

Σήψη και Σηπτική Καταπληξία

ΑΘΗΝΑ ΛΑΒΡΕΝΤΙΕΒΑ, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΠΕΝΕΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σηψαιμία ορίζεται ως μία απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία οργάνων και συστημάτων η οποία προκαλείται από μια παρεκκλίνουσα απόκριση ξενιστή σε λοίμωξη. Η σηπτική καταπληξία είναι ένα υποσύνολο σήψης στο οποίο οι υποκείμενες κυκλοφοριακές, κυτταρικές και μεταβολικές διαταραχές είναι αρκετά έκδηλες και βαριές έτσι ώστε να προκαλούν ανεπάρκεια οργάνων και να αυξάνουν σημαντικά τη θνητότητα. Για την βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (Surviving Sepsis Campaign, SSC) προτείνουν τη χρήση συγκεκριμένων θεραπευτικών δεσμών μέτρων. Οι κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι οι ασθενείς με σηπτική συνδρομή χρήζουν επείγουσας εκτίμησης και θεραπείας, η οποία περιλαμβάνει την αρχική ανάνηψη με υγρά, τον έλεγχο της λοίμωξης, τη λήψη περαιτέρω εργαστηριακών εξετάσεων και την χρήση εξειδικευμένων μεθόδων παρακολούθησης της αιμοδυναμικής εικόνας των ασθενών αυτών. Μια βασική αρχή στη διαχείριση των ασθενών με σήψη και σηπτική καταπληξία είναι ότι οι ασθενείς χρειάζονται μια λεπτομερή αρχική αξιολόγηση της κατάστασης τους και στη συνέχεια συνεχή επανεκτίμηση της ανταπόκρισής τους στη θεραπεία. Η θεραπεία των ασθενών με σηπτική καταπληξία πρέπει να βασίζεται σε τρεις άξονες: **1.** την αντιμετώπιση του παθογόνου μικροοργανισμού, **2.** την υποστήριξη της λειτουργίας των οργάνων και συστημάτων και **3.** την τροποποίηση της ανταπόκρισης του οργανισμού του ασθενή (ξενιστή) σε λοίμωξη.

Λέξεις Κλειδιά: Σήψη, σηπτικό shock

Η σηψαιμία, ένα σύνδρομο παθοφυσιολογικών και βιοχημικών διαταραχών που προκαλούνται από τη λοίμωξη, αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Η συχνότητα εμφάνισης σηψαιμίας αυξάνεται, πιθανότατα αντικατοπτρίζοντας έτσι τη γήρανση των πληθυσμών, την αύξηση του αριθμού των ασθενών με συνυπάρχουσες νοσηρότητες και τη μεγαλύτερη ευχέρεια στην αναγνώριση και στην καταγραφή του συνδρόμου. Αν και η πραγματική επίπτωση είναι άγνωστη, οι συντηρητικές εκτιμήσεις δείχνουν ότι η σηψαιμία είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας παγκοσμίως.¹

Η σηψαιμία είναι ένα σύνδρομο που διαμορφώνεται από δύο παράγοντες: **1.** τον παθογόνο (λοιμογόνο) παράγοντα και **2.** τους παράγοντες που χαρακτηρίζουν τον ασθενή (ξενιστή) (π.χ. φύλο, φυλή και άλλοι γενετικοί παράγοντες, ηλικία, περιβάλλον). Αυτό που διαφοροποιεί την σήψη από τη λοίμωξη είναι μια ανώμαλη, απορρυθμισμέ-

νη απόκριση ξενιστή και η παρουσία δυσλειτουργίας και ανεπάρκειας οργάνων και συστημάτων.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν νέοι ορισμοί για την σήψη και το σηπτικό σοκ (Sepsis-3).²

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Η σηψαιμία ορίζεται ως μία απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία οργάνων και συστημάτων η οποία προκαλείται από μια παρεκκλίνουσα απόκριση ξενιστή σε λοίμωξη.

Η δυσλειτουργία οργάνου μπορεί να αναγνωριστεί ως μία οξεία μεταβολή στη συνολική βαθμολογία κλίμακας SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) ≥ 2 βαθμούς ως συνεπεία της λοίμωξης. Η αρχική βαθμολογία SOFA (SOFA αναφοράς) μπορεί να θεωρηθεί μηδενική σε ασθενείς που δεν είναι γνωστό ότι έχουν προϋπάρχουσα δυσλειτουργία οργάνων. Μια βαθμολογία SOFA ≥ 2 αντικατοπτρίζει έναν συνολικό κίνδυνο θνητότητας περίπου 10% σε ένα γενικό νοσοκομειακό

πληθυσμό με υποψία λοίμωξης.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΗΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ

Η σηπτική καταπληξία είναι ένα υποσύνολο σήψης στο οποίο οι υποκειμένες κυκλοφορικές, κυτταρικές και μεταβολικές διαταραχές είναι αρκετά έκδηλες και βαριές έτσι ώστε να αυξάνουν σημαντικά τη θνητότητα.

