Κεφάλαιο 16

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Συντονιστής:
Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος – Μπουρμπούλης

Ομάδα Εργασίας:
Παύλος Μυριανθεύς, Ελένη Μουλούδη, Ευδοξία Κυριαζοπούλου

1. Εισαγωγή

Η σήψη ορίζεται ως μια απειλητική για τη ζωή δυσπραγία οργάνων, που είναι αποτέλεσμα της μη αρμονικής απάντησης του ξενιστή σε μια λοίμωξη. Ο ορισμός της δεν περιορίζεται στις βακτηριακές λοιμώξεις, αλλά περιλαμβάνει το σύνολο των βακτηριακών, ιογενών, μυκητιασικών και παρασιτικών λοιμώξεων. Υπογραμμίζεται ότι στη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 το 80% των ασθενών ταξινομούνταν ως πάσχοντες από σήψη σύμφωνα με το τρέχον σύστημα ταξινόμησης (**Πίνακας 1**). Υπολογίζεται ότι το σύνολο των νέων περιπτώσεων ανέρχεται ετησίως σε 49 εκατομμύρια, εκ των οποίων 12 εκατομμύρια περίπου πεθαίνουν. Ακρογωνιαίος λίθος για τη μείωση του κινδύνου θανάτου του ασθενούς είναι η έγκαιρη (άμεση) αναγνώριση και η έναρξη της αντιμετώπισης. Κατά συνέπεια, η διάγνωση και η αντιμετώπιση αποτελούν διαδικασίες που πρέπει να λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα. Για την πρώιμη αναγνώριση των ασθενών με σήψη δεν υπάρχει καμία κλινική βαθμολογία ή βιοδείκτης που να έχει μεγάλη διαγνωστική ευαισθησία. Εντούτοις, για τον ασθενή με κλινική υποψία λοίμωξης που δε νοσηλεύεται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, προτείνεται η αξιολόγηση της βαθμολογίας qSOFA που απαρτίζεται από τρία απλά κλινικά σημεία (≥22 αναπνοές/λεπτό, διανοητική σύγχυση, συστολική αρτηριακή πίεση <100mmHg). Οι ασθενείς που εκδηλώνουν τουλάχιστον δύο από τα τρία σημεία έχουν υψηλή υποψία για την εκδήλωση σήψης, χωρίς να αποκλείεται η διάγνωση σε ασθενείς με ένα ή και κανένα σημείο.

2. Ορισμοί σήψης και σηπτικής καταπληξίας

2.2. Σήψη

Η απειλητική για τη ζωή οργανική δυσπραγία που οφείλεται στη μη ρυθμισμένη απάντηση του ξενιστή σε μια λοίμωξη. Για την ταξινόμηση του ασθενούς απαιτείται η αύξηση της βαθμολογίας SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) κατά 2 τουλάχιστον βαθμούς λόγω της λοίμωξης. Προκειμένου περί ασθενών με μη γνωστή βαθμολογία SOFA πριν την εκδήλωση της λοίμωξης, τιμές SOFA ≥2 επιτρέπουν την ταξινόμηση στη σήψη. Η βαθμολογία SOFA απαρτίζεται από 6 παραμέτρους, που αντιστοιχούν σε αντίστοιχες οργανικές

λειτουργίες, και η συνολική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα των βαθμολογιών κάθε λειτουργίας (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1. βαθμολογία SOFA

Παράμετρος	**1 βαθμός**	**2 βαθμοί**	**3 βαθμοί**	**4 βαθμοί**
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	<400	<300	<200	<100
Αιμοπετάλια (x 103 ανά mm3)	<150	<100	<50	<20
Υπόταση	ΜΑΠ <70 mmHg	Ντοπαμίνη <5* **ή** δοβουταμίνη οποιαδήποτε δόση	Ντοπαμίνη 5,1-15* **ή** αδρεναλίνη ≤0.1* **ή** νοραδρεναλίνη≤ 0.1*	Ντοπαμίνη >15* αδρεναλίνη >0.1* **ή** νοραδρεναλίνη >0.1*
Κλίμακα Γλασκώβης	13-14	10-12	6-9	<6
Χολερυθρίνη (mg/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12
Κρεατινίνη (mg/dl) **ή διούρηση**	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 **ή** <500 ml/ημέρα	≥5,0 **ή** <200 ml/ημέρα

**μg/kg/λεπτό. ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση.*

2.2 Σηπτική καταπληξία

Είναι υποκατηγορία της σήψης με εκτεταμένη κυκλοφορική, κυτταρική και μεταβολική διαταραχή και μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου. Ορίζεται ως η σήψη που συνοδεύεται από γαλακτικά πλάσματος ≥2mmol/l με μέση αρτηριακή πίεση <65mmHg σε ασθενή χωρίς υποογκαιμία, για τον οποίο παρά την επαρκή χορήγηση υγρών, απαιτείται η χορήγηση νοραδρεναλίνης ή άλλου αγγειοσυσπαστικού.

