

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC SOCIETY FOR CHEMOTHERAPY

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΗΨΗ

ΟΡΙΣΜΟΙ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Επιμέλεια έκδοσης

Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Χαράλαμπος Γώγος

Συντακτική επιτροπή

Απόστολος Αρμαγανίδης
Ελένη Γιαμαρέλλου
Γεώργιος Λ. Δαΐκος
Ιωάννα Δημοπούλου
Εμμανουήλ Δουζίνας
Γεώργιος Ζωγράφος
Κυριακή Κανελλακοπούλου
Φυλλίς Κλούβα-Μολυβδά
Νίνα Μαγκίνα
Στυλιανός Ορφανός

ΑΘΗΝΑ 2008

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ (αλφαβητικά)

Απόστολος Αρμαγανίδης Αναπληρωτής Καθηγητής,
Διευθυντής Β΄ Κλινικής Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου
Αθηνών

Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης Επίκουρος
Καθηγητής, Δ΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Ελένη Γιαμαρέλλου Καθηγήτρια, Διευθύντρια
Δ΄ Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Χαράλαμπος Γώγος Καθηγητής, Διευθυντής Α΄ Παθολογικής
Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών

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

Ιωάννα Δημοπούλου Επίκουρη Καθηγήτρια, Β΄ Κλινική
Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών

Εμμανουήλ Δουζίνας Αναπληρωτής Καθηγητής, Διευθυντής
Γ΄ Κλινικής Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών

Γεώργιος Ζωγράφος Αναπληρωτής Καθηγητής,
Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών

Κυριακή Κανελλακοπούλου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια,
Δ΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

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

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

Στυλιανός Ορφανός Επίκουρος Καθηγητής, Β΄ Κλινική
Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Το σηπτικό σύνδρομο έχει διεθνώς αναγνωρισθεί ως ένα από τα σημαντικότερα αίτια γενικής θνησιμότητας. Η θνητότητα από σοβαρή σήψη στις Δυτικές Ευρωπαϊκές Χώρες και στις ΗΠΑ ανέρχεται σε 35% ενώ η αντίστοιχη από σηπτική καταπληξία σε 50%.

Η Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας αναγνωρίζοντας τη σημασία γνώσης της επίπτωσης και των χαρακτηριστικών του σηπτικού συνδρόμου στην Ελλάδα δημιούργησε το Μάιο του 2006 την Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης με υπεύθυνους τους υπογράφοντες. Στην Ομάδα αυτή έχουν δώσει ενεργό παρόν μέχρι σήμερα 23 παθολογικές κλινικές, 5 χειρουργικές κλινικές, 3 πνευμονολογικές κλινικές και 16 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας από όλη τη χώρα. Κάθε μέλος αυτών των κλινικών ή μονάδων γίνεται αυτόματα και μέλος της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης. Όλα τα μέλη συμμετέχουν ενεργά καταγράφοντας τα δεδομένα των σηπτικών αρρώστων που νοσηλεύονται στις κλινικές ή στις μονάδες τους. Αυτό γίνεται εφαρμόζοντας ένα κοινό πρωτόκολλο συλλογής δεδομένων. Κάθε ασθενής μπορεί να καταγραφεί μόνο μία φορά. Η επικοινωνία των μελών της Ομάδας γίνεται με ηλεκτρονικό ταχυδρομείο ενώ τρεις φορές το χρόνο λαμβάνουν χώρα συγκεντρώσεις της Ομάδας.

Μέχρι τον Απρίλιο του 2008 είχε ολοκληρωθεί η καταγραφή 1088 διαφορετικών ασθενών ενώ μέχρι σήμερα έχουν συλλεγεί δεδομένα για περισσότερους από 1400 ασθενείς. Η ανάλυση των δεδομένων των πρώτων 1088 ασθενών παρουσιάσθηκε στη διάρκεια του 34ου Ετησίου Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου (Μάιος 2008, Αθήνα). Με

βάση αυτή την ανάλυση, η θνητότητα των ασθενών που νοσηλεύονται σε παθολογικές και χειρουργικές κλινικές με βαρεία σήψη είναι 33.3% και με σηπτική καταπληξία 65.6%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για όσους ασθενείς νοσηλεύονται σε ΜΕΘ είναι 34.0% και 49.5%.

