

## **ВОДИЧ ЗА ПРЕВЕНЦИЈУ, ДИЈАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕЊЕ СЕПСЕ, ТЕШКЕ СЕПСЕ И СЕПТИЧНОГ ШОКА**

**Радна група за израду водича за превенцију, дијагностику и лечење сепсе, тешке сепсе и септичног шока:**

Проф др Бумбаширевић Весна, руководилац радне групе, Ургентни центар, Центар за анестезиологију и реаниматологију, Клинички центар Србије, Београд

Др. Јелена Величковић, Клиника за Дигестивне болести, Центар за Анестезиологију и реаниматологију, КЦС

Проф. др Милорад Павловић, Клиника за Инфективне болести, Клинички центар Србије

Проф. др Биљана Драшковић, Служба за анестезију И интензивну терапију И терапију бола, Клиника за дечју хирургију, Институт за здравствену заштиту деце И омладине Војводине, Нови Сад

Проф. Др Љиљана Марковић- Денић, Институт за Епидемиологију, Медицински факултет, Београд

Проф. Др Маја Шурбатовић, Клиника за Анестезиологију и интензивно лечење, ВМА

Проф. Др Слободан Јанковић, Катедра за фармакологију и токсикологију, Медицински факултет, Крагујевац

Доц. Др Ненад Иванчевић, хирург, Завод за Хитну медицинску помоћ, Београд

Др Стева Станишић; Клиника за инфективне болести КЦ Ниш

Асс. Др Милић Вељовић, Клиника за Анестезиологију и интензивно лечење, ВМА

Асс др Бојан Јовановић, Ургентни центар, Центар за Анестезиологију И реаниматологију, Клинички центар Србије

Асс. др Горан Ракић, Служба за анестезију и интензивну терапију и терапију бола, Клиника за дечју хирургију, Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, Нови Сад

Др сц.мед Славица Жижич Борјановић, специјалиста микробиологије, Институт за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут”

Препоруке у водичу намењене су лекарима примарне и секундарне здравствене заштите који треба да поставе сумњу, примене иницијалну терапију у сепси и усмере пацијенте у установу са адекватном јединицом интензивног лечења. Највећи део препорука написан је у виду смерница за лекаре у јединицама интензивног лечења који лече пацијенте са сепсом, тешком сепсом и септичним шоком али оне не могу заменити одлуке које лекар треба да донесе у ситуацијама када пацијент има специфичну клиничку слику.

## ГРАДИРАЊЕ ПРЕПОРУКА

Аутори су се придржавали принципа GRADE система за градирање препорука ради процене квалитета доказа и одређивања јачине препоруке.

GRADE систем је заснован на секвенцијалној процени квалитета доказа, коју прати и процена равнотеже између користи и ризика, оптерећења и трошкова. Овај систем класификује квалитет доказа као висок (степен А), умерен (степен Б), низак (степен Ц), или веома низак (степен Д).

GRADE систем такође одређује препоруке као јаке (степен 1) или слабе (степен 2). Сматра се да додела категорије *јака* или *слаба* препорука има већу клиничку важност од разлике у словном нивоу квалитета доказа. Јака препорука у корист неке интервенције одражава мишљење радне групе да ће пожељни ефекти (повољни здравствени исходи, мање оптерећење за особље и пацијенте и уштеда трошкова) јасно надјачати нежељене ефекте и ризик (нежељени терапијски ефекат, оптерећење за особље, трошкови лечења). Јака препорука је формулисана као “препоручује се”, а слаба препорука као “предлаже се”.

Кроз цео овај документ постоји одређен број изјава које или прате препоруке, или су наведене као издвојене нумерисане изјаве праћене термином “неградиране” у загради (НГ).

По мишљењу радне групе, ове препоруке није могуће градирати (степеновати).

Означавање неке препоруке јаким говори да ће већина добро информисаних пацијената прихватити ту интервенцију и да ће је већина клиничара користити у највећем броју ситуација. Могу да постоје околности у којима нека јака препорука не може или не сме да се спроведе на неком појединцу због слабог прихватања од стране пацијента или клиничких карактеристика које ту препоруку чине мање примењивом. Јака препорука не значи да ће то бити стандардни начин лечења. На пример, јака препорука за примену антибиотика унутар првог сата од дијагнозе тешке сепсе, као и препорука за постизање централног венског притиска (CVP) од 8 mmHg и сатурације централне венске крви кисеоником (ScvScvO<sub>2</sub>) од 70% у првих 6 сати од опоравка сепсом индукване хипоперфузије ткива, иако се сматрају пожељним, још увек нису стандарди у лечењу према подацима из праксе.

## УВОД

Сепса представља ЗДРАВСТВЕНО-ЕКОНОМСКИ ПРОБЛЕМ у свим земљама света због чињеница да је:

- Инциденца у драматичном порасту
- Лечење скупо

- Смртност велика

Упркос развоју модерне медицине инциденца сепсе је у великом порасту а узрок је старење популације (1). Од 2000. до 2008. године забележен је двоструки пораст хоспитализованих пацијената са примарном или секундарном дијагнозом сепсе (2, 3). Међународне студије су показале да се у 20-40% пацијената сепса развија у ванболничким условима (4) а инциденција тешких постхируршких сепси у периоду од 1997. до 2006. се повећала три пута (5). Данас је сепса у многим земљама чешћа од срчаног удара, мозданог удара или малигнух болести неколико органа заједно (3).

Трошкови лечења сепсе су високи, и у сталном порасту због инфлације. Лечење пацијента са типичном епизодом сепсе кошта здравствену службу око 25 000 евра а трошкови лечења могућих дуготрајних последица нису познати (3).

Смртност од сепсе је велика. У земљама у развоју, сепса чини 60-80% узрока смрти у дечјем узрасту, тако да од ње умире око 6 000 000 новорођенчади годишње и више од 100 000 жена у постпарталном периоду (6). Сепса је чешћи узрок смрти од малигнух болести простате, дојке и HIV/AIDS заједно, а експерти верују да је сепса чест узрок смрти пацијената са дијагнозом HIV/AIDS, пнеумонијом, туберкулозом као и пацијената хоспитализованих због трауме (7).

Са сваким сатом одлагања примене антибиотика у стању септичног шока смртност расте за око 10% (8), **Сепса је проглашена за хитно медицинско стање 1. октобра 2011. године (7)**, а узимајући у обзир чињенице да је сепса:

- често занемарена дијагноза у отпустним листама
- непрепознатљив и недовољно разумљив проблем
- конфузно дефинисана у јавности и међу здравственим радницима
- најчешће касно и неадекватно дијагностикована а
- лечење – неконзистентно,

марта месеца 2012. године донета је декларација о спровођењу светске кампање ради подизања опште свести о овом проблему и израде националног развојног плана у свакој земљи са циљем смањења морталитета за 20% до 2020.године (9). Кампања је почела 13. септембра 2012. године, и тај дан се сматра првим „Светским даном сепсе” (10).

Једноставнија и разумљивија дефиниција сепсе за јавност гласи – „СЕПСА је стање које угрожава живот и настаје због неодговарајуће одбране организма од инфекције. Сепса настаје када одбрамбени, имунски систем, уместо да контролише инфекцију, доводи до оштећења сопствених ткива и органа. Последице су шок, слабљење функције органа и смрт“(7).

Сепсу може да добије свако, без обзира на узраст, пол или социјални статус, али посебно ризичне групе чине особе старије животне доби, мала деца, хронични болесници и имунодефицијентне особе.

## СИМПТОМИ НА ОСНОВУ КОЈИХ СЕ ПОСТАВЉА СУМЊА НА СЕПСУ СУ:

- слабост
- губитак апетита
- температура и грозница
- збуњености поспаност
- жеђ
- отежано или убрзано дисање
- убрзан срчани рад
- низаккрвни притисак
- смањено мокрење

Уз наведене симптоме за дијагнозу сепсе је потребно да постоји могућа или доказана инфекција (пнеумонија, абдоминална инфекција, инфекција уринарног тракта, инфекција ране, итд).

Када се појаве неки од ових симптома, сепса је највероватнија дијагноза, и неопходно је хитно послати пацијента у здравствену установу са јединицом интензивног лечења.

Обзиром да напредовање сепсе може бити веома брзо, а успех лечења зависи од право време дијагнозе и терапије, **предлаже се** издавање писаног упозорења пацијентима са инфекцијом на кућном лечењу о симптомима на основу којих се поставља сумња на сепсу и о потреби хитног одласка у одговарајућу здравствену установу ако се појаве такви симптоми (посебно за ризичну групу).

**Предлаже се** боља контрола ових пацијената (телефонска контрола или посета), и упознавање родбине или неговатеља о симптомима који указују на могућу сепсу.

Неопходно је да здравствени радници (медицинска сестра/техничар) при појави неког од ових симптома код пацијента на болничком лечењу поставе сумњу на сепсу и упуте хитан позив лекару (НГ).

## **ШЕСТ ХИТНИХ ПОСТУПАКА У ЛЕЧЕЊУ пацијената са постављеном сумњом на сепсу:**

1. дати кисеоник – висок проток
2. узети хемокултуру
3. дати антибиотике
4. започети надокнаду интраваскуларног волумена
5. проверити ниво хемоглобина и лактата
6. пратити сатну диурезу

Дијагноза се у болничким условима поставља на основу широко дефинисаних клиничких, лабораторијских и хемодинамских показатеља сепсе и тешке сепсе (11) а према стању пацијента спроводи се неопходан ниво интензивног лечења (12).

НИВО 3. Примењује се код животно угрожених пацијената са слабошћу више органских функција и зависних од фармаколошке потпоре хемодинамског система и механичке потпоре за респираторну и реналну функцију.

НИВО 2. Примењује се код животно угрожених пацијената са нагло насталом слабошћу функције једног органског система, за коју је неопходан континуирани мониторинг и фармаколошка или механичка потпора.

НИВО 1. Примењује се код пацијената који су зависни од континуираног праћења и краће потребе за фармаколошком или механичком потпором нагло ослабљене функције једног органског система.

## ДЕФИНИЦИЈА И ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИЈУМИ

### Дефиниција

Сепса је дефинисана као присуство (вероватно или документовано) инфекције заједно са системским манифестацијама инфламације. Тешка сепса је дефинисана као сепса плус сепсом индуковано отказивање органа или хипоперфузија ткива (**Табеле 1 и 2**) (11). Сепсом индукована хипотензија је дефинисана као систолни крвни притисак (SBP) < 90 mmHg или средњи артеријски притисак (MAP) < 70 mmHg, или смањење SBP > 40 mmHg или мање од две стандардне девијације испод нормалног за старосну доб, у одсуству других узрока хипотензије. Септички шок се дефинише као сепсом индукована хипотензија која траје упркос одговарајућој надокнади течности. Сепсом индукована хипоперфузија ткива се дефинише као инфекцијом индукована хипотензија, повећана лактатемија, или олигурија.

**Табела 1. Дијагностички критеријуми за сепсу**

#### Опште варијабле

- Температура (> 38.3°C)
- Хипотермија (базална температура < 36°C)
- Број откуцаја срца > 90/min<sup>-1</sup>
- Тахипнеја
- Измењено ментално стање
- Значајан едем или позитивни баланс течности (> 20 ml/kg током 24 h)
- Хипергликемија (глукоза плазме > 140 mg/dl или 7.7 mmol/lmmol/l) у одсуству дијабетеса

<p><b>Инфламаторне варијабле</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Леукоцитоза (број WBC &gt; 12,000 <math>\mu\text{l}^{-1}</math>)</li> <li>• Леукопенија (број WBC &lt; 4000 <math>\mu\text{l}^{-1}</math>)</li> <li>• Нормални број WBC са више од 10% незрелих форми</li> <li>• Ц-реактивни протеин плазме више од две стандардне девијације (SD) изнад нормалне вредности</li> <li>• Прокалцитонин плазме више од две SD изнад нормалне вредности</li> </ul>
<p><b>Хемодинамске варијабле</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Артеријска хипотензија (СБП &lt; 90 mmHg, MAP &lt; 70 mmHg, или SBP смањење &gt; 40 mmHg код одраслих)</li> </ul>
<p><b>Показатељи отказивања органа</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Артеријска хипоксемија (<math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 300</math>)</li> <li>• Акутна олигурија (излучивање мокраће &lt; 0.5 ml/kg/h током најмање 2 h, иако је одговарајућа надокнада течности)</li> <li>• Повећање креатинина &gt; 0.5 mg/dl или 44.2 <math>\mu\text{mol/l}</math></li> <li>• Поремећаји коагулације (INR &gt; 1.5 или aPTT &gt; 60 s)</li> <li>• Илеус (одсутни звуци перисталтике)</li> <li>• Тромбоцитопенија (број тромбоцита &lt; 100,000 <math>\mu\text{l}^{-1}</math>)</li> <li>• Хипербилирубинемија (укупан билирубин плазме &gt; 4 mg/dl или 70 <math>\mu\text{mol/l}</math>)</li> </ul>
<p><b>Показатељи перфузије ткива</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хиперлактатемија (&gt; 1 mmol/l)</li> <li>• Смањено капиларно пуњење</li> </ul>

WBC = бело крвно зрнце; SBP = систолни крвни притисак; MAP = средњи артеријски притисак; INR = интернационал нормализован ратио; aPTT = активисано парцијално тромбoplastинско време.

Дијагностички критеријуми за сепсу у педијатријској популацији су знаци и симптоми инфламације плус инфекције са хипер-или хипотермијом (ректална температура > 38.5°C или < 35°C), тахикардија (може да буде одсутна код хипотермичних пацијената), и најмање једна од следећих индикација измењене функције органа: измењено ментално стање, хипоксемија, повећање нивоа серумског лактата, или лупање срца.

Преузето од Levy MM, et al. 2003.(11).

**Табела 2. Тешка сепса**

Хипотензија
Лактати изнад горњих граница нормалних вредности
Излучивање мокраће < 0.5 ml/kg/h током више од 2 h, иако је одговарајућа надокнада
Акутно оштећење плућа са $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ у одсуству пнеумоније као извора инфекције
Акутно оштећење плућа са $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ у присуству пнеумоније као извора инфекције
Креатинин > 2.0 mg/dl (176.8 $\mu\text{mol/l}$ )
Билирубин > 2 mg/dl (34.2 $\mu\text{mol/l}$ )
Број тромбоцита < 100.000 $\mu\text{l}^{-1}$
Коагулопатија (интернационални нормализовани однос [INR] > 1.5)

## ЛЕЧЕЊЕ ТЕШКЕ СЕПСЕ

У оквиру кампање посвећене преживљавању у тешкој сепси истакнута је важност правовременог спровођења низа поступака у почетној фази лечења тешке сепсе:

### ПОТРЕБНО ЈЕ СПРОВЕСТИ У ТОКУ ПРВА ТРИ САТА:

1. Измерити вредност лактата
2. Пре примене антибиотика обезбедити узорак за хемокултуру
3. Дати антибиотик широког спектра
4. Применити инфузију 30ml/kg кристалоида ако постоји хипотензија или су лактати  $>4\text{mmol/l}$

### ПОТРЕБНО ЈЕ СПРОВЕСТИ У ТОКУ ПРВИХ ШЕСТ САТИ:

1. Применити вазопресоре (за хипотензију која није реаговала на надокнаду волумена, са циљем одржавања средњег артеријског притиска  $>65\text{mmHg}$ )
2. У случају артеријске хипотензије која траје упркос надокнади волумена (септични шок) или почетних вредности лактата  $>4\text{ mmol/lmmol/l}$ 
  - Измерити централни венски притисак (CVP)
  - Измерити сатурацију централне венске крви кисеоником (ScvScvO<sub>2</sub>)
3. Поново измерити вредност лактата уколико је почетна вредност била повећана

### НАДОКНАДА ТЕЧНОСТИ

**Препоручује се** протоколарно збрињавање пацијената са хипоперфузијом ткива изазваном сепсом (дефинисаном у овом документу као хипотензија која траје и после почетног оптерећења течношћу или концентрација лактата у крви  $\geq 4\text{ mmol/lmmol/l}$ ). Овај протокол се мора започети чим се открије хипоперфузија, и не сме се одлагати пријем у јединицу за интензивно лечење. Током првих 6 h реанимације, циљеви иницијалног збрињавања хипоперфузије индуковане сепсом су следећи:

- a) CVP  $8-12\text{ mmHgmmHg}$
- b) MAP  $\geq 65\text{ mmHgmmHg}$
- c) Диуреза  $\geq 0.5\text{ ml/kg/h}$
- d) Засићеност хемоглобина кисеоником горње шупље вене (ScvScvO<sub>2</sub>)  $>70\%$  или засићеност хемоглобина кисеоником мешане венске крви (SvO<sub>2</sub>)  $>65\%$ . **(1Ц)**

**Коментар:** Рано дијагностиковање и лечење повећава стопу преживљавања пацијената у септичком шоку (13). Ако се у почетном периоду лечења од шест сати постигну претходно наведени циљеви, смртност током периода од 28 дана се смањује за 15.9% (13). Ова стратегија, названа рана циљана терапија (early goal-directed therapy), била је испитивана и у студији са тешком сепсом у осам кинеских центара (14). Ова студија је утврдила апсолутно смањење смртности од 17.7% у року од 28 дана. Више других студија, у којима су поређени слични облици раног збрињавања на сличним групама пацијената, је такође показало значајно смањење смртности.

