

ΣΗΨΗ-ΣΗΠΤΙΚΟ ΣΟΚ-ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Φωτεινή Ντζιώρα

Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος

Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική

21/11/2018

Παρουσίαση

- Ορισμοί – Επιδημιολογία
- Παθογένεια του Σηπτικού Συνδρόμου
- Παθοφυσιολογικά επακόλουθα της ενεργοποίησης του σηπτικού μηχανισμού
- Αλληλεπιδράσεις βακτηρίων και ανοσιακού συστήματος
- Προγνωστικοί δείκτες του Σηπτικού Συνδρόμου
- Πρώιμη Στοχευμένη Θεραπεία (Early Goal Directed Therapy – EGDT)
- Οδοί Όψιμης Αντιμετώπισης (Sepsis Management Bundles)
- Ενδοφλέβια υγρά
- Αντιμικροβιακή θεραπεία
- Ανοσοθεραπεία
- Αλγόριθμος SEPSIS – 3

Ορισμοί – Επιδημιολογία

- 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
- Στην Αμερική το 2011 το κόστος της αντιμετώπισης των ασθενών με σήψη υπολογίστηκε στα 20 δισεκατομμύρια \$
- Οι ασθενείς με σήψη που επιβιώνουν τελικά μπορεί να έχουν μακροχρόνιες επιπτώσεις που να επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και την αυτονομία τους

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 $>12.000 \text{ κκχ}$ ή $<4.000 \text{ κκχ}$ 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 $<0,5 \text{ mL}/\text{ώρα}/\text{kg}$ 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:** Αιμοπετάλια $<100.000 \text{ κκχ}$ 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 ινотρόπων/αγγειοσυσπαστικών

* Μερική πίεση διοξειδίου άνθρακα.

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

Παθογένεια του Σηπτικού Συνδρόμου

- Διέγερση της μη ειδικής ανοσίας του ξενιστή από τους παθογόνους μικροοργανισμούς
- Άμεση, δεν χαρακτηρίζεται από «ανοσιακή μνήμη»
- Είσοδος στον οργανισμό πρωτεϊνικών μορίων με τοξική δράση
- Κεντρικά κύτταρα στη μη ειδική ανοσιακή απόκριση είναι τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK-κύτταρα)
- Ιδιαίτερη σημασία για την ικανή διέγερση των κυττάρων είναι η ύπαρξη σηπτικής εστίας, που τροφοδοτεί συνεχώς με παθογόνα ή με τις τοξίνες τους

Παθογένεια του Σηπτικού Συνδρόμου

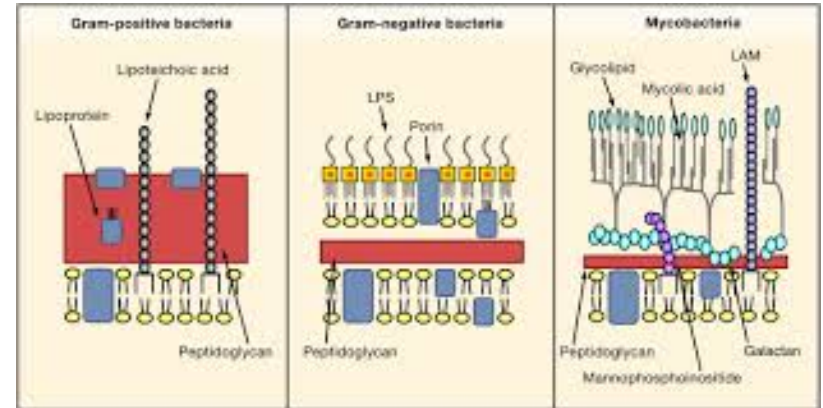
- Αλληλεπιδράσεις βακτηρίων και ανοσιακού συστήματος
- Κυτταροκίνες
- Μονοξείδιο του αζώτου (NO)
- Οξυγονωμένα παράγωγα των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων
- Η σημασία του αγγειακού ενδοθηλίου

Αλληλεπιδράσεις βακτηρίων και ανοσιακού συστήματος

- Οι ουσίες των βακτηριακών κυττάρων που διεγείρουν τα κύτταρα της μη ειδικής ανοσίας είναι ουσίες του κυτταρικού τοιχώματος

Gram (-) → ενδοτοξίνες (LPA)

Gram (+) → πεπτιδογλυκάνιο,
λιποτεϊχοϊκό οξύ (LTA)



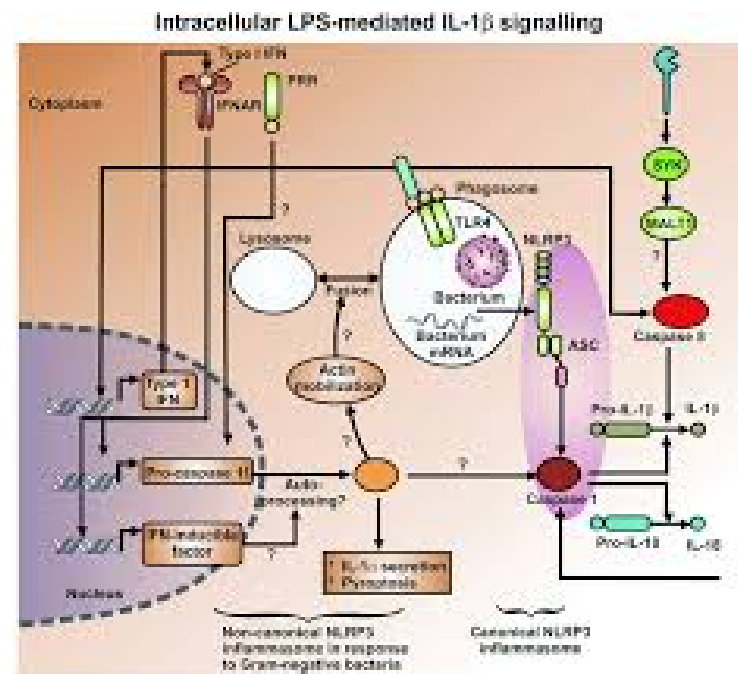
- LPA = πολυσακχαρίτης + core (ολιγοσακχαρίτης) + λιπίδιο A
- Η βιολογική δραστηριότητα του λιπιδίου A είναι 20-50 φορές μεγαλύτερη όταν το μόριο της ενδοτοξίνης είναι ελεύθερο συγκριτικώς με τη βιολογική του δραστηριότητα όταν παραμένει δεσμευμένο στο βακτηριακό κύτταρο

