

Σήψη: Μια επείγουσα ιατρική κατάσταση

**Μιχαήλ Παράσχος,
Χρυσόστομος Κάτσενος,
Ελευθέριος Μανδραγός,
Κωνσταντίνος Μανδραγός.**

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας,
Νοσοκομείο Ελληνικού Ερυθρού
Σταυρού

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η σήψη, στις σοβαρότερες εκφάνσεις της δηλ. την σοβαρή σήψη και το σηπτικό shock, αποτελεί παγκοσμίως την συχνότερη αιτία νοσηλείας στη ΜΕΘ, ενώ είναι μια από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου απ' όλα τα αιτία και μάλιστα με θετική δυναμική. Η ευαισθητοποίηση όλων των ιατρών για ταχεία αντιμετώπιση του συνδρόμου, η επιθετική αντιμετώπιση απ' τις πρώτες ώρες και η αναζήτηση κλίνης ΜΕΘ για τις σοβαρές μορφές της σήψης οδηγεί σε βελτίωση της τελικής έκβασης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όταν το 1991, οι Bone και συνεργάτες¹, καθόρισαν την ορολογία της σήψης και του σηπτικού συνδρόμου, επέτρεψαν, μέσα από επιδημιολογικές μελέτες ανά τον κόσμο τα τελευταία 20 χρόνια, να αναδειχθεί η δυναμική του συνδρόμου, τόσο από άποψη συχνότητας εμφάνισης (επιπολασμός, επίπτωση), όσο και από άποψη επιθετικότητας (νοσηρότητα, θνητότητα).

Οι εξελίξεις στη βασική έρευνα της βιοχημείας, κυτταρικής και μοριακής βιολογίας, έδωσαν πολλές πληροφορίες για την παθοφυσιολογία της νόσου, ανοίγοντας δρόμους σε νέες θεραπευτικές στρατηγικές.

Ομως, καθοριστικής σημασίας γεγονός αποτέλεσε η παγκόσμια συλλογική προσπάθεια καταγραφής και μελέτης της σήψης, που οδήγησε στη σύνταξη κατευθυντηρίων γραμμών αντιμετώπισης της σύνθετης αυτής νοσηρής κατάστασης. Η ταχύτητα δράσης, η κλιμάκωση των μέτρων και ο συνδυασμός των θεραπειών μαζί με την τεχνολογική εξέλιξη του εξοπλισμού των ΜΕΘ και την εκπαίδευση του προσωπικού, οδήγησαν σε μείωση της θνητότητας και της οργανικής ανεπάρκειας από σήψη.

ΟΡΙΣΜΟΙ ΣΗΨΗΣ

Η ύπαρξη σαφών και κοινά αποδεκτών ορισμών για κάθε νόσο ή κατάσταση είναι αναγκαία ώστε να είναι δυνατή η καταγραφή, η μελέτη και ο καθορισμός θεραπευτικών χειρισμών. Για τη σήψη και τα συνοδά σύνδρομα το 1991 το American College of Chest Physicians και η Society of Critical Care Medicine (ACCP/ SCCM)² πρότεινε ορισμούς που μέχρι σήμερα είναι αποδεκτοί από την παγκόσμια ιατρική κοινότητα.

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome): Το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, αποτελεί τη συνδυασμένη απάντηση των μηχανισμών άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού σε διάφορους παράγοντες, που δρουν τοπικά ή συστηματικά και όχι απαραίτητα λοιμώδους αιτιολογίας (πχ. τραύμα, θερμική κάκωση, άσηπτη φλεγμονή). Χαρακτηρίζεται από την παρουσία δύο ή περισσότερων από τα κάτωθι:

1. θερμοκρασία σώματος > 380 C ή < 360 C
2. καρδιακή συχνότητα > 90/ 1΄
3. αναπνευστική συχνότητα > 20/ 1΄ ή PCO₂ < 32 mmHg
4. λευκά αιμοσφαίρια > 12000/mm³ ή < 4000/ mm³ ή άωρες μορφές > 10%.

ΑΠΛΗ ή ΑΝΕΠΙΠΛΕΚΤΗ ΣΗΨΗ: Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση (SIRS) που συνοδεύεται από κλινικά ή μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη.

ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ: Η ανεπίπλεκτη σήψη που συνοδεύεται από δυσλειτουργία ενός τουλάχιστον οργάνου. Η ανεπάρκεια των οργάνων ορίζεται ως εξής:

Αναπνευστική ανεπάρκεια: PaO₂ / FiO₂ < 200, διάχυτα διάμεσα διηθήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακα.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια: ποσότητα αποβαλλόμενων ούρων < 0.5ml /ώρα/Kg βάρους σώματος, εντός των τελευταίων δύο ωρών εφόσον έχει αποκατασταθεί ο ενδοαγγειακός όγκος υγρών του ασθενούς.