Мада постоје ограничења у коришћењу статичног притиска пуњења срца као показатеља за надокнаду течности (15), мерење CVP је ипак најлакши начин мониторинга надокнаде течности и процене стања интраваскуларног волумена. Код механички вентилираних пацијената, или код оних којима је од раније смањена еластичност срчаних комора, потребно је постичи више вредности CVP-а од 12 до 15 mmHg, да би се надокнадило смањено пуњење десног срца (16). Треба узети у обзир и могућност повећаног абдоминалног притиска (17). Повећана вредност CVP-а се такође може видети у случају клинички значајне плућне хипертензије коју је пацијент имао одраније, што ограничава употребу овог показатеља за процену стања интраваскуларног волумена.

Засићеност хемоглобина кисеоником може да се прати повремено или континуирано. Током првих 6 h реанимације, уколико је ScvO<sub>2</sub>ScvO<sub>2</sub> и даље мања од 70% или SvO<sub>2</sub> и даље еквивалентна или мања од 65%, а спроведена је одговарајућа надокнада интраваскуларног волумена у присуству хипоперфузије ткива, онда је оправдано применити инфузију добутамина (до максимума од 20 µg/kg/min), или трансфузију концентрованих еритроцита (да се постигне хематокрит већи или једнак 30%) у покушајима да се постигне циљна ScvO<sub>2</sub>ScvO<sub>2</sub> или SvO<sub>2</sub>.

Иако узрок тахикардије код пацијената у сепси може да буде многострук, смањење броја срчаних откуцаја после надокнаде течности је често користан маркер побољшања интраваскуларног волумена.

Динамички мониторинг током надокнаде течности (укључујући проток и, по могућству, волуметријске индексе и микроциркулаторне промене) може да има значајне предности (18-21). Данас располажемо методама које омогућавају мерење протока поред болничког кревета (22, 23). Међутим, утицај ових техника мониторинга на клиничке исходе још није јасан.

**Предлаже се** нормализација лактата код пацијената са повишеним нивоом лактата, који се маркер хипоперфузије ткива. **(2Ц)**

**Коментар:** Глобална преваленца пацијената са тешком сепсом који у почетку испољавају било хипотензију са лактатима  $\geq 4$  mmol/l, само хипотензију, или само пораст лактата  $\geq 4$  mmol/l, је 16.6%, 49.5%, односно 5.4% (24). Стопа морталитета је висока за пацијенте у сепси који имају и хипотензију и лактате  $\geq 4$  mmol/l (46.1%) (24), и повећана је код пацијената са тешком сепсом који имају само хипотензију (36.7%) и само лактате  $\geq 4$  mmol/l (30%) (24). Ако мерење ScvO<sub>2</sub>ScvO<sub>2</sub> није доступно, ипак се ниво лактата може довести у нормалне границе код пацијената са тешком сепсом индукованом хипоперфузијом ткива. ScvO<sub>2</sub>ScvO<sub>2</sub> и нормализација лактата се такође могу користити као комбиновани исход, када су оба на располагању. Две студије су процењивале стратегију надокнаде течности која је укључивала редукцију лактата као



једини циљ, или циљ комбинован са нормализацијом ScvO<sub>2</sub>ScvO<sub>2</sub> (25, 26). Прва студија је наговестила да рана реанимација течношћу заснована на отклањању лактата (смањење за најмање 10%) није била лошија у односу на рану квантитативну реанимацију течношћу засновану на постизању ScvO<sub>2</sub>ScvO<sub>2</sub> од 70% или више (25). Друга студија укључивала је 348 пацијената са нивоима лактата  $\geq 3$  mmol/l (26). Стратегија у овој студији је била заснована на смањењу нивоа лактата, већем или једнаком од 20%, током 2 h од првих 8 h, као додатак на постизање циљне вредности за ScvO<sub>2</sub>; показало се да је то довело до апсолутног смањења смртности од 9.6%.

**Препоручује се** да кристалоидни раствори буду почетни избор у тешкој сепси и септичном шоку (1Б).

**Коментар:** Одсуство било какве јасне користи од употребе колоида у односу на кристалоиде, заједно са вишим трошковима који су повезани са употребом колоида, подржава снажну препоруку да се у почетку користе кристалоиди код пацијената са тешком сепсом и септичним шоком (27).

**Не препоручује се** употреба хидроксиетил скроба (ХЕС) за надокнаду течности у тешкој сепси и септичном шоку (1Б)

**Коментар:** Објављене су три скорашње студије о ефектима примене 6% ХЕС-а 130/04 раствора (тетра скроб) код пацијената са сепсом. CRYSTMAS студија је показала да не постоји разлика у морталитету при употреби ХЕС-а наспрам 0.9% раствора NaCl код пацијената са септичним шоком (28). Скандинавска студија са пацијентима у сепси (*6S Trial Group*) показује пораст стопе морталитета при употреби 6% ХЕС-а 130/0.42 у поређењу са употребом Рингер лактата (51% према 43%,  $p=0.03$ ) (29). CHEST студија, спроведена на хетерогеној групи пацијената који су примљени у јединицу интензивне неге (ЈИИ) ( $n = 7000$  критично оболелих пацијената), не показује разлику у 90-тодневном морталитету између надокнаде волумена 6% ХЕС-ом 130/0.4 и изотоничним сланим раствором, док је потреба за хемодијализом била већа у групи са ХЕС-ом (30). Мета анализа 56 рандомизираних студија генерално није открила разлику у морталитету између кристалоида и вештачких колоида (модификовани желатин, ХЕС, декстран) када се користе у иницијалној надокнади течности (31). Информације из три рандомизираних студије ( $n = 704$  пацијената са озбиљном сепсом/септичним шоком) нису показале бенефит у преживљавању при употреби хета-, хекса- или пентаскроба у поређењу са другим течностима (32-34). Докази из студија 6С и CHEST подржавају препоруку да се ХЕС раствори не користе код пацијената са озбиљном сепсом и септичним шоком, нарочито када постоје друге опције за надокнаду течности.

**Предлаже се** употреба албумина за надокнаду течности у тешкој сепси и септичном шоку када пацијенти захтевају знатну количину кристалоида (2Ц).

**Коментар:** SAFE студија показује да је примена албумина безбедна и подједнако ефикасна као и употреба 0.9%-тног сланог раствора (35). Мета-анализа је скупила податке из 17 рандомизираних студија ( $n = 1977$ ) о употреби албумина наспрам других течности за надокнаду волумена код пацијената са тешком сепсом и септичним шоком (36); 279 смртних случајева је забележено код 961 пацијента који су третирани албуминима наспрам 343 смртна случаја код 1016 пацијената који су третирани другим течностима, што фаворизује употребу албумина. Када се група пацијената који су третирани албуминима упореди са групом оних који су примали кристалоиде (седам

студија), смртни исход је био значајно ређи код пацијената који су примали албумине. Мултицентрична рандомизована студија (n = 794) у пацијената са септичним шоком која је упоређивала примену албумина интравенски (20 g, 20%) сваких осам сати током три дана са интравенском применом сланих раствора, је показала да терапија албуминима апсолутно смањује 28-дневни морталитет за 2,2% (са 26,3% на 24,1% ), али тај ефекат није достигао статистичку значајност. Због овога је препорука о употреби албумина у пацијената са сепсом и септичним шоком означена као слаба.

**Препоручује се** почетни унос течности у пацијената са ткивном хипоперфузијом индукваном сепсом код сумње на хиповолемију. Потребно је постићи унос од минимално 30 ml/kg кристалоидних раствора (еквивалентна доза албумина може заменити део овог волумена). Бржа примена и веће количине течности могу бити потребне код појединих пацијената (**1Ц**).

**Коментар:** Хемодинамска нестабилност има важну улогу у прогресији системске инфламације, ткивне хипоксије и отказивања више органа у сепси. Хитна надокнада течности је кључна интервенција за остваривање хемодинамске стабилности у тешкој сепси. Обнављање равнотеже између допремања и потрошње кисеоника, и обнављање микроциркулације са спречавањем ендотелијалне дисфункције у раној фази сепсе доводи до смањења смртности. (37, 38)

**Предлаже се** да технику уноса течности болусима (fluid challenge technique) треба продужити све док се њоме постиже побољшање било динамичких (нпр. промене у пулсном притиску, варијације ударног волумена) било статичких (нпр. артеријски притисак, срчана фреквенца) хемодинамских параметара (**НГ**).

**Коментар.** Код пацијената са хиповолемијом, треба дати 500 – 1000 ml кристалоидних раствора у болусима. Одлука о даљој надокнади волумена се доноси на основу ефеката (пораст крвног притиска, диуреза, ScvO<sub>2</sub>) и толеранције (знаци интраваскуларне хиперволемије).

Динамички тестови којима се испитује одговор пацијента на надокнаду течности последњих година добили су на популарности код лекара који раде у ЈИЛ-у. Ови се тестови базирају на праћењу промена ударног волумена током механичке вентилације или после пасивне елевације доњих екстремитета у пацијената на спонтаном дисању. Систематским прегледом (29 студија, n = 685 критично оболелих пацијената) уочена је повезаност између варијација ударног волумена, пулсног притиска и/или варијација ударног волумена и промена односа ударни волумен/срчани индекс после болуса течности или успостављања позитивног притиска на крају ексиријума (PEEP [positive end expiratory pressure]) (39).

Корисност праћења варијација пулсног притиска и ударног волумена је ограничена у присуству преткоморске фибрилације, спонтаног дисања и малог притиска асистираниог дисања. За извођење ових техника неопходна је седација пацијента.

## АНТИМИКРОБНА ТЕРАПИЈА

**Препоручује се** примена делотворних интравенских антибиотика унутар првог сата од потврђивања септичког шока (**1Б**) и тешке сепсе без септичког шока (**1Ц**) мора да буде

циљ терапије. **Напомена:** Иако докази указују на неопходност хитне примене антибиотика по постављању сумње или дијагнозе тешке сепсе и септичког шока, могућност остваривања ове идеалне ситуације није научно испитана.

**Коментар:** Постављање венског катетера и започињање агресивне надокнаде течности су мере које треба прво предузети при лечењу пацијената са тешком сепсом или септичким шоком. Хитна инфузија антибиотика такође мора да буде приоритет и може да захтева постављање додатних венских катетера (40,41). У присуству септичког шока, сваки сат одлагања примене делотворних антибиотика је повезан са значајним порастом смртности у великом броју студија (24,40, 42-44). Све укупно, резултати већине студија подржавају примену антибиотика, посебно у случају пацијената са тешком сепсом са, или без септичког шока (24,40,42-49).

Понекада рану примену антибиотика ометају неблагоприятно постављање сумње на сепсу и проблеми у снабдевању лековима. Строга, примена антибиотика у првих сат времена од дијагнозе озбиљне сепсе или септичног шока, мада пожељна, још увек није стандард судећи по досадашњим објављеним подацима (24).

Ако се антимикробни лекови не могу спремити и ако се не могу одмах преузети из болничке апотеке, онда треба обезбедити залихе антибиотика за таква ургентна стања у самој ЈИЛ, што представља погодну стратегију за њихово брзо давање. При избору антимикробног режима, клиничари морају бити свесни да је за неке антибиотике предност њихово давање у болусу, док други захтевају дужу примену преко инфузије. Према томе, ако је васкуларни приступ ограничен и ако се мора дати више лекова путем инфузије, треба дати предност примени антибиотика у болусу.

**Препоручује се** да иницијална емпиријска анти-инфективна терапија буде примена једног или више лекова који делују против свих вероватних патогена (бактерија и/или гљивица и/или вируса) и који достижу адекватне концентрације у ткивима за која се претпоставља да су извор сепсе (**1Б**).

**Коментар:** Емпиријски избор антибиотика се заснива на више показатеља, укључујући неподношење лекова, скорашњу употребу антибиотика (у претходна три месеца), водеће обољење, клиничку симптоматологију и сумњиве узрочнике у околини или болници, као и оне за које је претходно доказано да су колонизовали или инфицирали пацијента. Најчешћи патогени који изазивају септички шок у болничким условима су Грам-позитивне бактерије, затим Грам-негативне бактерије и мешана бактеријска флора. Кандидијаза, токсични шок синдром и читава плејада не тако честих патогена мора се узети у разматрање код одређених пацијената. Постоји нарочито широк спектар потенцијалних патогена код неутропеничних пацијената. Код њих треба избегавати анти-инфективне лекове који су коришћени у скорије време. При одабиру емпиријске терапије, клиничари морају бити свесни вируленце и растуће преваленце метицилин-резистентног *Staphylococcus aureus*-а и резистенције Грам-негативних бацила на бета лактаме широког спектра и карбапенеме у неким здравственим установама. У регионима где постоји значајна преваленца оваквих резистентних микроорганизама, терапија лековима који покривају овакве патогене је оправдана.

Клиничари треба да узму у обзир и да ли је *Candida* могући патоген када бирају почетну терапију. Када се она сматра сигурним узрочником, избор емпиријских антимикотика (ехинокандин, флуконазол или амфотерицин Б) треба прилагодити најчешћем проузроковачу инфекције из рода *Candida* и оном узрочнику који је најскорије био изложен неком антимикотику. Скорашњи водичи Америчког друштва за инфективне болести (Infectious Disease Society of America -IDSA) препоручују или флуконазол или ехинокандин. Емпиријска употреба ехинокандина има предност у

пацијената са озбиљним обољењем, посебно код оних који су скорије били третирани неким антимиотиком или ако се сумња из ранијих хемокултура на инфекцију гљивицом *Candida glabrata*. Познавање локалне резистенције на антимиотике треба да буде водич при избору лека, док резултати хемокултуре не покажу праве узрочнике. Фактори ризика за кандидијемиију, као што су имуносупресија или неутропенија, претходна интензивна антибиотска терапија или колонизација великим бројем врста микроорганизама, такође се морају узети у обзир при избору иницијалне терапије. Обзиром да код пацијената са тешком сепсом или септичним шоком готово да нема простора за погрешан избор терапије, иницијални избор антимиотробне терапије треба да буде довољно широк да покрије све највероватније узрочнике. При избору антибиотика треба се водити према преовладавајућем локалном узрочнику и подацима о његовој осетљивости. Постоји довољно доказа да грешка у почетној терапији доводи до повећања морбидитета и морталитета код пацијената са тешком сепсом или септичним шоком (40,43,50,51). Скорашњу антимиотробну терапију (у последња три месеца) треба такође узети у обзир при избору емпиријског антимиотробног режима. Код пацијената са тешком сепсом или септичним шоком оправдана је терапија антибиотиком са широким спектром деловања док се не докаже узрочник и његова осетљивост на антибиотике. Иако је рестрикција антибиотика важна стратегија за смањење антимиотробне резистенције и смањење трошкова, ипак се не сматра одговарајућом стратегијом за почетну терапију оваквих пацијената. Међутим, чим се идентификује узрочник инфекције, треба изабрати најадекватнији антимиотробни лек који делује на њега, који је безбедан и који је довољно ефикасан у односу на трошкове примене. Сарадња са јединицама за антимиотробну терапију, где оне постоје, обезбеђује одговарајући избор и брзу доступност делотворне антимиотробне терапије за третман пацијената са сепсом. Сви пацијенти треба да добију пуну дозу лека који им је прописан. Пацијенти са сепсом обично имају поремећену функцију јетре и бубрега, или могу имати доста велики волумен дистрибуције због ексцесивне надокнаде волумена, због чега захтевају корекцију дозе. Мониторинг концентрације лека у серуму може бити користан у ЈИЛ, под условом да се мерење концентрације лека може брзо обавити. Потребни су висока стручност и велика вештина да би се обезбедила серумска концентрација лека која је максимално ефикасна и минимално токсична (52,53).