Η κλινική διάγνωση της σηπτικής καταπληξίας προϋποθέτει την χρήση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων με σκοπό την διατήρηση μιας μέσης αρτηριακής πίεσης περίπου 65 mm Hg ή μεγαλύτερης η οποία συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος πάνω από 2 mmol/L (> 18 mg/dL) απουσία υποογκαιμίας. Η διάγνωση της σηπτικής καταπληξίας με την χρήση των προαναφερόμενων κριτηρίων συνεπάγεται με μία νοσοκομειακή θνητότητα η οποία υπερβαίνει το 40%.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ

Αρχική αντιμετώπιση

Για την βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (Surviving Sepsis Campaign, SSC) προτείνουν τη χρήση συγκεκριμένων θεραπευτικών δεσμών μέτρων.¹ Οι κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι οι ασθενείς με σηπτική συνδρομή χρήζουν επείγουσας εκτίμησης και θεραπείας, η οποία συμπεριλαμβάνει της αρχική ανάνηψη με υγρά, τον έλεγχο της λοίμωξης, τη λήψη περαιτέρω εργαστηριακών εξετάσεων και την χρήση εξειδικευμένων μεθόδων παρακολούθησης της αιμοδυναμικής τους εικόνας. Μια βασική αρχή στη διαχείριση των ασθενών με σήψη και σηπτική καταπληξία είναι ότι οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται μια λεπτομερή αρχική αξιολόγηση της κατάστασης τους και στη συνέχεια συνεχή επανεκτίμηση της ανταπόκρισής τους στη θεραπεία. Τα στοιχεία της δέσμης μέτρων που πρέπει να ξεκινήσουν μέσα στην πρώτη ώρα παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Σύμφωνα με τις συστάσεις SSC, ο «χρόνος μηδέν» ή «χρόνος παρουσίασης της σήψης» ορίζεται ως ο χρόνος εισαγωγής στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή αν ο ασθενής προσέρχεται από άλλη τοποθεσία περίθαλψης, ο χρόνος από την προγενέστερη καταγραφή των δεδομένων εκείνων που είναι συμβατά με την εικόνα της σηψαιμίας ή σηπτικής καταπληξίας.

Η πρόσφατη (2018) αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών της SSC του 2016 συστήνει συνδυασμό των δεσμών μέτρων 3ης και 6ης ώρας σε ένα ενιαίο «πακέτο πρώτης ώρας» με τη ρητή πρόθεση να αρχίσουν αμέσως στην πρώτη ώρα η αναζωογόνηση και η περαιτέρω θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με σήψη και σηπτική καταπληξία.³

Η ολοκλήρωση της διαδικασίας αναζωογόνησης μπορεί να απαιτεί περισσότερο από 1 ώρα, αλλά η έναρξη της δι-

αδικασίας αναζωογόνησης και λοιπών διαγνωστικών και θεραπευτικών μέτρων πρέπει να είναι άμεση (λήψη αίματος για τη μέτρηση του γαλακτικού οξέος, λήψη καλλιεργείων αίματος και άλλων καλλιεργείων, χορήγηση υγρών και αντιβιοτικών, έναρξη της θεραπείας με αγγειοδραστικά σκευάσματα).

Μέτρηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος

Παρόλο που τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος δεν αποτελούν άμεσο δείκτη της ιστικής άρδευσης, μπορούν να χρησιμεύσουν ως υποκατάστατο της, καθώς η αύξηση των επιπέδων του αντικατοπτρίζει την ιστική υποξία, την επιταχυνόμενη αναερόβια γλυκόλυση και συνδέεται με δυσμενή έκβαση των ασθενών. Εάν τα αρχικά γαλακτικά είναι αυξημένα (> 2mmol / L), θα πρέπει να μετρηθούν ξανά μέσα σε 2 έως 4 ώρες έτσι ώστε να μπορεί να τροποποιηθεί η θεραπεία με σκοπό την βελτίωση της ιστικής αιμάτωσης.