Η αναγνώριση της σημαντικής θνητότητας του σηπτικού συνδρόμου, αλλά και η καταγραφή της νοσηλείας ασθενών με σηπτικό σύνδρομο σε κοινούς θαλάμους παθολογικών κλινικών και όχι μόνο σε ΜΕΘ, οδήγησε στην έκδοση του παρόντος ενημερωτικού φυλλαδίου. Είναι προφανές ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς θα έπρεπε να νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, ιδιαίτερα αυτοί με σηπτική καταπληξία. Η έλλειψη κλινών ΜΕΘ στη χώρα μας όμως, έχει σαν αποτέλεσμα την καθυστέρηση ή και την αδυναμία μεταφοράς τους στη ΜΕΘ, οπότε η αντιμετώπισή τους γίνεται αναγκαστικά σε κοινούς θαλάμους. Για το λόγο αυτό το παρόν πόνημα αποσκοπεί στην ενημέρωση του Έλληνα ιατρού ασχέτως ειδικότητας για το σηπτικό σύνδρομο και τις βασικές αρχές θεραπείας του. Οι συνδυασμοί αντιμικροβιακών φαρμάκων που αναφέρονται βασίζονται στα ήδη αναλυθέντα δεδομένα, και **αφορούν στους ασθενείς που παρουσίασαν σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία που εκδηλώθηκε εκτός ΜΕΘ**, διότι για αυτούς τους ασθενείς οι κλινικές πληροφορίες είναι περισσότερες. Είναι αυτονόητο ότι με την ολοκλήρωση της καταγραφής όλο και περισσότερων ασθενών, οι συστάσεις αυτές μπορεί να τροποποιηθούν.

Το δελτίο αυτό εκδίδεται με την προσδοκία η προσπάθεια καταγραφής να συνεχίζεται και να επεκτείνεται με την προσθήκη μεγαλύτερου αριθμού κλινικών και ΜΕΘ.

Χ. Γώγος

Σεπτέμβριος 2008

Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

ΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΑΔΙΩΝ ΣΗΨΗΣ

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 $> 12000 \text{ κκχ}$ ή $< 4000 \text{ κκχ}$ 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: πχ ήπατος, εντέρου κλπ

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 ινοτρόπων/αγγειοσυσπαστικών

* μερική πίεση διοξειδίου άνθρακα

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

ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥΣ

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

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

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

ΤΕΠ είτε στο θάλαμο νοσηλείας παράλληλα με την αναζήτηση κλίνης για μεταφορά σε ΜΕΘ το ταχύτερο δυνατό.

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

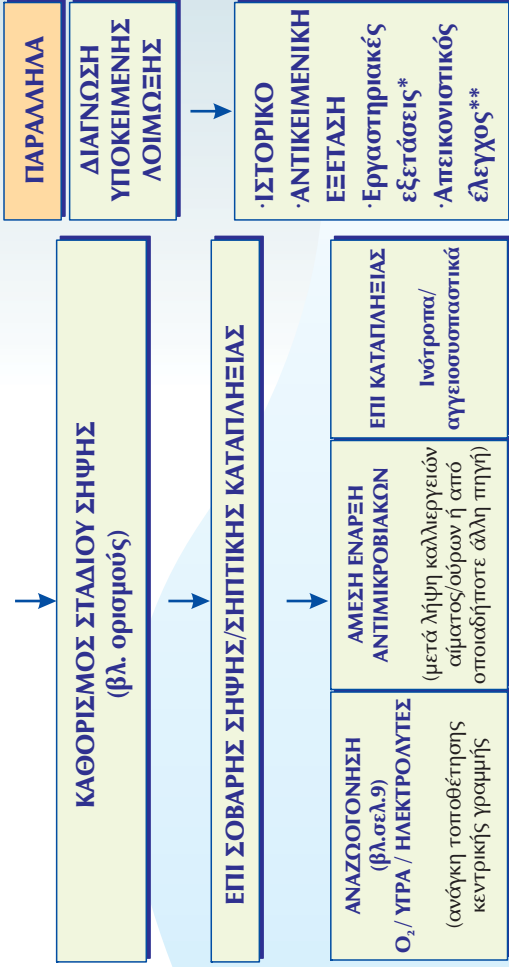
- Στόχοι αρχικής αναζωογόνησης
- Άμεση έναρξη και γενικά κριτήρια επιλογής αντιμικροβιακών
- Έλεγχος της εστίας λοίμωξης
- Δεδομένα από την Ελληνική καταγραφή ασθενών με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία που αφορούν την εμπειρική θεραπεία με αντιμικροβιακά καθώς και τα μικροβιακά στελέχη που απομονώθηκαν στις καλλιέργειες αίματος
- Τέλος αναφέρονται συνοπτικά (για ενημέρωση του μη ειδικού ιατρού) οι ενδείξεις των, πολυσυζητημένων πλέον, στρατηγικών ανοσοθεραπείας για ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία.