Οι ορισμοί αυτοί περιγράφονται ως ορισμοί κατά Σήψη-3 και αποτελούν μετεξέλιξη των ορισμών Σήψη-1 (1991) και Σήψη-2 (2001) που συμπεριλάμβαναν τα κριτήρια του Συνδρόμου της Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης.

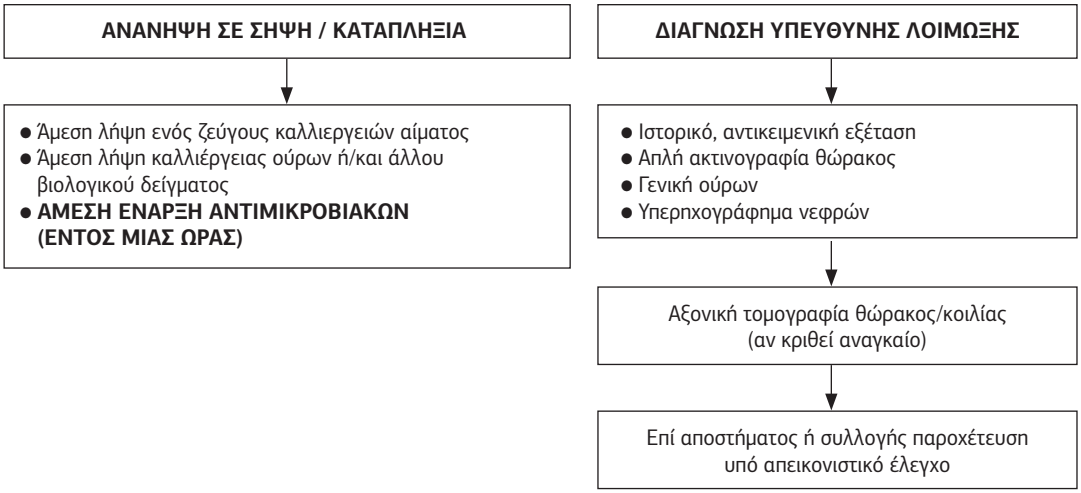
Τονίζεται ότι ο όρος «Σοβαρή Σήψη» έχει καταργηθεί.

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

Η αρχική ανάνηψη περιλαμβάνει τα εξής:

- **Ενδοφλέβια χορήγηση αντιμικροβιακών** (αυτά αναλύονται κατωτέρω). Η πρώτη δόση αντιμικροβιακού οφείλει να χορηγηθεί εντός της πρώτης ώρας σε ασθενή με υπόταση και εντός των πρώτων τριών ωρών στους ασθενείς χωρίς υπόταση. Η πρώτη δόση είναι η μέγιστη επιτρεπτή.
- **Χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως** (κρυσταλλοειδή). Δίδονται 30 ml/kg κρυσταλλοειδούς (φυσιολογικός ορός ή προτιμότερα Ringer Lactate) σε 3 ώρες. Συστήνεται η επαναλαμβανόμενη εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου του ασθενούς με δυναμικές μεθόδους (όγκος παλμού, μεταβολή πίεσης παλμού, ανύψωση κάτω άκρων με εκτίμηση καρδιακής παροχής, ηχωκαρδιογραφία) καθώς και η παρακολούθηση των επιπέδων γαλακτικών πλάσματος (στόχος η μείωση κατά 10-20% εντός των πρώτων 3 ωρών, αν ήταν αρχικά αυξημένα).
- **Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών.** Χορηγούνται όταν η υπόταση δεν βελτιώνεται παρά την επαρκή χορήγηση υγρών με στόχο τη μέση αρτηριακή πίεση ≥65mmHg. Επί απουσίας κεντρικού φλεβικού καθετήρα, προτείνεται η έναρξη χορήγησής τους και από περιφερικό καθετήρα. Αγγειοσυσπαστικό πρώτης εκλογής είναι η νοραδρεναλίνη. Σήμερα επικρατεί η άποψη για πρώιμη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ώστε να αποφεύγεται η υπερφόρτωση με υγρά που στη συνέχεια δύσκολα αποβάλλονται. Επί μη ανταπόκρισης στη

