

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC SOCIETY FOR CHEMOTHERAPY

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΗΨΗ

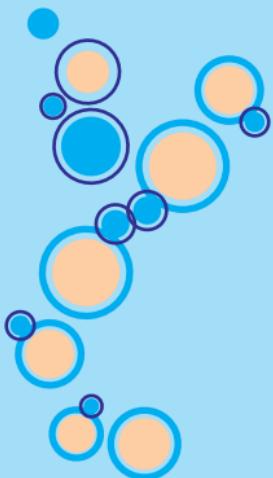
ΟΡΙΣΜΟΙ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Επιμέλεια έκδοσης

Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέληος-Μπουρμπούλης
Χαράλαμπος Γώγος

Συντακτική επιτροπή

Απόστολος Αρμαγανίδης
Ελένη Γιαμαρέληου
Γεώργιος Λ. Δαϊκος
Γεώργιος Δημόπουλος
Ιωάννα Δημοπούλου
Γεώργιος Ζωγράφος
Μαρία Θεοδωρακοπούλου
Κυριακή Κανελλακοπούλου
Φυλήτης Κλούβα-Μολυβδά
Νίνα Μαγκίνα
Κωνσταντίνος Μανδραγός
Στυλιανός Ορφανός
Ηρακλής Τσαγκάρης
Κωνσταντίνος Τούτουζας



ΑΘΗΝΑ 2011

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

Απόστολος Αρμαγανίδης Καθηγητής, Διευθυντής Β' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών

Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλης-Μπουρμπούλης Επίκουρος Καθηγητής, Δ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Ελένη Γιαμαρέλη Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών

Χαράλαμπος Γώγος Καθηγητής, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών

Γεώργιος Λ. Δαΐκος Αναπληρωτής Καθηγητής, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Γεώργιος Δημόπουλος Επίκουρος Καθηγητής, Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών

Ιωάννα Δημοπούλου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών

Γεώργιος Ζωγράφος Καθηγητής, Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Μαρία Θεοδωρακοπούλου Επιμελήτρια Α', Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών

Κυριακή Κανελλακοπούλου Καθηγήτρια, Δ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Φυλλής Κλούβα-Μολυβδά Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Θριάσιο»

Νίνα Μαγκίνα Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο «Αγία Όλγα»

Κωνσταντίνος Μανδραγός Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο»

Στυλιανός Ορφανός Αναπληρωτής Καθηγητής, Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών

Ηρακλής Τσαγκάρης Επίκουρος Καθηγητής, Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών

Κωνσταντίνος Τούτουζας Επίκουρος Καθηγητής, Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Το έτος 2010 αποτέλεσε μία σημαντική χρονιά στην προσπάθεια να γίνει διεθνώς αντιθητό ότι το σηπτικό σύνδρομο αποτελεί το σημαντικότερο αίτιο γενικής θνησιμότητας. Το Σεπτέμβριο του 2010 ιδρύθηκε ο διεθνής οργανισμός Global Sepsis Alliance www.globalsepsisalliance.com του οποίου ιδρυτικό μέλος είναι η Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης (www.sepsis.gr). Στα πλαίσια αυτά, θεωρήθηκε σκόπιμο η Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης να προχωρήσει στην πανελλήνια κυκλοφορία του νέου ενημερωτικού δελτίου για τη σήψη. Το πρώτο ενημερωτικό δελτίο κυκλοφόρησε τον Οκτώβριο 2008 και έτυχε σημαντικής αποδοχής καθώς 4000 ανάτυπα διαμοιράσθηκαν δωρεάν σε ιατρούς σε όλη την Ελλάδα.

Το ανανεωμένο αυτό ενημερωτικό δελτίο περιέχει τα αποτελέσματα από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων 2352 Ελλήνων ασθενών. Πολλά από αυτά τα δεδομένα έχουν ήδη δημοσιευθεί σε αναγνωρισμένα περιοδικά του ξενόγλωσσου ιατρικού τύπου. Με βάση την τρέχουσα ανάλυση, η θνητότητα των ασθενών που νοσηλεύονται σε παθολογικές και χειρουργικές κλινικές με σοβαρή σήψη και με σηπτική καταπήξη είναι 35.3% και 67.2% αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά για όσους ασθενείς νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) είναι 37.0% και 49.2%.

Στην Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης έχουν δώσει ενεργό παρόν μέχρι σήμερα 22 παθολογικές κλινικές, 9 χειρουργικές κλινικές, 4 πνευμονολογικές κλινικές και 16 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας από όλη τη χώρα. Κάθε μέλος αυτών των κλινικών ή μονάδων γίνεται αυτόματα και μέλος της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης. Όλα τα μέλη συμμετέχουν ενεργά καταγράφοντας τα δεδομένα των

σημαντικών αρρώστων που νοσηλεύονται στις κλινικές ή στις μονάδες τους. Αυτό γίνεται εφαρμόζοντας ένα κοινό πρωτόκολλο συλλογής δεδομένων. Κάθε ασθενής μπορεί να καταγραφεί μόνο μία φορά. Η επικοινωνία των μετών της Ομάδας γίνεται με ηλεκτρονικό ταχυδρομείο ενώ τρεις φορές το χρόνο παμβάνουν χώρα συγκεντρώσεις της Ομάδας.

Οι συνδυασμοί αντιμικροβιακών φαρμάκων που αναφέρονται βασίζονται στα ήδη αναποθέντα επιδημιολογικά δεδομένα, και αφορούν στους ασθενείς που παρουσίασαν σοβαρή σήψη ή σημαντική καταπήξια που εκδηλώθηκε εκτός ΜΕΘ, διότι για αυτούς τους ασθενείς οι κλινικές πληροφορίες είναι περισσότερες. Τα στοιχεία αυτά συζητήθηκαν με επιτροπή ξένων επιστημόνων διεθνούς επιστημονικού κύρους στη διάρκεια ειδικής συνεδρίας που έγινε στα πλαίσια του 4th European Conference on Bloodstream Infections το οποίο διοργανώθηκε στην Αθήνα την 27^η και 28^η Μαΐου 2010.

Είναι προφανές ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς θα έπρεπε να νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, ιδιαίτερα αυτοί με σημαντική καταπήξια. Η έλλειψη κλινών ΜΕΘ στη χώρα μας όμως, έχει σαν αποτέλεσμα την καθυστέρηση ή και την αδυναμία μεταφοράς τους στη ΜΕΘ, οπότε η αντιμετώπιση τους γίνεται αναγκαστικά σε κοινούς θαλάμους. Για το λόγο αυτό το παρόν πόνημα αποσκοπεί στην ενημέρωση του Έλληνα ιατρού ασχέτως ειδικότητας για το σημαντικό σύνδρομο και τις βασικές αρχές θεραπείας του.

Το δεξιό αυτό εκδίδεται με την προσδοκία η προσπάθεια καταγραφής να συνεχισθεί και να επεκταθεί με την συμμετοχή ακόμα μεγαλύτερου αριθμού κλινικών και ΜΕΘ.

Απρίλιος 2011

X. Γώγος

E. I. Γιαμαρέληος-Μπουρμπούλης

ΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΑΔΙΩΝ ΣΗΨΗΣ

Απλή ή ανεπίπλεκτη Σήψη

Κάθε κλινικά ή μικροβιολογικά τεκμηριωμένη ποίμωξη, 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 $>12000/\text{mm}^3$ ή $<4000/\text{mm}^3$ 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:** $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^{**} <300$ και διάχυτα διάμεσα διοπθήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος
- **Οξεία νεφρική ανεπάρκεια:** ποσότητα αποβαθρόμενων ούρων $<0.5 \text{ ml}/\text{ώρα}/\text{kg}$ 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:** αιμοπετάνια $<100.000 \text{ κκ}$ ή $\text{INR} >1.5$
- **Διαταραχή του ΚΝΣ:** Οξεία μεταβολή επιπέδου συνείδοσης
- **Δυσήπειτουργίες άλλων οργάνων/συστημάτων:** πχ ήπατος, εντέρου κτπ

Σοπτική 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/αγγειοσυσπαστικών

*μερική πίεση διοξειδίου άνθρακα

**πλόγος μερικής πίεσης οξυγόνου/κλάσμα οξυγόνου στο εισπνεόμενο μείγμα

ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥΣ

Η σημασία και η αναγκαιότητα αντιμετώπισης του προβλήματος οδήγησε σε μια οργανωμένη προσπάθεια πολλών επιστημονικών εταιρειών σε παγκόσμια κλίμακα με στόχο τον καλύτερο δυνατό καθορισμό της σωστής, έγκαιρης και ολοκληρωμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης του σηπτικού ασθενούς. Αποτέλεσμα της προσπάθειας αυτής, η οποία είναι γνωστή σαν "Surviving Sepsis Campaign"^{1, 2} ήταν η έκδοση Κατευθυντηρίων Γραμμών, οι οποίες αναπροσαρμόζονται σε τακτά χρονικά διαστήματα (τελευταία έκδοση Ιανουαρίος 2008²).