**Препоручује се** процена антимиотробног режима сваког дана због могуће деескалације како би се спречио развој резистенције, смањила токсичност и смањили трошкови лечења (1Б).

**Коментар:** Када се једном идентификује узрочник инфекције, треба изабрати најадекватнији антимиотробни лек који делује на изоловани патоген, који је безбедан и који је довољно ефикасан у односу на цену. Често је индикована континуирана употреба специфичне комбинације антимиотробних лекова чак иако су тестови осетљивости доступни. Одлука о дефинитивном избору антибиотика треба да буде заснована на типу патогена, карактеристикама пацијента и болничком режиму. Сужен спектар антимиотробне терапије и скраћење дужине њеног трајања ће смањити вероватноћу развоја суперинфекције другим патогенима или резистентним микроорганизмима, као што су *Candida species*, *Clostridium difficile*, или ванкомицин-резистентан *Enterococcus fecium*. Међутим, жеља за минимизирањем суперинфекција и других компликација не би требало да има предност у односу на одговарајући терапијски ток лечења инфекције која узрокује тешку сепсу или септични шок.

**Предлаже се** коришћење нивоа прокалцитонина или сличних биомаркера који би помогли клиничару у доношењу одлуке о прекиду употребе емпиријски изабраног антибиотика у пацијената који се чине септичним, али немају доказану инфекцију (2Ц).

**Коментар:** Ова препорука је заснована на употреби прокалцитонина за прекид примене непотребних антибиотика, о чему сведочи објављена литература (54). Међутим, клиничка искуства о оваквој стратегији су ограничена јер је забрињавајућа потенцијална штета која може настати приликом њене примене (55). Ниједан доказ не показује да оваква пракса смањује преваленцу антимикуробне резистенције или ризик од појаве дијареје повезане са антибиотицима. Једна скорашња студија није успела да покаже корист од свакодневног мерења нивоа прокалцитонина у раној примени антибиотске терапије или преживљавању (56).

Емпиријска терапија треба да омогући антимикуробно деловање против највероватнијих патогена, а на основу клиничке слике болести код сваког пацијента и на основу највероватнијег локалног проузроковача инфекције.

**Предлаже се** комбинована емпиријска терапија код пацијената са неутропенијом и тешком сепсом (2Б) и код пацијената са мултирезистентним бактеријским патогенима који се иначе тешко третирају, као што су *Acinetobacter* и *Pseudomonas spp.* (2Б).

За одређене пацијенте са тешком инфекцијом која је удружена са респираторном слабошћу и септичним шоком, **предлаже се** комбинована терапија бета лактамима проширеног спектра дејства са аминогликозидима или флуорохинолонима за бактеријемiju изазвану са *P. aeruginosa* (2Б). Слично томе, још комплекснија комбинација бета лактама и макролида се препоручује код пацијената са септичним шоком који је узрокован бактеријом *Streptococcus pneumoniae* (2Б).

**Коментар:** Комплексна комбинација антибиотика може бити потребна у околностима где преовладавају високо резистентни патогени, са терапијским режимима који укључују карбапенеме, колистин, рифампицин и друге лекове. Међутим, скорашња контролисана студија говори да емпиријско додавање флуорохинолона карбапенемима не побољшава исход у популацији са ниским ризиком за инфекцију резистентним микроорганизмима (57).

**Предлаже се** да комбиновану терапију, када се користи емпиријски код пацијената са тешком сепсом, не треба примењивати дуже од 3 до 5 дана. Деескалацију на најпогоднију монотерапију треба спровести чим се открије профил осетљивости изазивача. Изузеци укључују монотерапију аминогликозидима, коју би генерално требало избегавати, посебно за сепсу изазвану са *P. aeruginosa* као и за одређене облике ендокардитиса где је оправдана комбинована терапија антибиотицима (2Б).

**Коментар:** Неке студије и анализе су показале да комбинована терапија има одличан клинички исход код тешко оболелих, септичних пацијената са високим смртним ризиком (58-61). У ери повећане учесталости резистенције на антимикуробну терапију у различитим деловима света, потребна је иницијална употреба комбиноване терапије да би се постигао широк спектар деловања. Комбинована терапија употребљена у овом контексту укључује најмање две различите врсте антибиотика (обично бета лактамске антибиотике са макролидима, флуорохинолонима, или аминогликозидима за одређене пацијенте). Контролисане студије препоручују, међутим, да када користимо карбапенеме као емпиријску терапију у популацији са ниским ризиком за инфекцију

резистентним микроорганизмима, додаток флуорохинолона не побољшава исход пацијената (57). Знатан број скорашњих студија подржава иницијално комбиновану терапију за одређене пацијенте са специфичним патогенима (пнеумококна сепса, мулти-резистентни Грам-негативни патогени) (62-64), али не постоји доказ који подржава комбиновану наспрам монотерапије било где другде, сем код септичних пацијената са високим смртним ризиком. У неким клиничким ситуацијама комбинована терапија је биолошки прихватљива и вероватно клинички корисна, чак иако нема доказа о побољшању клиничког исхода (60,61,65,66). Комбинована терапија за сумњиве или доказане инфекције са *Pseudomonas aeruginosa* и другим мулти-резистентним Грам-негативним патогенима, до доласка нових резултата, повећава вероватноћу да је најмање један лек ефикасан против те врсте патогена и да има позитиван утицај на исход (59,67).

**Предлаже се** да терапија траје типично 7-10 дана ако је клинички индикувана; дуже трајање може бити оправдано код пацијената који имају спорији клинички одговор, не дрениране фокусе инфекције, бактеријемiju са *S. aureus*, неке вирусне или гљивичне инфекције, или имају имунолошку дефицијенцију, укључујући неутропенију (2Ц).

**Коментар:** Мада сам пацијент може имати утицај на дужину трајања терапије, генерално, трајање од 7-10 дана се сматра одговарајућим. Према томе, одлука о наставку, промени или прекиду терапије мора бити базирана на клиничким информацијама и клиничкој процени. Клиничари морају бити упознати да хемокултуре могу бити негативне у значајном проценту тешке сепсе или септичног шока, и поред чињенице да су у највећем броју случајева узрочници инфекције бактерије или гљивице.

**Предлаже се** да се са антивирусном терапијом почне што је пре могуће код пацијената са тешком сепсом или септичним шоком вирусне етиологије (2Ц).

**Коментар:** Препоруке о антивирусном третману укључују употребу: а) раног антивирусног третмана суспектне или потврђене инфекције тешком инфлуенцом (код оних који имају тешко, компликовано или прогресивно обољење или захтевају хоспитализацију); б) раног антивирусног третмана сумњиве или потврђене инфлуенце код пацијената са високим ризиком за развој компликација и ц) терапију инхибиторима неуро аминидазе (оселтамивир или занамивир) за пацијенте са вирусом инфлуенце Н1Н1, вирусом инфлуенце типа А (Н3Н2) или инфлуенца В вирусом, или ако је тип или подтип вируса непознат (68). Осетљивост на антивирусне лекове јако варира код вирусних инфекција које брзо настају (као што је инфлуенца), па терапијске одлуке морају бити вођене савременим информацијама, укључујући најактивнији, тип-специфични антивирусни лек током епидемија вируса инфлуенце (69,70).

Улога цитомегаловируса (CMV) и других херпес вирида као значајних патогена код септичних пацијената, посебно код оних код којих се не зна да су озбиљно имуно компромитовани, остаје неразјашњена. Активна CMV виремија је честа (15-35%) код критично оболелих пацијената; присуство CMV у крвотоку је слаб прогностички индикатор (71,72). Оно што није разјашњено је да ли је CMV просто маркер озбиљности болести или сам вирус, заправо, доприноси оштећењу органа и смртности код пацијената у сепси (73). Ниједан специфични третман се не може препоручити на основу досадашњих доказа. Код оних пацијената са тешком примарном или генерализованом варичела зостер вирусном инфекцијом, и ретко код пацијената са

дисеминованом херпес симплекс инфекцијом, антивирусни лекови као што је ацикловир могу бити високо ефикасни када се уведу на време, на почетку инфекције.

**Предлаже се** да се антибиотици не користе код пацијената са тешким стањем инфламације не-инфективног узрока (**НГ**). Када се открије да нема инфекције, антимикуробну терапију треба обуставити одмах, како би се смањила вероватноћа да се пацијент инфицира неким резистентним патогеном и да развије симптоме нежељених дејстава лека. Такође је важно прекинути употребу непотребног антибиотика што раније. Клиничари морају бити упознати да су хемокултуре негативне у више од 50% случајеве тешке сепсе или септичног шока ако пацијенти примају емпиријску антимикуробну терапију; но, ипак је највећи број ових случајева узрокован бактеријама или гљивицама. Према томе, одлука о наставку, промени или прекиду терапије мора бити базирана на клиничким информацијама и клиничком просуђивању.

## ДИЈАГНОЗА, ПРЕВЕНЦИЈА И СУЗБИЈАЊЕ ИНФЕКЦИЈА

### ХЕМОКУЛТУРА

**Предлаже се** узимање крви за хемокултуру код сваке сумње на постојање сепсе. Сумња се поставља на основу клиничких знакова или када постоји један или више од следећих критеријума: фебрилност, грозница (дрхтавица), хипотермија, леукоцитоза, повишене вредности прокалцитонина или С реактивног протеина (CRP) и/или неутропенија (74) (**2Ц**).

**Коментар** У поређењу са CRP-ом, прокалцитонин има већу дијагностичку вредност (75).

**Препоручује се** да узимање крви за хемокултуру (2-3 узорка) треба да претходи примени антибиотика али немогућност извођења не треба да одлаже примену антибиотика (38). (**1Б**)

**Коментар:** Крв за хемокултуру узима се после одговарајуће дезинфекције коже са места узимања узорка из периферне вене. Само у изузетним ситуацијама, крв се може узети преко већ постављеног централног венског катетера због могуће контаминације. За пуњење боце са подлогом мора се узети стерилна игла. Узима се више узорака, нпр, из вене леве и десне руке и увек за боцу са културом за аеробе и анаеробе.

## ПНЕУМОНИЈЕ УДРУЖЕНЕ СА МЕХАНИЧКОМ ВЕНТИЛАЦИЈОМ

### *Ventilator-associated pneumonias (VAP)*

VAP се дефинише као пнеумонија настала после 48 х од механичке вентилације као последица нозокомијалне инфекције. Неопходно је раздвојити VAP од пнеумоније, за коју је неопходна механичка вентилација. Сензитивни клинички знаци за постављање дијагнозе VAP-а су: нови инфилтрати на RDG снимку плућа, леукоцитоза или леукопенија и пурулентна трахеална секреција.

Уколико се на основу описаних знакова постави сумња о настанку пнеумоније (VAP) **предлаже се** узимање секрета из доњих дисајних путева за културу пре примене антибиотика (**НГ**).

**Препоручује се** квантитативна или семи-квантитативна техника за дијагностику VAP-а (76). **(1Б)**

**Коментар** Процедуру треба урадити у складу са водичем за третман VAP-а (77) а број полимирфонуларних гранулоцита (>25 у пуном пољу) и епителних ћелија (максимално 25 у пуном пољу) су од значаја за дијагнозу (77).

Употреба рутинских серолошких тестова се **не предлаже**. **(НГ)**

## СЕПСА НАСТАЛА УСЛЕД ПРИСУСТВА КАТЕТЕРА

Инфекција индукована присуством катетера захтева хитно вађење и замену пункцијом на другом месту (78).

**Предлаже се** да се по вађењу катетера, врх пошаље на микробиолошку анализу **(НГ)**.

Пре вађења централног венског катетера (CVK), **предлаже се** узимање узорка крви из катетера и периферне вене ради поређења резултата (79) **(2Ц)**.

**Не препоручује се** замена суспектно инфицираног катетера новим преко водича као ни рутинска замена катетера без очигледних знакова инфекције (79) **(2Ц)**.

## ХИРУРШКА ИНФЕКЦИЈА И ИНТРА-АБДОМИНАЛНО ЖАРШТЕ ИНФЕКЦИЈЕ

**Препоручује се** да специфична анатомска дијагноза инфекције захтева хитну контролу извора инфекције (некротизирајуће инфекције меких ткива, перитонитис, холангитис, инфаркт црева) кроз проналажење извора инфекције, дијагнозу, и његово евакуисање што је пре могуће, тј. у првих 12 сати након дијагнозе, ако је изводљиво **(1Ц)**.

**Препоручује се** да специфичну дијагнозу инфекција различитих анатомских места треба поставити што пре и то посебно у хитним стањима која могу бити извор сепсе (некротизирајуће инфекције меких ткива, перитонитис, холангитис, интестинална инфаркција). Инфекције се морају брзо открити и решавати, у оквиру првих 12 сати након дијагнозе, уколико је изводљиво **(1Ц)**.

**Предлаже се** код утврђене перипанкреатичне некрозе као потенцијалног извора инфекције, да дефинитивну интервенцију треба одложити док се не деси адекватна демаркација оштећеног ткива **(2Б)**.

Када је потребна контрола извора инфекције код пацијената са тешком сепсом, требало би спровести што мање инвазивну, али ефикасну интервенцију (перкутана дренажа има предност наспрам хируршке дренаже апсцеса) **(НГ)**.

**Коментар:** Принципи контроле извора инфекције у третману сепсе укључују брзу идентификацију фокуса инфекције и његово отклањање (дренажа апсцеса, дебридман некротичног ткива, уклањање потенцијалних инфицираних инструмената и дефинитивна контрола извора контаминације) (75). Фокуси инфекције код којих се могу применити мере превенције и сузбијања укључују интраабдоминални апсцес, гастроинтестиналну перфорацију, холангитис, пијелонефритис, интестиналну исхемију, некротизирајућу инфекцију меких ткива, и друге инфекције дубоких ткива, као што су



емпијем или септични артритис. Овакви фокуси инфекције морају бити откривени и третирани што је пре могуће (80-82),

У рандомизираној, контролисаној клиничкој студији у којој је упоређивана рана и одложена хируршка интервенција код перипанкреатичне некрозе, показан је бољи исход са одложеним приступом (83). Осим тога, рандомизиране хируршке студије показују да је минимално инвазивни приступ боље толерисан од стране пацијената и да има нижу стопу морталитета него отворена некректомија код некротизирајућег панкреатитиса (84), мада, дилема увек постоји, као што је дефинитивна потврда инфекције и одговарајућа дужина одлагања интервенције. Избор оптималних метода за превенцију и сузбијање инфекција мора се заснивати на процени користи и ризика од одређене интервенције као и ризика од преношења инфекције (85). Ове интервенције могу довести до даљих компликација, као што су крвављење, фистулизација или јатрогена повреда органа. Хируршке интервенције се могу узети у разматрање када су други приступи неадекватни или када дијагностичке дилеме остају поред радиолошке евалуације. Све терапијске могућности треба пажљиво размотрити, а затим их предочити пацијенту, и у договору са њим изабрати најповољнију.

### ИНВАЗИВНА ГЉИВИЧНА ИНФЕКЦИЈА

Код неутропеничних, имуносупримираних пацијената као и оних код којих је извршена хируршка интервенција у абдомену или су примали дуже антибиотску терапију **предлаже се** узимање хемокултуре за потврду гљивичне инфекције (*Candida*)(86) (НГ).

**Коментар:** Кумулативна инциденца инвазивне инфекције *Candida* гљивицом код пацијената у ЈИЛ (јединица интензивног лечења) је око 1-2% (87). Златни стандард у дијагнози инвазивне *Candida* инфекције је цитопатолошка или хистопатолошка анализа ткива или нормално стерилне ткивне течности изузев урина (88).

Рутинска анализа колонизације *Candida*-ом се **не препоручује** (НГ).

**Коментар:** Колонизација кандидом идентификује се у око 16% пацијената који су на интензивном лечењу, али такав налаз има малу предиктивну вредност за постојање инфекције кандидом (87).

### АКУТНИ БАКТЕРИЈСКИ МЕНИНГИТИС

Бактеријски менингитис настаје примарно, хематогеном или лимфогеном дисеминацијом патогена, или секундарно, директним продором микроорганизма у ЦНС (најчешће ширењем инфекције, нпр. отитис, синуситис, јатрогено). Од 696 пацијената са бактеријским менингитисом, скоро сви су имали 2 од 4 типична клиничка симптома (главобоља, поремећај стања свести, ригидитет, грозницу, новонастали неуролошки дефицит, ЕПИ нападе) (89). Дијагноза се поставља на основу цитолошко/биохемијских анализа церебро-спиналне течности (ЦСТ) (90) и потврђује се детекцијом патогена (типичан профил: гранулоцитна плејоцитоза >1000 ћелија/ $\mu$ l; протеина >120mg/dl; глукозе <30mg/dl или однос ЦСТ: серумска глукоза <0.3; лактати >3.5 mmol) (91,92).