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



νοραδρεναλίνη σε δόση 0,25-0,5 μg/kg/λεπτό, συστήνεται ο συνδυασμός με βαζοπρεσσίνη (έως 0,03 U/λεπτό), παρά η περαιτέρω αύξηση των δόσεων νοραδρεναλίνης. Αν η υπόταση συνοδεύεται από χαμηλή καρδιακή παροχή, τότε συγχορηγείται δοβουταμίνη (1-20 μg/kg/λεπτό).

Η ανάνηψη περιλαμβάνει επιπλέον τα εξής:

- **Χορήγηση διττανθρακικών.** Χορηγούνται διττανθρακικά μόνο σε σοβαρή μεταβολική οξέωση (pH ≤7,20) και οξεία νεφρική βλάβη**.**
- **Στρατηγικές ανοσοθεραπείας.** Αυτές συζητούνται ξεχωριστά στη συνέχεια του κεφαλαίου.
- **Έλεγχος της εστίας της λοίμωξης.** Συστήνεται η έγκαιρη αναγνώριση της πιθανής ανατομικής εστίας σήψης και αντιμετώπιση αυτής το συντομότερο δυνατό (παροχέτευση, αφαίρεση συσκευών, χειρουργικός καθαρισμός). Επί παρουσίας ενδαγγειακών καθετήρων προτείνεται η αφαίρεσή τους αφού εξασφαλιστεί άλλη αγγειακή πρόσβαση.
- **Μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών.** Συνιστάται επί αιμοσφαιρίνης <7g/dl. Υψηλότερος στόχος δύναται να είναι επιθυμητός ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενή (καρδιακή δυσλειτουργία, ισχαιμία, οξεία αιμορραγία).
- **Μηχανικός αερισμός σε ασθενή με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).** Προτείνονται τα εξής:

1. Αερισμός χαμηλού αναπνεόμενου όγκου 6 ml/kg .
2. Ανώτερο όριο στην πίεση πλατώ <30 cmH_2O.
3. Η $PaCO_2$ μπορεί να είναι φυσιολογική ή και άνω των 40 mmHg, αν υπάρχει κίνδυνος για βαρότραυμα
4. Εφαρμογή υψηλότερης PEEP, παρά χαμηλής σε μέτριο και σοβαρό ARDS.
5. Τοποθέτηση ασθενούς που είναι σε μηχανική αναπνοή με ARDS-βαριά υποξυγοναιμία, στην πρηνή θέση τουλάχιστον 12 ώρες ημερησίως.
6. Τοποθέτηση ασθενούς σε ημικαθιστή θέση (45°).
7. Αερισμός με κάνουλα οξυγόνου υψηλής ροής (High flow) προτιμάται του μη επεμβατικού αερισμού σε μερικούς ασθενείς με ARDS, που έχουν ήπια ή μέτρια υποξυγοναιμία και είναι αιμοδυναμικά σταθεροί και συνεργάσιμοι.
8. Να μην χορηγείται μυοχάλαση, αν είναι δυνατόν και αν χορηγείται, να προτιμάται η κατ΄επίκληση χορήγηση αντί της συνεχούς.

- **Νεφρική υποκατάσταση.** Η διαλείπουσα αιμοδιάλυση ή η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH) είναι ισοδύναμες. Η CVVH προσφέρει ευκολότερη διαχείριση στους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς.
- **Ηπαρινοθεραπεία.** Πρέπει να χορηγείται χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) για προφύλαξη από την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση αντί για την κλασική ηπαρίνη, εκτός αν αντενδείκνυται.
- **Γαστροπροστασία.** Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση Η2-αναστολέων ή αναστολέων της αντλίας πρωτονίων.