Η ανάλυση των παραπάνω γραμμών ξεφεύγει από τα όρια αυτού του δελτίου, πρέπει όμως να τονισθεί η «βασική φιλοσοφία αντιμετώπισης του σηπτικού ασθενούς» που τις χαρακτηρίζει και η οποία έχει 2 βασικούς άξονες:

- την σωστή και όσο το δυνατόν πιο άμεση και συνδυασμένη αντιμετώπιση όλων των προβλημάτων του ασθενούς (καθορισμός δέσμης θεραπευτικών επιλογών ή Bundles of Care)^{1, 2}
- την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής μέσα στην πρώτη ώρα και την επίτευξη των βασικών θεραπευτικών στόχων μέσα στο πρώτο 6ωρο από την εμφάνιση του σηπτικού συνδρόμου³. Επιβάλλεται επομένως η αντιμετώπιση του ασθενούς άμεσα είτε στα ΤΕΠ είτε στο θάλαμο νοσηλείας παράλληλα με την αναζήτηση κλίνης για μεταφορά σε ΜΕΘ το ταχύτερο δυνατό.

Το παρόν δελτίο περιορίζεται σε μια συνοπτική αναφορά στα ακόλουθα σημεία:

- Στόχοι αρχικής αναζωογόνησης
- Άμεση έναρξη και γενικά κριτήρια επιθυμητής αντιμικροβιακών
- Έθεγχος της εστίας ποιότητας
- Δεδομένα από την Ελληνική καταγραφή ασθενών με σοβαρή σύντομη σημπτολογία που αφορούν την εμπειρική θεραπεία με αντιμικροβιακά καθώς και τα μικροβιακά στελέχη που απομονώθηκαν στις καθηλεργειες αίματος
- Τέλος αναφέρονται συνοπτικά (για ενημέρωση του μη ειδικού γιατρού) οι ενδείξεις των, πολυσυζητημένων πλέον, στρατηγικών ανοσοθεραπείας για ασθενείς με σοβαρή σύντομη σημπτολογία.

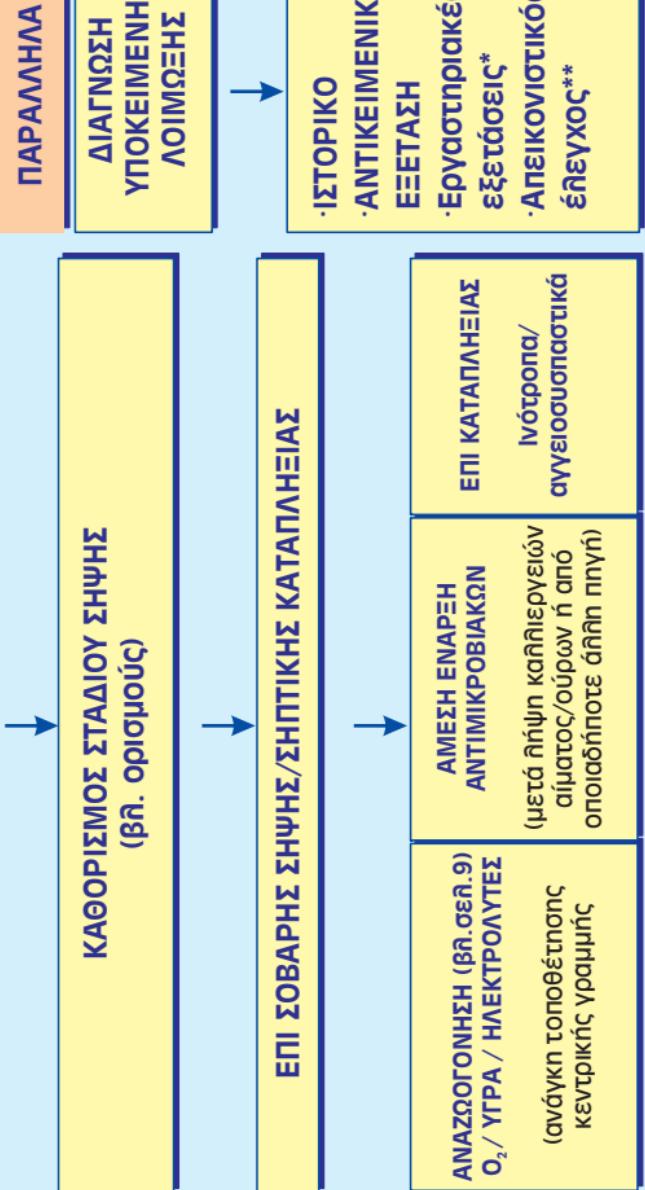
Για κάθε θεραπευτική στρατηγική αναφέρεται ο αντίστοιχος βαθμός σύστασης των κατευθυντήριων γραμμών της Surviving Sepsis Campaign 2008^{1, 2}. Ο βαθμός σύστασης προκύπτει από βαθμολόγηση που γίνεται με βάση το διεθνές σύστημα GRADE το οποίο αναλύεται στο Παράρτημα 1.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dellinger RP et al. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873
2. Dellinger RP et al. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327
3. Rivers E, et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

8



*Γενική αίματος, ουρά, κρεατινίνη, δέρια αίματος, έλεγχος πλήξης, προκαρδιοτόνην

**απλή ακτινογραφία θώρακος, υπερηχοτομογράφημα νεφρών·χοληφόρων, αξονική τομογραφία θώρακος/κοιλιας
αν κρίθει αναγκαία

ΣΤΟΧΟΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΑΝΑΖΩΓΟΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ¹

- Κεντρική Φλεβική Πίεση: 8-12 cmH₂O
- Συστολική αρτηριακή πίεση \geq 90 mmHg ή μέση αρτηριακή πίεση \geq 65 mmHg
- Διούρηση \geq 0.5ml/Kg βάρους σώματος/ώρα
- Κορεσμός αρτηριακού αίματος \geq 92%
- Κορεσμός φλεβικού αίματος από καθετήρα στην άνω κοίπη φλέβα \geq 70%

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ²

- Αναζήτηση/διάγνωση ανατομικής θέσης ποίμωξης
- Εκρίζωση εστίας πχ απόστημα
- Χρήση των πιγότερο παρεμβατικών χειρισμών πχ διαδερμική έναντι χειρουργικής παροχέτευσης

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rivers E, et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377
2. Dellinger RP, et al. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

- Η χορήγηση αντιμικροβιακών πρέπει να ξεκινά εντός της ΠΡΩΤΗΣ ΩΡΑΣ από την εκδήλωση της σοβαρής σίψης/σπητικής καταπήξιας
- Βαθμός σύστασης: 1B¹

Σε αναδρομική ανάλυση των κλινικών στοιχείων 2731 ασθενών με σπητική καταπήξια συσχετίσθηκε η τελική επιβίωση με το χρονικό διάστημα που μεσοπλάβησε ανάμεσα στην έναρξη αποτελεσματικής αντιμικροβιακής θεραπείας και στην εγκατάσταση της υπότασης. Η τελική επιβίωση ήταν 79.9% για τους ασθενείς που έλαβαν τη σωστή αντιμικροβιακή θεραπεία εντός της πρώτης ώρας. Η πιθανότητα επιβίωσης μειωνόταν κατά 7.6% για κάθε ώρα καθυστέρησης². Η αναγκαιότητα της ταχύτερης δυνατής χορήγησης ισχύει και για συνδυασμούς αντιμικροβιακών, όπως αποδείχθηκε σε πρόσφατη αναδρομική ανάλυση 1223 ασθενών με σπητική καταπήξια³. Το είδος των εμπειρικά χορηγούμενων αντιμικροβιακών πρέπει να καθορίζεται από την επιδημιολογία της αντοχής στην κοινότητα επί σπητικού συνδρόμου της κοινότητας ή από την επιδημιολογία της αντοχής του νοσοκομείου επί νοσοκομειακής σίψης¹.