Μεταβολική οξέωση: pH<7.30 ή έλλειμμα βάσης > 5 mmol/l και τιμή γαλακτικού οξέος > 2 φορές την ανώτερη φυσιολογική τιμή.

Οξεία διαταραχή πήξης: αιμοπετάλια <100.000 mm³ ή INR >1.5

Διαταραχή του Κ.Ν.Σ.: Οξεία μεταβολή του επιπέδου συνείδησης.

Δυσλειτουργίες άλλων οργάνων και συστημάτων: (π.χ. Ηπατος, εντέρου).

ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ: Η σοβαρή σήψη που συνοδεύεται από συστολική αρτηριακή υπόταση (< 90 mmHg), για την αντιμετώπιση της οποίας, παρά την επαρκή απο-

κατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου του ασθενούς με υγρά, απαιτείται η χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ (Multiple organ dysfunction syndrome –MODS-): Η δυσλειτουργία οργάνων σε οξέος πάσχοντα ασθενή, που για την διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού είναι απαραίτητη η ιατρική παρέμβαση.

ΣΥΣΤΗΜΑ PIRO

Το 2003 προτάθηκε ένα νέο σύστημα ταξινόμησης των ασθενών με σήψη, με σκοπό την καλύτερη προγνωστική αξιολόγησή τους και την ανίχνευση αυτών με όφελος από νέες θεραπείες (the hypothetical model PIRO^{3, 4, 5, 6}. Είναι σχεδιασμένο με βάση το σύστημα TNM (Tumor-Necrosis- Metastasis).

Predisposition: Περιγραφή παραγόντων προδιαθεσικών για σοβαρή σήψη και δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είναι δημογραφικοί

(φύλο, ηλικία), συνηθειών ζωής (κάπνισμα, αλκοολισμός), υποκείμενου νοσήματος (ηπατική νόσος, σακχ. διαβήτης, ανοσοανεπάρκεια), γενετικοί (γονιδιακές επιβαρύνσεις, χρωμοσωμικές αλλοιώσεις).

Infection: Περιγραφή της παρουσίας, της θέσης και της έκτασης της λοίμωξης καθώς και της ταυτότητας του υπεύθυνου μικροοργανισμού.

Response: Περιγραφή της ανταπόκρισης του ξενιστή στον εισβολέα. Αντανακλά τις πολλαπλές γραμμές άμυνας του ξενιστή, την ανοσιακή ετοιμότητα, αλλά και το είδος της λοίμωξης.

Organ dysfunction: Περιγραφή του αριθμού των δυσλειτουργούντων οργάνων με βάση τα υπάρχοντα συστήματα βαθμολόγησης ανεπάρκειας οργάνων.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Με τον καθορισμό και την αποδοχή από την ιατρική κοινότητα της ορολογίας της σήψης το 1991-2, ξεκίνησαν παγκοσμίως νέες μελέτες τόσο αναδρομικές όσο και προοπτικές καταγραφής και μελέτης των χαρακτηριστικών της νοσηρής αυτής συνδρομής.

Ισως εκπλήσσει το γεγονός ότι η σήψη είναι κραταιά οντότητα και με αυξανόμενη δυναμική παγκοσμίως. Οι μελέτες από την Αμερική αναφέρουν επίπτωση περίπου 2.4 – 3 / 1000 άτομα πληθυσμού / ετησίως με αυξητική τάση 1.5% ετησίως.(7) Στην Αγγλία το 1/3 των ασθενών που εισάγονται στην ΜΕΘ πάσχουν από σοβαρή σήψη⁸. Είναι υπεύθυνη για το 1/5 του συνόλου των θανάτων

στους χειρουργημένους ασθενείς. Έχει ιδιαίτερα υψηλή θνησιμότητα. Είναι 50 φορές πιο θανατηφόρος από τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, 10 φορές πιο επικίνδυνη από το έμφραγμα του μυοκαρδίου και 5 φορές χειρότερη από το ΑΕΕ (Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο)⁹. Πάνω από 50% των ασθενών με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία θα πεθάνει στην ΜΕΘ παρά τις τεχνολογικές εξελίξεις, την εκπαίδευση του προσωπικού και την βελτίωση της θεραπευτικής αγωγής⁹.