3. Αντιμικροβιακή θεραπεία

- Θα πρέπει να χορηγηθεί **εντός της πρώτης ώρας** σε ασθενείς με καταπληξία και αμέσως μετά τη λήψη καλλιεργειών, και **εντός των 3 πρώτων ωρών** σε ασθενείς με **σήψη χωρίς καταπληξία**.
- Η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία (**Πίνακας 2**) θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα ή και περισσότερα αντιμικροβιακά που είναι δραστικά εναντίον όλων των πιθανών παθογόνων μικροοργανισμών. Χειρουργικές λοιμώξεις όπως η οξεία χολαγγειίτιδα, ο αποφρακτικός ειλεός, τα ενδοκοιλιακά αποστήματα και η δευτεροπαθής περιτονίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζονται μέσα στο πρώτο 6ωρο με την ελάχιστα παρεμβατική μέθοδο (π.χ. παρακέντηση υπό απεικονιστικό έλεγχο).
- Τα χορηγούμενα αντιμικροβιακά πρέπει να είναι βακτηριοκτόνα και να έχουν ευνοϊκή φαρμακοκινητική στο σημείο λοίμωξης. Τα β-λακταμικά αντιμικροβιακά πρέπει να χορηγούνται σε παρατεταμένη έγχυση διάρκειας 3 ωρών και οι αμινογλυκοσίδες και οι κινολόνες μία ή δύο φορές την ημέρα. Η δοσολογία της κολιστίνης πρέπει να διαμορφώνεται καθημερινά ανάλογα με την κάθαρση της κρεατινίνης.
- 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.
- Στην επιλογή της εμπειρικής αγωγής, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η προέλευση της λοίμωξης από την κοινότητα ή το νοσοκομείο και τα ποσοστά ευαισθησίας των μικροοργανισμών της κοινότητας ή του νοσοκομείου, η υποκείμενη νόσος του ασθενούς, και το είδος τυχόν χορηγηθέντων αντιμικροβιακών για οποιοδήποτε λόγο το τελευταίο τρίμηνο. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια αποτελούν: α) η χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας τους τελευταίους 3 μήνες, β) η νοσηλεία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών ημερών το τελευταίο τρίμηνο, γ) η λήψη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή συνυπάρχον νόσημα που προκαλεί ανοσοκαταστολή, δ) η διαμονή σε οίκο ευγηρίας, και ε) η εφαρμογή χρόνιας αιμοκάθαρσης τις τελευταίες 30 ημέρες. **Επί υποψίας λοίμωξης από πολυανθεκτικό** Gram αρνητικό συστήνεται εμπειρικά ο **συνδυασμός** αντιμικροβιακών.
- Στην επιλογή εμπειρικής θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος για λοίμωξη από *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλλίνη (MRSA), προερχόμενος από την κοινότητα (CA-MRSA). Παράγοντες κινδύνου λοίμωξης από CA-MRSA είναι: η διαβίωση σε πτωχές συνθήκες υγιεινής, ασθενείς σε οίκους ευγηρίας, ασθενείς με μόνιμο ουροκαθετήρα, αθλητές ομαδικών αθλημάτων, υποτροπιάζουσα δερματική λοίμωξη, προηγούμενη λοίμωξη από CA-MRSA, αυξημένος επιπολασμός CA-MRSA στην τοπική κοινότητα, στενή επαφή με άτομο με γνωστή CA-MRSA λοίμωξη κ.λπ.
- Συνδυαστική θεραπεία με αμινογλυκοσίδες συζητείται μόνο σε λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* ή επί ουδετεροπενίας.
- Εμπειρική αντιμυκητική αγωγή δεν συνιστάται παρά μόνον σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ανοσοκαταστολή, μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, παρεντερική διατροφή, κεντρικές γραμμές ή ενδαγγειακές συσκευές, μακρά χρήση αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος κ.λπ. Η επιλογή του αντιμυκητικού (αζόλη, αμφοτερικίνη Β ή εχινοκανδίνη) θα πρέπει να στηρίζεται στην αντοχή των στελεχών *Candida* του νοσοκομείου και στο ιστορικό προηγούμενης χρήσης αζολών.

Η αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να επαναξιολογείται μετά 48-72 ώρες σύμφωνα με τα μικροβιολογικά και

κλινικά δεδομένα με στόχο την αντικατάσταση με στενότερου φάσματος αντιμικροβιακό ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη αντοχής και να μειωθεί η τοξικότητα και το κόστος. Η διάρκεια της θεραπείας προτιμάται να είναι βραχεία (5-7 ημέρες) εκτός ειδικών περιπτώσεων (αργή κλινική ανταπόκριση, μη παροχετεύσιμη εστία λοίμωξης ή ανοσολογική ανεπάρκεια). Συστήνεται η χρήση της προκαλσιτονίνης για τη λήψη απόφασης διακοπής της χορηγούμενης αγωγής (επί ελάττωσης >80% της αρχικής τιμής ή επί επιπέδων στον ορό <0,5 ng/ml μετά από θεραπεία διάρκειας 5 ως 7 ημερών), με κλινική συνεκτίμηση. Για τον ασθενή που εκδηλώνει σήψη ή σηπτική καταπληξία, ανάλογα με το αν βρίσκεται εκτός ή εντός ΜΕΘ, τα προτεινόμενα εμπειρικά σχήματα αντιμικροβιακών δίνονται στους **Πίνακες 2 και 3,** αντιστοίχως και η δοσολογία τους στον **Πίνακα 4**.