Αλληλεπιδράσεις βακτηρίων και ανοσιακού συστήματος

Αφού απελευθερωθούν από το βακτηριακό κύτταρο οι LPS συνδέονται με υποδοχείς:

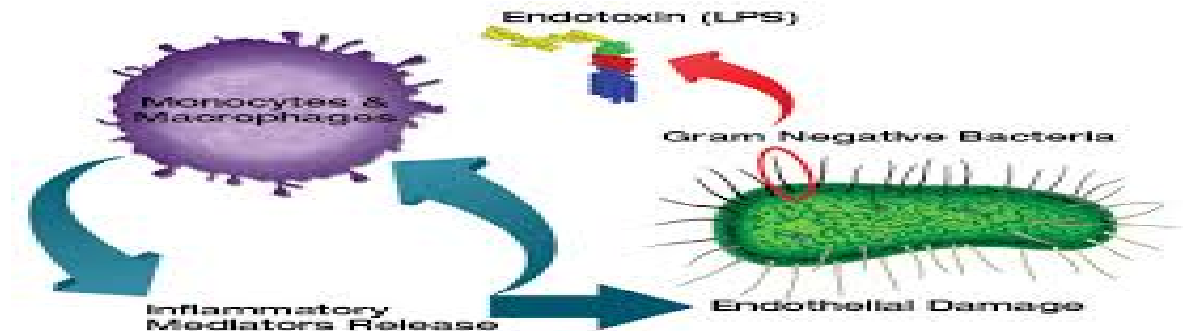
- πρωτεΐνη δέσμευσης ενδοτοξινών (LBP: LPS Binding Protein)
- υποδοχέας CD14 (στο εξωτερικό τμήμα της μεμβράνης)
- λιποπρωτεΐνες του ορού

Οι συνδεδεμένες με τις LBP ενδοτοξίνες διεγείρουν τα μονοκύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος ή συστήματος μονοπυρήνων-μακροφάγων και ιδιαίτερα τα κύτταρα Kupffer του ήπατος και τα μακροφάγα μέσω συνδέσεως με τον υποδοχέα CD14



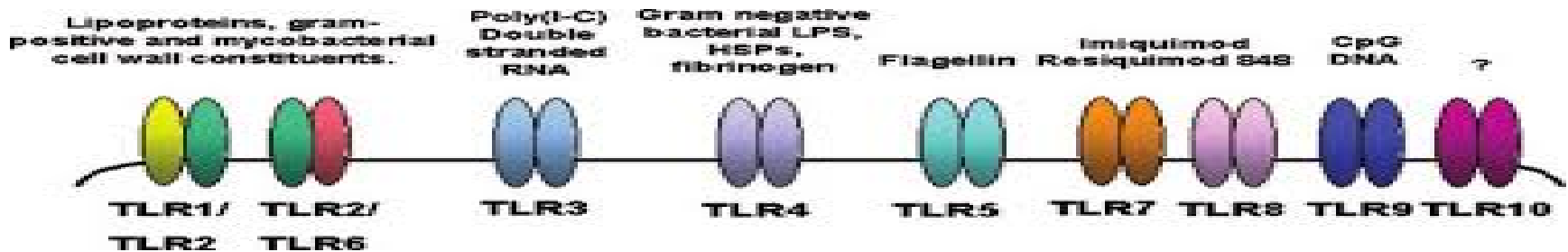
Αλληλεπιδράσεις βακτηρίων και ανοσιακού συστήματος

- Απαραίτητη η παρουσία διαμεμβρανικών υποδοχέων για τη μεταφορά του μηνύματος συνδέσεως στο CD14
- Οι διαμεμβρανικοί υποδοχείς παρουσιάζουν δομική ομολογία με τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1
- Διαθέτουν ένα εξωκυττάριο τμήμα πλούσιο σε λευκίνη
- Έχουν σημαντική ομολογία με τους Toll υποδοχείς που έχουν βρεθεί στη *Drosophila* (Toll-like Receptors, TLR)
- Υποδοχέας που εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των ουδετεροφίλων (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells, TREM-1). Εκφράζεται έντονα στα φλεγμονώδη κύτταρα που διηθούν το πνευμονικό παρέγχυμα των ασθενών με ARDS



Αλληλεπιδράσεις βακτηρίων και ανοσιακού συστήματος

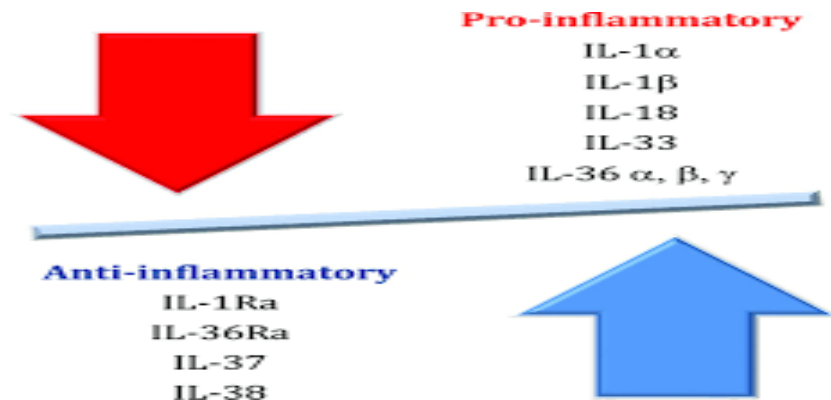
TLR	Κυριότεροι αγωνιστές
TLR1	Κυτταρικό τοίχωμα <i>Neisseria meningitis</i>
TLR2	LPS, LTA
TLR4	LPS
TLR5	Μόρια φλαγγελίνης του κυτταρικού τοιχώματος των Gram (-) βακτηρίων
TLR7	Χημικές ουσίες
TLR9	Μη μεθυλιωμένες ολιγονουκλεοτιδικές αλληλουχίες (CpG) βακτηριακού DNA