Код пацијената са сумњом на постојање бактеријског менингитиса постављеној на основу наведених клиничких критеријума **препоручује се** контрастни ЦТ преглед пре лумбалне пункције (ЛП) како би се искључило постојање повећаног интракранијалног притиска (1Б) (91-93).

**Препоручује се** хитно давање антибиотика без одлагања (1Б) (91-93).

У случају недостатка знакова на основу којих се поставља сумња на постојање повећаног интракранијалног притиска, антибиотике треба применити одмах по узимању церебро-спиналне течности (91, 92, 94) (1Б).

**Препоручује се** примена антибиотика пре контрастног ЦТ прегледа (1Б) (91, 92, 94).

**Препоручује се** увођење терапије дексаметазоном пре или заједно са применом антибиотика (1А).

**Коментар:** Нема јасних ставова по питању употребе дексаметазона у лечењу бактеријског менингитиса и сепсе, због недостатка контролисаних студија са адекватним бројем случајева. Мета-анализа великих европских плацебо-контролисаних студија (95) је показала ефикасност дексаметазона у подгрупи пацијената са менингитисом изазваним пнеумококом, што је потврђено другим мета-анализама и другим контролисаним студијама (96,97). Међутим, једном мета-анализом уочен је повољан ефекат који није био статистички значајан (смањење морталитета, смањење неуролошког дефицита код одраслих са менингитисом изазваним менингококом (95-97). Због резултата европске студије (95) и изведених мета-анализа (96, 97), Немачко удружење неуролога дало је препоруку за примену 10 мг дексаметазона код одраслих пацијената код којих се постави сумња на постојање бактеријског менингитиса пре или са антибиотикима, а затим 10 мг на бн, 4 дана (92,98).

## ПРЕВЕНЦИЈА ИНФЕКЦИЈЕ

**Програм превенције инфекције (VAP, бактеријемije удружене са централним венским катетером (CVK), инфекције уринарног тракта удружене са присуством уринарног катетера)**

**Препоручује се** програм тренинга и примене протокола за особље у јединицама интензивног лечења и неге јер доказано смањују инциденцу ових компликација (99-107).(1Б)

**Препоручује се** институционално утврђивање дефиниције VAPa, инфекције повезане са ЦВК, евидентирање и утврђивање учесталости и анализа података ради праћења тренда и поређења. Стопе инциденције се изражавају у односу на дужину примене инвазивне процедуре. На пример, стопа инциденције VAP-a се изражава као број оболелих са VAP-ом на 1000 дана механичке вентилације; стопа инциденције инфекција крви повезаних са CVK се изражава као број болесника са инфекцијом крви на 1000 дана коришћења CVK-a (108,109).(1Б)

**Препоручује се** обављање хигијене руку пре и после контакта са сваким пацијентом, као и после преласка са нечистог на чисто место код истог пацијента (110) (1А).

**Коментар:** Редовна хигијена руку је основна мера превенције и сузбијања инфекција, ширења бактерија, као и заштите особља. Последњих година, у бројним студијама доказано је значајно смањење инциденције нозокомијалних инфекција уколико се особље придржава препорука за хигијену руку (111,112). Хигијена руку обухвата прање руку водом и сапуном и хигијену руку средством на бази алкохола. Руке се перу водом и сапуном када су видљиво прљаве и/или контаминиране крвљу или телесним течностима. У осталим наведеним случајевима обавља се хигијена руку средством на бази алкохола. Приликом контакта са пацијентом који има инфекцију изазвану

бактеријом *Clostridium difficile*, увек се обавља прање руку водом и сапуном, јер алкохол не делује на споре ове бактерије. Хигијена руку средством на бази алкохола може се обављати приликом контакта са пацијентом који има неку од мултирезистентних бактерија, нпр. MRSA.

**Препоручује се** асептична техника пласирања централних венских и других катетера (113).**(1А)**

**Коментар:** Рандомизираном контролисаном клиничком студијом показана је предност комбиноване употребе стерилних рукавица, хируршке капе, маске и велике стерилне компресе у односу на стерилне рукавице и мале стерилне компресе за време пласирања централног венског катетера (113).

**Предлаже се** употреба ендотрахеалног тубуса са субглотичном аспирацијом за смањење инциденце пнеумоније (114,115). **(2Ц)**

**Предлаже се** положај са подигнутим узглављем код интубираних пацијената у превенцији VAP-а (116) **(2Б)**.

**Коментар:** Аспирација контаминираних секрета из горњег гастроинтестиналног тракта и фаринкса је фактор ризика и окидач за настанак нозокомијалне пнеумоније и VAP-а. Мере контроле инфекције (дезинфекција руку, нега болесника, третман дисајног пута, подизање узглавља у постељи, субглотична сукција) морају бити уведене током неге пацијената са сепсом (117).

**Предлажу се** селективна орална деконтаминација (СОД) и селективна дигестивна деконтаминација (СДД) као методе за смањење инциденције VAP-а; ове мере превенције инфекције могу бити уведене у ЈИЛ, али и на другим местима уколико је то потребно **(2Б)**.

**Коментар:** Улога СДД са системском антимикуробном профилаксом и њене алтернативе (СОД) је била спорна пре него што је њен концепт први пут развијен пре 30 година. Међутим, ефикасност СДД, њена безбедност, склоност да спречили промовише резистенцију на антибиотике, као и корист од ње у односу на трошкове остају предмет дебате и поред бројних мета-анализа и клиничких студија које је подржавају (118). Подаци показују глобално смањење појаве VAP-а, али нема побољшања у смислу смањења морталитета, осим у одређеним популацијама у неким студијама. Највећи број студија не показује ефикасност СДД-а код пацијената са сепсом, али неколицина њих ипак подржава његову примену (119-121).

**Предлаже се** употреба оралног хлорхексидин глуконата (0.2%) (CHG), како би се смањило ризик од појаве VAP-а код пацијената са тешком сепсом у ЈИЛ **(2Б)**.

**Коментар:** Орални CHG је релативно лако применити, а он смањује ризик од интрахоспиталних инфекција и смањује ширење антимикуробне резистенције која настаје код примене СДД-а. Ово ипак остаје предмет расправа и поред скорашњих студија које доказују да се инциденца антимикуробне резистенције не мења значајно, са тренутно актуелним СДД режимима (122-124).

ОСОБЉЕ У ЈЕДИНИЦАМА ИНТЕНЗИВНОГ ЛЕЧЕЊА И НЕГЕ

**Препоручује се** адекватно квантитативно и квалитативно обезбеђивање особља у јединицама интензивног лечења и неге (125-129) **(1Ц)**.

**Коментар:** На основу ранијих искустава из ванредних ситуација доказан је утицај недостатка квалификованог кадра на квалитет лечења тј. вишу инциденцију нежељених догађаја и пораст инциденције сепсе (129).

## ВАКЦИНАЦИЈА

**Предлаже се** имунизација полисахаридном или одговарајућом коњугованом пнеумококном вакцином у зависности од узраста, особа са анатомским и функционалним недостатком слезине (у зависности од основне болести). Ако се вакцина примењује у особа код којих се планира спленектомија, треба је применити две недеље пре операције, да би се развила одговарајућа заштитна концентрација антитела. Код хитно изведених спленектомија, вакцину треба применити најмање 2 недеље после интервенције. Поновљену дозу вакцине треба применити на 5-6 година (130) **(2Б)**.

Невакцинисаним особама са анатомским и функционалним недостатком слезине препоручује се најмање једнократна вакцинација против *Neisseria meningitidis* тип В, и вакцина против менингокока, по могућности коњугованом вакцином групе С а затим (после најмање 6 месеци), менингококном полисахаридном 4-валентном вакцином (А, С, Y, W-135). Вакцину треба применити две недеље пре (уколико је могуће) или најмање две недеље после спленектомије. У случају да је коњугована вакцина недоступна, треба дати доступну полисахаридну вакцину.

**Предлаже се** вакцинација против пнеумокока и менингокока пацијената са фармаколошки индукованом имуносупресијом **(2Ц)**.

**Предлаже се** вакцинација против пнеумокока хроничних болесника (кардиоваскуларних, плућних, дијабетес меллитус, бубрежних...) старијих од 60 година као и деце. Код деце узраста 5 година и старије, препоручује се полисахаридна вакцина док се код млађих препоручује коњугована вакцина (131-133) **(2Ц)**.

**Коментар:** Пацијенти којима се уклони слезина због хематолошког малигног обољења имају повећан ризику да неадекватно одговоре на вакцинацију (134).

Вакцинација против грипа, према препорукама Светске здравствене организације, посебно се препоручује за особе старије од 65 година, хроничне болеснике, старије особе у колективном смештају и особе које су професионално изложене инфекцији вирусом грипа.

## ВАЗОПРЕСОРИ

**Предлаже се** иницијална терапија вазопресорима да би се постигао средњи артеријски притисак (МАП) од 65 mmHg **(1Ц)**.

**Коментар:** Терапија вазопресорима је потребна да одржи живот и очува перфузију у присуству хипотензије опасне по живот чак и када хиповолемија још увек није решена.

Испод прага MAP-а, ауторегулација у критичним васкуларним коритима може бити изгубљена а перфузија постаје директно зависна од притиска. Због тога је код појединих пацијената потребна терапија вазопресорима да би се постигао минимални перфузиони притисак и очувао адекватан проток (135,136). Доказано је да постизање вредности MAP-а од 65 mmHg дозирањем норадреналина чува ткивну перфузију (136). Треба уочити да консензусом постављена дефиниција хипотензије индуковане сепсом код које се користи вредност MAP-а за постављање дијагнозе тешке сепсе прецизира вредност MAP < 70 mmHg, што се разликује од циљне вредности од 65 mmHg која стоји у препорукама. У сваком случају оптимални MAP треба прилагодити сваком пацијенту; веће вредности потребне су код пацијената са атеросклерозом и/или претходном хипертензијом у односу на млађе пацијенте без кардиоваскуларног коморбидитета. На пример, MAP од 65 mmHg може бити сувише низак за пацијенте са тешком, лоше контролисаном хипертензијом. У младих, претходно нормотензивних пацијената нижи MAP може бити адекватан. Од значаја је такође крвни притисак, као крајњи ефекат, заједно са знацима локалне и глобалне перфузије као што су лактати, перфузија коже, ментални статус и диуреза. Адекватна надокнада течности је основни аспект у постизању контроле хемодинамике пацијената у септичном шоку и треба је постићи пре употребе вазопресора и инотропа. Ипак, рана употреба вазопресора као хитне мере код пацијената са тешким септичним шоком често је неопходна, када је на пример дијастолни крвни притисак јако низак. Када су вазопресори рано укључени у терапију тада велики труд треба уложити на њиховој постепеној замени са континуираном надокнадом течности.

**Препоручује се** норадреналин као вазопресор првог избора **(1Б)**.

**Предлаже се** адреналин (додат и/или као потенцијална замена за норадреналин) када је потребан додатни вазопресор ради одржавања адекватног крвног притиска **(2Б)**.

Вазопресин 0, 03  $\mu$ /min се може додати норадреналину с циљем подизања SAP-а или смањења дозе норадреналина **(НГ)**.

Вазопресин у малим дозама се **не препоручује** као појединачни вазопресор за започињање третмана хипотензије индуковане сепсом. Вазопресин у дозама већим од 0,03-0,04  $\mu$ /min треба користити као терапију „спасавања“ ( када другим лековима није могуће постићи адекватан SAP) **(НГ)**.

**Предлаже се** допамин као алтернатива норадреналину само код мале подгрупе пацијената (нпр. пацијенти са ниским ризиком за тахиаритмије, пацијенти са апсолутном или релативном брадикардијом) **(2Ц)**.

Фенилефрин се **не препоручује** у третману септичног шока изузев у случајевима када је:

- a. норадреналин повезан са озбиљним аритмијама,
- b. када се зна да је минутни волуме срца висок а крвни притисак и даље низак
- c. као терапија „спасавања“ када упркос комбинованој примени инотропа/вазопресора и малих доза вазопресина није могуће постићи циљни MAP **(1Ц)**.

**Коментар:** Физиолошки ефекти вазопресора и избор комбинација лекова са инотропним дејством/лекова који повишавају крвни притисаку септичном шоку

приказани су у бројној литератури (137-143). Допамин повећава SAP и минутни волумен срца примарно повећањем ударног волумена и срчане фреквенције. Норадреналин повећава MAP својим вазоконстрикторним ефектом уз незнатне промене у срчаној фреквенцији и са мањим повећањем ударног волумена у односу на допамин. Норадреналин је потентнији од допамина и може бити ефикаснији у кориговању хипотензије код пацијената са септичним шоком. Допамин може бити посебно користан код пацијената са компромитованом систолном функцијом, али чешће изазива тахикардију и има јаче изражено проаритмогено деловање од норадреналина (144). Може такође да утиче и на ендокрини одговор преко хипоталамо-хипофизне осовине и да доведе до имуносупресивног ефекта. Како било, информације добијене из пет рандомизираних студија (n = 1993 пацијената са септичним шоком) које упоређују норадреналин и допамин не подржавају рутинску примену допамина у третману септичног шока (138,145-147). Иако неке студије на људима и животињама казују да адреналин има штетан ефекат на спланхничку циркулацију и да доводи до хиперлактатемије, нема клиничких доказа да је његова примена повезана са лошијим исходом. Адреналин би требао да буде прва алтернатива норадреналину. Адреналин може повећати аеробну продукцију лактата стимулацијом  $\beta_2$  адренергичких рецептора у скелетним мишићима што може ограничити употребу клиренса лактата у вођењунадокнаде волумена. Са готово чистим  $\alpha$ -адренергичким ефектима, фенилефрин је адренергички агенс најмање способан да изазове тахикардију, али он може смањити ударни волумен и због тога се не препоручује у третману септичног шока осим у ситуацијама када је (а) норадреналин повезан са озбиљним аритмијама, (б) када се зна да је минутни волумен срца висок а крвни притисак перзистентно низак, (ц) као терапија „спасавања“ када применом других вазопресора није могуће постићи циљни SAP (148). Уочено је да су дозе вазопресина у септичном шоку ниже него што би се очекивало у једном шокном стању (139). Ниске дозе вазопресина могу бити ефикасне за подизање крвног притиска код пацијената који не реагују на друге вазопресоре и могу имати и друге физиолошке користи (150-156). Терлипесин има сличне ефекте али дуготрајније деловање (157). Студије показују да су концентрације вазопресина повишене у раној фази септичног шока, а снижене или нормалне код већине пацијената у наредних 24 до 48 h трајања шока (158). То се означава као релативни недостатак вазопресина зато што је за очекивати да у присуству хипотензије вредности вазопресина буду повишене. Значај ових открића још увек је непознат. VASST студија, која је упоређивала ефекте норадреналина и норадреналина са вазопресиним у дози од 0,03  $\mu\text{g}/\text{min}$ , није показала разлике у тестираној популацији (159). Веће дозе вазопресина удружене се са исхемијом срца, прстију и спланхничном исхемијом и треба их чувати за ситуације у којима су алтернативни вазопресори без ефекта (151).

**Препоручује се** да допамин у ниским дозама **не треба** користити за заштиту бубрега (1A).

**Коментар:** Велика рандомизирана студија и мета-анализа које су упоређивале ниске дозе допамина са плацебом нису пронашле разлике ни у примарним исходима (ниво креатинина, потреба за хемодијализом, диуреза, време потребно за успостављање нормалне бубрежне функције) нити у секундарним исходима (преживљавање до отпуста из ЈИЛ-а или болнице, дужина боравка у ЈИЛ-у, дужина боравка у болници, аритмије) (160,161).

**Препоручује се** да се свим пацијентима који захтевају примену вазопресора пласира артеријски катетер чим се створе услови (НГ).

**Коментар:** У стањима шока, процена крвног притиска употребом повеске (NIBP) је обично нетачна; артеријска канулација пружа много тачније и репродуктивније мерење крвног притиска. Ови катетери такође омогућавају континуирану анализу па се одлука о терапији може донети на основу тренутне и употребљиве информације о крвном притиску.

#### ЛЕКОВИ КОЈИ ПОЈАЧАВАЈУ СНАГУ СРЧАНЕ КОНТРАКЦИЈЕ

**Препоручује се** примена добутамина у континуираној инфузији до 20 µg/kg/min додатно уз вазоконстрикторе (уколико се примењују) када је присутна а) миокардна дисфункција, дијагностикована повећаним притиском пуњења срца и смањеним минутним срчаним волуменом, б) хипоперфузија упркос постигнутом адекватном интраваскуларном волумену и средњем артеријском притиску (**1Ц**).