Το 2006 δημιουργήθηκε η Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης στην οποία εντάχθηκαν πολλές κλινικές και ΜΕΘ της χώρας με σκοπό την καταγραφή και μελέτη των ασθενών με σηπτικό σύνδρομο. Με βάση την ανάλυση των καταγραφών μέχρι το 2008 η θνητότητα στις Παθολογικές και Χειρουργικές κλινικές των ασθενών με βαριά σήψη είναι περίπου 33% και αυτών με σηπτική καταπληξία είναι 65%. Τα αντίστοιχα ποσοστά στις ΜΕΘ είναι 34% και 49%¹⁰.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Το αίνιγμα της παθοφυσιολογίας της σήψης άρχισε να μελετάται με την ανίχνευση του TNF (tumor necrosis factor, καχεκτίνη), μιας προφλεγμονώδους κυτοκίνης που η έγχυσή της στο αίμα ποντικών, οδηγούσε σε υπόταση, πυρετό, DIC (διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη), οξεία αναπνευστική δυσχέρεια¹². Από τότε πολλά έχουν προστεθεί στις γνώσεις μας.

Στο κέντρο των ανθρώπινων μηχανισμών άμυνας βρίσκεται το σύστημα της εγγενούς ανοσίας (innate immune system). Αποτελεί την πρώτη αμυντική γραμμή και κινητοποιείται τόσο από εξωγενείς παράγοντες (Gram- , Gram+ μικρόβια) όσο και από ενδογενείς παράγοντες (heat shock protein, άμεση κυτταρική βλάβη, ισχαιμία/ επανααιμάτωση)¹³.

Τα μονοκύτταρα/ μακροφάγα και οι TLRs (Toll-like receptors) μεμβρανικοί υποδοχείς τους, αποτελούν τους «αισθητήρες» του συστήματος εγγενούς ανοσίας. Μέχρι σήμερα είναι γνωστοί 10 υποδοχείς και αποτελούν μέρος της επιτυχίας επιβίωσης του είδους μας. Η πληροφορία αναγνώρισης συγκεκριμένου «μορίου- κινδύνου» μεταφέρεται ενδοκυτταρίως για να ενεργοποιηθεί/ πυροδοτήσει σειρά νέων αντιδράσεων που οδηγούν στην απελευθέρωση κυτταροκινών, χυμοκινών, ελεύθερων ριζών O₂ , NO (μονοξειδίου αζώτου) και παραγώνων αραχιδονικού οξέος. Η κινητοποίηση αυτή μπορεί να είναι τοπική στην εστία της λοίμωξης ή να είναι συστηματική με αποτέλεσμα SIRS¹⁴.

Το ενεργοποιημένο μονοκύτταρο/ μακροφάγο θα δράσει με :

- φαγοκυττάρωση μικροοργανισμών,
- έκλυση χυμοκινών που προκαλούν χημειοταξία άλλων

μορίων άμυνας (φαγοκύτταρα, IL-8 που έλκει πολυμορφοκύτταρα, MCP-1 που έλκει μονοκύτταρα),

- ενεργοποίηση κυτταρικής ανοσίας(παρουσίαση στα Τ-λεμφοκύτταρα αντιγόνων πεπτιδίων από τους φαγοκυτταρομένους μικροοργανισμούς),
- ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος που θα οδηγήσει σε οψωνοποίηση, χημειοταξία, άμεση λύση παθογόνων, ενεργοποίηση μαστοκυττάρων και προαγωγή παραγωγής προφλεγμονωδών κυταροκινών.

Στο σύστημα της εγγενούς ανοσίας ανήκουν τα NK-cells, φυσικά κυτταροκτόνα λεμφοκύτταρα που ενεργοποιούνται από κυτταρικούς υποδοχείς τους¹⁵.

Η θέση του επίκτητου συστήματος ανοσίας (acquired immune system) δεν είναι σαφής στην παθογένεση της σήψης. Μελέτες σε ζώα ανέδειξαν ότι η ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας έχει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης¹⁶. Σε άλλες μελέτες, εμφανίζεται ότι μόνο ένα μέρος του συστήματος συμμετέχει (CD8 + T και N-K cells) και μάλιστα είναι υπεύθυνο για βλάβες ζωτικής σημασίας σε διάφορα όργανα¹⁷.

Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες που παράγονται από τα κύτταρα της εγγενούς και επίκτητης ανοσίας με δράσεις διαμεσολαβητών της φλεγμονής αλλά και ρυθμιστών τόσο της ανοσιακής όσο και της φλεγμονώδους αντίδρασης¹³.

Διακρίνονται σε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF, IL-1, IFN-γ, MIF) και σε αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-10, TGF-β, IL-1ra) αλλά, καθώς οι γνώσεις μας αυξάνονται σε επίπεδο κυττάρου, φαίνεται πως υπάρχει αλληλοεπικάλυψη δράσεων. Τα πολύ υψηλά επίπεδα κυτταροκινών δεν βοηθούν πάντα στην κινητοποίηση της άμυνας. Κάλυπτα γίνονται εχθροί με την υπέρμετρη/ ανεξέλεγκτη παραγωγή και δράση τους, αφού οδηγούν σε ανεξέλεγκτη φλεγμονή και οργανική ανεπάρκεια ή αδρανοποιούν και περιορίζουν επιστράτευση άλλων κυττάρων άμυνας.(18)

Ο MIF (macrophage migration inhibitor factor), αποτελεί γνωστή από παλαιότερα προφλεγμονώδη κυτταροκίνη, που ενέχει κεντρική θέση ως διαμεσολαβητής στο σύστημα της φυσικής ανοσίας και μπορεί να αποτελέσει μελλοντικό στόχο θεραπευτικής παρέμβασης.(19)

Οι κυτταροκίνες ενεργοποιούν το μηχανισμό πήξης ο οποίος τοπικά στην περιοχή της λοίμωξης μπορεί να λειτουργεί περιοριστικά, αλλά εάν γενικευθεί μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και οργανική ανεπάρκεια.

Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, δηλ. η απόπτωση, φαίνεται από πολλές μελέτες να ενεργοποιείται στη σήψη και να συμμετέχει τόσο στην οργανική ανεπάρκεια όσο και στην εμφάνιση ανοσοπαράλυσης²⁰.

ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Η διάγνωση του σηπτικού συνδρόμου στηρίζεται στην κλινική εικόνα. Εντούτοις, αναζητούνται συνεχώς ειδικοί και ευαίσθητοι δείκτες για την πρώιμη διάγνωση αλλά και την πρόγνωση των ασθενών με σήψη.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί κλασικό δείκτη φλεγμονής αλλά η υψηλή ευαισθησία και η χαμηλή ειδικότητά της καθώς επίσης οι βραδείες μεταβολές των τιμών της, δεν βοηθούν στην προσπέλαση του σηπτικού ασθενή.

Η Προκαλσιτονίνη (PCT) χρησιμοποιείται κυρίως στην Ευρώπη και πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ειδικότητα και ευαισθησία της στην ανάδειξη της σήψης υπερέρχουν των CRP, IL-6, IL-8 και TNF- α ²¹.

Η IL-18 σε πρόσφατα δεδομένα φαίνεται να εντοπίζει πρώιμα τους σηπτικούς ασθενείς (παρόμοια με την PCT).

Για το μέλλον, παράμετροι της κυτταρικής οξειδωσης όπως η superoxide dismutase στο πλάσμα θα αποτελούν πρώιμους δείκτες πρόγνωσης στην σήψη²².

Υπάρχουν επίσης πολλά συστήματα υπολογισμού της βαρύτητας της νόσου και πρόβλεψης της πιθανότητας θανάτου σε σηπτικούς ασθενείς.

Τα πλέον συχνά χρησιμοποιούμενα είναι:

- multisystem organ failure scoring system (MSOF)
- septic severity score (SSS)
- sepsis score (SS)
- multiorgan failure scoring system (MOF)
- multiple system organ failure scoring system (MSOF)
- multiple organ dysfunction score (MODS)
- sepsis related organ failure assessment (SOFA)
- infection propability score (IPS)

Τα συστήματα SOFA και MODS βρίσκονται στην καθημερινή πρακτική των ΜΕΘ βαθμολογώντας όχι μόνο ασθενείς με σήψη αλλά και με τραύμα ή καρδιοχειρουργικούς ασθενείς^{23, 24}.

Το σύστημα IPS ανακοινώθηκε το 2003 και πιθανολογεί την εμφάνιση λοίμωξης στους ασθενείς της ΜΕΘ με την λογική ότι αυτή αποτελεί το πρώτο βήμα για την εκδήλωση σήψης και η έγκαιρη διάγνωση οδηγεί σε ορθότερες εκτιμήσεις και χειρισμούς²⁵.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Η συχνότητα και η επιθετικότητα της σήψης έκαναν αναγκαία την αντιμετώπισή της μέσα από μια οργανωμένη προσπάθεια πολλών επιστημονικών εταιριών σε παγκόσμια κλίμακα. Στόχος η σωστή, έγκαιρη και ολοκληρωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση του σηπτικού ασθενή. Η προσπάθεια αυτή είναι γνωστή ως

«Surviving sepsis campaign» και οι πλέον πρόσφατες

Κατευθυντήριες Οδηγίες εκδόθηκαν το 2008.

Η βασική φιλοσοφία αντιμετώπισης έχει δύο βασικούς άξονες:

1. ορθή, άμεση και συνδυασμένη αντιμετώπιση όλων των προβλημάτων (δέσμες θεραπευτικών επιλογών ή bundles of care),
2. έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής εντός της πρώτης ώρας και επίτευξη των βασικών θεραπευτικών στόχων εντός των πρώτων 6 ωρών από την εμφάνιση του σηπτικού συνδρόμου. Αρα η αντιμετώπιση του ασθενούς ξεκινά στο ΤΕΠ, στον θάλαμο γενικής νοσηλείας και παράλληλα αναζητείται ΜΕΘ το ταχύτερο δυνατόν.