ΠΡΟΣΟΧΗ

- Επιβάλλεται η άμεση εμπειρική χορήγηση αντιμικροβιακών μέσα στην πρώτη ώρα από της εισαγωγής στο ΤΕΠ και αφού προηγηθεί η λίψη καθηλιεργειών.
- Τα αντιμικροβιακά που χορηγούνται bolus ενδοφθλέβια πρέπει να προηγούνται. Στη συνέχεια πρέπει να χορηγούνται άμεσα όσα έχουν βραδύ χρόνο έγχυσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dellinger RP, et al. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327
2. Kumar A, et al. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-1596
3. Kumar A, et al. *Crit Care Med* 2010; 38: 1773-1785

ΤΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΠΟΥ ΕΠΙΛΕΓΟΝΤΑΙ ΠΡΕΠΕΙ:

- Να είναι δραστικά σε όλα τα πιθανά παθογόνα*
- Να έχουν επαρκή διείσδυση στην εστία ποίμωξης
- Να χορηγούνται αρχικά στη μέγιστη επιτρεπτή δοσολογία
- Να τροποποιούνται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. Παράρτημα 2)
- Να τροποποιούνται ανάλογα με τα αποτελέσματα των καθηλιεργειών
- Να μην είναι της ίδιας ομάδας με αντιμικροβιακά που έχουν χορηγηθεί το τελευταίο τρίμηνο

*Είναι απαραίτητη η γνώση των συνήθων παθογόνων των νοσηλευτικών τμημάτων που νοσηλεύεται ο ασθενής καθώς και των αντοχών τους

ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ/ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Ορίζεται η απλαγή της αγωγής ανάλογα με τα αποτελέσματα του αντιβιογράμματος των παθογόνων.

Περιλαμβάνει:

- Την αντικατάσταση του χορηγούμενου αντιμικροβιακού από άλλο στενότερου φάσματος, εφόσον το τελευταίο είναι δραστικό
- Τη διακοπή πιθανής αντισταψιλοκοκκικής ή αντιμυκοπιασικής αγωγής ή άλλου αντιβιοτικού που έχει δοθεί εμπειρικά, εφόσον δεν απομονωθούν τα αντίστοιχα παθογόνα
- Η στρατηγική της αποκλιμάκωσης πρέπει να εφαρμόζεται και για σοπτικούς ασθενείς εκτός ΜΕΘ και για σοπτικούς ασθενείς σε ΜΕΘ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΟΥ ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΖΟΥΝ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ:

- Χορήγηση αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος¹ το τελευταίο τρίμηνο
- Νοσηλεία για διάστημα ≥ 2 ημερών το τελευταίο τρίμηνο
- Παρούσα νοσηλεία ≥ 5 ημερών
- Διαμονή σε οίκο ευγηρίας ή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων
- Στενή σχέση με χώρους παροχής ιατρικής φροντίδας²
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σταδίου IV, βρογχιεκτασίες, κυστική ίνωση
- Τακτική αιμοκάθαρση από μηνός
- Ανοσοκαταστολή³

¹κεφαλοσπορίνες γ' ή δ' γενεάς, αζτερονάμη, κινοθόνες, πιπερακιθήνη/ταζόμπακτάμη, καρβαπενέμες

²πχ ενδοφρέβια κατ' οίκον θεραπεία

³αιματοθογικά νοσήματα, ουδετεροπενία, νεοοπήσματα υπό χημειοθεραπεία, μεταμοσχευμένοι, λίψη κορτικοειδών (>10 mg ισοδυνάμου πρεδνιζόνης/ημέρα ή >700 mg αθροιστικά), λίψη ανοσοκατασταθτικών

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΖΟΥΝ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΜΥΚΗΤΕΣ¹:

- Χειρουργική επέμβαση στην άνω κοιλία
- Γνωστός αποικισμός σε ≥ 2 εστίες
- Οθική παρεντερική διατροφή
- Σοβαρή σύντηξη

¹Leon C, et al. Crit Care Med 2006; 34: 730-737

ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ KANTINTAIMIA:

- Οι εχινοκανδίνες¹ και ο φλουκοναζόλη αποτελούν τα αντιμυκητιασικά πρώτης γραμμής για τη θεραπεία πλοιμώξεων από *Candida albicans* στον ασθενή της ΜΕΘ
- Σε ασταθή σημπτικό ασθενή και σε ασθενείς όπου απομονώνονται *Candida non-albicans* στελέχη οι εχινοκανδίνες αποτελούν τη λίγση εκλογής.
- Η λιποσωματική αμφοτερικίνη Β αποτελεί εναπλακτική θεραπεία, όταν δεν είναι διάθεσιμα άλλα παράγωγα ή όταν υπάρχει αντοχή σε κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα.

¹ κασποφουγκίνη, ανιντουλαφουγκίνη, μικαφουγκίνη

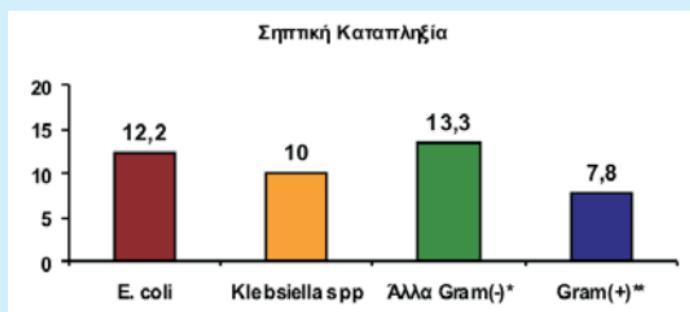
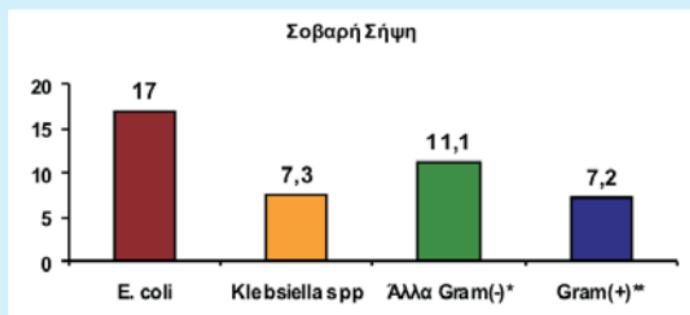
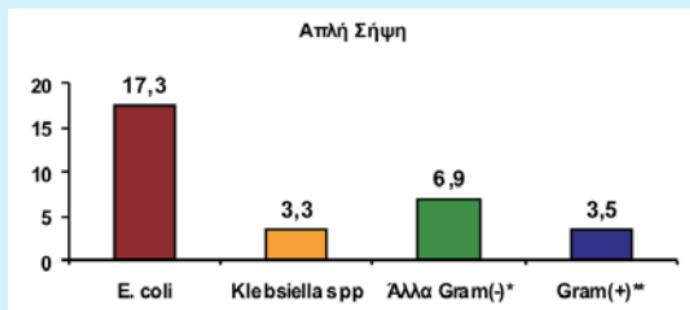
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Οι συνδυασμοί αντιμικροβιακής εμπειρικής θεραπείας που ακολουθούν προέρχονται από την ανάλυση των δεδομένων των Ελλήνων ασθενών που έχουν καταγραφεί στο πρωτόκολλο της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης. Αφορούν σε ασθενείς με σοβαρή σήψη/σπητική καταπληξία που εκδηλώθηκε εκτός ΜΕΘ. Παρουσιάζονται επομένως σαν τα ευρήματα μιας απλής επιδημιολογικής μελέτης παρατήρησης και όχι σαν προτεινόμενα σχήματα για την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Η ανάλυση περιέλαβε τους συγκεκριμένους ασθενείς πλόγω της στατιστικής ισχύος που προκύπτει από την επάρκεια του αριθμού τους. Οπως ήταν αναμενόμενο, από την καταγραφή προέκυψε ένας πολύ μεγάλος αριθμός συνδυασμών αντιμικροβιακών φαρμάκων. Αναπτύχθηκε η επιβίωση των ασθενών που έλαβαν τους συνηθέστερους συνδυασμούς αντιμικροβιακών σε τέτοιο συνοπλικό αριθμό που να επιτρέπει σημαντική στατιστική ισχύ.