**Коментар:** Добутамин је инотропни лек избора за пацијенте са суспектним или евидентним малим минутним волуменом срца (CO- cardiac output). Уколико упркос адекватној надокнади интраваскуларног волумена заостаје хипотензија а није могуће мерење CO, треба применити комбинацију вазоконстриктора и добутамина (162). Уколико је доступан мониторинг CO и MAP, треба посебно применити норадреналин или адреналин за постизање MAP-а, и добутамин за корекцију CO.

#### КОРТИКОСТЕРОИДИ

**Не препоручује се** примена кортикостероида у стањима када је постигнута хемодинамска стабилност надокнадом течности и вазоконстрикторима. У супротном, уколико уз ове мере није постигнут задовољавајући средњи артеријски притисак, **предлаже се** примена хидрокортизона венским путем у дози од 200mg/дан (**2Ц**).

**Коментар:** У избору пацијената којима може помоћи терапија кортикостероидима најважнији је критеријум - неадекватан одговор тј. перзистентна хипотензија упркос надокнади волумена и примени вазоконстриктора. Једна мултицентрична рандомизирана контролисана студија је показала значајно повлачење шока и смањење морталитета код пацијената са релативном инсуфицијенцијом надбубрега који су примали кортикостероиде (163), сличне резултате су имале и друге мање студије (164,165). С друге стране, мултицентрична студија спроведена у више земаља Европе (CORTICUS студија) није показала значајан ефекат примене кортикостероида (166) али су критеријуми за укључивање пацијената били другачији (пацијенти без упорног шока и са мањим ризиком за смртни исход). Нема података о нивоу вазопресорне потпоре која би упутила на примену кортикостероидне терапије.

**Предлаже се** укидање терапије кортикостероидима када терапија вазоконстрикторима више није потребна (**2Д**).

**Коментар:** Обзиром на потенцијални ризик од примене кортикостероида (инфекција, хипергликемија, миопатија) и на резултате студије (167) којом није показана разлика у морталитету везана за дужину примене (3 или 7 дана) конкретна препорука о дужини примене се не може дати.

**Предлаже се** континуирана инфузија хидрокортизона која има предност у односу на понављане болус ињекције (**2Д**).

**Коментар:** Резултати мањих проспективних студија су показали да понављана болус примена хидрокортизона доводи до значајног пораста и веће варијације гликемије у односу на континуирану примену (није детектован скок гликемије) (163,168).

## ПОТПОРНА ТЕРАПИЈА ТЕШКЕ СЕПСЕ

### ПРИМЕНА ПРОДУКАТА КРВИ

**Препоручује се** трансфузија еритроцита када су вредности хемоглобина  $< 70$  g/l, или до постизања циљних вредности од 70 до 90 g/l код одраслих особа по хемодинамској стабилизацији и опоравку ткивне хипоперфузије ( у одсуству миокардне исхемије, тешке хипоксемије, акутног крвављења, или исхемијске коронарне артеријске болести. **(1Б)**

**Коментар:** Оптимална концентрација хемоглобина код болесника са тешком сепсом није специфично истраживана, али резултати студије (Transfusion Requirements in Critical Care) показали су да ниво хемоглобина од 70 до 90 g/l, у поређењу са 100 до 120 g/l, није удружен са повећањем морталитета код критично оболелих одраслих пацијената (169). Нису уочене статистички значајне разлике у морталитету између две терапијске групе (после 30 дана) као ни у подгрупи болесника са тешком инфекцијом и септичним шоком.

Резултати рандомизираних студија код болесника подвргнутих кардиохируршкој интервенцији са кардиопулмоналним бајпасом, такође подржавају рестриктивну трансфузијску стратегију показујући да је праговна вредност хематокрита за примену трансфузије од  $< 24\%$  (хемоглобин око 80 g/l) еквивалентна праговој вредности хематокрита за примену трансфузије  $< 30\%$  (хемоглобин око 100 g/l) (170). Трансфузија еритроцита код болесника са сепсом повећава испоруку кисеоника ткивима, али не повећава и његово искоришћавање (171-173). Праг за примену трансфузије од 70 g/l је у супротности са протоколом ране терапије, у коме је циљна вредност хематокрита 30% код болесника са септичним шоком и ниском ScvO<sub>2</sub>, током првих шест сати реанимације (13).

**Не препоручује се** примена еритропоетина за специфично лечење анемије удружене са тешком сепсом. **(1Б)**.

**Коментар:** Не постоје информације које се специфично односе на примену еритропоетина код септичних болесника, али клиничке студије које су испитивале примену еритропоетина код критично оболелих показују извесно смањење потребе за трансфузијом еритроцита без утицаја на клинички исход (174,175). Не може се очекивати да би еритропоетин донео више користи пацијентима у тешкој сепси и септичном шоку него код других критично оболелих. Болесници са тешком сепсом и септичним шоком могу имати и друга обољења која представљају индикацију за примену еритропоетина.

**Не предлаже се** примена свеже замрзнуте плазме у циљу кориговања лабораторијских поремећаја коагулације у одсуству крвављења или планиране инвазивне процедуре. **(2Д)**

**Коментар:** Иако клиничким студијама није утврђен утицај трансфузије свеже замрзнуте плазме на исход критично оболелих, стручна удружења су дала препоруке за примену плазме када постоји документован дефицит фактора коагулације (продужено протромбинско време, INR или парцијално тромбoplastинско време), активно



крвављење као и пре хируршке интервенције или инвазивне процедуре (176-179). Показано је да трансфузија свеже замрзнуте плазме код болесника са благим коагулационим поремећајем без активног крвављења не доводи до корекције протромбинског времена (180,181). Нема студија које указују да корекција тежих коагулационих поремећаја користи болесницима који немају активно крвављење.

**Не препоручује се** примена антиромбина за лечење тешке сепсе и септичног шока (1Б).

**Коментар:** Фаза III клиничког испитивања високих доза антиромбина није показала било какав повољан утицај на 28-дневни морталитет код болесника са тешком сепсом и септичним шоком. Примена високих доза антиромбина са хепарином била је удружена са повећаним ризиком од крвављења (182). Иако је *post hoc* анализа подгрупе болесника са тешком сепсом и високим ризиком за смртни исход показала боље преживљавање код болесника који су добијали антиромбин, он се не може препоручити док се не спроведу нова клиничка истраживања (183).

**Предлаже се** профилактичка примена тромбоцита код болесника са тешком сепсом, када је њихов број  $\leq 10000/\text{mm}^3$  ( $10 \times 10^9/\text{l}$ ) у одсуству видљивог крвављења, као и када је број тромбоцита  $\leq 20000/\text{mm}^3$  ( $20 \times 10^9/\text{l}$ ) уколико болесник има значајан ризик од крвављења. Већи број тромбоцита ( $\geq 50000/\text{mm}^3$  [ $50 \times 10^9/\text{l}$ ]) се саветује код активног крвављења, операције или инвазивне процедуре (2Ц).

**Коментар:** Препоруке за трансфузију тромбоцита су изведене из консензуса експерата и искустава код болесника са тромбоцитопенијом која је индукована хемиотерапијом. Болесници са тешком сепсом имају смањену продукцију тромбоцита сличну оној код болесника на хемиотерапији, али су такође склони повећаној потрошњи тромбоцита. Препоруке узимају у обзир етиологију тромбоцитопеније, тромбоцитну дисфункцију, ризик од крвављења, и присуство пратећих болести (176, 178, 179, 184, 185). Фактори који могу повећати ризик од крвављења и индиковати потребу за већим бројем тромбоцита су често присутни код болесника са тешком сепсом. Сама сепса се сматра фактором ризика за крвављење код болесника са тромбоцитопенијом која је узрокована хемотерапијом. Остали фактори који повећавају ризик од крвављења код болесника са тешком сепсом су температура тела виша од  $38^\circ\text{C}$ , скорашње крвављење, нагли пад броја тромбоцита, и други коагулациони поремећаји (179,184,185).

## ИМНОГЛОБУЛИНИ

**Не предлаже се** интравенска примена имуноглобулина (ИВИГ) код одраслих пацијената са тешком сепсом и септичним шоком (2Б)

**Предлаже се** разматрање примене имуноглобулина обогаћених IgM код пробраних пацијената са тешком сепсом (Табела 3) (2Ц).

**Коментар:** Познато је да пацијенти у стању тешких инфекција имају смањену концентрацију серумских имуноглобулина. Једна већа мултицентрична рандомизована контролисана студија (РКС) ( $n = 624$ ) код одраслих (186) и велика мултинационална РКС код деце са неонаталном сепсом ( $n = 3493$ ) (187) нису пронашле корист од примене интравенских имуноглобулина (ИВИГ). Мета анализа која је израђена у оквиру Кохранове колаборације, није укључила ову најновију РКС, идентификовала је 10 студија са поликлоналним ИВИГ ( $n = 1430$ ) и 7 студија са поликлоналним ИВИГ

обогаћеним са (Иг) М (n = 528) (188). У поређењу са плацебом, ИВИГ су довели до значајног смањења морталитета (RR, 0.81 и 95% CI, 0.70-0.93; и RR 0.66 и 95% CI, 0.51-0.85, редом). Такође, подгрупа ИВИГ обогаћених са IgM (n = 7 студија) је показала значајно смањење стопе морталитета у поређењу са плацебом (RR, 0.66; 95% CI, 0.51-0.85). Студије са ниским ризиком од пристрасности нису показале смањење морталитета због примене поликлоналних ИВИГ (RR, 0.97; 95% CI, 0.81-1.15; пет студија, n = 945). Међу њима су три студије (186,189,190) користиле стандардне поликлоналне ИВИГ а две ИВИГ обогаћене са IgM (191,192).

Ови налази су у сагласности са резултатима две старије мета-анализе (192,194) које су израдили други аутори Кохранове колаборације. Једна систематска анализа (193) која је укључила укупно 21 студију, приказала је релативни ризик за смртни исход од 0.77 у групи третираној имуноглобулинима (95% CI, 0.68-0.88); међутим, издвојени резултати само висококвалитетних студија (n = 763) указали су на релативни ризик од 1.02 (95% CI, 0.84-1.24). Слично томе, Laupland и сарадници (194) пронашли су значајно смањење морталитета после примене ИВИГ (OR, 0.66; 95% CI, 0.53-0.83; p < 0.0.005). Када су анализиране само висококвалитетне студије, ОР за смртни исход био је 0.96 (95% CI, 0.71-1.3, p=0.78). Две мета анализе, које су примењивале мање строге критеријуме да идентификују изворе пристрасности или нису навеле критеријуме за оцену квалитета студије, пронашле су значајно смањење морталитета после примене ИВИГ (195,196). За разлику од већине новијих ревијалних радова Кохранове колаборације, Креутманн са сарадницима (195) је издвојио пет квалитетних студија које су испитивале ИгМ-обогаћене препарате, комбинујући студије код одраслих и новорођенчади и пронашао да је OR за смртни исход 0.5 (95% CI, 0.34-0.73).

Већину ИВИГ студија чини мале студије са методолошким недостацима. Једина велика студија међу њима (n = 624) није показала ефекте терапије са ИВИГ (186). Анализа разлике ефеката IgM-обогаћених и небогаћених препарата показала је значајну хетерогеност. Низак квалитет доказа допринео је да се ово градира као слаба препорука. Статистичка информација која потиче из студија високог квалитета не подржава повољне ефекте поликлоналних ИВИГ. Охрабрује се извођење великих мултицентричних студија које би додатно процениле ефикасност других интравенских препарата поликлоналних имуноглобулина код болесника са тешком сепсом.

**Табела 3. Предложена циљна група за примену препарата имуноглобулина обогаћених са ИгМ (197).**

Присутни критеријуми	Концепт	Референце
Септични шок – тешка сепса	Присутан септични шок или тешка сепса са > 2 органске дисфункције после иницијалне хемодинамске терапије.	Heinrich et al.(191) Мишљење експерата
Време	Што раније! Најбољи резултати се очекују са применом у року од првих 8 h од појаве сепсе.  Каснија примена (после 48 h) се не препоручује.	Berlot et al.(198) Мишљење експерата

Циљна група-подгрупа код које ће терапија дати најбољи ефекат	Абдоминална инфекција код хируршких пацијената (перитонитис) са могућом Грам-негативном бактеријском инфекцијом  Менингококна сепса  Синдром токсичног шока  Некротизирајући фасцитис  Незауостављива инфекција у фази после спленектомије	Rodriguez et al.(192)      Мишљење експерата
Дозе (80kg)	50 ml/kg првих 6 сати (15g) затим 15ml/h у току 72h (54g)	Мишљење експерата
Критеријуми за искључивање	Малигне болести са метастазама  Неутропенија у склопу хематолошких малигних болести  Болести-стања са лошом прогнозом карактеристике наведене у упутству лека	Мишљење експерата

## МЕХАНИЧКА ВЕНТИЛАЦИЈА И СИНДРОМ АКУТНОГ РЕСПИРАТОРНОГ ДИСТРЕСА УЗРОКОВАНОГ СЕПСОМ

**Препоручује се** да се код болесника са синдромом акутног респираторног дистреса (Acute Respiratory Distress Syndrome -ARDS) узрокованог сепсом примењује механичка вентилација плућа са циљем смањења дисајног волумена до 6 ml/kg предвиђене телесне масе (ПТМ). (1А, у односу на 12 ml/kg).

**Препоручује се** мерење плато притиска код болесника са ARDS-ом тако да почетна горња граница плато притиска буде  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O (1Б).

**Коментар:** Берлинском дефиницијом (199) АРДС је класификован као благи, средње тежак и тежак облик ( $PaO_2/FiO_2 \leq 300, \leq 200, \leq 100$  mmHg) док су студије на основу којих су формиране ове препруке користиле ранију класификацију (200). Постоји неколико мултицентричних, рандомизираних студија изведених код болесника са ARDS-ом у којима су испитивани ефекти ограничавања инспираторног притиска смањењем дисајног волумена (201-205). Добијени су различити резултати због хетерогене групе пацијената са различитим притисцима у дисајним путевима. Мета-анализе су указале да стратегија ограничавања дисајног волумена и притиска смањује морталитет (206, 207). Највећом студијом показано је смањење укупног моралитета за 9% код болесника са ARDS-ом који су вентилирани дисајним волуменима од 6 ml/kg у поређењу са 12 ml/kg процењене телесне масе, и одржавањем плато притиска  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O (201). Примена ове тзв. протективне стратегије вентилације плућа са мањим притиском и волуменом за болеснике са ARSD-ом је широко прихваћена, али прецизан избор дисајног волумена за појединачног болесника са ARDS-ом се мора прилагођавати факторима као што су постигнути плато притисак, изабрани ниво

притиска на крају експиријума (PEEP), торакоабдоминална комплијанса и степен дисајног напора болесника. Болесници са тешком метаболичком ацидозом, великом неопходном минутном вентилацијом и они са веома малом телесном висином захтевају додатна прилагођавања дисајног волумена. Неки клиничари верују да је вентилација дисајним волуменом  $> 6 \text{ ml/kg}$  предвиђене телесне масе безбедна докле год се плато притисак може одржавати  $\leq 30 \text{ cm H}_2\text{O}$  (208,209).

Упоредно одржавање великих дисајних волумена са високим плато притисцима треба избегавати код болесника са ARDS-ом. Ако се плато притисак одржава  $> 30 \text{ cm H}_2\text{O}$  након смањења дисајног волумена до  $6 \text{ ml/kg}$  процењене телесне масе, дисајни волумен се може редуковати додатно до  $4 \text{ ml/kg}$ . Примена вентилације са ограничавањем притиска и волумена може узроковати хиперкапнију и поред максимално толерисане фреквенције дисања. У тим случајевима треба допустити хиперкапнију када није контраиндикована (нпр. висок интракранијални притисак) и ако се добро толерише. Примену натријум бикарбоната треба размотрити у селектованим случајевима у циљу олакшања примене протокола механичке вентилације који доводи до пермисивне хиперкапније (210,211).

Није показана предност ниједног посебног режима вентилације (притиском контролисана, волуменом контролисана вентилација) уколико су испоштовани исти принципи заштите плућа.