Θα αναφερθούμε συνοπτικά στα βήματα θεραπευτικής αντιμετώπισης του σηπτικού συνδρόμου. Στον διαικτυακό τόπο της Ομάδας Μελέτης της Σήψης, www.sepsis.gr, υπάρχει πλήρες το άρθρο «surviving sepsis campaign: international guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: 2008».

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ & ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Καθορίζεται το επίπεδο της σήψης (σύμφωνα με τους ορισμούς που δόθηκαν) και επί σοβαρής σήψης, καταπληξίας ξεκινά άμεσα ανάνηψη/ αναζωογόνηση, άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, αφού ληφθούν πρώτα καλλιέργειες και αγγειοδραστικά φάρμακα.

Παράλληλα, αναζητείται η διάγνωση της υποκείμενης λοίμωξης με το ιστορικό, την κλινική εξέταση, τον εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο.

Ο ασθενής με σηπτικό σοκ τις περισσότερες φορές χρειάζεται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Στόχοι της αρχικής ανάνηψης (πρώτες 6 ώρες).

- Κεντρική φλεβική πίεση 8 – 12 mmHg
- Συστολική αρτηριακή πίεση \geq 90mmHg ή μέση αρτηριακή πίεση \geq 65 mmHg
- Διούρηση \geq 0.5 ml/Kg ζ βάρους σώματος/ώρα
- Κορεσμός αρτηριακού αίματος \geq 92%
- Κορεσμός φλεβικού αίματος από καθετήρα στην άνω κοίλη φλέβα \geq 70%

Το είδος των υγρών ανάνηψης είναι κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή, αφού οι μελέτες δεν ανέδειξαν υπεροχή κάποιου. Η ταχύτητα και ο τρόπος όμως έγχυσης τους είναι συνδεδεμένος με την επιβίωση του ασθενούς.

Η Ντοπαμίνη και η Νοραδρεναλίνη είναι τα αγγειοδραστικά φάρμακα εκλογής στο σηπτικό σοκ. Η χρήση τους προϋποθέτει κεντρική φλεβική γραμμή και αρτηριακό καθετήρα πίεσης. Η επινεφρίνη αποτελεί την πρώτη εναλλακτική επιλογή επί μη ανταποκρινόμενου στην Ντοπαμίνη και την Νοραδρεναλίνη σηπτικού σοκ.

Ως προς την χορήγηση των αντιμικροβιακών :

Επιβάλλεται η χορήγησή τους από την πρώτη ώρα διάγνωσης (ακόμα και στο ΤΕΠ) και όχι απλά η συνταγογράφησή τους.

Πίνακας 1

Παθογόνα από καλλιέργειες αίματος σε ασθενείς με σηπτικό επεισόδιο εκτός ΜΕΘ (% συνόλου)

	Απλή Σήψη	Σοβαρή Σήψη	Σηπτικό shock
Escherichia coli	21.6%	18.2%	9.7%
Klebsiella pneum	3.3%	5.4%	6.5%
CNS	2.9%	0%	3.3%
Staphyloc. aureus	5.9%	6.8%	6.6%
Providencia stuart.....	4.5%	9.1%	3.3%
Acinetob. Baum.	0%	2.2%	0%
Proteus mirab.	4.5%	2.2%	3.3%
Candida spp	0%	2.2%	3.3%
Enterococ. spp.....	0%	2.2%	3.3%
Enterobact. spp.....	2.9%	0%	0%

Πίνακας 2

Παθογόνα από καλλιέργειες αίματος σε ασθενείς με σηπτικό επεισόδιο εντός ΜΕΘ (% συνόλου)

	Απλή Σήψη	Σοβαρή Σήψη	Σηπτικό shock
Klebsiella pneum	25%	12.5%	20%
Acinetob. Baum.	16.7%	12.5%	16.7%
p. aeruginosa	25%	50%	10%
CNS	6.3%	0%	10%
Enterococcus spp.....	6.3%	0%	10%
Candida alb.	0%	12.5%	6.6%
Candida non-alb.....	11.1%	0	0%
Staphyl. aureus	0%	0	3.3%

Επιλέγονται αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, με καλή διείσδυση στην εστία λοίμωξης και στη μέγιστη δοσολογία. Σημαντικό είναι να μην έχει λάβει ο πάσχων αντιμικροβιακά της ίδιας ομάδας τους τελευταίους 3 μήνες.

Οι συχνότερα υπεύθυνοι μικροοργανισμοί για σηπτικές καταστάσεις στην χώρα μας όπως καταγράφονται από την Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης αναφέρονται στους πίνακες 1 και 2.

ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΣΤΟΝ ΠΑΣΧΟΝΤΑ ΑΠΟ ALI / ARDS ΛΟΓΩ ΣΗΨΗΣ

(ALI, acute lung injury. ARDS, acute respiratory distress syndrome)

Αποφυγή υψηλών αναπνεόμενων όγκων και υψηλών πιέσεων plateau. Εντός των πρώτων 2 ωρών της εισαγωγής στον αναπνευστήρα, ρύθμιση σε χαμηλό V_T (Tidal Volume) ~6ml/kg καθαρού ΒΣ, με παράλληλο στόχο την διατήρηση των τελοεισπνευστικών πιέσεων plateau <30 cmH₂O. Εάν είναι απαραίτητο για την επίτευξη μείωσης των V_T , Pplateau ή αύξηση του pCO₂ είναι αποδεκτή (permissive hypercapnia). Ρύθμιση ενός ελάχιστου ποσού PEEP για προφύλαξη από σύμπτωση των κυψελίδων στο τέλος της εκπνοής.

ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ, ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ, ΝΕΥΡΟΜΥΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΣΗΨΗ

Η χρήση Πρωτοκόλλων Καταστολής στους ασθενείς είναι απαραίτητη. Το βάθος της καταστολής πρέπει να αποτελεί προκαθορισμένο στόχο (sedation score) που εκτιμάται με καθορισμένη αντικειμενική κλίμακα καταστολής (sedation scale). Καταστολή χορηγείται είτε με διακεκομμένες bolus εγχύσεις είτε σε συνεχή στάγδην έγχυση αλλά με καθημερινή ελάττωση αυτής, μέχρι αφύπνισης του ασθενούς. Κατά την επανέναρξη μπορεί να γίνει επαναπροσδιορισμός της δόσης.

Οι νευρομυϊκοί αποκλειστές να αποφεύγονται εάν είναι δυνατόν. Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθούν πέραν των πρώτων 2-3 ωρών της εισόδου του ασθενούς στον αναπνευστήρα, τότε το βάθος του αποκλεισμού πρέπει να παρακολουθείται.

ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΑΙΜΑΤΟΣ:

1. Μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων λαμβάνει χώρα μόνο όταν η τιμή της Hb <7,0g/l με στόχο 7,0g/l <Hb <9,0g/l. Αυτό ισχύει όταν δεν συνυπάρχουν σοβαρή στεφανιαία νόσος, οξεία αιμορραγία, γαλακτική οξέωση και η ιστική υποοξείωση έχει αντιμετωπιστεί.

2. Ερυθροποιητίνη δεν συνιστάται στην αντιμετώπιση της αναιμίας από σήψη, εκτός και υπάρχουν αλλά απο-

δεκά αιτία (π.χ. ΧΝΑ).

3. **FFP (Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα)** δε χρησιμοποιείται στη διόρθωση εργαστηριακών μόνο διαταραχών του συστήματος πήξης, αλλά πρέπει να υπάρχει κλινική αιμορραγική διάθεση ή να προγραμματίζεται χειρουργικός χειρισμός.

4. Δεν χορηγείται θεραπεία με **αντιθρομβίνη (AT-III)**.

5. **Μετάγγιση αιμοπεταλίων (PLT)** γίνεται όταν είναι <5000/mm³ ανεξάρτητα παρουσίας αιμορραγίας. Για τιμές μεταξύ 5000-30000/mm³, μετάγγιση απαιτείται όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Όταν προγραμματίζεται αιματηρή πράξη πρέπει PLT>50000/mm³.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ

Στόχος η διατήρηση του σακχάρου αίματος <150 mg / dl (8.3mmol/lit), μετά την αρχική σταθεροποίηση του ασθενούς. Η ρύθμιση γίνεται με πρωτόκολλα στάγδην συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης. Η παρακολούθηση του σακχάρου γίνεται κάθε 1- 2 ώρες μέχρι την αρχική σταθεροποίηση και μετά κάθε 4 ώρες. Μέγιστης σημασίας για την τελική πρόγνωση, η αποφυγή υπογλυκαιμίας, με προσπάθεια οι τιμές σακχάρου να μην είναι χαμηλότερες των 90 mg / dl.

Στους ασθενείς με σοβαρή σήψη, η στρατηγική ρύθμισης του σακχάρου περιλαμβάνει και την έναρξη σίτισης, κατά προτίμηση διεντερικής.

ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ C (rhAPC)

Η χρήση της συνιστάται στους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο θανάτου

(APACHE II >25 ή ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων) και τη μη ύπαρξη απόλυτων αντενδείξεων σχετιζόμενων με τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Απ' την στιγμή που ο πάσχων κριθεί κατάλληλος για λήψη rhAPC η έναρξη της αγωγής πρέπει να γίνει το ταχύτερο δυνατόν.

ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια του ασθενούς με σοβαρή σήψη, τόσο η περιοδική όσο και η συνεχής υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας αποτελούν ισοδύναμες μεθόδους. Η τεχνική της συνεχούς φλεβοφλεβικής θεραπείας υποκατάστασης προσφέρει καλύτερο χειρισμό στο ισοζύγιο υγρών του αιμοδυναμικά ασταθή σηπτικού ασθενή.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΣΗΨΗ

Δεν συνιστάται η χορήγηση διττανθρακικών με σκοπό τη βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης ή τη μείωση των αναγκαίων δόσεων αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, όταν αυτά χορηγούνται για την θεραπεία γαλακτικής

οξέωσης από υποάρδευση με pH>7.15.

Για τιμές pH<7,15 δεν υπάρχουν μελέτες που να εκτιμούν το αποτέλεσμα της χορήγησης διττανθρακικών τόσο στην αιμοδυναμική του ασθενούς όσο και στην τελική έκβαση.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΠΟ ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ

Οι ασθενείς με σοβαρή σήψη πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη είτε με χαμηλή δόση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UH), είτε με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH).

Επί αντένδειξης χορήγησης ηπαρίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε συσκευές περιοδικής συμπίεσης είτε κάλτσες κλιμακούμενης συμπίεσης.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΕΛΚΟΥΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΑΠΟ STRESS

Προφύλαξη πρέπει να λαμβάνουν όλοι οι ασθενείς σε σοβαρή σήψη.

Οι αναστολείς των H₂ υποδοχέων και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων είναι εξίσου αποτελεσματικοί.

ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ: Η χρήση υδροκορτιζόνης ενδοφλεβίως έχει ένδειξη στον ενήλικα σηπτικό ασθενή με σοκ που δεν ανταποκρίνεται παρά την επαρκή ανάνηψη με υγρά και τις υψηλές δόσεις αγγειοδραστικών/ ινотρόπων.

Ουσία εκλογής η υδροκορτιζόνη σε δόση <= 300mg/ ημερησίως. Η σταδιακή απόσυρσή τους ξεκινά όταν δεν υπάρχει ανάγκη ινότροπης υποστήριξης.

ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Μέχρι σήμερα, έχουν παρουσιαστεί πολλές νέες θεραπείες για τη σοβαρή σήψη. Ελάχιστες όμως από αυτές τεκμηριώνουν τα οφέλη τους μέσα από κλινικές μελέτες. Οι θεραπευτικές στρατηγικές αντιμετώπισης της σήψης, όπως διατυπώνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες, αποτελούν, επί της ουσίας, καθημερινές ιατρικές πρακτικές. Ταχεία, κατάλληλη, ευρέως φάσματος αντιβιοτική αγωγή, ταχεία και επιθετική διατήρηση της ιστικής άρδευσης, μηχανικός αερισμός χαμηλών πιέσεων και όγκων (lung-protective strategy), χορήγηση φυσιολογικών δόσεων υδροκορτιζόνης για τους ασθενείς με σχετική φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια και διατήρηση ευγλυκαιμίας με πρωτόκολλα ινσουλινοθεραπείας. Ο μοναδικός χειρισμός που υποστηρίζεται με ευνοϊκά αποτελέσματα κλινικής έρευνας, είναι η χορήγηση ενεργοποιημένης

πρωτεΐνης – C στους σηπτικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θανάτου²⁶.

Υπάρχουν πολλές νέες θεωρίες και επιστημονικές ιδέ-

ες που πυροδοτούν μελλοντικές στρατηγικές ανοσοπαρέμβασης στην σήψη. Μόρια που θα εξουδετερώνουν τους πυροδότες της φλεγμονώδους αντίδρασης (π.χ. ενδοτοξίνες), μόρια που θα αναστέλλουν ενδοκυτταρίως τα σήματα μεταγραφής των αλυσιδωτών αντιδράσεων φλεγμονής²⁷.

Οι στατίνες, πολυδύναμες ουσίες, ίσως έχουν θέση τόσο στην πρόληψη της σήψης, όσο και ως συμπληρωματική (adjuvant) θεραπεία αυτής.

Παράγοντες, όπως η Ιντερφερόνη-γ και ο GMCSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) ίσως έχουν θέση στην αναστροφή της ανοσοπαράλυσης της σοβαρής σήψης²⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η Σοβαρή Σήψη και το Σηπτικό Σοκ συνεχίζουν να αποτελούν πρωταρχικές αιτίες θανάτου στις πολυδύναμες ΜΕΘ παρά τις πρόσφατες προόδους στην διαγνωστική και θεραπευτική προσπέλασή τους.

Σήμερα ο χειρισμός των ασθενών με σήψη είναι σαφώς καλύτερος αυτού προ 25 έτη, τα ποσοστά θανάτου όμως, παραμένουν απαράδεκτα υψηλά. Ίσως πρέπει να αναζητηθούν άλλοι παράγοντες, όπως η γήρανση του πληθυσμού, οι σύνθετες πολύωρες χειρουργικές επεμβάσεις, η χρήση πολλών ενδαγγειακών καθετήρων, η αυξανόμενη αντοχή των μικροβίων κ.λ.π.