Στη συνέχεια αναφέρονται οι συνδυασμοί αντιβιοτικών που συσχετίζονται στατιστικά με καλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή με σπητική καταπληξία που εκδηλώθηκε εκτός ΜΕΘ (συνοπλικά δεδομένα άσχετα από την εστία σήψης των ασθενών). Οι χορηγηθέντες συνδυασμοί αντιμικροβιακών επελέγησαν από τους θεράποντες με βάση την εστία σήψης, το ιστορικό του ασθενούς και άλλα μη προκαθορισμένα από την επιδημιολογική μελέτη κλινικά κριτήρια. Κατά συνέπεια, η συσχέτιση τους με καλύτερη επιβίωση υποδηλώνει απλά την ορθότητα της επιλογής του κάθε συνδυασμού για τους συγκεκριμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε. Είναι προφανές ότι η διαμόρφωση θεραπευτικών προτάσεων εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, δεν μπορεί να στηρίζεται μόνο σε δεδομένα καταγραφών από μελέτες παρατήρησης, διότι οι ομάδες ασθενών που έλαβαν τη διαφορετική αγωγή, παρότι δε διέφεραν ως προς τη βαρύτητα (σύμφωνα με το σύστημα APACHE II) δεν είναι προφανώς συγκρίσιμες. Κρίθηκε σκόπιμο όμως να παρουσιαστούν τα υπάρχοντα δεδομένα που αφορούν ένα σημαντικό αριθμό σπητικών ασθενών στην Ελλάδα, προκειμένου να υπάρξει σχετικός προβληματισμός. Για τον ίδιο λόγο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των καθηιεργειών αίματος και η αντοχή των παθογόνων.

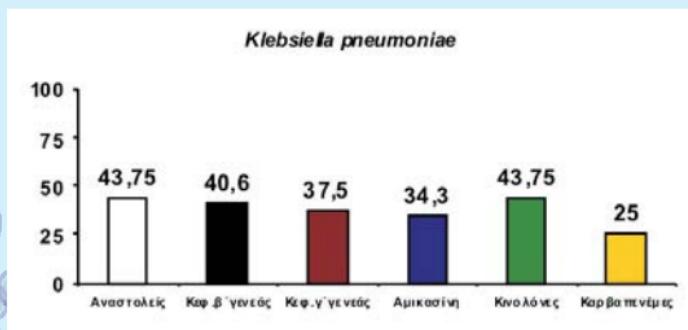
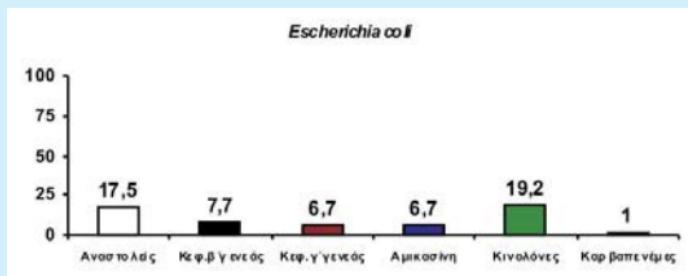
ΠΑΘΟΓΟΝΑ (%) ΑΠΟ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΗΠΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ



**Proteus spp, P.aeruginosa, P.stuartii, A. baumannii*

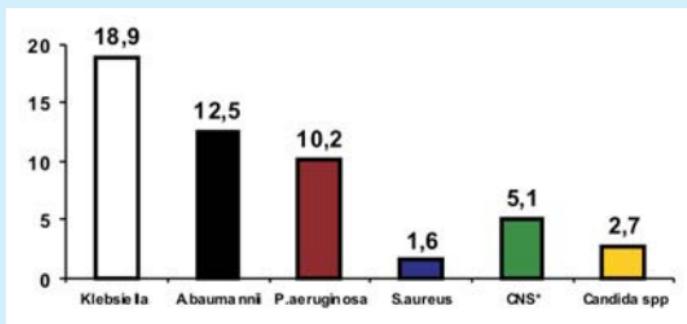
***Staphylococcus aureus, Enterococcus spp*

**ΑΝΤΟΧΗ (%) ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ
ΑΠΟ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΗΠΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ
ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ**



Αντοχή *Staph. aureus* στη μεθικιδίνη (MRSA): 27,3%

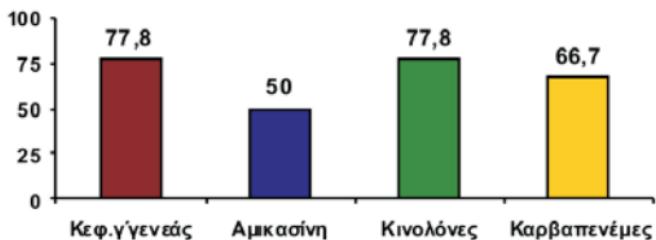
**ΠΑΘΟΓΟΝΑ (%) ΑΠΟ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ
ΣΗΨΗ/ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ
ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΝΤΟΣ ΜΕΘ**



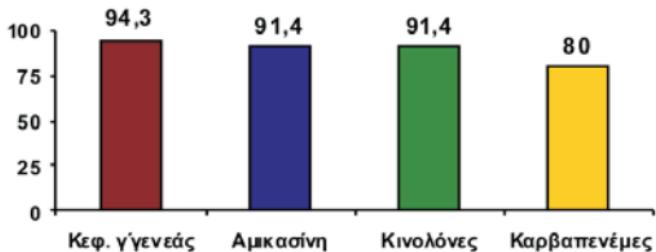
*στελέχων *Staphylococcus* spp αρνητικά στην κοαγκουλάση

ΑΝΤΟΧΗ (%) ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΑΠΟ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΗΠΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΝΤΟΣ ΜΕΘ

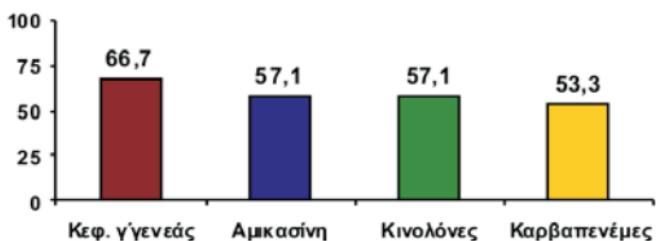
Klebsiella pneumoniae



Acinetobacter baumannii



Pseudomonas aeruginosa



Δε διαπιστώθηκε αντοχή στην κοδιμικήν
Αντοχή *Staph. aureus* στη μεθικιδίνη (MRSA): 91.9%

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

Από τους συνδυασμούς αντιμικροβιακών που χρησιμοποιήθηκαν, συσχετίζονται με καλύτερη επιβίωση οι*:

- Κεφαλοσπορίνη γ'γενεάς +/- μετρονιδαζόηη
- Σιπροφλοξίδασίνη +/- μετρονιδαζόηη
- Πιπερακιπλίνη/ταζομπακτάμη

*δεδομένου ότι δεν έγινε κατηγοροποίηση των ασθενών ανάπογα με την εστία πιούμωνης, η συσχέτιση αυτή δεν είναι αναγκαστικά αιτιολογική ούτε οι αναφερόμενοι συνδυασμοί αποτελούν συστάσεις για επιλογή εμπειρικής θεραπείας σε όπους τους σπουτικούς ασθενείς αδιακρίτως