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

Σήψη
Κεφαλοσπορίνη 3ης ή 4ης γενιάς[1] ± μετρονιδαζόλη[2]
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη **Επί παρουσίας παραγόντων κινδύνου για MRSA:** προσθήκη γλυκοπεπτιδίου[3] ή λινεζολίδης[4] ή δαπτομυκίνης[5]
Σε ασθενείς με πρόσφατη λήψη πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης: καρβαπενέμη[6] ή νεώτερες κεφαλοσπορίνες με ευρέος φάσματος αναστολείς β-λακταμασών[7]
Σηπτική καταπληξία
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη + γλυκοπεπτίδιο[3] ή λινεζολίδη[4] ή δαπτομυκίνη[5]
Καρβαπενέμη[6] + γλυκοπεπτίδιο[3] ή λινεζολίδη[4] ή δαπτομυκίνη[5]
Εναλλακτικά βάσει τοπικής επιδημιολογίας, νεώτερες κεφαλοσπορίνες με αναστολείς ευρέος φάσματος β-λακταμασών[7] + γλυκοπεπτίδιο[3] ή λινεζολίδη[4] ή δαπτομυκίνη[5]

1. Επί πνευμονίας της κοινότητας προτείνεται η κεφτριαξόνη.
2. Επί ενδοκοιλιακών λοιμώξεων.
3. Βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη.
4. Επί υπερευαισθησίας στα γλυκοπεπτίδια ή βακτηριαιμίας από εντερόκοκκο ή επί πνευμονίας από MRSA.
5. Επί λοιμώξεων δέρματος/μαλακών μορίων ή βακτηριαιμίας από MRSA ή ενδοκαρδίτιδας.
6. Ιμιπενέμη ή μεροπενέμη.
7. Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη ή κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη.

4. Ανοσοθεραπεία στη σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία

Οι στρατηγικές ανοσοθεραπείας/ανοσοτροποποίησης αποσκοπούν στον περιορισμό της φλεγμονώδους απάντησης του ξενιστή. Οι σημαντικότερες είναι:

- **Χαμηλή δόση υδροκορτιζόνης**: συνιστάται σε σηπτική καταπληξία επί μη ανταπόκρισης στη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών. Δοσολογία: 50mg τέσσερις φορές την ημέρα ενδοφλεβίως ή συνολική δόση 200mg ανά ημέρα σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση όλο το 24ωρο, για επτά ημέρες.
- **Ινσουλινοθεραπεία**: ξεκινά όταν η τιμή της γλυκόζης πλάσματος είναι ≥180 mg/dl. Για την αξιολόγηση της γλυκόζης προτιμώνται οι τιμές γλυκόζης πλάσματος αντί του τριχοειδικού αίματος και στόχος είναι οι τιμές να διατηρούνται μεταξύ 140 και 180mg/dl.
- **Εντερική σίτιση**: σε ασθενείς που μπορούν να λάβουν εντερική σίτιση, συνιστάται η έναρξή της εντός 72 ωρών.
- **Μακρολίδες**: νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση των μακρολιδών στη σήψη. Ο θεράπων ιατρός,

κατά την κρίση του, μπορεί να χρησιμοποιήσει κλαριθρομυκίνη σε συγχορήγηση με β-λακτάμες σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονία από την κοινότητα και σήψη. Ειδικά σε ασθενείς με πνευμονία συνδεόμενη με το μηχανικό αερισμό ο θεράπων ιατρός, κατά την κρίση του, μπορεί να χρησιμοποιήσει κλαριθρομυκίνη εφόσον εμφανίζουν σηπτική καταπληξία και πολυοργανική ανεπάρκεια. Σε αυτή την περίπτωση η δόση χορήγησης είναι 1g άπαξ ημερησίως σε έγχυση μίας ώρας από κεντρικό καθετήρα, για τρεις ημέρες.