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

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



*Γενική αίματος, ουρία, κρεατινίνη, αέρια αίματος, έλεγχος πήξης

**απλή ακτινογραφία θώρακος, υπερηχοτομογράφημα νεφρών-χοληφόρων, αξονική τομογραφία θώρακος/κοιλίας αν κριθεί αναγκαία

ΣΤΟΧΟΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ¹

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

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ²

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

- Η χορήγηση αντιμικροβιακών πρέπει να ξεκινά εντός της ΠΡΩΤΗΣ ΩΡΑΣ από την εκδήλωση της σοβαρής σήψης/σηπτικής καταπληξίας
- Βαθμός σύστασης: 1B¹

Σε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης κατά το χρονικό διάστημα Ιούλιος 1999-Ιούνιος 2004 αναλύθηκαν τα κλινικά στοιχεία 2731 ασθενών με σηπτική καταπληξία.

Διαπιστώθηκε ότι ο σημαντικότερος παράγοντας που επηρέασε την τελική επιβίωση των ασθενών ήταν η έγκαιρη έναρξη αποτελεσματικής αντιμικροβιακής θεραπείας και ιδιαίτερα σε διάστημα λιγότερο από μία ώρα από την εγκατάσταση της υπότασης. Η τελική επιβίωση ήταν 79.9% για τους ασθενείς που έλαβαν τη σωστή αντιμικροβιακή θεραπεία εντός της πρώτης ώρας από την εκδήλωση της υπότασης και μειωνόταν κατά 7.6% για κάθε ώρα καθυστέρησης².

Το είδος των εμπειρικά χορηγούμενων αντιμικροβιακών πρέπει να καθορίζεται από την επιδημιολογία της αντοχής στην κοινότητα επί σηπτικού συνδρόμου της κοινότητας ή από την επιδημιολογία της αντοχής του νοσοκομείου επί νοσοκομειακής σήψης¹.

ΠΡΟΣΟΧΗ

- Επιβάλλεται η χορήγηση και όχι απλά η συνταγογράφηση μέσα στην πρώτη ώρα ακόμα και από τα ΤΕΠ.
- Τα αντιμικροβιακά που χορηγούνται bolus ενδοφλέβια πρέπει να προηγούνται χρονικά αυτών που χορηγούνται σε βραδύ χρόνο έγχυσης

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

Τα αντιμικροβιακά που επιλέγονται πρέπει:

- Να είναι δραστικά σε όλα τα πιθανά παθογόνα
- Να έχουν επαρκή διείσδυση στην εστία λοίμωξης
- Να χορηγούνται στη μέγιστη δοσολογία (ΠΡΟΣΟΧΗ σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια)
- Να τροποποιούνται ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών
- Επίσης, να μην έχουν χορηγηθεί αντιμικροβιακά της ίδιας ομάδας το τελευταίο τρίμηνο

ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ/ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

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

Περιλαμβάνει:

- Την αντικατάσταση του χορηγούμενου αντιμικροβιακού σε άλλο στενότερου φάσματος εφόσον το τελευταίο είναι δραστικό
- Τη διακοπή πιθανής αντισταφυλοκοκκικής ή αντιμυκητιασικής αγωγής ή άλλου αντιβιοτικού που έχει δοθεί εμπειρικά, εφόσον δεν απομονωθούν τα αντίστοιχα παθογόνα.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Οι συνδυασμοί αντιμικροβιακής εμπειρικής θεραπείας που ακολουθούν προέρχονται από την ανάλυση των δεδομένων των Ελλήνων ασθενών που έχουν καταγραφεί στο πρωτόκολλο της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης. Αφορούν **σε ασθενείς με σοβαρή σήψη/σηπτική καταπληξία που εκδηλώθηκε εκτός ΜΕΘ**. Για τους ασθενείς με απλή ή ανεπίπλεκτη σήψη ισχύουν οι κατευθυντήριες οδηγίες του ΚΕΕΛ.ΠΝΟ

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

Στη συνέχεια αναφέρονται οι συνδυασμοί αντιβιοτικών που συσχετίζονται στατιστικά με καλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή με σηπτική καταπληξία που εκδηλώθηκε εκτός ΜΕΘ (συνολικά δεδομένα άσχετα από την εστία σήψης των ασθενών). Είναι προφανές ότι η διαμόρφωση θεραπευτικών προτάσεων εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής δεν μπορεί να στηρίζεται μόνο σε

δεδομένα καταγραφών από μελέτες παρατήρησης. Οι χορηγηθέντες συνδυασμοί αντιμικροβιακών φαρμάκων επελέγησαν από τους θεράποντες με βάση την υποτιθέμενη εστία σήψης και άλλα μη προκαθορισμένα από την μελέτη κλινικά κριτήρια. Κατά συνέπεια, οι ομάδες ασθενών με διαφορετική αγωγή δεν είναι πιθανώς συγκρίσιμες (αν και δεν διέφεραν ως προς τον συντελεστή βαρύτητας της νόσου APACHE II). Κρίθηκε σκόπιμο όμως να παρουσιαστούν τα υπάρχοντα δεδομένα που αφορούν ένα σημαντικό αριθμό σηπτικών ασθενών στην Ελλάδα, προκειμένου να υπάρξει μια πρώτη εικόνα της κατάστασης και ο σχετικός προβληματισμός. Για τον ίδιο λόγο παρουσιάζονται και τα αποτελέσματα των καλλιεργειών αίματος των ασθενών και η αντοχή των παθογόνων στα αντιμικροβιακά.

Καθώς συνεχίζεται η καταγραφή ασθενών, αυξάνεται ο αριθμός των ασθενών στους οποίους εκδηλώθηκε σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους σε ΜΕΘ. Με την ολοκλήρωση της καταγραφής ελπίζουμε να καταστεί δυνατό να τεκμηριωθούν επαρκώς κάποιες προτάσεις εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας.

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

	Απλή Σήψη	Σοβαρή Σήψη	Σηπτική Καταπληξία
<i>Escherichia coli</i>	21.6%	18.2%	9.7%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3.3%	5.4%	6.5%
CNS*	2.9%	0%	3.3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	5.9%	6.8%	6.6%
<i>Providencia stuartii</i>	4.5%	9.1%	3.3%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0%	2.2%	0%
<i>Proteus mirabilis</i>	4.5%	2.2%	3.3%
<i>Candida spp</i>	0%	2.2%	3.3%
<i>Enterococcus spp</i>	0%	2.2%	3.3%
<i>Enterobacter spp</i>	2.9%	0%	0%

*αρνητικοί κατά κοαγκουλίση σταφυλόκοκκοι

ΑΝΤΟΧΗ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΑΠΟ ΚΑΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ

	β-λακτάμες/ αναστολείς	Κεφαλοσπορίνες βήγενάς	Κεφαλοσπορίνες γήγενάς	Καρβαπενέμες	Αμικασίνη	Κινολόνες
<i>E. coli</i>	27.8%	13.9%	5.6%	2.8%	8.3%	22.2%
<i>K.pneumoniae</i>	33.3%	22.2%	22.2%	11.1%	33.3%	33.3%
<i>P.stuartii</i>	100%	0%	0%	0%	0%	0%
<i>A.baumannii</i>	100%	100%	100%	0%	100%	100%
<i>P.mirabilis</i>	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Αντοχή στελεχών <i>S.aureus</i> στη μεθικιλίνη: 11.1%						
Αντοχή αρνητικών κατά κοσγκουλάση σταφυλοκόκκων στη μεθικιλίνη: 10%						