ΑΡΧΕΣ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ (βλέπε και σελ. 11):

- Συστίνεται η εφαρμογή αποκλιμάκωσης της αντιμικροβιακής αγωγής μετά τις καθηλιέργειες δεδομένου ότι όπως προκύπτει από τη μελέτη η εφαρμογή της δεν επιρεάζει την τελική επιβίωση των ασθενών.
- Η χορήγηση μετρονιδαζόηης έχει ένδειξη επί ενδοκοιλιακών πιούμώξεων
- Η χορήγηση κεφταζιντίμης δεν επιτρέπεται σε πνευμονία της κοινότητας
- Η χορήγηση σιπροφλοξίδασίνης έχει ένδειξη, εφόσον ο ασθενής δεν έχει πάβει οποιαδήποτε κινοθόνη το τελευταίο τρίμηνο

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

Από τους συνδυασμούς αντιμικροβιακών που χρησιμοποιήθηκαν, συσχετίζονται με καλύτερη επιβίωση οι*:

- Πιπερακιθήνη/ταζομπακτάμη + (γήπυκοπεπτίδιο¹ ή θινεζοθίδην ή δαπτομυκίνη)
- Καρβαπενέμη² + (γήπυκοπεπτίδιο¹ ή θινεζοθίδην ή δαπτομυκίνη)

¹βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη

²ιμιπενέμη, μεροπενέμη ή ντοριπενέμη

*δεδομένου ότι δεν έγινε κατηγοροποίηση των ασθενών ανάλογα με την εστία ή ποιμαζης, η συσχέτιση αυτή δεν είναι αναγκαστικά αιτιολογική ούτε οι αναφερόμενοι συνδυασμοί αποτελούν συστάσεις για επιδογή εμπειρικής θεραπείας σε όλους τους σπητικούς ασθενείς αδιακρίτως

ΑΡΧΕΣ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ (βλέπε και σελ. 11):

- Συστίνεται η εφαρμογή αποκλιμάκωσης της αντιμικροβιακής αγωγής μετά τις καθηλιέργειες δεδομένου ότι όπως προκύπτει από τη μελέτη η εφαρμογή της δεν επηρεάζει την τελική επιβίωση των ασθενών.
- Η θινεζοθίδην προτείνεται ιδιαίτερα σε ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία από MRSA
- Η δαπτομυκίνη προτείνεται σε βακτηριαλμία από MRSA
- Η δαπτομυκίνη δεν έχει ένδειξη σε πνευμονία

ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Η προκαλσιτονίνη (PCT) έχει σημαντική διαγνωστική και προγνωστική αξία στη σήψη, ενώ η τακτική μέτρηση της μπορεί να καθοδηγήσει με σχετική ασφάλεια τη λήψη αποφάσεων για την τροποποίηση της αντιμικροβιακής αγωγής.

Η PCT ανευρίσκεται ιδιαίτερα αυξημένη στον ορό στα πλαίσια γενικευμένης σοπτικής αντίδρασης. Έχει καθημερινή διαγνωστική και προγνωστική επίδοση από άλλους συχνά χρησιμοποιούμενους δείκτες φλεγμονής¹. Μετρέτη της Ομάδας μας σε 1156 ασθενείς, έδειξε ότι τιμές $PCT > 0.12 \text{ ng/ml}$ στις πρώτες 24 ώρες για σοπτικό επεισόδιο εκτός ΜΕΘ και $>0.85 \text{ ng/ml}$ για σοπτικό επεισόδιο εντός ΜΕΘ σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα κακής έκβασης².

Αποτελέσματα από μελέτη παρατήρησης της Ομάδας μας επί 289 ασθενών³ απήλα και δύο τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών επί 68 και 630 ασθενών αντίστοιχα^{4, 5} επιβεβαιώνουν τη σημασία των διαδοχικών μετρήσεων και συγκλίνουν στην παρακάτω τακτική για τη μέτρηση της PCT κατά την πορεία του σοπτικού ασθενούς:

- Η PCT πρέπει να προσδιορίζεται με τη διαπίστωση του σοπτικού επεισοδίου και να παρακολουθούνται οι μεταβολές της
- Μείωση μεγαλύτερη από 30% της αρχικής εντός 48 ωρών είναι ενδεικτική επαρκούς ανταπόκρισης στη χορηγούμενη αντιμικροβιακή θεραπεία και καθής πρόγνωσης.
- Σε μείωση της PCT μεγαλύτερη από 80-90% της αρχικής τιμής και εφόσον υπάρχει συμβατή κλινική εικόνα και καθή κλινική ανταπόκριση, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της χορηγούμενης αντιμικροβιακής θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tsangaris I, et al. *BMC Infect Dis.* 2009;9:213
2. Giannarellos-Bourboulis EJ, et al. *J Hosp Infect* 2011;77:58-63
3. Georgopoulou AP, et al. *J Crit Care* 2010; Sep 23 E-pub
4. Nobre V, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 177: 498-505
5. Bouadma L, et al. *Lancet* 2010; 375 : 463-474

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ/ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Η ανοσοθεραπεία αποσκοπεί στον περιορισμό της έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης στον οργανισμό του ξενιστή

Παρά την εξέλιξη της αντιμικροβιακής θεραπείας, η θνητότητα των ασθενών με σοβαρή σήψη και σοπτική καταπληξία διατηρείται ιδιαίτερα υψηλή κυμαινόμενη μεταξύ 35% ως 50%. Οι προσπάθειες ανοσοθεραπείας εξελίχθηκαν μετά την αναγνώριση από τη διεθνή επιστημονική κοινότητα της σημασίας της φλεγμονώδους αντίδρασης στον οργανισμό του σοπτικού ασθενούς σε απάντηση στον παθογόνο μικροοργανισμό. Διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν εφαρμοσθεί σε κλινικές μελέτες στην προσπάθεια μείωσης της θνητότητας του σοπτικού συνδρόμου.

Στο παρόν δελτίο γίνεται συνοπτική αναφορά στις κάτωθι θεραπευτικές προσεγγίσεις:

- Χορήγηση υδροκορτιζόνης
- Ρύθμιση σακχάρου αίματος με ίνσουλινοθεραπεία
- Ενδοφλέβια αναδομημένη ανθρώπεια ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C
- Ανοσοδιατροφή
- Ενδοφλέβια κλαριθρομυκίνη

Για καθε θεραπευτική στρατηγική αναφέρεται βασικά ο βαθμός σύστασης των κατευθυντήριων γραμμών της Surviving Sepsis Campaign 2008 (σύστημα GRADE στο Παράτημα 1), ενώ αναφέρονται όπου έχει υπάρξει διαφοροποίηση και οι κατευθυντήριες γραμμές άλλων επιστημονικών φορέων.

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ ΣΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

- Στη σπητική καταπήξια συνιστάται χαμηλή δόση υδροκορτιζόνης
- Βαθμός σύστασης: 2B^{1,2}

Ποσοστό 60% των ασθενών με σπητική καταπήξια εκδηλώνει πειτουργική ανεπάρκεια των επινεφριδίων και εκσεσημασμένη φλεγμονώδη αντίδραση. Η τυπική κλινική εικόνα είναι υπόταση ανθεκτική στη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων. Η εργαστηριακή τεκμηρίωση του συνδρόμου δεν είναι απαραίτητη, ωστόσο η διάγνωση είναι πιθανή, εάν η κορτιζόλη ορού αυξάνεται κατά λιγότερο από 9 mcg/dl μετά την εξωγενή χορήγηση 250 mcg συνθετικής φλοιοτρόπου (ACTH) ορμόνης ή εάν τα τυχαία επίπεδα κορτιζόλης ορού είναι μικρότερα από 10 mcg/dl.

Το δοσολογικό σχήμα στη σπητική καταπήξια είναι 200 mg υδροκορτιζόνης ημεροσίως σε 4 διαιρέμενες δόσεις ή 100 mg εφάπαξ και στη συνέχεια σε στάγδον έγχυση με ροή 10 mg/ώρα. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 7 ημέρες με προοδευτική ελάττωση της δόσης².