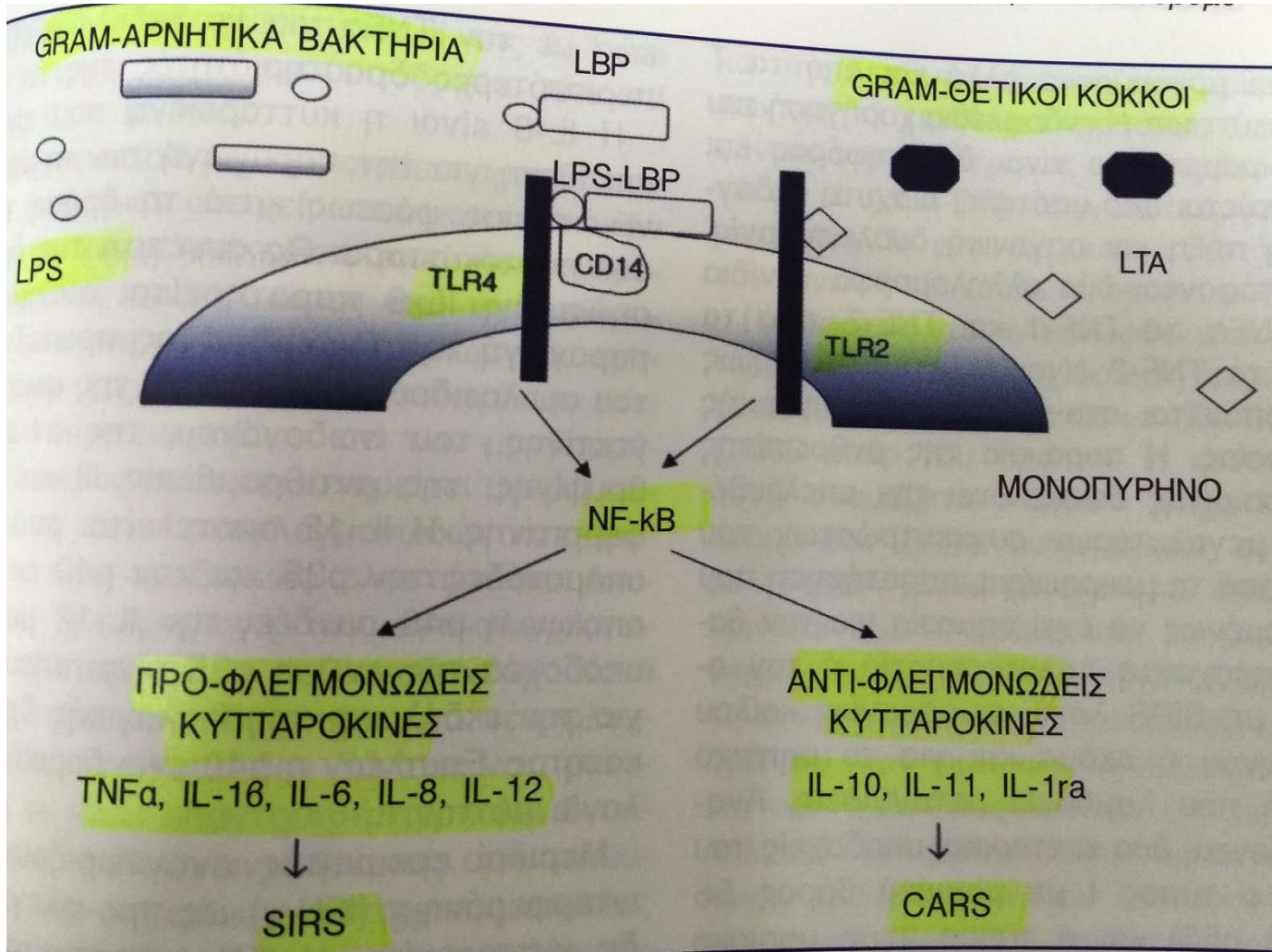
Κυτταροκίνες

Οι TLR2 και 4 ενεργοποιούν τον παράγοντα NF-κΒ για την επαγωγή της γονιδιακής έκφρασης των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών που επάγουν το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους αντιδράσεως (SIRS), αλλά και των αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών που επάγουν το σύνδρομο της αντιδραστικής αντι-φλεγμονώδους αντιδράσεως (CARS)

Η αντιπαράθεση των δύο συνδρόμων φαίνεται να καθορίζει την τελική έκβαση του ασθενούς σε εκδήλωση τοπικής φλεγμονής ή γενικευμένης αντίδρασης



Η διέγερση των μονοκυττάρων από τις ενδοτοξίνες (LPS) των Gram (-) βακτηρίων



Μονοξείδιο του αζώτου

- Η επαγόμενη από τη σήψη βιοσύνθεση του NO ενοχοποιείται ως κύριος παράγοντας της περιφερικής αγγειοδιαστολής και της πτώσης των περιφερικών αντιστάσεων που παρατηρείται κατά την πρόοδο της σήψης
- Ισχυρή αγγειοδιασταλτική ουσία
- Παράγοντας που ρυθμίζει τον τόνο των αγγείων
- Σχηματίζεται κατά την αντίδραση της L-αργινίνης με το οξυγόνο
- Η αντίδραση καταλύεται από τη συνθετάση του NO (NOS)
- Ισομορφές

Ενδοθηλιακών κυττάρων (eNOS ή NOS3)

Νευρώνων (nNOS ή NOS1)

Λείες μυϊκές ίνες, μακροφάγα και μυοκαρδιακά κύτταρα (iNOS ή NOS2)

- Η iNOS ή NOS2 διεγείρεται από τις **ενδοτοξίνες**, το **τεϊχοϊκό οξύ** και τις προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ιδιαιτέρως από τον **TNF-α** και την **IL-1β**

Η σημασία του αγγειακού ενδοθηλίου

Το αγγειακό ενδοθήλιο συμμετέχει στην:

- Προσκόλληση με τα πολυμορφοπύρρηνα
- Επαγωγή της πήξης του αίματος
- Παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και NO

Η είσοδος του παθογόνου μικροοργανισμού έχει ως συνέπεια την **κινητοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος**

Η διαδικασία αυτή διευκολύνεται από την **οψονινοποίηση** των βακτηριακών κυττάρων από τη **CRP**