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ

Οι συνηθέστεροι συνδυασμοί αντιμικροβιακών φαρμάκων που συσχετίζονται με καλύτερη επιβίωση σύμφωνα με τα δεδομένα της καταγραφής είναι[‡]:

- Κεφαλοσπορίνη γ'γενεάς +/- μετρονιδαζόλη*
- Σιπροφλοξασίνη** +/- μετρονιδαζόλη*
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη***
- Συστείνεται τροποποίηση ή αποκλιμάκωση της αγωγής ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών

* έχει ένδειξη επί ενδοκοιλιακών λοιμώξεων

** έχει ένδειξη, εφόσον ο ασθενής δεν έχει λάβει κινολόνες το τελευταίο τρίμηνο

*** έχει ένδειξη, εφόσον ο ασθενής έχει λάβει τις προηγούμενες επιλογές το τελευταίο τρίμηνο

Από την ανάλυση επιβίωσης διαπιστώθηκε ότι η εφαρμογή της αποκλιμάκωσης αντιμικροβιακής αγωγής μετά τις καλλιέργειες δεν επηρέασε την τελική επιβίωση των ασθενών. Κατά συνέπεια η θεραπευτική αυτή στρατηγική ενδείκνυται.

[‡]δεδομένου ότι δεν έγινε κατηγοροποίηση των ασθενών ανάλογα με την εστία λοίμωξης, η συσχέτιση αυτή δεν είναι αναγκαστικά αιτιολογική

Τα ημερήσια ενδοφλέβια **δοσολογικά σχήματα** έχουν ως εξής:

(ΠΡΟΣΟΧΗ απαιτείται τροποποίηση επί νεφρικής ανεπάρκειας)

- Κεφοταξίμη 2g x 3
- Κεφτριαξόνη 2g x 1
- Κεφταζιντίμη 2g x 3
- Σιπροφλοξασίνη 600 mg x 2
- Μετρονιδαζόλη 500 mg x 3
- Πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη 4.5g x 4

ΠΡΟΣΟΧΗ:

- Να μη χορηγείται η κεφταζιντίμη σε ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας ως εστία σήψης
- Η δοσολογία της κεφτριαξόνης παραμένει 2g x 1 επί νεφρικής ανεπάρκειας

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ

Οι συνηθέστεροι συνδυασμοί αντιμικροβιακών φαρμάκων που συσχετίζονται με καλύτερη επιβίωση σύμφωνα με τα δεδομένα της καταγραφής είναι[‡]:

- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη + γλυκοπεπτίδιο*
- Καρβαπενέμη + γλυκοπεπτίδιο[†]*.**
- Τροποποίηση ή αποκλιμάκωση της αγωγής ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιεργειών

* βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη

** ο συνδυασμός έχει ένδειξη, εφόσον ο ασθενής έχει λάβει την προηγούμενη επιλογή το τελευταίο τρίμηνο

Από την ανάλυση επιβίωσης διαπιστώθηκε ότι η εφαρμογή της αποκλιμάκωσης αντιμικροβιακής αγωγής μετά τις καλλιέργειες δεν επηρέασε την τελική επιβίωση των ασθενών. Κατά συνέπεια η θεραπευτική αυτή στρατηγική ενδείκνυται.

Τα προτεινόμενα ημερήσια ενδοφλέβια **δοσολογικά σχήματα** έχουν ως εξής:

(ΠΡΟΣΟΧΗ απαιτείται τροποποίηση επί νεφρικής ανεπάρκειας)

- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4.5g x 4
- Ιμιπενέμη 1g x 3
- Μεροπενέμη 2g x 3
- Βανκομυκίνη 1g (σε συνεχή έγχυση μίας ώρας) x 2
- Τεϊκοπλανίνη 10mg/kg x 1

[‡]δεδομένου ότι δεν έγινε κατηγοροποίηση των ασθενών ανάλογα με την εστία λοίμωξης, η συσχέτιση αυτή δεν είναι αναγκαστικά αιτιολογική