Ο βαθμός σύστασης υποβαθμίστηκε στις κατευθυντήριες γραμμές της *Surviving Sepsis Campaign*¹, διότι νεότερα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης CORTICUS επί 499 ασθενών, έδειξαν ότι η υδροκορτιζόνη δεν αυξάνει την επιβίωση των σπητικών ασθενών³. Στη συνέχεια όμως δημοσιεύθηκε νέα αξιολόγηση ειδικού Consensus της Αμερικανικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας, στο οποίο προτείνεται η χορήγηση χαμηλής δόσης υδροκορτιζόνης στη σπητική καταπήξια, που είναι ανθεκτική στη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, με βαθμό σύστασης 2B².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dellinger RP, et al. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327
2. Marik PE, et al. *Crit Care Med* 2008; 36: 1937-1949
3. Sprung CL, et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-124

ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

- Συνιστάται, μετά τη σταθεροποίηση του ασθενούς με σοβαρή σήψη και σημαντική καταπληξία, η ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης
- Στόχος είναι η διατήρηση του τριχοειδικού σακχάρου $< 150 \text{ mg/dl}$
- Βαθμός σύστασης: 2C¹

Η επίτευξη ευγήλικαιμίας στο σημαντικό ασθενή αποσκοπεί στη διατήρηση του μεταβολικού επιπέδου σε σταθερά επίπεδα. Αυτό συνοδεύεται από κινητοποίηση της αντι-φλεγμονώδους απάντησης του ξενιστή.

Η εντατική ινσουλινοθεραπεία (EI) έχει σα σκοπό την επίτευξη επιπέδων τριχοειδικού σακχάρου μεταξύ 80-110 mg/dl μέσω της συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης με αντλία. Η συμβατική ινσουλινοθεραπεία (SI) αφορά στην ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης όταν η τιμή του τριχοειδικού σακχάρου υπερβαίνει την 215 mg/dl με σκοπό να μειωθεί σε τιμές μικρότερες από 180 mg/dl. Σε δύο μονοκεντρικές μελέτες η EI μείωσε τη θνητότητα και τη νοσηρότητα συγκριτικά με τη SI^{2,3}. Στην πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη NICE-SUGAR επί 6028 ασθενών η EI συνοδεύθηκε από αυξημένο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με τη SI⁴. Για το λόγο αυτό η σύσταση είναι η διατήρηση του τριχοειδικού σακχάρου $< 150 \text{ mg/dl}^1$.

Το Αμερικανικό Κοιλήγιο Ιατρών δε συστήνει την EI απλά τη SI που αποσκοπεί στη διατήρηση του τριχοειδικού σακχάρου μεταξύ 140 και 200 mg/dl⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dellinger RP, et al. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327
2. van den Berghe G, et al. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367
3. van den Berghe G, et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-461
4. Finfer S, et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283 -1297
5. Qaseem A, et al. *Ann Intern Med* 2011; 154: 260-267

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ C (rhAPC) ΚΑΙ ΣΗΠΤΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

- Η χορήγηση rhAPC προτείνεται για σπητικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θανάτου (APACHE II >25 στις ΗΠΑ ή ανεπάρκεια 2 ή περισσότερων οργάνων στην Ευρώπη)
- ANTEDEATH: παιδιά, ύπαρξη ενεργού αιμορραγίας ή διαταραχής πήξης
- Βαθμός σύστασης: 2B¹

Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) έχει διπλή αντιπηκτική και αντιφλεγμονώδη δράση².

Η χορήγηση της Αναδομημένης Ανθρώπειας Ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C (rhAPC) στην πολυκεντρική μελέτη PROWE³ συνοδεύθηκε με στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας, ίδιαίτερα σε βαρέως σπητικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θανάτου. Η χορήγηση προτείνεται εντός 24 ωρών από την εκδήλωση πολυοργανικής ανεπάρκειας⁴, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με εμμένουσα σπητική καταπληξία λόγω πνευμονίας της κοινότητας⁵. Ωφέλεια δε διαπιστώθηκε στη μελέτη ADDRESS⁶ σε σπητικούς ασθενείς σε χαμηλό κίνδυνο θανάτου (APACHE II < 25, ή ανεπάρκεια ενός οργάνου).

Κυριότερες αντενδείξεις αποτελούν: ενεργός αιμορραγία, πρόσφατο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, και αιμορραγική διάθεση (λή θρομβοπενία, παράταση INR ή aPTT).

Η rhAPC (δροτρεκογίνη-άλφα) χορηγείται ενδοφλεβία σε δόση και ρυθμό έγχυσης ίσο με 24μg/kg/h για 96 συνεχείς ώρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dellinger RP, et al. Crit Care Med 2008; 36: 296-327
2. Orfanos SE, et al. 2008 Yearbook Intensive Care Emerg Med: 721-729
3. Bernard GR, et al. N Engl J Med 2001; 344: 699-709
4. Vincent JL, et al. Crit Care Med 2005; 33: 2266-2277
5. Mandell LA, et al. Clin Infect Dis 2007; 44 : S27-S72
6. Abraham E, et al. N Engl J Med 2005; 353: 1332-1341

ΑΝΟΣΟΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΣΗΠΤΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

Η διεντερική σίτιση με γ-πινοπλενικό οξύ/εικοσαπενταενοϊκό οξύ:

- Προτείνεται για σηπτικούς ασθενείς με οξεία πνευμονική βλάβη/οξεία αναπνευστική δυσχέρεια
- Μειώνει τον κίνδυνο εξέπλιξης σε πολυοργανική ανεπάρκεια

Δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε μικρό αριθμό ασθενών σε ΜΕΘ με οξεία πνευμονική βλάβη (ALI)/σύνδρομο αναπνευστική δυσχέρειας (ARDS) φανερώνουν ωφέλεια από την εντερική σίτιση με σκεύασμα γ-πινοπλενικού οξέος (GLA) και εικοσαπενταενοϊκού οξέος (EPA). Η ωφέλεια περιλαμβάνει τη στατιστικά σημαντική βράχυνση του χρόνου νοσηλείας στη ΜΕΘ και τη στατιστικά σημαντική μείωση της πιθανότητας εξέπλιξης σε πολυοργανική ανεπάρκεια^{1,2}.

Η παρέμβαση αυτή δεν έχει αξιοποιηθεί από τη *Surviving Sepsis Campaign*, αλλά έχει αξιοποιηθεί από την Αμερικανική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας και από την Αμερικανική Εταιρεία Παρεντερικής και Εντερικής Διατροφής και συστίνεται με βαθμό σύστασης A³.

Η ημερίσια δοσολογία καθορίζεται σύμφωνα με τις βασικές ενεργειακές ανάγκες (κατά την εξίσωση Harris-Benedict), ώστε ποσότητα GLA+EPA ίση με α) 50% αυτών να δίδεται τις πρώτες 24 ώρες, β) 75% αυτών να δίδεται ημεροσίως τις επόμενες τρεις ημέρες, και γ) 100% αυτών να δίδεται ημεροσίως στη συνέχεια.

Θα πρέπει εντούτοις να αναφερθεί ότι η μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη Omega που μελετούσε την εντερική σίτιση με συμπλήρωμα GLA+EPA σταμάτησε λόγω έπλειψης θετικού αποτελέσματος⁴.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pontes-Aruda A, et al. *Crit Care Med* 2006; 34: 2325-2333
2. Singer P, et al. *Crit Care Med* 2006; 34: 1033-1038
3. McClave SA, et al. *J PEN* 2009; 33: 277-316
4. www.clinicaltrials.gov NCT00609180

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΚΑΙ ΣΗΠΤΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

Η ενδοφλεβίως χορηγούμενη κλαριθρομυκίνη

- Προσφέρει ταχύτερη λύση της πνευμονίας που σχετίζεται με το μπχανικό αερισμό, ανεξάρτητα από το στάδιο της σύψης
- Περιορίζει σημαντικά το σχετικό κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με σπητική καταπήξια και πολυοργανική ανεπάρκεια μετά από πνευμονία που σχετίζεται με το μπχανικό αερισμό

Η κλαριθρομυκίνη αναστέλλει την παραγωγή φλεγμονώδών κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα του αίματος που βιοσυντίθενται μετά από απάντηση σε σπητικό ερέθισμα¹. Πρόσφατα χορηγήθηκε ενδοφλέβια σε πολυκεντρική μελέτη σε 200 Έλληνες ασθενείς. Οι ασθενείς είχαν σπητικό σύνδρομο που αναπτύχθηκε σε έδαφος πνευμονίας σχετιζόμενης με το μπχανικό αερισμό (VAP)². Διαπιστώθηκε ταχύτερη λύση της πνευμονίας και μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου χωρίς όμως στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας σε 28 πνέρες.