Τα **κλάσματα C3a και C5a** που σχηματίζονται σε συνεργασία με τις προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες δρουν **χημειοτακτικά** για τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα

Η σημασία του αγγειακού ενδοθηλίου

Στο **πρώτο στάδιο** παρατηρείται το **φυσιολογικό κύλισμα (rolling)** των ουδετεροφίλων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων

Στο **δεύτερο στάδιο** η **προσκόλληση γίνεται πιο σταθερή** με την ένωση των μορίων των ιντεγκρινών CD11a/CD18 και CD11b/CD18 της κυτταρικής μεμβράνης των ουδετεροφίλων με τα μόρια προσκολλησεως ICAM-1 και ICAM-2 των ενδοθηλιακών κυττάρων

Με εξαίρεση το μόριο ICAM-2 η έκφραση των υπολοίπων μορίων που συμμετέχουν σε αυτό το στάδιο επάγεται από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Στο **τρίτο στάδιο** τα ουδετερόφιλα **διέρχονται μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων**, ώστε να προσεγγίσουν στο σημείο της φλεγμονής

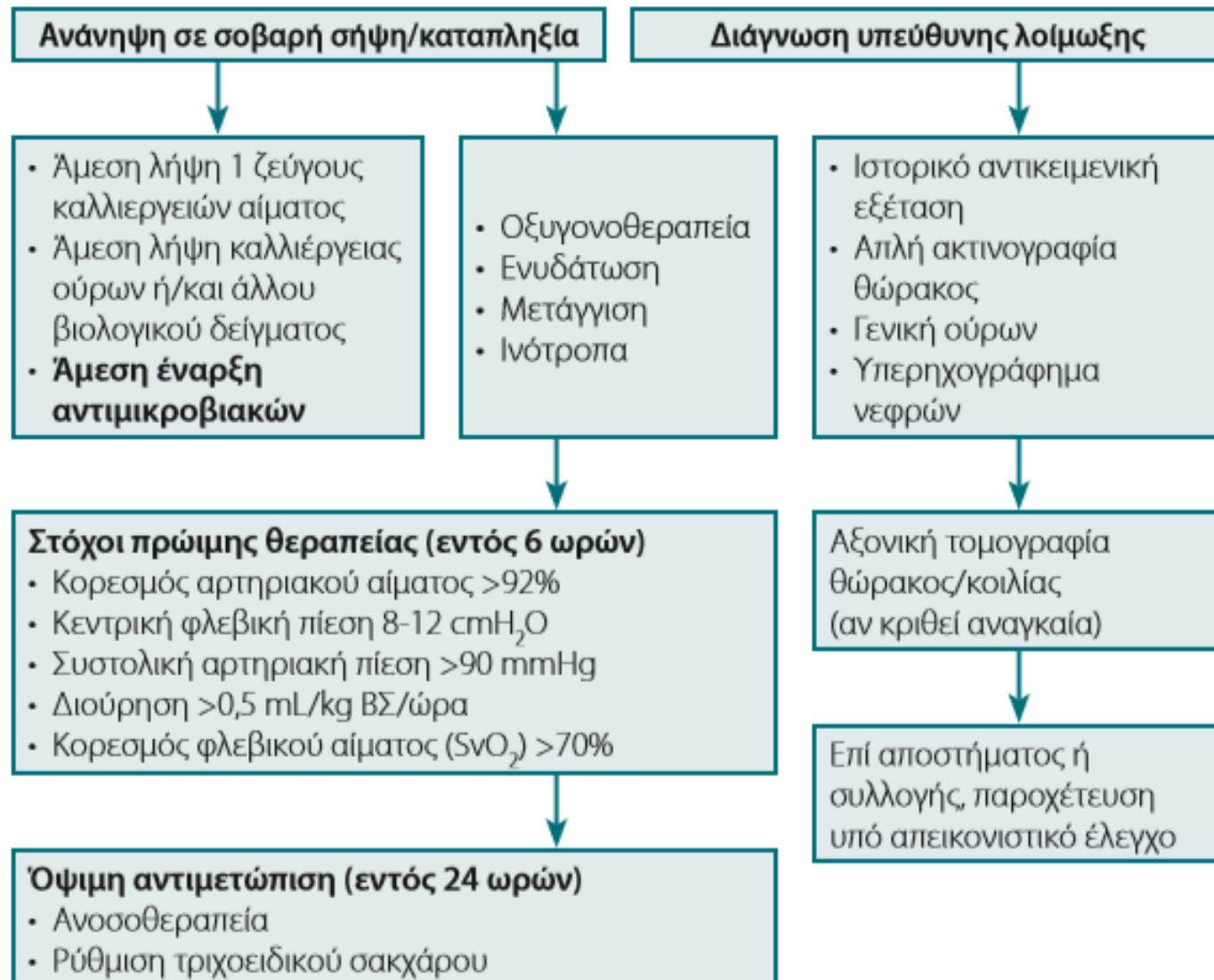
Παθοφυσιολογικά επακόλουθα της ενεργοποίησης του σηπτικού μηχανισμού

- Το σηπτικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από **υπερδυναμική κυκλοφορία** με αυξημένη καρδιακή παροχή και μείωση των περιφερικών αντιστάσεων
- Η παραγόμενη από τα κύτταρα Kupffer **IL-6** διεγείρει τα ηπατοκύτταρα για την παραγωγή των πρωτεϊνών της οξείας φάσεως
- Διαταράσσεται ο **μεταβολισμός των υδατανθράκων** που χαρακτηρίζεται από την επικράτηση της αναεροβίου γλυκολύσεως
- Επακόλουθο της υπερέκκρισης των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών στη σήψη είναι η **κινητοποίηση του αποπτωτικού μηχανισμού**
- Οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες διεγείρουν τα ηπατοκύτταρα για την παραγωγή των πρωτεϊνών της οξείας φάσεως, οι οποίες σε συνδυασμό με τη σταδιακά επιδεινούμενη ηπατική δυσπραγία επιτείνουν τα έντονα **υπερπηκτικά φαινόμενα** που έχουν δημιουργηθεί μετά τη διαταραχή της λειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου (επιτάχυνση του ρυθμού εμφάνισης **ΔΕΠ**)

