικροβιακά που είναι δραστικά εναντίον όλων των πιθανών παθογόνων μικροοργανισμών. Χειρουργικές λοιμώξεις όπως η οξεία χολαγγειίτιδα, ο αποφρακτικός ειλεός, τα ενδοκοιλιακά αποστήματα και η δευτεροπαθής περιτονίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζονται μέσα στο πρώτο 6ωρο με την ελάχιστη παρεμβατική μέθοδο (π.χ. παρακέντηση υπό απεικονιστικό έλεγχο).
- Τα χορηγούμενα αντιμικροβιακά πρέπει να είναι βακτηριοκτόνα και να έχουν ευνοϊκή φαρμακοκινητική στο σημείο λοίμωξης.
- Η δόση χορήγησης πρέπει να είναι η μέγιστη επιτρεπτή. Σε ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια, η πρώτη δόση πρέπει να είναι μέγιστη, ως επί του ασθενούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, και οι υπόλοιπες δόσεις πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα.
- Στην επιλογή της εμπειρικής αγωγής, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η προέλευση της λοίμωξης από την κοινότητα ή το νοσοκομείο και τα ποσοστά ευαισθησίας των μικροοργανισμών της κοινότητας ή του νοσοκομείου, η υποκείμενη νόσος του ασθενούς, και το είδος τυχόν χορηγηθέντων αντιβιοτικών για οποιοδήποτε λόγο το τελευταίο τρίμηνο. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια αποτελούν: α) η χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας τους τελευταίους 3 μήνες, β) η νοσηλεία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών ημερών το τελευταίο τρίμηνο, γ) η λήψη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή συνυπάρχον νόσημα που προκαλεί ανοσοκαταστολή, δ) η διαμονή σε οίκο ευγηρίας, και ε) η εφαρμογή χρόνιας αιμοκάθαρσης τις τελευταίες 30 ημέρες.
- Στην επιλογή εμπειρικής θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος για λοίμωξη από *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλίνη (MRSA) προερχόμενος από την κοινότητα (CA-MRSA). Παράγοντες κινδύνου λοίμωξης από CA-MRSA είναι η διαβίωση σε πτωχές συνθήκες υγιεινής, ασθενείς σε οίκους ευγηρίας, ασθενείς με μόνιμο ουροκαθετήρα, αθλητές ομαδικών αθλημάτων, υποτροπιάζουσα δερματική λοίμωξη, προηγούμενη λοίμωξη από CA-MRSA, αυξημένος επιπολασμός CA-MRSA στην τοπική κοινότητα, στενή επαφή με άτομο με γνωστή CA-MRSA λοίμωξη κ.λπ.

- Συνδυαστική θεραπεία με αμινογλυκοσίδες συζητείται μόνο σε λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* ή επί ουδετεροπενίας.
- Εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή δεν συνιστάται παρά μόνον σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ανοσοκαταστολή, μειζονες χειρουργικές επεμβάσεις, παρεντερική διατροφή, κεντρικές γραμμές ή ενδαγγειακούς καθετήρες, μακρά χρήση αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος κ.λπ. Η επιλογή του αντιμυκητιακού (αζόλη, αμφοτερικίνη Β ή εχινοκανδίνη) θα πρέπει να στηρίζεται στην αντοχή των στελεχών *Candida* του νοσοκομείου και στο ιστορικό προηγούμενης χρήσης αζολών.
- Η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να επαναξιολογείται μετά 48-72 ώρες σύμφωνα με τα μικροβιολογικά και κλινικά δεδομένα με στόχο την αντικατάσταση με στενότερου φάσματος αντιβιοτικό ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη αντοχής, να μειωθεί η τοξικότητα και το κόστος.
- Η διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να είναι 7-10 ημέρες εκτός ειδικών περιπτώσεων (αργή κλινική ανταπόκριση, μη παροχετεύσιμη εστία λοίμωξης ή ανοσολογική ανεπάρκεια). Συζητείται ο ρόλος της προκαλοσιτονίνης ως δείκτη παρακολούθησης και λήψης θεραπευτικών αποφάσεων για τη διακοπή της θεραπείας.

Για τον ασθενή που εκδηλώνει σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία ανάλογα με το αν βρίσκεται εντός ή εκτός ΜΕΘ, τα προτεινόμενα εμπειρικά σχήματα αντιμικροβιακών δίνονται στους Πίνακες 2 και 3 και η δοσολογία τους στον Πίνακα 4.

Πίνακας 2. Προτεινόμενοι συνδυασμοί αντιμικροβιακών για την εμπειρική αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία που εκδηλώνεται εκτός ΜΕΘ.

Σοβαρή σήψη

- Κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς ή δ' γενεάς¹ ± μετρονιδαζόλη²
- Πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη
(επί παρουσίας παραγόντων κινδύνου για MRSA προσθήκη γλυκοπεπτιδίου⁴ ή λινεζολιδης⁵ ή δαπτομυκίνης⁶)

Σηπτική καταπληξία

- Πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη + γλυκοπεπτιδίου⁴ ή λινεζολιδης⁵ ή δαπτομυκίνη⁶
- Καρβαπενέμη³ + γλυκοπεπτιδίου⁴ ή λινεζολιδης⁵ ή δαπτομυκίνη⁶

¹ Επί πνευμονίας της κοινότητας προτείνεται η κεφτριαξόνη.

² Επί ενδοκοιλιακών λοιμώξεων.

³ Ιμιπενέμη, μεροπενέμη ή ντοριπενέμη.

⁴ Βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη.