Βέβαιο είναι, πως μόνοι οι θεραπευτικοί χειρισμοί των ιατρών δεν είναι αρκετοί να ανατρέψουν την κατάσταση, αλλά χρειάζεται ευρύτερη αντιμετώπιση του προβλήματος, με την συμμετοχή ολόκληρου του συστήματος παροχής υγείας.

SUMMARY

Sepsis - An urgent medical condition

M. Paraschos, Ch. Katsenos, E. Mandragos, K. Mandragos

Severe sepsis, septic shock and adverse sequelae of the systemic inflammatory response to infection still are the leading causes of death in multidisciplinary ICU's, despite recent advances in pathophysiology of sepsis and improvements in monitoring and applied treatments. Multiple factors, potentially responsible for the growing incidence of sepsis are the frequency of antibiotic resistance in microorganisms, the aggressive invasive procedures, the growing number of elderly patients, the increase number of patients with impair immune system etc. Sepsis is an urgent medical condition. Early diagnosis and the initiation of appropriate therapy by the first hour of the diagnosis of sepsis, save lives.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ, Members of the ACCP/SCCM Consensus Conference (1992) Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 101: 1644–1655 and *Crit Care Med* 20:864–874.
2. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP / SCCM consensus conference on Sepsis and Organ Failure. *Chest* 1992; 101(6): 1481-1482. Angus DC, Burger D, Wunderink R, et.al: The PIRO concept: P is for predisposition. *Crit Care*. 2003; 7 (3):248-251.
3. Vincent J-L, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen: The PIRO concept: I is for the infection *Crit Care*. 2003; 7 (3):252-255.
4. Gerlach H, Dhainaut J-F, Harbarth S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M: The PIRO concept: R is for the Respon se. *Crit Care*. 2003; 7 (3):256-259.
5. Vincent J-L, Wendon J, Groeneveld J, Marsall JC, Streat S, Caret J: The PIRO concept: O is for the organ dysfunction *Crit Care*. 2003; 7 (3):260-264.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidiker J, Clemont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1313.
7. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24h in the intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. *Crit. Care Med* 2003; 31:2332-2338.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, 2001 SCCM/ ESICM/ ACCP/ ATS/ SIS International sepsis conference, *Intensive Care Med* 2003; 29:530-538.
9. Πρώτη ημερίδα της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης, Αθήνα 28 Φεβρουαρίου 2009.
10. Balk AR, Severe sepsis and septic shock, definitions, epidemiology and clinical manifestations. *Critical Care Clinics*, April 2000.
11. Tracey KJ, Beutler B, Lowry, et al. Shock and tissue injury by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234:470-474.
12. Calandra T, Foidevaux C, Martin C, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor and host innate immune defenses against bacterial sepsis. *J Infect Dis* 2003; 187(suppl.):5385-5390.
13. Akira S, Sato S. Toll-like receptors and their signaling mechanisms. *Scand J Infect Dis* 2003;35:555-562.
14. Abraham E. Nuclear factor κ B and its role in sepsis-associated organ failure *J Infect Dis* 2003; 1879 SUPPL.):s364-369.
15. Shelley O, Murphy T, Paterson H, Mannick JA, Lederer JA. Interaction between the innate and adaptive

- immune systems is required to survive sepsis and control inflammation after injury. *Shock* 2003; 20: 123-129.
16. Sherwood ER, Lin CY, Tao W, Hartmann CA ET AL. β -2 microglobulin knockout mice are resistant to lethal intraabdominal sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1641-1649.
 17. Dinarello CA, Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117; 1162-1172.
 18. Cavaillon ZM, Adib- Conquy M, Fitting C, et al. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003; 35:535-544.
 19. Hotchkins RS, Tinsley KW, Karl IE. Role of apoptotic cell death in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 585-592.
 20. Balci C, Sungurtekin H, Gurces E, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003; 7; 85-90.
 21. Riter C, Andrades M, Frota Junior ML, et al. Oxidative parameters and mortality in sepsis induced by cecal ligation and perforation. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1782-1789.
 22. Vincent JL, Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of the organ dysfunction/failure in intensive care units. *Crit Care Med* 1998;26; 1793-1800.
 23. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 284: 1754-1758.
 24. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2579-2584.
 25. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant human protein C World wide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of Recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
 26. Root RK, Lodato RF, Patrick W, Cade JF, et al; Pneumonia Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 2003;31; 367-373.
 27. Nierhaus A, Montag B, Timmler N, et al. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with severe sepsis *Intensive Care Med* 2003; 29: 646-651.
 28. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in Streptococcal toxic shock syndrome:A European double blind placebo controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003 ;37: 333-340.