Η κλίμακα PIRO ταξινομήσεως και καθορισμού της προγνώσεως του Σηπτικού Συνδρόμου

Παράγοντας	Συστατικά
P (Προδιαθεσικός παράγοντας)	Συνοπάρχουσα κατάσταση (ΣΔ, ΧΝΑ, καρκινωμάτωση, φάρμακα, HIV), ηλικία, φύλο
I (Λοίμωξη)	Αντοχή και λοιμογονικότητα παθογόνων στα αντιβιοτικά, πολυμικροβιακή σήψη
R (Απάντηση ξενιστή)	Ένταση κινητοποιήσεως της συστηματικής φλεγμονής
O (Οργανική δυσλειτουργία)	Αριθμός ανεπαρκούντων οργάνων

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



Early Goal Directed Therapy – EGDT

Η πρώτη στοχευμένη θεραπεία επιτυγχάνεται ως εξής:

1. 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

Early Goal Directed Therapy – EGDT

2. Χορήγηση αντιμικροβιακών

3. Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών

Χορηγούνται όταν η υπόταση δεν βελτιώνεται παρά την επαρκή χορήγηση υγρών

Προτιμώνται η **νοραδρεναλίνη** (αρχικά 2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{λεπτό}$ και στη συνέχεια ως 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{λεπτό}$) ή η **ντοπαμίνη** (σε δόση μεγαλύτερη από 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{λεπτό}$)

Επί μη ανταπόκρισης μπορεί να χορηγηθούν **φαινυλεφρίνη** (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{λεπτό}$) ή **βαζοπρεσσίνη** (0,03 U/λεπτό)

Αν η υπόταση συνοδεύεται από χαμηλή καρδιακή παροχή τότε, χορηγείται **δοβουταμίνη** (1-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{λεπτό}$)

νοραδρεναλίνη (αρχικά 2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{λεπτό}$)

LEVOPHED 2MG/ML

Η νορεπινεφρίνη (norepinephrine) είναι ένας ισχυρός περιφερικός αγγειοσυσταλτικός παράγοντας ο οποίος επιδρά τόσο σε αρτηριακά και φλεβικά υποστρώματα (**α -αδρενεργική επίδραση**) όσο και ως ισχυρός ινοτροπικός διεγέρτης της καρδιάς (**επίδραση β_1**). Αυτές οι επιδράσεις έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής καρδιακής πίεσης και της ροής του αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες



ντοπαμίνη (σε δόση μεγαλύτερη από 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{λεπτό}$)

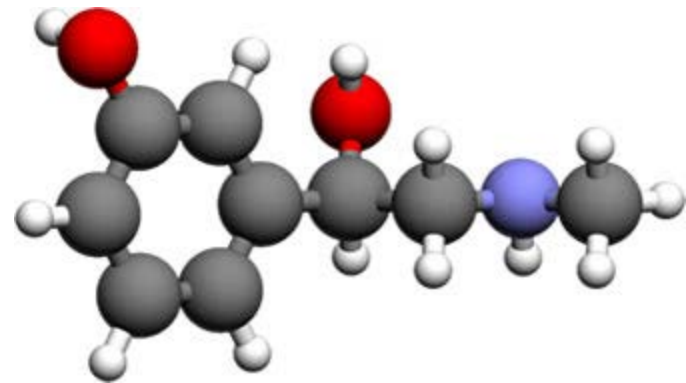
Κάθε φύσιγγα των 5ml περιέχει 50mg Dopamine HCl. Κάθε φύσιγγα των 10ml περιέχει 200mg Dopamine HCl.

Η ντοπαμίνη (dopamine) είναι κατεχολαμίνη και προκαλεί αύξηση του όγκου του παλμού και της καρδιακής παροχής λόγω αύξησης της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου (θετική ινοτρόπος δράση)



φαινυλεφρίνη (10 μg/kg/λεπτό)

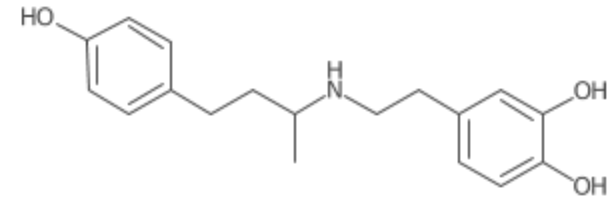
Η φαινυλεφρίνη (phenylephrine) είναι ένα συμπαθομιμητικό φάρμακο που διεγείρει άμεσα τους **α-αδρενεργικούς υποδοχείς**



βαζοπρεσίνη (0,03 U/λεπτό)

VASOPRESSIN 20[arb'U]/ML

Η βαζοπρεσίνη (vasopressin) είναι ένα ενδογενές πεπτίδιο που μέσω των **V1 υποδοχέων** προκαλεί εκλεκτική αγγειοσύσπαση σε μη ζωτικά όργανα και αυξάνει την αιματική ροή προς το μυοκάρδιο και τον εγκέφαλο. Η βαζοπρεσίνη μέσω των **V2 υποδοχέων** προκαλεί αγγειοδιαστολή στα στεφανιαία αγγεία καθώς επίσης και στα εγκεφαλικά αγγεία



 www.galinos.gr

δοβουταμίνη (1-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{λεπτό}$)

INOTREX 250MG/VIAL

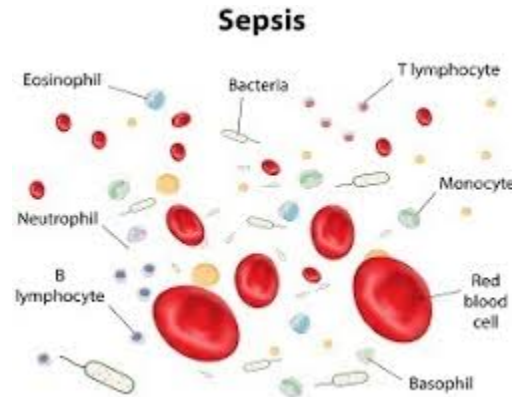
Η δοβουταμίνη (dobutamine) είναι μια συνθετική κατεχολαμίνη με άμεση ινότροπη δράση κυρίως στους **βήτα-1-αδρενεργικούς υποδοχείς** (με μικρή επίδραση στο βήτα-2 ή άλφα υποδοχείς) της καρδιάς, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει την νεφρική αιμάτωση και την καρδιακή παροχή (αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση), τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις