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

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

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

Στο παρόν δελτίο γίνεται συνοπτική αναφορά στις κάτωθι θεραπευτικές προσεγγίσεις:

- Χορήγηση υδροκορτιζόνης
- Ρύθμιση σακχάρου αίματος με ινσουλινοθεραπεία
- Ενδοφλέβια αναδομημένη ανθράπεια ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C
- Ενδοφλέβια κλαριθρομυκίνη

Για καθε θεραπευτική στρατηγική αναφέρεται βασικά ο βαθμός σύστασης των κατευθυντήριων οδηγιών της Surviving Sepsis Campaign 2008 (σύστημα GRADE στο Παράρτημα 1).

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ ΣΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

- Στη σηπτική καταπληξία συνιστάται χαμηλή δόση υδροκορτιζόνης
- Βαθμός σύστασης: 2C¹

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

Το **δοσολογικό σχήμα** στη σηπτική καταπληξία είναι 200 mg υδροκορτιζόνης ημερησίως σε 4 διαιρεμένες δόσεις ή 100 mg εφάπαξ και στη συνέχεια σε στάγδην έγχυση με ροή 10 mg/ώρα. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 7 ημέρες με προοδευτική ελάττωση της δόσης².

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

Βιβλιογραφία

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

ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΣΗΠΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

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

Η επίτευξη ευγλυκαιμίας στο σηπτικό ασθενή αποσκοπεί στη διατήρηση του μεταβολικού επιπέδου σε σταθερά επίπεδα. Αυτό συνοδεύεται από κινητοποίηση της αντιφλεγμονώδους απάντησης του ξενιστή.

Η στρατηγική της εντατικής ινσουλινοθεραπείας που μελετήθηκε αρχικά είχε σκοπό την επίτευξη επιπέδων τριχοειδικού σακχάρου μεταξύ 80-110 mg/dl. Αυτή εφαρμόστηκε σε τρεις κλινικές μελέτες στις οποίες συγκρίθηκε με τη συμβατική ινσουλινοθεραπεία, δηλαδή την ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης όταν η τιμή του τριχοειδικού σακχάρου υπερβαίνει την 215 mg/dl με σκοπό να μειωθεί σε τιμές μικρότερες από 180 mg/dl. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ήταν αντιφατικά²⁻⁴. Στην τρίτη μελέτη, κατά χρονική σειρά, εκδηλώθηκαν σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας στο 17% των ασθενών (συγκριτικά με 4% σε όσους εφαρμόστηκε συμβατική ινσουλινοθεραπεία)⁴. Για το λόγο αυτό η σύσταση είναι η διατήρηση του τριχοειδικού σακχάρου <150 mg/dl¹.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dellinger RP, et al. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327
2. van den Berghe G, et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367
3. van den Berghe G, et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-461
4. Brunkhorst FM, et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-139

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ C (rhAPC) ΚΑΙ ΣΗΠΤΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

- Η χορήγηση rhAPC προτείνεται για σηπτικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θανάτου (APACHE II >25 στις ΗΠΑ ή >1 οργανική ανεπάρκεια στην Ευρώπη)
- ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ: παιδιά, ύπαρξη ενεργού αιμορραγίας ή διαταραχής πήξης
- Βαθμός σύστασης: 2B¹

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

Η χορήγηση της Αναδομημένης Ανθρώπινης Ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C (rhAPC) στην πολυκεντρική μελέτη PROWESS³ συνοδεύθηκε με στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας, ιδιαίτερα σε βαρέως σηπτικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θανάτου. Η χορήγηση προτείνεται εντός 24 ωρών από την εκδήλωση πολυοργανικής ανεπάρκειας⁴. Ωφέλεια δε διαπιστώθηκε στη μελέτη ADDRESS⁵ σε σηπτικούς ασθενείς σε χαμηλό κίνδυνο θανάτου (APACHE II <25, ή ανεπάρκεια ενός οργάνου).