**Препоручује се** примена позитивног притиска на крају експиријума – PEEP (positive end-expiratory pressure) у циљу превенције алвеоларног колапса (ателектотрауме) (**1Б**)

**Предлаже се** примена већег PEEP-а код болесника са средње тешким и тешким обликом ARDS-а узрокованог сепсом (**2Ц**).

**Коментар:** Повећање PEEP-а у ARDS-у омогућава одржавање алвеола у отвореном стању, што омогућава њихово учешће у размени гасова. На тај начин се повећава парцијални притисак кисеоника -  $\text{PaO}_2$  (212-214). За постепено повећање тј. титрирање PEEP-а могу се поставити два практична циља. Један начин има за циљ постизање најбоље комплијансе која осликава пожељан баланс између отварања претходно затворених алвеола (рекруитмент) и прекомерног ширења здравих (215). Други начин је титрација PEEP-а уз праћење  $\text{FiO}_2$  и оксигенације (201,216,217). Да би се спречио колапс алвеола обично је неопходан  $\text{PEEP} > 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ .

**Предлаже се** примена неинвазивне вентилације (НИВ) код болесника са сепсом и ARDS-ом код којих пажљиво размотрене користи НИВа надмашују ризике (**2Б**).

**Коментар:** НИВ пружа бројне предности: нижу инциденцу инфекције, смањење потребе за седацијом и бољу сарадњу. Две студије изведене код болесника са акутном респираторном слабошћу показале су бољи исход са НИВ-ом када може успешно да се примени (218,219).

Употребу НИВ треба размотрити код болесника са благим обликом ARDS-а, стабилном хемодинамиком, уколико могу добро да је толеришу и могу спонтано да елиминишу секрет и када се може очекивати брз опоравак од узрочног фактора (220,221).

**Препоручује се** примена конзервативне стратегије у надокнади волумена код болесника са ARDS-ом код којих не постоје докази за присуство ткивне хиперфузије (1Ц).

**Коментар:** Механизми за развој плућног едема код болесника са ARDS-ом подразумевају повећање капиларне пермеабилности, повишен хидростатски притисак, и снижен онкотски притисак (222). Конзервативна стратегија у надокнади волумена код болесника са ARDS-ом са одржавањем централног венског притиска (CVP) < 4 mmHg или плућног капиларног оклузивног притиска < 8 mmHg уз праћење клиничких варијабли, доводи до скраћења механичке вентилације и боравка у ЈИЛ (223,224) без повећања инциденце бубрежне инсуфицијенције (225).

#### СЕДАЦИЈА, АНАЛГЕЗИЈА И НЕУРОМИШИЋНА БЛОКАДА

**Препоручује се** (континуирана или интермитентна – у болусу) дневна титрација седације до жељених ефеката код пацијената са сепсом, на механичкој вентилацији (1Б).

**Коментар:** Резултати скорашње студије су показали да се за пацијенте на механичкој вентилацији у пракси често користи дубока седација (226). Међутим, у бројним студијама показан је значај ограниченог коришћења седације код критично оболелих пацијената. Ограничење се постиже интермитентном применом, дневним прекидом континуиране или титрирањем седације до жељених ефеката (227-230) а значајност се огледа у краћој потреби за механичком вентилацијом, смањењу дужине боравка у ЈИЛ и дужини хоспитализације (227,228,230-232). Протоколи за седацију су доказан ефикасан метод за ограничавање седације (228).

За пацијенте који добијају мишићне релаксансе потребан је индивидуалан приступ приликом укидања седације зато што се прво мора постићи опоравак од неуромускуларног блока. Могуће је да прекиди буду удружени са потребним већим укупним дневним дозама опиоида и бензодиазепина (које се примењују у болусу) и већим оптерећењем особља. Дневно прекидање седатива не повећава инциденцу миокардне исхемије (233).

Када се разматра седација пацијената, треба узети у обзир потребу толерисања механичке вентилације уз пожељну сарадњу пацијената ради спровођења неопходне ране физикалне терапије (234).

**Препоручује се** да се, код септичних пацијената који немају ARDS, ако је могуће, избегавају миорелаксанси због ризика од продужене неуромишићне блокаде након укидања. Ако су мишићни релаксанси неопходни, треба користити интермитентне болусе по потреби, или континуирану релаксацију са употребом мониторинга дубине неуромишићне блокаде (1Ц).

**Предлаже се** краткотрајна миорелаксација ( $\leq 48x$ ), за пацијенте са ARDS-ом у раној фази и  $PaO_2 / FiO_2 \leq 150$  mmHg. (2Ц)

**Коментар:** Не постоје докази да мишићна релаксација смањује морталитет или морбидитет. Осим тога, нема студија које су се специфично истраживале употребу мишићних релаксанаса код пацијената у сепси.

Најчешћа индикација за коришћење мишићних релаксанаса у ЈИЛ је олакшавање спровођења механичке вентилације (235). Када се адекватно користе, они могу побољшати комплијансу грудног коша, спречити респираторну асинхронију и смањити притиске у дисајним путевима (236). Мишићна парализа, такође може да смањи потрошњу кисеоника смањењем дисајног рада и протока крви кроз респираторне мишиће (237). Међутим, код пацијената са тешком сепсом није доказано да се доток кисеоника, потрошња кисеоника и рН гастричне мукозе поправљају током дубоке миорелаксације (238).

Студија о континуираној инфузији цисатракуријума пацијентима са раним ARDS-ом и  $PaO_2 / FiO_2 < 150 \text{ mmHg}$  је показала побољшање стопе преживљавања, дужи период без органских дисфункција, као и мањи ризик од настанка мишићне слабости (239). Непознато је да ли би други миорелаксанс имао сличне ефекте.

Иако је доказана повезаност коришћења мишићних релаксанаса са настанком миопатија и неуропатија (236, 240-243), механизми нису довољно разјашњени. На основу постојећих сазнања, чини се да је рационално избегавати примену миорелаксанаса, осим уколико постоји јасна индикација тј. када адекватна седација или аналгезија нису довољне да умање форсиран дисајни рад и омогуће синхронизацију (236).

## КОНТРОЛА ГЛИКЕМИЈЕ

**Препоручује се** примена протокола за контролу гликемије код пацијената у ЈИН са тешком сепсом. Са применом инсулина треба почети после две измерене узастопне вредности гликемије у крви  $> 10,0 \text{ mmol/l}$ . Овакав приступ има за циљ да горње вредности гликемије буду  $\leq 10 \text{ mmol/l}$  (180mg/dl), а не  $\leq 6,1 \text{ mmol/l}$  (110mg/dl) (1A).

**Препоручује се** да се концентрације глукозе мере на сваких 1 - 2 сата, док се не стабилизују вредности гликемије и брзина примењеног инсулина, а потом на свака 4 сата (1Ц).

**Коментар:** Многобројним студијама испитиван је утицај контроле гликемије код пацијената у ЈИН на дужину лечења и укупан морталитет (244,245). Коришћене су различите граничне вредности гликемије и у различитим групама пацијената у ЈИН (интернистички, хируршки).

Готово све студије које су указале на смањен морталитет и бољи исход лечења током примене инсулина континуирано, са циљем да горња граница гликемије буде  $6 \text{ mmol/l}$ , имале су најчешће хипогликемију као компликацију (244,245).

Примена протокола (започињање интравенског инсулина када вредност гликемије буде  $> 10 \text{ mmol/l}$  са циљем да вредност гликемије буде испод  $10 \text{ mmol/l}$ ) први пут је испитивана током NICE-SUGAR студије (245), која је користила ове вредности за иницирање и престајање терапије. NICE-SUGAR студија је до данас највећа, најубедљивија студија о контроли гликемије код пацијената у ЈИЛ. Пошто нема доказа да се циљана концентрација од  $6.1 - 7.77 \text{ mmol/l}$  разликује од циљане концентрације од  $7.77 - 10.0 \text{ mmol/l}$ , препорука је да се циља горња граница гликемије од  $10.0 \text{ mmol/l}$ , а да доња граница буде избегавање хипогликемије. Терапија би требала да избегне хипергликемију  $> 10.0 \text{ mmol/l}$ , хипогликемију и велике варијације у гликемији. Са

прекидом исхране, наставак инсулинске инфузије је фактор ризика за настанак хипогликемије (246). Балансирана исхрана може бити удружена са смањеним ризиком од хипогликемије (247). Неколико студија је указало да су варијације вредности гликемије током времена независан фактор ризика за повећани морталитет (248-250) и то нарочито код пацијената који немају дијабетес (251,252).

Неколико фактора може утицати на прецизност одређивања гликемије узорковањем из капиларне крви укључујући тип и модел апарата, искуство лекара, затим фактори везани за пацијента попут хематокрита (лажно повећање код анемије),  $PaO_2$  и лекови (253). Концентрације глукозе добијене тестовима из капиларне крви су се показале непрецизним, са често повишеним вредностима (254,255) нарочито израженим код хипогликемичних (254,256), хипергликемичних (256) и код хипотензивних пацијената (257), као и код оних на терапији катехоламинима (258). Нема консензуса о оптималним режиму дозирања интравенског инсулина, а то може бити последица варијабилности карактеристика пацијената (тежина болести, хируршки vs. интернистички), или практичних разлога (нпр. начин исхране, интравенска глукоза, итд).

#### ПОТПОРА У СТАЊУ СЛАБОСТИ БУБРЕЖНЕ ФУНКЦИЈЕ

Настанак акутног оштећења бубрега код пацијената са тешком сепсом и септичним шоком је независан фактор ризика за морталитет (259). Критеријуми за акутно оштећење бубрежне функције дати су у **Табели 4**. Оптимизација хемодинамике је најважнија мера која има позитиван ефекат на развој и прогресију ове компликације. Нема доказа да диуретици имају позитиван ефекат на исход акутног оштећења бубрега.

**Табела 4. Дефиниција критеријума за акутно оштећење бубрега (acute kidney injury -AKI) (260)**

AKI стадијум	Критеријум – серумски креатинин промене за < 48h	Критеријум - диуреза
1	Пораст вредности серумског креатинина преко 26.4 $\mu\text{mol/l}$ или повећање 1.5 до 2 пута базичних вредности	< 0.5 ml/kg/h дуже од 6 h
2	Повећање базичних вредности серумског креатинина за 2-3 пута	< 0.5 ml/kg/h дуже од 12 h
3	Повећање базичних вредности серумског креатинина преко 3 пута или >354 $\mu\text{mol/l}$ или хитна потреба за потпором (ренал реплаcement терапу)	< 0.3 ml/kg дуже од 24 h или анурија дуже од 12 h

**Предлаже се** примена диуретика у циљу тестирања реакције бубрега на адекватну надокнаду волумена или лакшег вођења терапије са циљем надокнаде волумена у стањима очуване диурезе (2Д).

**Не препоручује се** даља примена диуретика уколико је диуреза недовољна или је започета хемодијализа или хемофилтрација (2Д).

**Предлаже се** примена континуираног поступка вено-венске хемофилтрације или интермитентне хемодијализе као еквивалентних по ефекту (сличне стопе преживљавања) код пацијената са отежењем бубрежне функције као у стању тешке сепсе (2Б).

**Предлаже се** примена континуиране терапије ради адекватног биланса течности код хемодинамски нестабилних пацијената (боље се толерише) (2Д).

**Коментар:** Не постоји ни једна студија која јасно указује на предност било континуираног поступка или интермитентне дијализе када је у питању исход. (261,262) Ниједан доказ не постоји да се било која од ових метода боље хемодинамски толерише. Ефекат дозе континуиране реналне супституције на исход код пацијената са акутном бубрежном инсуфицијенцијом је показао различите резултате током клиничких студија (263,264). Типична доза за континуирану реналну супституцију требало би да буде од 20-25 ml/kg/h течности. Није доказано да веће дозе имају већи ефекат (265).

## БИКАРБОНАТИ

**Не препоручује се** употреба бикарбоната у терапијске сврхе ради побољшања хемодинамског статуса или смањења употребе вазопресора, код пацијената са лактоацидозом која је индукована хиперфузијом, када је рН крви већи или једнак 7.15 (2Б)

**Коментар:** Иако терапија бикарбонатима може бити корисна у лимитирању респираторног волумена у ARDS-у у неким случајевима пермисивне хиперкапније (корекција респираторне ацидозе), нема доказа који потврђују корист употребе бикарбоната у терапији хиперфузијом индуковане лактоацидозе у стању сепсе. Употреба бикарбоната може узроковати оптерећење натријумом и течностима, повећање лактата и CO<sub>2</sub> и смањење серумског јонизованог калцијума (266,267).

## ПРОФИЛАКСА ТРОМБОЗЕ ДУБОКИХ ВЕНА (ТДВ)

**Препоручује се** да пацијенти са тешком сепсом сваког дана примају фармаколошку профилаксу за венску тромбоемболију (ВТЕ) (1Б).

**Препоручује се** нискомолекуларни хепарин (1Б у поређењу са нефракционираним хепарином два пута дневно, или 2Ц у поређењу са нефракционираним хепарином три пута дневно).

Ако је клиренс креатинина <30ml/min, **препоручује се** употреба далтепарина (1А) или другог нискомолекуларног хепарина који има мали степен реналног метаболизма (2Ц) или нефракционираним хепарином (1А).

**Предлаже се** да се уз фармаколошку профилаксу истовремено користи и интермитентна пнеуматска компресија код пацијената са тешком сепсом, кад год је то могуће (2Ц).

**Препоручује се** да се код пацијената код којих је контраиндикована примена хепарина (на пример тромбозитопенија, тешка коагулопатија, акутно крварење, интрацеребрално крварење) не примењује фармаколошка профилакса (1Б). У таквим ситуацијама **предлаже се** употреба механичке профилаксе попут градуисаних компресивних чарапа



или интермитентне пнеуматске компресије (2Ц), осим ако није контраиндиковано. Када се ризик од крварења смањи, **предлаже се** започињање фармаколошке профилаксе (2Ц).

**Коментар:** Пацијенти у тешкој сепси спадају у ризичну групу за настанак ТДВ (268). Доказана је ефикасност профилаксе на инциденцију ДВТ и плућне емболије код пацијената у ЈИЛ (269,270). На предност нискомолекуларног хепарина примењеног субкутано указала је једна студија (271). Уместо нискомолекуларног хепарина може се користити нефракционирани хепарин, два пута дневно и то у дози од 5000 ИЈ.

Далтепарин се може користити ако је клиренс креатинина < 30 мл/мин (272). Ако се користе други нискомолекуларни облици хепарина потребно је мерити ниво анти-фактор Ха периодично (272). Нефракционирани хепарин је безбедан.

Механичке методе (градуисане компресивне чарапе или интермитентне пнеуматске компресије) се препоручују када је примена фармакопрофилаксе контраиндикована. Такође, комбинована употреба фармаколошке и механичке профилаксе је показала боље резултате од сваке методе посебно (273).

## ПРОФИЛАКСА СТРЕС УЛКУСА

**Препоручује се** профилакса стрес улкуса коришћењем H<sub>2</sub> блокатора или инхибитора протонске пумпе код пацијената са тешком сепсом који имају факторе ризика за крварење (1Б).

За профилаксу стрес улкуса, предност имају инхибитори протонске пумпе у односу на H<sub>2</sub> рецепторске антагонисте (2Ц)

**Предлаже се** да уколико не постоји ризик за крвављење не треба применити профилаксу (2Б).

**Коментар:** Студије рађене на критично оболелим пацијентима потврдиле су корист од профилаксе стрес улкуса (274,275). Фактори ризика за крварење из гастроинтестиналног тракта (коагулопатија, механичка вентилација дужа од 48 сати, хипотензија, итд) су често присутни код пацијената са тешком сепсом и септичним шоком.

Корист од превенције стрес улкуса мора се често процењивати због потенцијалних нежељених ефеката као што су повећан рН желуца, већа инциденција пнеумоније услед механичке вентилације и *S. difficile* инфекције (276-278). Након започињања ентралне исхране размотрити укидање профилаксе стрес улкуса (279). Индивидуалне карактеристике пацијената као и локална епидемиолошка ситуација везана за интрахоспиталне инфекције треба да се узме у обзир при одлучивању. Употреба инхибитора протонске пумпе је ефикаснија од H<sub>2</sub> блокатора. (280-282).

## НУТРИЦИЈА И МЕТАБОЛИЧКА КОНТРОЛА

Пацијентима који нису у могућности да добију регуларну исхрану у току три дана, препоручује се вештачка исхрана посебно уколико је нутритивни статус слабији.

**Предлаже се** примена оралне или ентералне исхране (уколико се толерише) која има предност у односу на комплетан пост или примену само глукозе код пацијента у првих 48 сати од постављања дијагнозе тешке сепсе или септичног шока (2Ц).

**Предлаже се** избегавање пуног калоријског уноса у првој недељи. Уместо тога треба применити до 500 Kcal на дан, са постепеним повећавањем у зависности од подношења (2Б).