INOTREX[®]
DOBUTAMINE HYDROCHLORIDE

Αδρενεργικοί υποδοχείς [\[Αναφ. 7γ\]](#)

Αδρενεργικός υποδοχέας	Αγωνιστές και σχετική δραστικότητα τους	Επιλεκτική δράση αγωνιστών
α_1	νοραδρεναλίνη > αδρεναλίνη >> ισοπρεναλίνη	Συστολή λείων μυών: συστολή αιμοφόρων αγγείων του δέρματος, πεπτικού συστήματος, νεφρών, εγκεφάλου. Συστολή σφικτήρα ουρητήρα, μήτρας (κατά την εγκυμοσύνη), ανόρθωση τριχών, εφίδρωση, μυδρίαση
α_2	αδρεναλίνη => νοραδρεναλίνη >> ισοπρεναλίνη	Σύσφιξη λείων μυών, αναστολή δράσης νευροδιαβιβαστών: αναστολή έκκρισης ινσουλίνης, διάσπαση γλυκογόνου προς γλυκόζη στο ήπαρ, συστολή μυών πεπτικού συστήματος, περιορισμός επικοινωνίας μεταξύ των νευρώνων
β_1	ισοπρεναλίνη > αδρεναλίνη = νοραδρεναλίνη	Συστολή καρδιακού μυός: ενίσχυση καρδιακής λειτουργίας, ταχυπαλμία, ενίσχυση έκκρισης του ενζύμου ρενίνη ενζύμου που ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση, ενισχύει τη λιπόλυση στους λιπώδεις ιστούς
β_2	ισοπρεναλίνη > αδρεναλίνη >> νοραδρεναλίνη	Χαλάρωση λείων μυών: βρογχοδιασταλτική δράση, ενίσχυση λιπόλυσης, διαστολή αρτηριών σκελετικών μυών, συστολή σφικτήρων πεπτικού συστήματος, πύκνωση σπέρματος, αντισταμινική δράση, ενίσχυση έκκρισης ρενίνης
β_3	ισοπρεναλίνη = νοραδρεναλίνη >> αδρεναλίνη	Ενίσχυση της λιπόλυσης, απώλεια βάρους, τρόμος (τρέμουλο μυών)

Early Goal Directed Therapy – EGDT



4. 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%

5. Χορήγηση διττανθρακικών

Χορηγούνται διττανθρακικά όταν το $pH \leq 7,15$

Sepsis Management Bundles

Η εφαρμογή των όψιμων μέτρων διαχείρισης περιλαμβάνει:

1. Στρατηγικές ανοσοθεραπείας

2. Ρύθμιση της μέσης εισπνευστικής πλατώ πίεσης (IPP) σε τιμές μικρότερες από 30 cmH₂O επί οξείας βλάβης πνεύμονα (ALI) ή συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).



Sepsis Management Bundles

3. Χορήγηση παραγόντων αίματος

Πρέπει η αιμοσφαιρίνη να διατηρείται τουλάχιστον μεταξύ 7 και 9 g/dL.

Η μετάγγιση αιμοπεταλίων ενδείκνυται όταν:

α) τα αιμοπετάλια είναι $<5.000 \text{ mm}^3$

β) τα αιμοπετάλια είναι $5.000-30.000/\text{mm}^3$

γ) σε υψηλότερες τιμές αιμοπεταλίων ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), όταν θα απαιτηθεί να γίνει κάποια επεμβατική τεχνική ή χειρουργική επέμβαση

Sepsis Management Bundles

4. 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 ≤ 30 cmH₂O
3. Η PaCO₂ 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

Sepsis Management Bundles

5. Νεφρική υποκατάσταση

Η διαλείπουσα αιμοδιάλυση ή η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH) είναι ισοδύναμα. Η CVVH προσφέρει ευκολότερη διαχείριση στους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς

6. 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

7. Γαστροπροστασία

Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση Η2αναστολέων ή αναστολέων της αντλίας πρωτονίων.

Αντιμικροβιακή Θεραπεία



Θα πρέπει να χορηγηθεί **εντός της πρώτης ώρας** από την εκδήλωση της σοβαρής σήψης/σηπτικής καταπληξίας και **αμέσως μετά τη λήψη καλλιεργειών**

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

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 δωρο με την ελάχιστη παρεμβατική μέθοδο** (π.χ. παρακέντηση υπό απεικονιστικό έλεγχο)

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

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 ασθενούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, και οι υπόλοιπες δόσεις πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

Στην επιλογή της εμπειρικής αγωγής, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη:

- η **προέλευση** της λοίμωξης από την κοινότητα ή το νοσοκομείο
- τα **ποσοστά ευαισθησίας** των μικροοργανισμών της κοινότητας ή του νοσοκομείου
- η **υποκείμενη νόσος** του ασθενούς
- το **είδος τυχόν χορηγηθέντων αντιβιοτικών** για οποιοδήποτε λόγο το τελευταίο τρίμηνο

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια αποτελούν:

- η χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας τους τελευταίους **3 μήνες**
- η **νοσηλεία** για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών ημερών το τελευταίο τρίμηνο
- η λήψη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή συνυπάρχον νόσημα που προκαλεί **ανοσοκαταστολή**
- η διαμονή σε **οίκο ευγηρίας**
- η εφαρμογή **χρόνιας αιμοκάθαρσης** τις τελευταίες 30 ημέρες

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

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**)

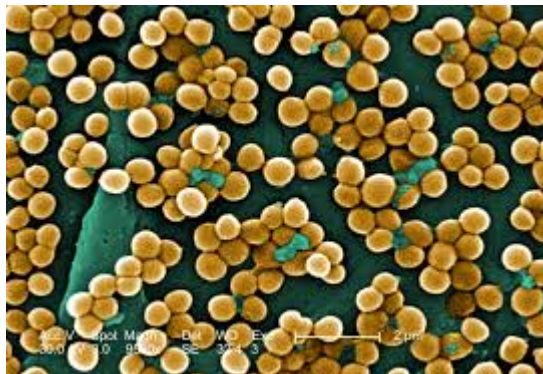
Το κλειδί για την αντιμετώπισή του MRSA είναι η πρόληψη της μετάδοσής του, διότι δύσκολα εκριζώνεται, εύκολα μεταδίδεται, δύσκολα θεραπεύεται, ενώ ελέγχεται και θεραπεύεται με υψηλό κόστος