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

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ ΚΑΙ ΣΗΠΤΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

Η ενδοφλεβίως χορηγούμενη κλαριθρομυκίνη

- Προσφέρει ταχύτερη λύση της πνευμονίας που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό, ανεξάρτητα από το στάδιο της σήψης
- Περιορίζει σημαντικά το σχετικό κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία και πολυοργανική ανεπάρκεια μετά από πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό

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

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

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

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

Οι αριθμοί ερμηνεύονται ως εξής:

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

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

- A: ένδειξη που στηρίζεται σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες χωρίς μεθοδολογικά προβλήματα και περιορισμούς ή σε αδιαμφισβήτητη τεκμηρίωση από μελέτες παρατήρησης
- B: ένδειξη που στηρίζεται σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες με μεθοδολογικά προβλήματα και περιορισμούς ή σε ισχυρή τεκμηρίωση από μελέτες παρατήρησης
- C: ένδειξη που στηρίζεται σε μελέτες παρατήρησης

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

*BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Dellinger RP, et al. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327
Guyatt G, et al. *Chest* 2006; 129: 174-181
Oxman AD. *BMJ* 2004; 328: 1490-1494
Schünemann HI, et al. *AJRCCM* 2006; 174: 605-614

ΣΥΣΤΗΜΑ GRADE ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗΣ ΔΙΑΘΕΣΙΜΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΧΕΙΡΙΣΜΩΝ

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

*RCTs: τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

ΚΕΝΤΡΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΙΧΑΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

- **Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ (Διευθυντής: Αναπλ. Καθηγητής Α.Αρμαγανίδης)**
Συnerγάτες: Γ.Δημόπουλος, Ι.Δημοπούλου, Μ.Θεοδωρακοπούλου, Γ.Κοντοπιθάρη, Π.Κοπτερίδης, Μ.Λιγνός, Ε.Μαύρου, Σ.Ορφανός, Λ.Παραμυθιώτου, Ε.Παπαδομιχελάκης, Κ.Ποντίκης, Η.Τσαγκάρης, Φ.Φραντζεσκάκη
- **Γ' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών, Ευγενίδειο Θεραπευτήριο (Διευθυντής: Αναπλ. Καθηγητής Ε. Δουζίνας)**
Συnerγάτες: Α.Μπετροσιάν, , Μ.Τασούλης, Α.Φλεβάρη
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Αθηνών (Διευθυντής: Δρ.Κ.Μανδραγός)**
Συnerγάτες: Β.Ευαγγελοπούλου, Α.Ιωακειμίδου, Χ.Κάτσενος, Μ.Παράσχος, Κ.Ρηγάκη
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Αθηνών (Διευθύντρια: Δρ.Α.Χαραλάμπους)**
Συnerγάτες: Γ.Κοφινάς, Μ. Μπάλλα, Ξ.Παπανικολάου
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Λαϊκό» Αθηνών (Διευθυντής: Δρ.Ι.Φλώρος)**
Συnerγάτες: Α.Μέγα, Ι.Παυλέας, Κ.Ρήγας, Τ.Παγκάλου
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Τζάνειο» Πειραιά (Διευθυντής: Δρ.Α.Πρεκατές)**
Συnerγάτες: Κ.Κατσίφα, Κ.Σακελλαρίδης
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο «Αγία Όλγα» Ν.Ιωνίας (Διευθύντρια: Δρ.Ν.Μαγκίνα)**
Συnerγάτες: Ε.Μάινας, Χ.Νικολάου
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Γ.Γεννηματάς» Θεσσαλονίκης (Διευθύντρια: Δρ.Ε.Αντωνιάδου)**
Συnerγάτης: Σ.Βασιλιάγκου
- **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Θριάσιο» Ελευσίνας (Διευθύντρια: Δρ.Φ.Κλούβα-Μολυβδά)**
Συnerγάτες: Γ.Καλίτση, Α.Κουτσίκου
- **Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Λαϊκό» Αθηνών (Διευθυντής: Καθηγητής Σ.Λαδάς)**
Συnerγάτες: Γ.Λ.Δαΐκος, Ι.Σκιαδά
- **Β' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο» Αθηνών (Διευθυντής: Δρ.Γ.Κορατζάνης)**
Συnerγάτες: Α.Γεωργοπούλου, Μ.Λαδά, Κ.Λυμπεροπούλου, Α.Μαριόλη, Β.Μυλωνά