Χορήγησή των ευρέος φάσματος αντιβιοτικών

Στους ασθενείς που εμφανίζουν σηψαιμία ή σηπτική καταπληξία θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως η εμπειρική θεραπεία με την χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος (με ένα ή περισσότερα ενδοφλέβια αντιμικροβιακά σκευάσματα) για την κάλυψη όλων των πιθανών παθογόνων. Εάν αποδειχθεί ότι η λοίμωξη δεν υπάρχει, τότε η χρήση των αντιμικροβιακών σκευασμάτων θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Χορήγηση υγρών

Η πρώτη αποτελεσματική χορήγηση υγρών είναι ζωτικής σημασίας για τη αντιμετώπιση της προκαλούμενης από σήψη υπότασης και υποάρδευσης ιστών. Η αρχική αναζωογόνηση με υγρά πρέπει να ξεκινήσει αμέσως μόλις αναγνωριστεί η σηπτική κατάσταση και η προκαλούμενη από την σήψη υπόταση που συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος, η διαδικασία αναζωογόνησης πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 3 ωρών από την αναγνώριση της σήψης. Οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν κατά την αρχική αναζωογόνηση ενδοφλέβια χορήγηση τουλάχιστον 30 mL/kg κρυσταλλοειδών διαλειμμάτων.

Η ισχυρή σύσταση για την χρήση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων κατά την αρχική αναζωογόνηση ασθενών με σηψαιμία και σηπτική καταπληξία βασίζεται στην αναφερόμενη στη βιβλιογραφία απουσία οποιουδήποτε σαφούς οφέλους από τη χορήγηση κολλοειδών διαλειμμάτων σε σύγκριση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα σε συνδυασμό με τη αυξημένο κόστος των κολλοειδών.^{1,4}

Δεδομένου ότι τα στοιχεία από την πρόσφατη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι ένα σταθερά θετικό ισοζύγιο υγρών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών με σήψη και σηπτική καταπληξία είναι επιβλαβής, η χορήγηση υγρών

Σύσταση	Ισχύς σύστασης και βαθμός τεκμηρίωσης της σύστασης
Μέτρηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος. Επανάληψη των μετρήσεων εάν τα αρχικά γαλακτικά είναι $> 2 \text{ mmol / L}$	Αδύναμη σύσταση, χαμηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων
Λήψη καλλιέργειών αίματος πριν από τη χορήγηση αντιβιοτικών	Δήλωση καλής πρακτικής
Χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος	Ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων
Ταχεία χορήγηση 30 mL / kg κρυσταλλοειδών διαλυμάτων όταν παρατηρείται υπόταση ή τα επίπεδα των γαλακτικών είναι $\geq 4 \text{ mmol / L}$	Ισχυρή σύσταση, χαμηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων
Χρήση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων εάν ο ασθενής έχει υπόταση κατά τη διάρκεια ή μετά την χορήγηση υγρών για διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης $\geq 65 \text{ mm Hg}$	Ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων

Πίνακας 1. Στοιχεία της δέσμης θεραπευτικών και διαγνωστικών μέτρων της πρώτης ώρας.

πέρα από την αρχική φάση αναζωογόνησης απαιτεί προσεκτική εκτίμηση και συνεχή παρακολούθηση της κατάστασης της αιμοδυναμικής εικόνας και της απάντησης του οργανισμού στην χορήγηση υγρών.⁴

Χρήση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων

Η επείγουσα αποκατάσταση μιας επαρκούς πίεσης διήθησης στα ζωτικά όργανα αποτελεί ένα από τα βασικά θεραπευτικά συστατικά της αρχικής ανάνηψης, η οποία δεν πρέπει να καθυστερήσει. Εάν η αρτηριακή πίεση δεν μπορεί να αποκατασταθεί με την αρχική χορήγηση υγρών, τότε συστήνεται να ξεκινήσει άμεσα η χρήση των αγγειοδραστικών σκευασμάτων (μέσα στην πρώτη ώρα) για να επιτευχθεί μέση αρτηριακή πίεση (MAP) $\geq 65 \text{ mmHg}$.

ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΦΑΣΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗΣ

Η θεραπεία των ασθενών με σηπτική καταπληξία πρέπει να βασίζεται σε τρεις άξονες: 1. την αντιμετώπιση του παθογόνου μικροοργανισμού, 2. την υποστήριξη της λειτουργίας των οργάνων και συστημάτων και 3. την τροποποίηση της ανταπόκρισης του ξενιστή.