- Υπάρχουν ανεπαρκείς ενδείξεις για τη θεραπεία με ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες ή συνεχή απομάκρυνση των παραγόντων της φλεγμονής με τη χρήση της αιμοπροσρόφησης.
- Δεν ενδείκνυται η θεραπεία με βιταμίνη C.

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

● Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη + κολιμικίνη[1] + γλυκοπεπτίδιο[2] ή λινεζολίδη[3] ή δαπτομυκίνη[4]
● Καρβαπενέμη[5] + κολιμικίνη[1] + γλυκοπεπτίδιο[2] ή λινεζολίδη[3] ή δαπτομυκίνη[4]
● Καρβαπενέμη[5] + τιγεκυκλίνη + κολιμικίνη[6]
● Κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη + κολιμικίνη[6] + γλυκοπεπτίδιο[2] ή λινεζολίδη[3] ή δαπτομυκίνη[4]
● Μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη σε τεκμηριωμένη λοίμωξη από εντεροβακτηριακά που εκφράζουν *KPC-2 ή KPC-3*
● Ιμιπενέμη/ρελεμπακτάμη σε τεκμηριωμένη λοίμωξη από εντεροβακτηριακά που εκφράζουν *KPC-2/KPC-3* ή από ανθεκτική στη θεραπεία *Pseudomonas aeruginosa.*

1. Όταν η πιθανότητα λοίμωξης από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά παθογόνα είναι μεγάλη.
2. Βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη.
3. Επί υπερευαισθησίας στα γλυκοπεπτίδια ή επί νοσοκομειακής πνευμονίας από MRSA.
4. Επί λοιμώξεων δέρματος/μαλακών μορίων ή βακτηριαιμίας από MRSA ή βακτηριαιμίας από εντερόκοκκο.
5. Ιμιπενέμη ή μεροπενέμη.
6. Ο συνδυασμός αυτός προτείνεται όταν η πιθανότητα λοίμωξης από Gram αρνητικά παθογόνα με αντοχή στις καρβαπενέμες είναι μεγάλη (Klebsiella pneumoniae που παράγει καρμπαπενεμάση).

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

● Κεφαλοσπορίνες 3ης και 4ης γενιάς: Κεφοταξίμη 2 g ανά 6ωρο, κεφτριαξόνη 2 g άπαξ ημερησίως, κεφταζιδίμη 2 g ανά 8ωρο, κεφεπίμη 2 g ανά 8ωρο
● Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη: 4,5 g ανά 6ωρο
● Κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη: 2,5 g ανά 8ωρο (2 ώρες έγχυση)
● Καρβαπενέμες: Ιμιπενέμη: 1 g ανά 8ωρο, μεροπενέμη 2 g ανά 8ωρο (3ωρη έγχυση),
● Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη: 1,25 g ανά 8ωρο σε έγχυση 30 λεπτών
● Μεροπενέμη/βαμπορμακτάμη: 4 g ανά 8ωρο σε έγχυση 3 ωρών
● Γλυκοπεπτίδια: Βανκομυκίνη 15-20 mg/kg ανά 12ωρο, τεϊκοπλανίνη 10-12 mg/kg ανά 12ωρο για τρεις συνεχόμενες δόσεις, στη συνέχεια 10-12 mg/kg ημερησίως. Λινεζολίδη: 600 mg ανά 12ωρο
● Μετρονιδαζόλη: 500 mg ανά 8ωρο
● Αμινογλυκοσίδες: Γενταμικίνη 5-7 mg/kg/24ωρο, αμικασίνη: 15 mg/kg/24ωρο, άπαξ ημερησίως
● Τιγεκυκλίνη: 100 mg δόση εφόδου και στη συνέχεια 50mg ανά 12ωρο
● Δαπτομυκίνη: 8-10 mg/kg, άπαξ ημερησίως

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181-1247.
2. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:819-827.
3. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pechère JC, Routsi C et al. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;46:1157-64.
4. Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G et al. Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis. a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:202-10.
5. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2023;61:2200735
6. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395:200-11.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-10.
8. Pranita D, Tamma PD, Aitken SL et al. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis* 2022;75:187-212.
9. Giamarellos-Bourboulis EJ, Siampanos A, Bolanou A et al. Clarithromycin for early anti-inflammatory responses in community-acquired pneumonia in Greece (ACCESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Resp Med* 2024;12:294-304.