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

MRSA στην κοινότητα (CA-MRSA)

Ξεχωριστά στελέχη που διαφέρουν επιδημιολογικά και γενετικά από τα νοσοκομειακά στελέχη

- λιγότερους γόνους αντοχής στα αντιβιοτικά
- μεγαλύτερη πιθανότητα να φέρουν παράγοντες υψηλής λοιμογόνου δύναμης που σχετίζονται με εμφάνιση σοβαρής λοίμωξης



MRSA: the modern Plague

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

Λοιμώξεις από CA-MRSA είναι:

- Λοιμώξεις μαλακών μορίων
- Σπανιότερα νεκρωτική πνευμονία

Η βαρύτητα της λοίμωξης σχετίζεται με την παρουσία του γονιδίου της τοξίνης PVL (Panton-Valentine Leukocidine)

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

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.

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

Συνδυαστική θεραπεία με αμινογλυκοσίδες συζητείται μόνο σε λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* ή επί ουδετεροπενίας



Αντιμικροβιακή Θεραπεία

Εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή δεν συνιστάται παρά μόνον σε **ασθενείς υψηλού κινδύνου**, όπως ασθενείς με ανοσοκαταστολή, μείζονες 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

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

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

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

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 **προκαλσιτονίνης** ως δείκτη παρακολούθησης και λήψης θεραπευτικών αποφάσεων για την διακοπή της θεραπείας

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

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
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
(επί παρουσίας παραγόντων κινδύνου για MRSA προσθήκη γλυκοπεπτιδίου⁴ ή λινεζολίδης⁵ ή δαπτομυκίνης⁶)

Σηπτική καταπληξία

- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη + γλυκοπεπτιδίο⁴ ή λινεζολίδης⁵ ή δαπτομυκίνη⁶
- Καρβαπενέμη³ + γλυκοπεπτιδίο⁴ ή λινεζολίδης⁵ ή δαπτομυκίνη⁶

¹ Επί πνευμονίας της κοινότητας προτείνεται η κεφτριαξόνη.

² Επί ενδοκοιλιακών λοιμώξεων.

³ Ιμιπενέμη, μεροπενέμη ή ντοριπενέμη.

⁴ Βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη.

⁵ Επί υπερευαισθησίας στα γλυκοπεπτιδία ή βακτηριαιμίας από εντερόκοκκο ή επί πνευμονίας από MRSA.

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

Αντιμικροβιακή Θεραπεία

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 λινεζολίδη³ ή δαπτομυκίνη⁴
- Καρβαπενέμη⁵ + κολιμικίνη¹ + γλυκοπεπτιδίο² ή λινεζολίδη³ ή δαπτομυκίνη⁴
- Καρβαπενέμη⁵ + τιγκεκυκλίνη + κολιμικίνη⁶

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

² Βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη.

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

⁴ Επί λοιμώξεων δέρματος/μαλακών μορίων 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).

Ανοσοθεραπεία

Οι στρατηγικές ανοσοθεραπείας αποσκοπούν στην αναχαίτιση του μηχανισμού της φλεγμονής

1. 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

Ανοσοθεραπεία

2. Ινσουλινοθεραπεία

Στόχος η διατήρηση τιμών σακχάρου τριχοειδικού αίματος ≤ 150 mg/dl

3. 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

4. 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 μίας ώρας από κεντρικό καθετήρα για τρεις ημέρες)



HHS Public Access

Author manuscript

JAMA. Author manuscript; available in PMC 2016 August 01.

Published in final edited form as:

JAMA. 2016 February 23; 315(8): 801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287.

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

The task force recognized that sepsis is a syndrome without, at present, a validated criterion standard diagnostic test. There is currently no process to operationalize the definitions of

Sepsis is not a specific illness but rather a syndrome encompassing a still-uncertain pathobiology. At present, it can be identified by a constellation of clinical signs and symptoms in a patient with suspected infection. Because no gold standard diagnostic test

Variable Definitions

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection

1991 – Sepsis 1

2001 – Sepsis 2

2016 – Sepsis 3

Μέθοδος – Υλικό

- Αναλύθηκαν δεδομένα από 1.3 εκατομμύρια εισαγωγές ασθενών σε 12 Νοσοκομεία (ηλεκτρονικό αρχείο)
- University of Pittsburgh Medical Center
- 148 907 ασθενείς με πιθανή λοίμωξη (μικροβιολογικό δεδομένο)
- Δύο τελικά καταληκτικά σημεία: θνητότητα και παραμονή σε ΜΕΘ για περισσότερο από 3 ημέρες

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Box 1. SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Two or more of:

Temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$

Heart rate $>90/\text{min}$

Respiratory rate $>20/\text{min}$ or $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mm Hg}$ (4.3 kPa) White blood cell count $>12\,000/\text{mm}^3$ or $<4000/\text{mm}^3$ or $>10\%$ immature bands

From Bone et al.⁹

Box 3. New Terms and Definitions

- Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.
- Organ dysfunction can be identified as an acute change in total SOFA score ≥ 2 points consequent to the infection.
 - The baseline SOFA score can be assumed to be zero in patients not known to have preexisting organ dysfunction.
 - A SOFA score ≥ 2 reflects an overall mortality risk of approximately 10% in a general hospital population with suspected infection. Even patients presenting with modest dysfunction can deteriorate further, emphasizing the seriousness of this condition and the need for prompt and appropriate intervention, if not already being instituted.
- In lay terms, sepsis is a life-threatening condition that arises when the body's response to an infection injures its own tissues and organs.
- Patients with suspected infection who are likely to have a prolonged ICU stay or to die in the hospital can be promptly identified at the bedside with qSOFA, ie, alteration in mental status, systolic blood pressure ≥ 100 mm Hg, or respiratory rate ≥ 22 /min.
- Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality.
- Patients with septic shock can be identified with a clinical construct of sepsis with persisting hypotension requiring vasopressors to maintain MAP ≥ 65 mm Hg and having a serum lactate level > 2 mmol/L (18mg/dL) despite adequate volume resuscitation. With these criteria, hospital mortality is in excess of 40%.