Αντιμετώπιση της λοίμωξης

Συστήνεται η άμεση λήψη βιολογικού υλικού για διενέργεια μικροβιολογικών καλλιέργειών (συμπεριλαμβανομένης της καλλιέργειας αίματος) πριν από την έναρξη της αντιμικροβιακής θεραπείας σε ασθενείς με υποψία σηψαι-

μίας ή σηπτικής καταπληξίας, εάν αυτό δεν έχει ως αποτέλεσμα σημαντική καθυστέρηση στην έναρξη των αντιμικροβιακών παραγόντων.

Συστήνεται η έναρξη χορήγησης IV αντιμικροβιακών παραγόντων όσο το δυνατόν συντομότερα (εντός 1 ώρας) μετά την αναγνώριση της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας, (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων).

Συστήνεται η έναρξη εμπειρικής θεραπείας με αντιμικροβιακά σκευάσματα ευρέος φάσματος (με ένα ή περισσότερα αντιβιοτικά) για ασθενείς που παρουσιάζουν σηψαιμία ή σηπτική καταπληξία για κάλυψη όλων των πιθανών παθογόνων (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων).

Συστήνεται να περιοριστεί και να τροποποιηθεί η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία μετά την ταυτοποίηση των παθογόνων παραγόντων και της ευαισθησίας των παθογόνων σε αντιβιοτικά σκευάσματα ή αν σημειωθεί σημαντική κλινική βελτίωση της κατάστασης των ασθενών (σύσταση καλής πρακτικής).

Προτείνεται η εμπειρική συνδυασμένη θεραπεία (χρησιμοποιώντας τουλάχιστον δύο αντιβιοτικά διαφορετικών ομάδων που στοχεύουν στο πιθανότερο μικροβιακό παθογόνο) για την αρχική αντιμετώπιση της σηπτικής καταπληξίας (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων).

Θεωρείται ότι αντιμικροβιακή θεραπεία διάρκειας 7-10 ημερών είναι επαρκής για τις περισσότερες λοιμώξεις που σχετίζονται με τη σήψη και το σηπτική καταπληξία (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων). Συστήνεται καθημερινή εκτίμηση της απάντησης στην αρχική θεραπεία και τροποποίηση ή κλιμάκωση της αντιμικροβιακής θεραπείας σε ασθενείς με σηψαιμία και σηπτική καταπληξία (σύσταση καλής πρακτικής).

Στήριξη της λειτουργίας των οργάνων και συστημάτων

Η σηπτική καταπληξία εκδηλώνεται με απειλητική για τη ζωή των ασθενών δυσλειτουργία οργάνων η οποία προκαλείται από μια απρόσφορη απάντηση ξενιστή σε λοίμωξη. Οι αιμοδυναμικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από μια σημαντική μείωση του αγγειακού τόνου που συνδέεται με κάποιο βαθμό υποογκαιμίας, είτε απόλυτης, λόγω άμεσης απώλειας υγρών (π.χ., από την πεπτική οδό), είτε λόγω διαφυγής από τα τριχοειδή στο διάμεσο χώρο, είτε σχετικής υποογκαιμίας, η οποία οφείλεται στην αύξηση της φλεβικής δεξαμενής λόγω διαστολής του φλεβικού δικτύου. Επιπλέον, παρατηρείται μεταβολή της λειτουργίας του μυοκαρδίου, με αλλαγές στις συστολική και διαστολική λειτουργία και των δύο κοιλιών, οι οποίες μπορούν ενδεχομένως να οδηγήσουν σε πτώση της καρδιακής παροχής. Επιπλέον, εμφανίζονται διαταραχές στη μικροκυκλοφορία οι οποίες οδηγούν σε μεταβολές της ιστικής αιμάτω-

σης ακόμη και όταν η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή παροχή βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων.

Υπάρχουν αρκετές προκλήσεις στην θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με σηπτική καταπληξία οι οποίες περιλαμβάνουν θέματα επιλογών των αιμοδυναμικών στόχων και φαρμακευτικών παρεμβάσεων, καθώς και προκλήσεις στην εφαρμογή των συνιστώμενων θεραπειών.

Επιλογή των θεραπευτικών στόχων

Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να στοχεύουν στην παροχή επαρκούς πίεσης διήθησης των οργάνων και επαρκούς παροχής οξυγόνου (DO_2), περιορίζοντας παράλληλα τις παρενέργειες των παρεμβάσεων που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη αυτών των στόχων.

Μέση αρτηριακή πίεση

Στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία ο αρχικός στόχος είναι η διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) σε 65 mmHg, με δυναμική επανεκτίμηση του στόχου αυτού με την πάροδο του χρόνου. Η ανεύρεση αξιόπιστων δεικτών αιμάτωσης και οξυγόνωσης των οργάνων και ιστών αποτελεί μία σημαντική πρόκληση στην κλινική πράξη. Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη και όταν διατηρείται επαρκής πίεση και αιματική ροή, οι διαταραχές στην μικροκυκλοφορία μπορεί να οδηγήσουν σε ιστική υποάρδευση.