⁵ Επί υπερευαίσθησίας στα γλυκοπεπτιδία ή βακτηριαμίας από εντερόκοκκο ή επί πνευμονίας από MRSA.

⁶ Επί λοιμώξεων δέρματος/μαλακών μορίων ή βακτηριαμίας από MRSA ή ενδοκαρδίτιδας.

Πίνακας 3. Προτεινόμενοι συνδυασμοί αντιμικροβιακών για την εμπειρική αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτική καταπληξία που εκδηλώνεται εντός ΜΕΘ.

- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη + κολιμικίνη¹ + γλυκοπεπτιδίο² ή λινεζολιδη³ ή δαπτομυκίνη⁴
- Καρβαπενέμη⁵ + κολιμικίνη¹ + γλυκοπεπτιδίο² ή λινεζολιδη³ ή δαπτομυκίνη⁴
- Καρβαπενέμη⁵ + τιγκεκυκλίνη + κολιμικίνη⁶

¹ Όταν η πιθανότητα λοίμωξης από πολυανθεκτικά *Gram* αρνητικά παθογόνα είναι μεγάλη.

² Βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη.

³ Επί υπερευαισθησίας στα γλυκοπεπτιδία ή επί νοσοκομειακής πνευμονίας από MRSA.

⁴ Επί λοιμώξεων δέρματος/μαλακών μοριών ή βακτηριαιμίας από MRSA ή βακτηριαιμίας από εντερόκοκκο.

⁵ Ιμιπενέμη, μεροπενέμη ή ντοριπενέμη.

⁶ Ο συνδυασμός αυτός προτείνεται όταν η πιθανότητα λοίμωξης από *Gram* αρνητικά παθογόνα με αντοχή στις καρβαπενέμες είναι μεγάλη (*Klebsiella pneumoniae* που παράγει καρμπαπενεμάση).

Πίνακας 4. Δοσολογία ενδοφλέβιας χορήγησης αντιμικροβιακών σε ασθενείς με σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία. Τα δοσολογικά σχήματα πρέπει να τροποποιούνται επί νεφρικής ανεπάρκειας.

Κεφαλοσπορίνες γ' ή δ' γενεάς: Κεφτριαξίμη 2 g ανά 6ωρο, κεφτριαξόνη 2 g άπαξ ημερησίως, κεφταζιδίμη 2 g ανά 8ωρο, κεφεπίμη 2 g ανά 8ωρο
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη: 4,5 g ανά 6ωρο
Καρβαπενέμες: Ιμιπενέμη 1 g ανά 8ωρο, μεροπενέμη 2 g ανά 8ωρο (3ωρη έγχυση), ντοριπενέμη 1 g ανά 8ωρο (4ωρη έγχυση)
Γλυκοπεπτιδία: Βανκομυκίνη 15-20 mg/kg ανά 12ωρο, τεϊκοπλανίνη 10-12 mg/kg ανά 12ωρο για τρεις συνεχόμενες δόσεις, στη συνέχεια 10-12 mg/kg ημερησίως
Λινεζολιδη: 600 mg ανά 12ωρο
Μετρονιδαζόλη: 500 mg ανά 8ωρο
Αμινογλυκοσίδες: Γενταμικίνη 5 mg/kg/24ωρο, αμικασίνη: 15 mg/kg/24ωρο άπαξ ημερησίως
Τιγκεκυκλίνη: 100 mg δόση εφόδου και στη συνέχεια 50 mg ανά 12ωρο
Κολιμικίνη: 9 εκ. IU δόση εφόδου και και μετά από 24 ώρες 4,5 εκ. IU ανά 12ωρο
Δαπτομυκίνη: 8-10 mg/kg άπαξ ημερησίως

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ/ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Οι στρατηγικές ανοσοθεραπείας αποσκοπούν στην αναχαίτιση του μηχανισμού της φλεγμονής. Οι σημαντικότερες είναι:

- **Χαμηλή δόση υδροκορτιζόνης.** Συνιστάται σε σηπτική καταπληξία επί μη ανταπόκρισης στη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών. Δοσολογία: 50-75 mg τέσσερις φορές την ημέρα ενδοφλεβίως ή συνολική δόση 200-300 mg ανά ημέρα σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση όλο το 24ωρο για επτά ημέρες.
- **Ινσουλινοθεραπεία.** Στόχος η διατήρηση τιμών σακχάρου τριχοειδικού αίματος ≤ 150 mg/dl.

- **Εντερική σίτιση με ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.** Σε ασθενείς ΜΕΘ με ALI/ARDS με στόχο τη βράχυνση του χρόνου νοσηλείας και μείωση της πιθανότητας εξέλιξης σε πολυοργανική ανεπάρκεια.
- **Κλαριθρομυκίνη.** Χορηγείται σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία και πολυοργανική ανεπάρκεια που εκδηλώνεται μετά από πνευμονία συνδεδεμένη με τον μηχανικό αερισμό. Δόση χορήγησης 1 g άπαξ ημερησίως σε έγχυση μιας ώρας από κεντρικό καθετήρα για τρεις ημέρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Annane D, Cariou A, Maxime V. et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults. A randomized controlled study. *JAMA*. 2010;303:341-348.
2. Bouadma L, Luyt C.E., Tubach F. et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:463-474.
3. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhoads A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
4. Giamarellos-Bourboulis E.J., Pechère J.C., Routsis C. et al. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1157-1164.
5. Kumar A, Roberts D, Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-1596.
6. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008;36:1937-1949.
7. McClave S.A., Martindale R.G., Vanek V.W. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2009;33:277-316.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-1377.