**Предлаже се** примена интравенске глукозе заједно са ентералном исхраном која има предност у односу на тоталну парентералну нутрицију самостално или парентералну нутрицију заједно са ентералном у првих седам дана од дијагнозе тешке сепсе и септичног шока (2Б).

**Не предлаже се** додатак имуномодулаторних суплемената исхрани пацијентима са тешком сепсом (2Ц).

**Коментар:** Рана ентерална нутриција има теоретску предност у очувању интегритета мукозе дигестивног тракта, и превенцији транслокације бактерија и настанка органске дисфункције, али треба мислити на ризик од исхемије, углавном код хемодинамски нестабилних пацијената.

У многим студијама о утицају ране ентералне исхране код критично оболелих није посматран утицај на морталитет али је доказан повољан ефекат на инциденцу инфекције (283-286), дужину периода потребне механичке вентилације (284, 285), боравак у ЈИЛ (284,287) и хоспитализацију (285).

Студијама је поређена рана примена пуног калоријског уноса са мањим вредностима. Нису уочени ефекти на морталитет (288,289) али су уочене чешће компликације са већим раним калоријским уносом као што су: инфекција (290) дијареја (288,289) као и већи морталитет (291).

Смањен унос, са око 60-70% израчунатих потреба, или око 500 Kcal дневно је, зато, препоручена стратегија нутриције у првих недељу дана тешке сепсе и септичног шока. Код пацијената који се брзо опорављају, могу се користити и веће калоријске вредности.

Нема доказа да примена парентералне нутриције у првих 48 сати сепсе има користан ефекат на исход лечења. Заправо, постоје докази (292) да је рано започињање парентералне исхране у корелацији са дужим боравком у ЈИЛ као и већом инциденцијом инфекција.

Функција имунског система може бити модификована додатком глутамине, аргинина или омега 3 масних киселина али мета анализе студија којима је испитиван утицај нутритивних раствора са формулама обогаћеним имунокомпонентама није показан повољан утицај у односу на морталитет (293-295).

## **СЕПСА У ДЕЧЈЕМ УЗРАСТУ**

Стопа морталитета од сепсе је нешто нижа код деце него код одраслих и процењује се до 10% у тешкој сепси. Сепса је главни узрок морбидитета и морталитета код деце (296,297).

Због специфичности различитих узрасних категорија деце, дефиниције синдрома системског инфламаторног одговора (SIRS-a), сепсе, тешке сепсе, септичног шока и синдрома мултипле органске дисфункције се делом разликују од дефиниције истих код одраслих. Дефиниција SIRS -а захтева присуство абнормалности леукоцита и температуре, а присуство тешке сепсе подразумева сепсу плус кардиоваскуларну дисфункцију или ARDS, или две и више органских дисфункција (298).

Клинички симптоми на основу којих се поставља сумња на сепсу код деце су неспецифични, а најчешће су присутни:

- температурна нестабилност – повишена телесна температура или хипотермија
- измењен ментални статус - немир, иритабилност, анксиозност, прогресивна летаргија,
- губитак апетита - одбијање хране
- отежано или убрзано дисање
- тахикардија или брадикардија( код деце < годину дана старости), и
- ослабљено мокрење

Такође, могу се јавити и следећи знаци: продужено време капиларног пуњења, бледа или мраморизована кожа, као и петехије и/или пурпура по кожи.

Са појавом неких од ових симптома или знакова, неопходно је хитно слање пацијента у здравствену установу са јединицом интензивног лечења.

Обзиром да напредовање сепсе може бити веома брзо, а успех лечења зависи од правовремене дијагнозе и терапије, **саветује се** издавање писаног упозорења родитељима деце са инфекцијом на кућном лечењу о симптомима на основу којих се поставља сумња на сепсу и о потреби хитног одласка у одговарајућу здравствену установу ако се појаве такви симптоми (посебно за ризичну групу).

Саветује се боља контрола ових пацијената (телефонска контрола или посета). Саветује се упознавање родбине или стараоца о симптомима који указују на могућу сепсу.

Клиничка манифестација септичног шока код деце и одраслих се прилично разликује. Код одраслих, шок се најчешће манифестује тахикардијом, хипотензијом, ниским системским васкуларним отпором (СВО) и смањеном ејекционом фракцијом, али са релативно очуваним срчаним минутним волуменом (299). Код деце, симпатички нервни систем реагује на сепсу повећањем срчане фреквенције и СВО да би се одржао средњи артеријски притисак (МАР). Губитком овог компензаторног механизма долази до хипотензије, која је касни знак. Две трећине деце има знаке „хладног“ шока (нормалан/низак срчани минутни волумен (СО) и висок SBP), а одрасли и преостала трећина деце знаке „топлог“ шока (нормалан/висок СО и низак SBP) (300). Смртност је код деце са сепсом удружена са тешком хиповолемијом и ниским срчаним минутним волуменом (СО). Снабдевање ткива кисеоником је главно ограничење за искоришћавање кисеоника у деце са сепсом и лечење би требало усмерити ка његовом побољшању (301).

## ЛЕЧЕЊЕ СЕПСЕ КОД ДЕЦЕ

Постоје договорене препоруке за лечење одојчади и деце са септичним шоком, као и докази да се придржавањем ових препорука повећава преживљавање (302). Према препорукама издатим од стране Америчког колеџа за интензивну медицину (ACCM) (303), лечење се може поделити у две главне фазе:

1. АБИЦ: током првог сата ресусцитације, течност и терапија инотропима су усмерени на одржавање одговарајуће срчане фреквенције и крвног притиска за узраст, и нормалног ЦРТ  $\leq 2$  секунде. Оксигенацију и вентилациону потпору треба адекватно применити.
2. Стабилизација: након првог сата лечење треба наставити у јединици интензивне терапије ради даље хемодинамске стабилизације и циљане терапије. Циљеви лечења подразумевају нормални перфузиони притисак за узраст,  $ScvO_2 \geq 70\%$  и срчани индекс (CI) 3,3-6 l/min/m<sup>2</sup>.

## ИНИЦИЈАЛНА ТЕРАПИЈА

**Предлаже се се** започињање примене кисеоника преко маске за лице или, ако је потребно и могуће, преко назалне каниле са високим протоком или назофарингеалног СРАР-а, у случају респираторног дистреса и хипоксемије. Ако је механичка вентилација потребна, кардиоваскуларна нестабилност мање је вероватна после одговарајуће кардиоваскуларне ресусцитације (2Ц).

**Коментар.** Због мањег функционалног резидуалног капацитета, код новорођенчади и мале деце често постоји потреба за раном интубацијом и механичком вентилацијом, посебно код пацијената са неадекватним одговором на агресивну реанимацију течностима и инотропима. Наиме, током интубације и механичке вентилације, повишен интраторакални притисак може смањити враћање венске крви и довести до погоршања шока ако пацијент није добио довољно течности. У пацијената код којих дође до десатурације упркос примене кисеоника преко маску за лице, предлаже се назална канила високог протока или назофарингеални СРАР, да би се повећао функционални резидуални капацитет и смањио дисајни рад. Лекови који се користе за индукцију могу да имају значајна нежељена дејства код ових пацијената. Педијатриске смернице за лечење септичног шока код деце (ACCM/PALS) предлажу примену кетамина као погодног агенса за одржавање хемодинамске стабилности. Такође, не препоручује се употреба етомидата због адреналне супресије (303).

## АНТИБИОТИЦИ И ПРЕВЕНЦИЈА И СУЗБИЈАЊЕ ИНФЕКЦИЈА

**Препоручује се** емпиријска антимикуробна терапија, коју треба започети унутар сат времена од постављања дијагнозе тешке сепсе. Хемокултуре треба узети пре започињања антибиотске терапије када је то могуће, али ово не треба да одложи давање антибиотика. Терапију треба почети антибиотцима широког спектра, у односу на вероватни узрочник инфекције, године детета и знање о локалној преваленцији болести и резистенцији микроорганизама на антибиотике (1Д).

**Коментар.** Обзиром да је успостављање венског пута и узимање крви код новорођенчади и мале деце теже него код одраслих, антимикуробна терапија се може дати интрамускуларно или орално (ако се толерише), док се интравенски приступ не успостави. Употреба антибиотика се затим рационализује спрам развоја клиничке

слике, резултата култивације и микробиолошких савета. Терапијски мониторинг лекова је потребан да би се постигли циљне серумске концентрације антибиотика и избегла токсичност лекова (304).

**Предлаже се** употреба клиндамицина и антитоксина у терапији синдрома токсичног шока са рефрактерном хипотензијом (2Д).

**Коментар.** Деца су подложнија токсичном шоку него одрасли због недостатка циркулишућих антитела за токсине. Децу са тешком сепсом, еритродермијом и сумњом на токсични шок треба лечити клиндамицином да би се смањила продукција токсина (305-307). Улога интравенских имуноглобулина (ИВИГ) у синдрому токсичног шока је нејасна, али се њихова примена може размотрити у синдрому токсичног шока рефрактерног на терапију (308).

**Препоручује се** рано и агресивно сузбијање инфекције (1Д).

**Коментар.** Превенција и сузбијање инфекција је важна и укључује дренажу и дебридман инфицираног ткива као и уклањање инфицираних импланта и страних тела (309). Стања која захтевају дебридман или дренажу су некротизирајућа пнеумонија, некротизирајући фасциитис, гангренозна мионекроза, емпијем и апсцес. Перфорација висцералног органа захтева збрињавање и перитонеалну дренажу. Закашњење са применом одговарајућих антибиотика, неодговарајућа контрола извора и неуклањање инфицираних материјала удружено је са повећаним морталитетом на синергистички начин.

**Препоручује се** лечење колитиса изазваног бактеријом *Cl. difficile* ентералним антибиотикима, ако се толеришу. За тежак облик болести препоручује се орални ванкомицин (1А).

**Коментар.** Код одраслих је метронидазол лек првог избора, међутим, одговор на терапију *Cl. difficile* може бити најбољи на ентералну примену ванкомицина. У врло тешким случајевима где се изводи илеостомија или колектомија, треба размотрити примену парентералне терапије до клиничког побољшања (310).

## НАДОКНАДА ИНТРАВАСКУЛАРНОГ ВОЛУМЕНА

**Предлаже се** започињање са болусима од 20 ml/kg изотоничног раствора кристалоида или 5% албумина (у еквивалентној количини) на 5-10 min. Болусе треба титрирати према клиничком стању до корекције хипотензије, постизања повећања диурезе, нормалног капиларног пуњења, периферних пулсева и нивоа свести. Код деце са тешком хемолитичком анемијом (нпр. тежак облик маларије или анемија српастих ћелија), која нису хипотензивна бољи избор је трансфузија крви него кристалоиди или албумини у болусима (2Ц).

**Коментар.** Три рандомизирани контролисани студије поредиле су употребу колоидних и кристалоидних раствора за ресусцитацију у деце код којих се развио хиповолемични шок. Постигнуто је готово 100% преживљавање, независно од примењене течности и нису показане разлике у смртности између ресусцитације колоидима или кристалоидима (311-313). У једној рандомизираној студији, стопа морталитета је смањена (40-12%) код септичног шока третираног повећаним дозама болуса течности, крви и инотропима, где је циљ био одржавати  $ScvO_2 \geq 70\%$  (314).

Студија побољшања квалитета успела је да постигне смањење морталитета код пацијената са тешком сепсом (4-2,4%) ординирањем болуса течности и антибиотика у првом сату у јединицама педијатријске интезивне неге и терапије (315).

Деца нормално имају нижи крвни притисак него одрасли, и пад крвног притиска се може превенити вазоконстрикцијом и убрзањем срчане фреквенце, тако да сам крвни притисак није најпоузданији знак постизања адекватне ресусцитуције. Међутим, када се хипотензија једном појави веома је вероватно да ће се убрзо развити и кардиоваскуларни колапс. Стога се ресусцитација течностима препоручује и код нормотензивне и код хипотензивне деце у хиповолемичном шоку. Код деце која су добила превише течности може се развити хепатомегалија и плућни едем, тако да би то могли бити помоћни знаци за процену “препуњености течностима”. Ако ови знаци постоје, треба престати са ресусцитацијом и ординирати диуретике. Инфузија инотропа и механичка вентилација су често неопходни код деце са рефрактерним хиповолемичним шоком (316).

Дефицит у течностима код деце је обично знатно већи него код одраслих, тако да су за иницијалну ресусцитацију често потребни волумени већи од 40-60 ml/kg, некада и 200 ml/kg.

Потхрањена деца спадају у посебну категорију пацијената која не толеришу агресивну надокнаду течностима и код њих постоји већи ризик за конгестивну срчану слабост због превелике хидрације. Такође, код ових пацијената, постављање дијагнозе септичког шока може бити отежано. Потхрањена деца захтевају спору интравенску рехидрацију, са пажљивим и учесталим прегледима (сваких 5-10 min). Инфузију Рингер-лактата и 5% декстрозе (15ml/kg) треба давати дуже од 1 сат, и ако постоје знаци побољшања поновити болус и полако започети оралну или назогастричну рехидрацију. Ако не дође до побољшања након једног сата треба размотрити примену трансфузије крви (10ml/kg) (317).

Надокнада течности код пацијената у септичном шоку треба да се спроводи интравенским путем. Иако је орална рехидратација ефикасна за лечење дехидрације, не постоје подаци о ефикасности и безбедности оралне рехидрације код септичких пацијената са ткивном хипоерфузијом (20). Код тешко оболеле, септичне, деце често је тешко обезбедити интравенски приступ. У немогућности пласирања периферног венског пута, педијатријске смернице за лечење септичког шока код деце (ACCM/PALS) препоручују рани интраосеални приступ да би спречили поновне и продужене покушаје венепункције и да би започели правовремену надокнаду. Централни венски приступ је укључен у рани алгоритам, а ултразвуком вођено пласирање катетера може бити од користи (303).

## ИНОТРОПИ / ВАЗОПРЕСОРИ / ВАЗОДИЛАТАТОРИ

**Предлаже се** да се код деце која не одговарају на надокнаду интраваскуларног волумена течностима започиње се са инотропном потпором преко периферног интравенског пута, све док се не успостави централни венски пут (2Ц).

**Коментар.** Ако реанимација течностима не може да обнови ткивну перфузију, треба размотрити примену инотропа и/или вазопресора. У иницијалној ресусцитационој фази терапија инотропима /вазопресорима може бити потребна да би одржавала перфузиони

притисак, иако хиповолемија још није решена. Кохортне студије су показале да је одлагање инотропне терапије повезано са повећањем ризика морталитета, а ово одлагање је често повезано са потешкоћама у пласирању централног венског пута (318). Инотропну и вазопресорну терапију треба ординирати у складу са хемодинамским стањем, обзиром да код деце једно хемодинамско стање може врло брзо прећи у друго. Деца са тешком сепсом могу имати низак срчани минутни волумен и висок системски васкуларни отпор, висок срчани минутни волумен и низак системски васкуларни отпор или низак срчани минутни волумен и низак системски васкуларни отпор.

Допамин представља, најчешћи, први избор инотропа за децу са флуид – рефрактерним шоком. Допамин- рефракторни шок се може лечити инфузијом адреналина или норадреналина. У случају веома ниског системског васкуларног отпора, упркос употреби норадреналина, употреба вазопресина и терлипесина је описана у бројним приказима случајева, међутим докази о безбеднијој потпорној терапији сепсе код деце и даље недостају. Две студије супоказале да нема користи у крајњем резултату лечења са вазопресиним или терлипесиним код деце. Док је код одраслих пацијената са септичним шоком ниво вазопресина смањен, изгледа да код деце он екстремно варира. Када се вазопресори користе за лечење рефрактерне хипотензије, често је неопходна примена и инотропних лекова да се одржи адекватан срчани минутни волумен (319,320)

**Предлаже се** вазодилаторна терапија као додатак инотропима код пацијената са ниским срчаним минутним волуменом, повишеним системским васкуларним отпором и нормалним крвним притиском (2Ц).

**Коментар.** Избор вазоактивног лека је иницијално детерминисан клиничким стањем, међутим, код деце са инвазивним мониторингом који указује на перзистентни низак срчани минутни волумен и нормалан крвни притисак, упркос надокнади течностима и инотропној потпори, вазодилаторна терапија се може применити у лечењу шока. Тип ИИИ инхибитора фосфодиестеразе (амринон, милринон, еноксимон) и левосимендан могу бити од помоћи зато што повећавају десензитизацију рецептора.