Ειδικοί δείκτες επάρκειας ιστικής άρδευσης

Η ανεπαρκής ιστική αιμάτωση μπορεί να ανιχνευθεί με την χρήση των απλών κλινικών δεικτών, όπως ο αυξημένος χρόνος επαναπλήρωσης τριχοειδών ή ο βαθμός δικτυωτής πελίωσης (mottling score).

Η προσφορά οξυγόνου στους ιστούς (DO_2) εξαρτάται από τον κορεσμό οξυγόνου του αίματος (SaO_2), την αιμοσφαιρίνη (Hb) και την καρδιακή παροχή (CO). Δεν υπάρχει καμία ειδική σύσταση για διατήρηση τιμών DO_2 ή Hb σε συγκεκριμένα επίπεδα σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία.

Ο κορεσμός οξυγόνου του μεικτού φλεβικού αίματος (SvO_2) επίσης μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της επάρκειας της προσφοράς οξυγόνου σε σχέση με την κατανάλωση οξυγόνου στους ιστούς. Ο κορεσμός οξυγόνου του κεντρικού φλεβικού αίματος ($ScvO_2$) θεωρείται ως ένα υποκατάστατο του SvO_2 και συστήνεται να παρακολουθείται στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία.

Η διαφορά μερικής πίεσης διοξειδίου του άνθρακα (pCO_2) μεταξύ του φλεβικού και αρτηριακού αίματος, που ονομάζεται χάσμα pCO_2 (pCO_2 gap), μπορεί να είναι ένας χρήσιμος δείκτης σε καταστάσεις σηπτικής καταπληξίας όπου το $ScvO_2$ είναι φυσιολογικό. Σε αυτό το πλαίσιο, ένα υψηλό χάσμα pCO_2 (> 6 mmHg) υποδηλώνει ότι η αύξηση της CO μπορεί να αποτελέσει μία πιθανή αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή. Ενώ η μέτρηση του χάσματος pCO_2 έχει σημαντική προγνωστική αξία στους ασθενείς με καταπληξία, δεν έχει αποδειχθεί μέχρι τώρα ότι οι θεραπείες

που βασίζονται στο χάσμα pCO₂ μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση των ασθενών.

Γαλακτικό οξύ

Στους ασθενείς με σήψη τα αυξημένα επίπεδα του γαλακτικού οξέος μπορεί να οφείλονται σε αυξημένη παραγωγή, μειωμένη κάθαρση ή σε συνδυασμό και των δύο. Στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία συνιστάται η εξομάλυνση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος ως ένας από τους σημαντικότερους στόχους της αρχικής αναζωογόνησης. Ωστόσο, πολλοί άλλοι παράγοντες, εκτός της αναερόβιου μεταβολισμού, μπορεί επίσης να αυξήσουν την παραγωγή του γαλακτικού οξέος. Παρόλο αυτά, η παρατεταμένη αύξηση των γαλακτικών υποδηλώνει την ανάγκη επανεκτίμησης και τροποποίησης της θεραπείας στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία. Μένει όμως να προσδιοριστεί η ακριβής συσχέτιση των διαδοχικών μετρήσεων των γαλακτικών σε σχέση με την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπευτική αγωγή. Συνοπτικά, η αποκατάσταση της μακροκυκλοφορίας στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία απαιτεί μια προσέγγιση πολλαπλών επιπέδων με βάση τον εξασφάλιση τόσο της βέλτιστης αρτηριακής πίεσης όσο και της επαρκούς προσφοράς οξυγόνου. Μία σημαντική πρόκληση είναι ο καθορισμός των στόχων για καθεμία από αυτές τις μεταβλητές και καθορισμός των κατάλληλων δεικτών παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Χορήγηση υγρών