Η δόση χορήγησης είναι 1g σε άπαξ συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρας για τρεις συνεχείς ημέρες μέσω κεντρικού καθετήρα.

Η μελέτη της χορήγησης ενδοφλέβιας κλαριθρομυκίνης είναι πολύ πρόσφατη και δεν έχει καθορισθεί ακόμα ο βαθμός σύστασης της. Πρόκειται όμως για μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση με επάχιστες παρενέργειες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kikuchi T, et al. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 745-755
2. Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Clin Infect Dis 2008; 46: 1157-1164

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

Στο σύστημα αξιολόγησης ενός θεραπευτικού χειρισμού GRADE*, το οποίο χρησιμοποιήθηκε στις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της Surviving Sepsis Campaign, ο βαθμός σύστασης ορίζεται από ένα αριθμό και ένα γράμμα.

Οι αριθμοί ερμηνεύονται ως εξής:

1. Ισχυρή ένδειξη = γίνεται σύσταση (recommendation) να ακολουθείται ο χειρισμός στην πλειονότητα των ασθενών
2. Ασθενής ένδειξη = γίνεται απλή πρόταση (suggestion) να ακολουθείται ο χειρισμός σε ορισμένους ασθενείς

Τα γράμματα A, B, C αφορούν την ποιοτική αξιολόγηση των διαθεσίμων μελετών με βάση προκαθορισμένα κριτήρια και ερμηνεύονται ως εξής:

- A: ένδειξη που στηρίζεται σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες χωρίς μεθοδολογικά προβλήματα και περιορισμούς ή σε αδιαμφισβήτητη τεκμηρίωση από μελέτες παρατήρησης
- B: ένδειξη που στηρίζεται σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με μεθοδολογικά προβλήματα και περιορισμούς ή σε ισχυρή τεκμηρίωση από μελέτες παρατήρησης
- C: ένδειξη που στηρίζεται σε μελέτες παρατήρησης ή στη γνώμη των ειδικών (expert opinion)

Πριν από κάθε Consensus Conference για θέματα θεραπευτικής προσέγγισης προκαθορίζονται τα κριτήρια αξιολόγησης όχι μόνο για τις διαθέσιμες μελέτες αλλά και για την κλινική σπουδαιότητα των αποτελεσμάτων τους ως προς το σύνολο ή μέρος των ασθενών. Τέλος συνεκτιμάται για μια θεραπευτική στρατηγική η σχέση ωφέλειας-κινδύνου για τους ασθενείς. Συνυπολογίζοντας όλα τα προαναφερόμενα στοιχεία η επιτροπή των ειδικών που συμμετέχουν στο Consensus Conference καθορίζει τον βαθμό σύστασης μιας πρακτικής ή μιας θεραπευτικής προσέγγισης, όπως σχηματικά συνοψίζεται στον πίνακα που ακολουθεί.

*ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Dellinger RP, et al. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327

Guyatt G, et al. *Chest* 2006; 129: 174-181

Oxman AD. *BMJ* 2004; 328: 1490-1494

Schönemann HI, et al. *AJRCCM* 2006; 174: 605-614

ΣΥΣΤΗΜΑ GRADE ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗΣ ΔΙΑΘΕΣΙΜΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΧΕΙΡΙΣΜΩΝ			
Βαθμός σύστασης	Σχέση ωφέλειας /κινδύνου	Διαθέσιμες μελέτες	Σημασία βαθμολόγησης
1A	Ωφέλεια >> Kίνδυνος	RCTs* χωρίς μεθοδολογικά προβλήματα και περιορισμούς ή αδιαμφισβήτητη τεκμηρίωση από μελέτες παρατήρησης	Ισχυρή ένδειξη για το σύνοπτο των ασθενών
1B	Ωφέλεια >>> Kίνδυνος	RCTs* με μεθοδολογικά προβλήματα και περιορισμούς ή ισχυρή τεκμηρίωση από μελέτες παρατήρησης	Επαρκής ένδειξη για το σύνοπτο των ασθενών
1C	Ωφέλεια >> Kίνδυνος	Μελέτες παρατήρησης	Επαρκής ένδειξη που δύναται να απλισθεί
2A	Ωφέλεια ≥ Kίνδυνος	RCTs* χωρίς μεθοδολογικά προβλήματα και περιορισμούς ή αδιαμφισβήτητη τεκμηρίωση από μελέτες παρατήρησης	Ασθενής ένδειξη
2B	Ωφέλεια ≥ Kίνδυνος	RCTs* με μεθοδολογικά προβλήματα και περιορισμούς ή ισχυρή τεκμηρίωση από μελέτες παρατήρησης	Ασθενής ένδειξη
2C	Αμφίβολη σχέση ωφέλειας/κινδύνου	Μελέτες παρατήρησης	Πολύ ασθενής ένδειξη

*RCTs: τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

Αντιμικροβιακό	Φυσιολογική	50-<90	10-<50	<10	ΣΦΦΚ*
Κεφτριαζόνη	2g x 1	2g x 1	2g x 1	2g x 1	2g x 1
Κεφοταξίμη	2g x 3	2g x 2	2g x 2	2g x 1	2g x 2
Κεφταζιντίμη	2g x 3	2g x 2	2g x 2	2g x 1	2g x 2
Πιπερακιλινό/ ταζομπακάμη	4.5g x 4	4.5g x 4	2.25g x 4	2.25g x 3	2.25g x 3
Ιμιπενέμη	1g x 3	0.5 g x 4	0.5 g x 2	0.25 g x 2	0.5-1g x 2
Μεροπενέμη	2 g x 3	2 g x 3	2 g x 2	1 g x 1	2 g x 2
Ντοριπενέμη	0.5g x 3	0.5 g x 3	0.25 g x 3	Δεν υπάρχουν δεδομένα	
Βανκουμκίνη	1g x 2	1g x 1	1g/24-96 ώρες	1 g/4-7 ημέρες	0.5 g/24-48 ώρες
Τεϊκοπλανίνη	10 mg/kg x 1	10 mg/kg x 1	10 mg/kg x 1	10 mg/kg/48 ώρες	10 mg/kg x 1
Λινεζοθίδη	600 mg x 2	600 mg x 2	600 mg x 2	600 mg x 2	600 mg x 2
Δαπτομυκίνη ^(με έπλευχο της CPK ανά εβδομάδα)	6 mg/kg x 1	6 mg/kg x 1	3 mg/kg/12 ώρες	2 mg/kg/18 ώρες	6 mg/kg/48 ώρες
Σινοροφιλοξασίνη	600 mg x 2	600 mg x 2	400 mg x 2	300 mg x 2	400 mg x 1
Μετρονιδαζόνη	500 mg x 3	500 mg x 3	500 mg x 3	250 mg x 3	250 mg x 3

*Συνεχής Φλεβεβο-φλεβική κάθαρση

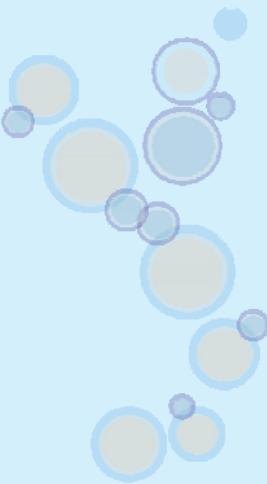
ΚΕΝΤΡΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΙΧΑΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