- **Α΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Θριάσιο» Ελευσίνας**
(Διευθυντής: **Δρ.Γ.Πανουτσόπουλος**)
Συνεργάτες: Ζ.Αλεξίου, Μ.Κουπετώρη, Μ.Σαρτζή, Μ.Τριπολίτου
- **Α΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Γ.Γεννηματάς» Αθηνών**
(Διευθυντής: **Δρ.Π.Γαργαλιάνος-Κακολύρης**)
Συνεργάτες: Γ.Αδάμης, Ι.Περδίου
- **Ε΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός» Αθηνών**
(Διευθυντής: **Δρ.Α.Σκουτέλης**)
Συνεργάτης: Ε.Μυλωνά, Κ.Παπανικολάου
- **Δ΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ (Διευθύντρια: Καθηγήτρια Ε.Γιαμαρέλλου)**
Συνεργάτες: Α.Αντωνιάδου, Α.Αντωνάκος, Α.Αντωνοπούλου, Ί.Βάκη, Ε.Γιαννιτσιώτη, Σ.Δρίτσας, Κ.Κανελλακοπούλου, Θ.Κάννη, Η.Καραϊσκος, Ι.Κατσαράλης, Φ.Κοντοπίδου, Ε.Κορατζάνης, Γ.Κούκος, Π.Κούτοκας, Χ.Κρανιδιώτη, Α.Κωτσάκη, Χ.Μασούρας, Μ.Μουκταρούδη, Φ.Μπατζιάκα, Α.Οικονόμου, Α.Παπαδόπουλος, Α.Πελεκάνου, Δ.Πλαχούρας, Γ.Πουλάκου, Κ.Πρωτοπαπάς, Μ.Ραφτογιάννη, Α.Σάββα, Μ.Σούλη, Α.Σπυριδάκη, Θ.Τσαγανός
- **Α΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ρίου**
(Διευθυντής: **Καθηγητής Χ.Γώγος**)
Συνεργάτης: Χ.Μπασιάρης, Α.Λέκκου, Λ.Λεωνίδου, Δ.Δημητροπούλου, Ε. Πολυζωγοπούλου
- **Γ΄ Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο» Αθηνών**
(Διευθυντής: **Δρ.Β.Πολυχρονόπουλος**)
Συνεργάτες: Η.Παπανικολάου, Β.Σκούρας, Ι.Στρούβαλης
- **Δ΄ Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία» Αθηνών**
(Διευθυντής: **Δρ. Γ.Τσουκαλάς**) Συνεργάτης: Π.Μιχαλοπούλου
- **Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Άργους (Διευθυντής: Δρ.Γ.Ανδιανόπουλος) Συνεργάτης: Μ.Παυλάκη**
- **Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Χίου (Διευθυντής: Δρ.Γ.Καρπουζής) Συνεργάτης: Γ.Γιαννικόπουλος**
- **Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Αθηνών (Διευθυντής: Καθηγητής Ι.Μπράμης)**
Συνεργάτες: Π.Γιαννόπουλος, Γ.Ζωγράφος
- **Β΄ Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο «Γ.Γεννηματάς» Θεσσαλονίκης (Διευθυντής: Καθηγητής Κ.Ατματζίδης)**
Συνεργάτες: Σ.Ατματζίδης, Χ.Γούλα, Ε.Ιορδανίδου, Ι.Κουτελιδάκης, Β.Παπαζιώγας, Π.Τσιαουσης, Γ.Χατζημαυρουδής, Π.Χριστόπουλος
- **Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Ναυπλίου (Διευθυντής: Δρ.Π.Γκανάς) Συνεργάτης: Ι.Κριτσέλης**
- **Β΄ Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός» (Διευθυντής: Δρ.Γ.Παπαγεωργίου) Συνεργάτης: Δ.Γιάμβαλης**
- **Β΄ Ουρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο» Αθηνών (Διευθυντής: Καθηγητής Χ.Δεληβελιώτης)**
Συνεργάτες: Σ.Αδάμης, Β.Μυτάς, Μ.Χρισσοφός

Με την ευγενική χορηγία



Wyeth