Η χορήγηση υγρών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση της αιμοδυναμικής αστάθειας στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία. Παρά το γεγονός ότι είναι μια πολύ κοινή θεραπεία στη ΜΕΘ, η τιτλοποίηση της χορήγησης υγρών εξακολουθεί να είναι δύσκολη. Αν και η αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου είναι απαραίτητη, η υπερβολική φόρτιση υγρών σχετίζεται με δυσλειτουργία οργάνων και θάνατο σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία.⁵ Ανεξάρτητα από τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό του όγκου των υγρών, συνιστάται η χορήγηση υγρών με προϋπόθεση ότι η αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου θα οδηγήσει στην αύξηση της καρδιακής παροχής (θετική ανταπόκριση στην χορήγηση υγρών). Η ανταπόκριση στην χορήγηση των υγρών εκτιμάται καλύτερα με την χρήση των δυναμικών δεικτών όπως η μεταβολή της πίεσης παλμού (PPV, Pulse Pressure Variation), η μεταβολή του όγκου παλμού (SVV, Stroke Volume Variation), και η δοκιμασία παθητικής ανύψωσης των κάτω άκρων (PLR, Passive Leg Rising).¹ Η παρακολούθηση των δεικτών αυτών μπορεί να εμποδίσει τη περαιτέρω φόρτιση με υγρά σε ασθενείς μη ανταποκρινόμενους στην αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου αποφεύγοντας έτσι τις επιπλοκές από την υπερβολική χορήγηση υγρών. Η πρόκληση έγκειται στο γεγονός ότι οι τεχνικές αυτές δεν είναι πάντα διαθέσιμες ή δεν μπορούν να εφαρμοστούν πάντοτε.

Η κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την χρήση κρυσταλλοειδών ως πρώτη επιλογή κατά την αρχική φάση αντιμετώπισης της σηπτικής καταπληξίας (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων).¹ Οι οδηγίες προτείνουν τη χρήση αλβουμίνης επιπλέον των κρυσταλλοειδών για την αρχική αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία όταν απαιτούνται σημαντικές ποσότητες κρυσταλλοειδών (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων). Δεν συστήνεται η χρήση του διαλύματος υδροξυαίθυλο-αμύλου (HES) για την αντικατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου σε ασθενείς με σηψαιμία ή σηπτικό σοκ (ισχυρή σύσταση, υψηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων). Οι πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) έχουν επιδείξει επιβλαβείς επιδράσεις των συνθετικών κολλοειδών, ιδίως σε ότι αφορά την εμφάνιση της οξείας νεφρικής βλάβης (AKI, Acute Kidney Injury). Η αλβουμίνη είναι το μόνο κολλοειδές που έχει αποδειχθεί ασφαλές στους ασθενείς αυτούς. Όσον αφορά τα κρυσταλλοειδή, η χορήγηση μεγάλης ποσότητας χλωριούχου νατρίου συσχετίζεται με μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης μεταβολικής υπερχλωραιμικής οξέωσης και οξείας νεφρικής βλάβης σε σύγκριση με τα κρυσταλλοειδή με ρυθμιστικό διάλυμα και πρέπει να αποφεύγεται.⁵

Χρήση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων

Η κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την χρήση της νορεπινεφρίνης ως πρώτης επιλογής αγγειοσυσπαστικού παράγοντα (ισχυρή σύσταση, μέτρια ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων).¹ Προτείνουν να προστεθεί είτε η βαζοπρεσίνη (έως 0,03 U / λεπτό) (ασθενής σύσταση, μέτρια ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων) ή επινεφρίνη (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων) στη νορεπινεφρίνη με σκοπό την αύξηση της ΜΑΠ στο επιθυμητό στόχο και τη μείωση της δόσης νορεπινεφρίνης (ασθενής σύσταση, μέτρια ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων). Οι οδηγίες προτείνουν τη προσθήκη της ντοπαμίνης ως εναλλακτικό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα μόνο σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς (π.χ. ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο ταχυαρρυθμιών και απόλυτη ή σχετική βραδυκαρδία) (ασθενή βαθμό σύστασης και χαμηλή ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων). Δεν συστήνεται, όμως, η χρήση ντοπαμίνης για προστασία της νεφρικής λειτουργίας (ισχυρή σύσταση, υψηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων).

Χρήση ινοτρόπων

Η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και η μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου είναι φαινόμενα τα οποία παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία. Η μειωμένη συστολική λειτουργία στους ασθενείς αυτούς μπορεί να επιβάλλει την χρήση των φαρμακευτικών σκευασμάτων με θετική ινότροπη δράση. Η επιλογή των ασθενών οι οποίοι μπορούν να επωφεληθούν από την