- **Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός» (Διευθυντής: Αναπλ. Καθηγητής Σ.Νανάς)**
Συνεργάτες: Α. Κοτανίδου, Χ. Ρούτση
- **Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ**
(Διευθυντής: Καθηγητής Α. Αρμαγανίδης)
Συνεργάτες: Α. Αντωνοπούλου, Γ. Δημόπουλος,
Ι. Δημοπούλου, Μ. Θεοδωρακοπούλου, Γ. Κοντοπιθάρη,
Π. Κοπτερίδης, Μ. Λιγνός, Ν. Μανιάτης, Ε. Μαύρου,
Σ. Ορφανός, Λ. Παραμυθιώτου, Ε. Παπαδομιχελάκης,
Η. Τσαγκάρης, Φ. Φραντζεσκάκη
- **Γ' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών, Ευγενίδειο Θεραπευτήριο**
(Διευθυντής: Αναπλ. Καθηγητής Ε. Δουζίνας)
Συνεργάτες: Α. Μπετροσιάν, Μ. Τασούλη, Α. Φλεβάρη
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Αθηνών**
(Διευθύντρια: Δρ. Α.Χαραλάμπους)
Συνεργάτες: Π. Δρυμούσης, Γ. Κοφινάς, Μ. Μπάληα,
Ξ. Παπανικολάου
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Κοργιαλένειο - Μπενάκειο» Αθηνών**
(Διευθυντής: Δρ. Κ. Μανδραγός)
Συνεργάτες: Β. Ευαγγελοπούλου, Α. Ιωακειμίδου,
Χ. Κάτσενος, Ν. Καραμπελά, Ε. Κοντάκη, Μ. Παράσοχη,
Μ. Πατράνη
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Λαϊκό» Αθηνών (Διευθυντής: Δρ. Ι. Φλώρος)**
Συνεργάτες: Α. Μέγα, Ι. Παυλέας, Κ. Ρήγας, Τ. Παγκάλου
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Τζάνειο» Πειραιά (Διευθυντής: Δρ.Α.Πρεκατές)**
Συνεργάτες: Κ. Κατσίφα, Κ. Σακελλαρίδης

- Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο «Αγία Όλγα» Ν. Ιωνίας
(Διευθύντρια: Δρ.Ν.Μαγκίνα)
Συνεργάτες: Ε. Μάινας, Χ. Νικολάου, Ι. Στρούβαης
- Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς» Θεσσαλονίκης
(Διευθύντρια: Δρ.Ε.Αντωνιάδου)
Συνεργάτης: Σ.Βασιλιάγκου
- Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Θριάσιο» Ελευσίνας (Διευθύντρια: Δρ.Φ.Κλούβα-Μολυβδά)
Συνεργάτης: Γ. Καλίτση
- Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος «Σωτηρία»
(Διευθυντής: Δρ.Δ.Βελδέκης)
Συνεργάτες: Μ. Νταζάνου, Α. Τζαγκαράκη
- Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
(Διευθυντής: Καθηγητής Γ. Νάκος)
Συνεργάτης: Β. Κουλούρας
- Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας (Διευθυντής: Δρ.Δ.Τσουκαλάς)
Συνεργάτης: Α. Θεοδότου
- Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαϊδας (Διευθύντρια: Δρ.Π.Σασοπούλου)
Συνεργάτης: Ε. Αποστολίδου
- Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων (Διευθυντής: Θ. Παραφόρου)
Συνεργάτης: Φ. Κουκουμπάνη
- Θεραπευτική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Απεξάνδρα»
(Διευθυντής: Καθηγητής Μ.-Α. Δημόπουλος)
Συνεργάτης: Δ. Σιναπίδης
- Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ (Διευθυντής: Καθηγητής Γ. Πετρίκκος)
Συνεργάτες: Α. Αντωνιάδου, Ν. Αντωνάκος, Ί. Βάκη,
Ε. Γιαννιτσιώτη, Γ. Δαμοράκη, Κ. Κανελλακοπούλου,
Θ. Κάννη, Ε. Κορατζάνης, Π. Κούτουκας, Χ. Κρανιδιώτη,

- Α. Κωτσάκη, Μ. Μουκταρούδη, Φ. Μπαζιάκα,
Α. Οικονόμου, Α. Παπαδόπουλος, Δ. Πλαχούρας,
Α. Πιστίκη, Γ. Πουλάκου, Κ. Πρωτοπαπάς, Μ. Ραφτογιάννη,
Α. Σάββα, Μ. Σούλη, Α. Σπυριδάκη, Θ. Τσαγανός
- Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς»
Αθηνών (Διευθυντής: Δρ. Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης)
Συνεργάτες: Γ. Αδάμης, Ι. Περδίος, Σ. Χριστοδούλου
 - Ε' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»
Αθηνών (Διευθυντής: Δρ. Α. Σκουτέλης)
Συνεργάτες: Ε. Μυλωνά, Κ. Παπανικολάου
 - Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Θριάσιο»
Ελευσίνας (Διευθυντής: Δρ. Γ. Πανούτσόπουλος)
Συνεργάτες: Ζ. Αθεξίου, Μ. Κουπετώρη, Α. Κουτσίκου,
Η. Παντελίδου, Μ. Σαρτζή, Μ. Τριπολίτου
 - Β' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο»
Αθηνών (Διευθυντής: Δρ. Η. Μακρυγιάννης)
Συνεργάτες: Α. Γεωργοπούλου, Μ. Λαδά, Γ. Κορατζάνης,
Κ. Λυμπεροπούλου, Α. Μαριόλη, Β. Μυλωνά, Χ. Σερέτη
 - Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Ρίου (Διευθυντής: Καθηγητής Χ. Γώγος)
Συνεργάτες: Δ. Δημητροπούλου, Α. Λέκκου, Λ. Λεωνίδου,
Μ. Μαραγκός, Γ. Πάνος, Ι. Συρόκωστα
 - Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Λάρισας (Διευθυντής: Καθηγητής: Γ. Νταλέκος)
Συνεργάτες: Ν. Γκατσέλης, Κ. Μακαρίτσης
 - Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο
Τρικάλων (Διευθυντής: Δρ. Θ. Γκαλέας)
Συνεργάτης: Χ. Σπυρίδου
 - Γ' Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο»
Αθηνών (Διευθυντής: Δρ. Β. Πολυχρονόπουλος)
Συνεργάτες: Π. Μπατιάνη, Β. Σκούρας
 - Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Άργους
(Διευθυντής: Δρ. Γ. Ανδιανόπουλος)
Συνεργάτης: Μ. Παυλάκη, Π. Μαραβίτσα

- **Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ζακύνθου**
(Διευθυντής: Δρ. Γ. Παπακωνσταντίνου)
Συνεργάτης: Γ. Καλπάκου
- **Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης**
(Διευθυντής: Δρ. Γ. Ασημακόπουλος)
Συνεργάτης: Κ. Ρηγάκη
- **Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Χίου**
(Διευθυντής: Δρ. Γ. Καρπουζής)
Συνεργάτης: Γ. Γιαννικόπουλος
- **Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας**
(Διευθυντής: Δρ. Χ. Πατσιάς)
Συνεργάτης: Α. Παναγίδου
- **Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Αθηνών**
(Διευθυντής: Καθηγητής Γ. Ζωγράφος)
Συνεργάτες: Π. Γιαννόπουλος, Κ. Τούτουζας
- **Β' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς» Θεσσαλονίκης**
(Διευθυντής: Καθηγητής Κ. Ατματζίδης)
Συνεργάτες: Σ. Ατματζίδης, Χ. Γούλα, Ε. Ιορδανίδου, Ι. Κουτελιδάκης, Β. Παπαζιώγας, Π. Τσιαούσης, Γ. Χατζημαυρούδης, Π. Χριστόπουλος
- **Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Ναυπλίου**
(Διευθυντής: Δρ. Π. Γκανάς)
Συνεργάτης: Ι. Κριτσέλης
- **Β' Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»**
(Διευθυντής: Δρ. Ε. Παπαγεωργίου)
Συνεργάτης: Δ. Γιάλβασης
- **Β' Ουρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο» Αθηνών**
(Διευθυντής: Καθηγητής Χ. Δεληβελιώτης)
Συνεργάτες: Σ. Αδάμης, Μ. Χρυσοφός, Α. Παπατσώρης



Με την ευγενική χορηγία