Abbreviations: MAP, mean arterial pressure; qSOFA, quick SOFA; SOFA: Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment.

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

As discussed later, the SOFA score is not intended to be used as a tool for patient management but as a means to clinically characterize a septic patient. Components of SOFA

This new measure, termed *qSOFA* (for quick SOFA) and incorporating altered mentation, systolic blood pressure of 100 mm Hg or less, and respiratory rate of 22/min or greater, provides simple bedside criteria to identify adult patients with suspected infection who are likely to have poor outcomes (Box 4). Because predictive validity was unchanged ($P = .55$),

Box 4. qSOFA (Quick SOFA) Criteria

Respiratory rate ≥ 22 /min

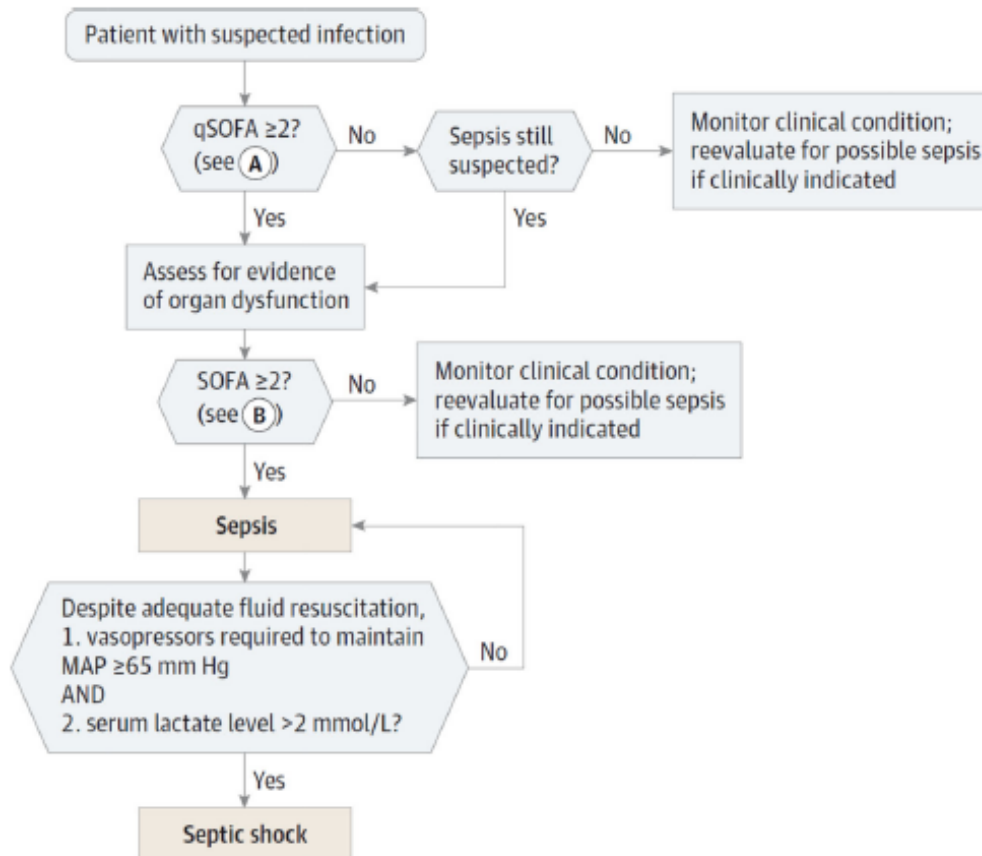
Altered mentation

Systolic blood pressure ≥ 100 mm Hg

Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock

Singer et al.

Page 21



- A** qSOFA Variables
- Respiratory rate
 - Mental status
 - Systolic blood pressure

- B** SOFA Variables
- PaO₂/FiO₂ ratio
 - Glasgow Coma Scale score
 - Mean arterial pressure
 - Administration of vasopressors with type and dose rate of infusion
 - Serum creatinine or urine output
 - Bilirubin
 - Platelet count

Δυσκολίες - Προκλήσεις

- Ο όρος σήψη χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια σειρά ετερογενών κλινικών καταστάσεων
- Η συγγραφική ομάδα των κατευθυντηρίων οδηγιών για τη σήψη αναγνωρίζει την ασυμφωνία των μελών της ομάδας σε πολλά σημεία των ορισμών
- Η χρησιμότητα του qSOFA score αξιολογήθηκε με αναδρομική επεξεργασία δεδομένων από βάση καταγραφής σε Νοσοκομεία των ΗΠΑ. Προτείνεται ο σχεδιασμός προοπτικής μελέτης σε Νοσοκομεία τόσο των ΗΠΑ όσο και εκτός αυτών
- Παρά το ότι δεν έχει χρησιμοποιηθεί η παράμετρος του γαλακτικού οξέος στο σχεδιασμό του qSOFA score εξακολουθεί να αποτελεί ένα χρήσιμο δείκτη της σοβαρότητας της κατάστασης του ασθενούς και της κλινικής ανταπόκρισης

metabolic stress rather than “shock.”³² However, the combination of hyperlactatemia with fluid-resistant hypotension identifies a group with particularly high mortality and thus offers a more robust identifier of the physiologic and epidemiologic concept of septic shock than either criterion alone. Identification of septic shock as a distinct entity is of epidemiologic

Συμπεράσματα

- Η σήψη αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου σε ασθενείς με λοίμωξη, ιδιαίτερα αν δεν διαγνωσθεί και αντιμετωπιστεί εγκαίρως
- Η έκβαση του ασθενούς με σήψη εξαρτάται από παράγοντες τόσο του ξενιστή όσο και του παθογόνου μικροοργανισμού
- Χαρακτηριστικό της σήψης που τη διαφοροποιεί από τη λοίμωξη είναι η δυσλειτουργία της άμυνας του ξενιστή και η πολυοργανική ανεπάρκεια
- Οι κλινικές εκδηλώσεις της σήψης επηρεάζονται από παράγοντες όπως προϋπάρχουσες καταστάσεις, συνοσηρότητες, φαρμακευτική αγωγή και παρεμβάσεις
- Sepsis – 3 και qSOFA κριτήρια στην κλινική πράξη

Ευχαριστώ