χρήση ινοτρόπων όπως και η επιλογή του συγκεκριμένου φαρμακευτικού παράγοντα αποτελούν μία πρόκληση στην κλινική πράξη. Η αξιολόγηση με την χρήση υπερηχοκαρδιογραφίας είναι επιθυμητή πριν από την έναρξη της χορήγησης των ινοτρόπων σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία⁶. Η χορήγηση της ντοβουταμίνης (παράγοντα με βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής που μπορεί να έχει ελάχιστες παρενέργειες στις συνήθεις δόσεις) στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία προτάθηκε σχεδόν πριν από 30 χρόνια. Οι κατευθυντήριες γραμμές της SSC υποδεικνύουν τη χρήση της ντοβουταμίνης για τη θεραπεία «ασθενών που παρουσιάζουν ενδείξεις μειωμένης συστολικής λειτουργίας παρά την επαρκή φόρτιση υγρών και τη χρήση αγγειοσυσταλτικών παραγόντων».¹ Ωστόσο, ο βαθμός της παρούσας σύστασης θεωρείται ασθενής, με χαμηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ακόμη ότι η ντοβουταμίνη μπορεί να είναι επιβλαβής και η βήτα-αδρενεργική δράση της σχετίζεται με δυσμενή έκβαση και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών.

Η χρήση της λεβοσιμεντάνης, ευαισθητοποιητή των συσταλτών πρωτεϊνών των μυοκαρδιακών ινών στη δράση του ασβεστίου, έδειξε υποσχόμενα αποτελέσματα, παρόλο που ορισμένες τυχαίοποιημένες μελέτες δεν ανέδειξαν κανένα όφελος και έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από την χρήση του φαρμάκου. Η μιλρινόνη και άλλοι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης μπορεί επίσης να παρουσιάζουν ανεπιθύμητη αγγειοδιασταλτική δράση, προκαλώντας μεγαλύτερη υπόταση από ότι η χρήση της ντομπουταμίνης.

Έτσι, η απόφαση για την χρήση ενός παράγοντα με ινότροπη δράση πρέπει να εξατομικεύεται. Η χορήγηση ινοτρόπου μπορεί να θεωρηθεί ως μία θεραπευτική δοκιμή και η δόση και/ή ο παράγοντας θα πρέπει να αλλάζουν και να προσαρμόζονται σύμφωνα με την ανταπόκριση του ασθενή. Εάν η χορήγηση του ινοτρόπου παράγοντα δεν ακολουθείται από αύξηση της καρδιακής παροχής και βελτίωση των δεικτών της ιστικής άρδευσης ή εάν εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες τότε θα πρέπει να διακόπτεται.¹

Χρήση των β-αποκλειστών

Η ταχυκαρδία είναι συχνά παρούσα σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία. Σε πολλές περιπτώσεις η ταχυκαρδία σχετίζεται με πυρετό ή αντιπροσωπεύει έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό για τη διατήρηση της καρδιακής παροχής σε σχέση με τον μειωμένο όγκο παλμού (λόγω υποογκαιμίας ή / και μειωμένης συσταλτικότητας).

Ωστόσο, η ταχυκαρδία μπορεί να παρατηρηθεί στους σηπτικούς ασθενείς με διατηρημένο όγκο παλμού και με φυσιολογική καρδιακή παροχή. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ταχυκαρδία μπορεί να σχετίζεται με υπερβολική διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Υπό αυτές τις

συνθήκες, η υπερβολική αδρενεργική διέγερση θεωρείται ότι παίζει ένα δυσμενή ρόλο στην λειτουργία του μυοκαρδίου, την μεταβολική ομοιόσταση και τις ανοσολογικές διεργασίες του οργανισμού.

Η πρόκληση έγκειται στην αναγνώριση των ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν από τους β-αποκλειστές. Ο καλύτερος δείκτης ανταπόκρισης δεν έχει προσδιοριστεί, αλλά φαίνεται ότι η υπέρηχοκαρδιογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν από την χρήση των β-αποκλειστών.⁴

ΕΙΔΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΩΣ ΣΤΟΧΟ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΗ

Σύμφωνα με το διεθνή ορισμό ομοφωνίας Sepsis-3, σήψη ορίζεται ως η απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία οργάνων που προκαλείται από μια απορρυθμισμένη απάντηση του ξενιστή στον λοιμογόνο παράγοντα². Η σήψη αντανακλά τη διαταραχή της ομοιόστασης του ανοσοποιητικού συστήματος, τη διαταραχή του μεταβολισμού και την αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών ουσιών. Η χρήση ειδικών εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών οι οποίες έχουν ως στόχο την αντιμετώπιση των προαναφερθέντων διαταραχών αναφέρεται στον Πίνακα 2.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρόλο που η τρέχουσα βιβλιογραφία και οι κατευθυντήριες οδηγίες της SSC παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση των ασθενών με σήψη και σηπτική καταπληξία, παραμένουν πολλές προκλήσεις στο πεδίο διαχείρισης των ασθενών αυτών, όπως οι ενδείξεις για την χρήση ειδικών θεραπευτικών μεθόδων για την τροποποίηση της απάντησης του οργανισμού στον λοιμογόνο παράγοντα, η βέλτιστη χρήση των αντιβιοτικών, η επιλογή των κατάλληλων αγγειοδραστικών φαρμακευτικών παραγόντων, η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου παρακολούθησης των αιμοδυναμικών παραμέτρων. Παρόλο που νεότερα δεδομένα από κλινικές και πειραματικές μελέτες μπορούν να παρέχουν καλύτερη καθοδήγηση σε ορισμένους τομείς (π.χ. χρήση στεροειδών, επιλογή του τύπου και όγκου των υγρών, χρήση εναλλακτικών θεραπειών), οι ασθενείς χρειάζονται εξατομικευμένες θεραπείες με προσεκτική αξιολόγηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων, ιδίως στα θέματα όπου παραμένουν υπό συζήτηση (π.χ., χρήση ποιου ινότροπου παράγοντα, σχέση οφέλους και κόστους από την χορήγηση ποιών υγρών). Η εφαρμογή μίας εξατομικευμένης θεραπείας βασισμένης στα ιδιαίτερα κατά περίπτωση χαρακτηριστικά των ασθενών με σήψη και σηπτική καταπληξία αποτελεί μία ελκυστική προσέγγιση για την ορθή διαχείριση τους.

Θεραπευτική επιλογή	Δράση του παράγοντα	Συστάσεις της SSC
Κορτιζόνη	Μείωση της χρήσης των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, μείωση της διάρκειας της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, μείωση της διάρκειας παραμονής στην ΜΕΘ	Συστήνεται η χρήση της κορτιζόνης σε δόση 200 mg/ημέρα εάν η σταθεροποίηση δεν έχει επιτευχθεί με την χορήγηση υγρών και την χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων (ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων)
Αιμοδιήθηση μεγάλου όγκου (HVHF), Τεχνικές συνδυασμού διήθησης του πλάσματος και προσρόφησης (CPFA).	Μείωση των <i>προφλεγμονωδών κυττοκινών, αποκατάσταση της ισορροπίας της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού σε λοίμωξη.</i> Καμία επίδραση στη θνητότητα και στην διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ	Δεν υπάρχει σύσταση σχετικά με την χρήση τεχνικών αιμοκάθαρσης
Βιταμίνη C	Αντιοξειδωτική δράση, βελτίωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Συμμετοχή στην σύνθεση των κατεχολαμινών και της βαζοπρεσίνης.	Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την δημιουργία σύστασης για τη χρήση της βιταμίνης C
Ανοσοσφαιρίνες	Τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, πιθανή μείωση της θνητότητας	Σύσταση για μη χρήση των ανοσοσφαιρινών
		(ασθενής σύσταση, χαμηλή ποιότητα δεδομένων)

Πίνακας 2. Χρήση ειδικών εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών στους ασθενείς με σήψη. SSC, Surviving Sepsis Campaign; ΜΕΘ, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας; HVHF, High-Volume Hemofiltration; CPFA, Coupled Plasma Filtration and Adsorption

ABSTRACT**Sepsis and Septic shock****Athina Lavrentieva, Vasileios Renesis**

Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Septic shock is a subset of sepsis with circulatory and cellular and metabolic dysfunction associated with organ failure and a higher risk of mortality. The Surviving Sepsis Campaign supports the use of sepsis bundles for improving outcomes in patients with sepsis and septic shock. The guidelines state that these patients need urgent assessment and treatment, including initial fluid resuscitation while pursuing source control, obtaining further laboratory results, and attaining more precise measurements of hemodynamic status. A guiding principle is that these complex patients need a detailed initial assessment and then ongoing re-evaluation of their response to treatment. Guidelines support the need for an individualization of treatment into three axes: the infection (i.e., the pathogen), the host response and organ dysfunction. In the ICU of the future, sepsis will be classified and managed based on treatable characteristics in these three dimensions.

Key words: sepsis, septic shock, definition, treatment

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10.
3. Levy M, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018 Jun;44(6):925-928.
4. De Backer D, Cecconi M, Lipman J, Machado F, Myatra SN, Ostermann M et al. Challenges in the management of septic shock: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019 Apr;45(4):420-433.
5. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2018 Sep;44(9):1400-1426.
6. Geri G, Vignon P, Aubry A, Fedou AL, Charron C, Silva S, et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med.* 2019 May;45(5):657-667.