Спровођење инотропне терапије захтева инвазивно мерење артеријског крвног притиска. Међутим, то код деце често није могуће, па се као алтернатива предлаже неинвазивно мерење крвног притиска у адекватним интервалима (315).

## ТЕРАПИЈСКИ ЦИЉЕВИ

**Предлажу се** следећи почетни терапијски циљеви за ресусцитацију септичног шока код деце: капиларно пуњење  $\leq 2$  с, нормални крвни притисак за узраст, нормални пулсеви без разлике између периферних и централних пулсева, топли екстремитети, диуреза  $> 1$  ml/kg/h и уредан ментални статус. Затим, пожељно је да ScvO<sub>2</sub> буде  $\geq 70\%$  и срчани индекс између 3,3 и 6,0 l/min/m<sup>2</sup> (2Ц).

**Коментар.** Препоруке за одрасле препоручују праћење клиренса лактата, али деца често имају нормални ниво лактата у септичком шоку. С обзиром на то да постоје различити начини за мерење ScvO<sub>2</sub> и срчаног индекса, на ординирајућем лекару је да одлучи који ће користити (296).

Код недоношчади и новорођенчади са врло малом тежином (VLBW), доплер ехокардиографија може да се користи за директно усмеравање терапије у циљу одржавања протока кроз горњу шупљу вену (SCV)  $> 40$  ml/min/kg (303).

## ЕКСТРАКОРПОРАЛНА МЕМБРАНСКА ОКСИГЕНАЦИЈА (ЕСМО)

**Предлаже се** примена ЕСМО код деце са рефрактерним септичним шоком или са рефрактерном респираторном инсуфицијенцијом повезаном са сепсом (2Ц).

## КОРТИКОСТЕРОИДИ

**Препоручује се** да терапија хидрокортизоном за употребу код деце са шоком који је рефрактеран на ресусцитацију течностима и катехоламинима, а са могућом адреналном инсуфицијенцијом (1А).

**Коментар.** Око 25% деце са септичним шоком има апсолутну адреналну инсуфицијенцију. Пацијенти са ризиком за апсолутну адреналну инсуфицијенцију укључују децу са озбиљним септичним шоком и пурпуром, децу која су претходно била на стероидној терапији због лечења хроничних болести и децу са хипофизним адреналним поремећајима. Иницијални третман је инфузија хидрокортизона која се даје у стрес дозама ( $50\text{mg}/\text{m}^2/24\text{h}$ ). Међутим, инфузија која је већа од  $50\text{mg}/\text{m}^2/24\text{h}$  може бити потребна за лечење шока у кратком периоду. Смрт узрокована апсолутном адреналном инсуфицијенцијом и септичним шоком настаје у року од 8 сати. Добијање налаза нивоа серумског кортизола, у време ординирања емпиријске терапије хидрокортизоном, може бити корисно (321,322).

## КРВНИ ПРОДУКТИ И ПЛАЗМА ТЕРАПИЈА

**Препоручују се** сличне циљне вредности хемоглобина код деце као код одраслих. Током реанимације вредности сатурације хемоглобина кисеоником из горње шупље вене  $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$  и ниво хемоглобина од  $10 \text{ g/dl}$  су циљне вредности. Након стабилизације и опоравка од шока и хипоксемије, прихватљиве су и ниже циљне вредности хемоглобина  $> 7,0 \text{ g/dl}$  (1Б).

**Коментар.** Оптимална вредност хемоглобина код критично оболеле деце са тешком сепсом није позната. Недавна мултицентрична студија није пријавила никакве разлике у смртности код хемодинамски стабилне критично оболеле деце код које је праг за трансфузију био  $7,0 \text{ g/dl}$  у поређењу са децом код којих је трансфузиони праг био  $9,5 \text{ g/dl}$  (323,324).

**Предлаже се** трансфузија тромбоцита код деце заснована на сличним принципима и са циљевима као код одраслих (2Ц).

**Предлаже се** употреба плазма терапије код деце за корекцију сепсом изазваних поремећаја, у облику тромботичних пурпура, укључујући прогресивну дисеминовану интраваскуларну коагулацију, секундарну тромботичну микроангиопатију и тромбоцитопенијску пурпуру (2Ц).

**Коментар.** Примењује се плазма за лечење тромботичне микроангиопатије код деце са тромбоцитопенијом повезаном са мултиорганском дисфункцијом и прогресивном пурпуром, јер свежа смрзнута плазма садржи протеин С, антитромбин III и друге антикоагулантне протеине. Брза реанимација шока мења ток дисеминоване интраваскуларне коагулације у већини случајева, међутим, код неке деце пурпура напредује делом услед критичне потрошње антитромботских протеина (нпр. протеин С, антитромбин III). Инфузија плазме се даје са циљем кориговања продуженог



протромбинског/парцијалног тромбoplastинског времена и заустављања пурпуре. Већи волумени плазме захтевају истовремену примену диуретика, континуирану замену бубрежне функције или измену плазме да се спречи преоптерећење течностима веће од 10% (325).

## МЕХАНИЧКА ВЕНТИЛАЦИЈА

**Предлаже се** спровођење стратегије плућне протекције током механичке вентилације (степен препоруке (2Ц))

**Коментар:** Неки пацијенти са ARDS-ом захтевају повећан PEEP да би постигли адекватан функционални резидуални капацитет и одржавање оксигенације, као и вршни притисак изнад 30-35 cmH<sub>2</sub>O да би остварили ефективан дисајни волумен од 6-8 ml/kg, са адекватним уклањањем CO<sub>2</sub>. Код ових пацијената, углавном се прелази са конвенционалне притиском контролисана вентилације на притиском ослобађајућу вентилацију или на високо фреквентну осцилаторну вентилацију. Ови модови одржавају оксигенацију са већим средњим притисцима у дисајним путевима користећи „опен лунг“ вентилациону стратегију. Да би били ефективни, ови модови могу да захтевају средњи притисак у дисајним путевима 5 cm H<sub>2</sub>O већи од оних који се користе у конвенционалној вентилацији. Ово може да смањи враћање венске крви у срце те постоји већа потреба за течностима и вазопресорима током ресуситације (326).

## СЕДАЦИЈА/ АНАЛГЕЗИЈА / ТОКСИЧНОСТ ЛЕКОВА

**Препоручује се** коришћење седатива у циљу седације критично оболелих пацијената са сепсом на механичкој вентилацији (1Д).

**Коментар.** Иако не постоје подаци који подржавају неке лекове или режиме, пропофол не треба да се користи за дугорочну седацију код деце млађе од 3 године због пријављене повезаности са фаталном метаболичком ацидозом (327). Употреба етомидата и/или дехмедетомидина током септичког шока се не препоручује, или у крајњем случају треба је пажљиво размотрити, јер ови лекови инхибирају адреналну осовину и симпатички нервни систем, који су подједнако потребни за хемодинамску стабилност

**Препоручује се** лабораторијско праћење токсичности лекова, јер се метаболизам лекова смањује у тешкој сепси и ставља децу у већи ризик од лековима изазваних нежељених догађаја (1Ц).

## КОНТРОЛА ГЛИКЕМИЈЕ

**Предлаже се** контрола хипергликемије код деце користећи сличне циљне вредности као код одраслих ( $\leq 180$  mg/dl). Инфузију глукозе код новорођенчади и деце требало би да прати терапија инсулином (2Ц).

**Коментар.** Деца представљају ризичну групу за развој хипогликемије када зависе од интравенског уноса. Саветује се унос 10% глукозе или сланог раствора са глукозом од 4-6 mg/kg/min код деце (6-8 mg/kg/min код новорођенчади). Регистрована је повезаност између хипергликемије и повећаног ризика од смртности и дужег боравка у болници. Инсулинска терапија треба да се спроводи са честим праћењем нивоа глукозе, а због

ризика за настанак хипогликемије који је већи код новорођенчади и мале деце. Ниво гликемије треба пратити сваких 30-60 минута до стабилизације, а потом свака 4 сата (328).

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont 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(7): p. 1303-10.
2. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 34:344-353, 2006.
3. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A (2011) Inpatient care for septicemia or sepsis: A challenge for patients and hospitals. NCHS data brief. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics DOI: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db62.htm>
4. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, Martin C, Ramsey G, Silva E, Vallet B, Vincent JL, Janes JM, Sarwat S, Williams MD. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection*, 2009. 37(3): p. 222-32.
5. Bateman BT, Schmidt U, Berman MF, Bittner EA. Temporal trends in the epidemiology of severe postoperative sepsis after elective surgery: a large, nationwide sample. *Anesthesiology*, 2010. 112(4): p.917-25.
6. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, Argent A, Devictor D, Madden M, Singhi S, van der Voort E, Latour J. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med*, 2011. 12(5): p. 494-503.
7. International Organizations Declare Sepsis a Medical Emergency. Issued by an expert panel representing 20 adult and pediatric intensive care societies, October 4th 2010. 2010:Press release. Available from: <http://www.prnewswire.com/news-releases/international-organizations-declaresepsis-a-global-medical-emergency-104142073.html>. [accessed 2012 16th February]
8. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 2006;34:1589-1596.
9. [http://www.globalsepsisalliance.org/world/World\\_Sepsis\\_Declaration\\_March\\_2012.pdf](http://www.globalsepsisalliance.org/world/World_Sepsis_Declaration_March_2012.pdf)
10. <http://www.world-sepsis-day.org/>
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*2003; 31:1250-1256.
12. Valentin A, Ferdinande P; ESICM Working Group on Quality Improvement. Recommendations on basic requirements for intensive care units: structural and organizational aspects. *Intensive Care Med* 2011;37(10):1575-87.
13. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.
14. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study [in Chinese]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*2010; 6:331-334.
15. Magder S: Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 2006; 34:2224-2227.
16. Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352-360.
17. Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ: Intra-abdominal hypertension in the critically ill: It is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:156-171.
18. Vincent JL, Weil MH: Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006;34:1333-1337.
19. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49:88-98.
20. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al: The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34:403-408.
21. Buwalda M, Ince C: Opening the microcirculation: Can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002; 28:1208-1217.

22. Boldt J: Clinical review: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 2002; 6:52–59.
23. Pinsky MR, Payen D: Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005; 9:566–572.
24. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al; Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367–374
25. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739–746.
26. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752–761
27. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38:368–383.
28. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16:R94
29. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer’s acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124–134.
30. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901–1911
31. Perel P, Roberts I: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD000567
32. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357:911–916
33. McIntyre LA, Fergusson D, Cook DJ, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Fluid resuscitation in the management of early septic shock (FINESS): A randomized controlled feasibility trial. *Can J Anaesth* 2008; 55:819–826
34. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139.
35. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al; SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247–2256.
36. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al: The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2011; 39:386–391.
37. Bozza FA, Carnevale R, Japiassu AM, et al. Early fluid resuscitation in sepsis: Evidence and perspectives. *Shock* 2010; 34:40–43.
38. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580–637.
39. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T et al: Dynamic changes in arterial waveform-derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systemic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37:2642–2647.
40. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596.
41. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–3645
42. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al; Edusepsis Study Group. Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:861–866.
43. Barie PS, Hydo Lj, Shou J, et al. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6:41–54.
44. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year followup quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010; 38:1036–1043
45. Puskasich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET): Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011; 39:2066–2071.
46. El Solh AA, Akinnusi ME, Alsawalha LN, et al. Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis “bundle”. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:272–278.
47. Gurnani PK, Patel GP, Crank CW, et al. Impact of the implementation of a sepsis protocol for the management of fluid-refractory septic shock: A single-center, before-and-after study. *Clin Ther* 2010; 32:1285–1293.
48. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 2011; 127:e1585–e1592.
49. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al. Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38:668–678.
50. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379–386.

51. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–155.
52. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796–809.
53. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Seventh edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 297–307.
54. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270–272.
55. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011; 39:1792–1799.
56. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group: Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39:2048–2058.
57. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet): Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial. *JAMA* 2012; 307:2390–2399.
58. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38:1651–1664.
59. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1742–1748.
60. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, et al. Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1386–1394.
61. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 1:S32–S37.
62. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36:612–620.
63. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. International Pneumococcal Study Group: Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440–444.
64. Rodríguez A, Mendia A, Sirvent JM, et al. CAPUCI Study Group: Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007; 35:1493–1498.
65. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003344.
66. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–527.
67. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al. Optimal management therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35:1888–1895.
68. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team: Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935–1944.
69. Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010; 38(4Suppl):e43–e51.
70. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60:1–24.
71. Kalil A. A silent killer: Cytomegalovirus infection in the nonimmunocompromised critically ill patient. *Crit Care Med* 2008; 36:3261–3264.
72. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, et al. Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 2008; 36:3145–3150.
73. Hotchkiss RS, Opal S. Immunotherapy for sepsis—a new approach against an ancient foe. *N Engl J Med* 2010; 363:87–89.
74. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O et al. Bacteremia in febrile patients. A clinical model for diagnosis. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1801-1806.
75. Jimenez MF, Marshall JC; International Sepsis Forum: Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S49–S62.
76. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(Suppl. 2):1955-1975.
77. The American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventillator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
78. O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-10):1–29.
79. O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011. CDC, 2011. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf>

80. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM: Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142–1146.
81. Boyer A, Vargas F, Coste F, et al: Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med* 2009; 35:847–853.
82. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L: Postoperative intraabdominal abscesses: Percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96:197–200.
83. Mier J, León EL, Castillo A, et al: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173:71–75.
84. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al; Dutch Pancreatitis Study Group: A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1491–1502.
85. Evans A, Winslow EH. Oxygen saturation and hemodynamic response in critically ill, mechanically ventilated adults during intrahospital transport. *Am J Crit Care* 1995; 4:106–111
86. Buchner T, Fegeler W, Bernhardt h, et al. Treatment of severe Candida infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(5):337–352.
87. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for candidal bloodstream infection in surgical intensive care unit patients: The NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Infection Survey. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):177–186.
88. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38(2):161–189.
89. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1849–1859.
90. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267–1284.
91. Wildemann B. Meningitis. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005;73(2):102–117. doi: 10.1055/s-2004-818425.
92. Diener HC, Ackermann H. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme; 2005.
93. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1727–1733.
94. Begg N, Cartwright KA, Cohen J, Kaczmarski EB, Innes JA, Leen CL, Nathwani D, Singer M, Southgate L, Todd WT, Welsby PD, Wood MJ. British Infection Society Working Party. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. *J Infect*. 1999;39(1):1–15.
95. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1549–1556.
96. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(3):139–143. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00937-5.
97. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD004405. doi: 10.1002/14651858.CD004405.pub2.
98. Reinhart K, Brunkhorst FM. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis, Georg Thieme Verlag KG, 2011.
99. Salahuddin N, Zafar A, Sukhyani L, Rahim S, Noor MF, Hussain K, Siddiqui S, Islam M, Husain SJ. Reducing ventilator-associated pneumonia rates through a staff education programme. *J Hosp Infect*. 2004;57(3):223–227.
100. Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Jones M, Fraser VJ, Kollef MH. An educational intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in an integrated health system: a comparison of effects. *Chest*. 2004;125(6):2224–2231
101. Cocanour CS, Peninger M, Domonoske BD, Li T, Wright B, Valdivia A, Luther KM. Decreasing ventilator-associated pneumonia in a trauma ICU. *J Trauma*. 2006;61(1):122–129.
102. Jain M, Miller L, Belt D, King D, Berwick DM. Decline in ICU adverse events, nosocomial infections and cost through a quality improvement initiative focusing on teamwork and culture change. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(4):235–239
103. Warren DK, Zack JE, Cox MJ, Cohen MM, Fraser VJ. An educational intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections in a nonteaching, community medical center. *Crit Care Med*. 2003;31(7):1959–1963.
104. Warren DK, Zack JE, Mayfield JL, Chen A, Prentice D, Fraser VJ, Kollef MH. The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical ICU. *Chest*. 2004
105. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsitt PA, Hobson D, Earsing K, Farley JE, Milanovich S, Garrett-Mayer E, Winters BD, Rubin HR, Dorman T, Perl TM. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2004;32(10):2014–2020.
106. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, Sexton B, Hyzy R, Welsh R, Roth G, Bander J, Kepros J, Goeschel C. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2725–2732
107. Stephan F, Sax H, Wachsmuth M, Hoffmeyer P, Clerque F, Pittet D. Reduction of urinary tract infection and antibiotic use after surgery: A controlled, prospective, before-after intervention study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1544–1551.

108. Centers for Disease Control and Prevention. CDC definitions. 2008. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/nhsn.html>
109. Gastmeier P, Geffers C, Brandt C, Zuschneid I, Sohr D, Schwab F, Behnke M, Daschner F, Rüdén H. Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections. *J Hosp Infect.* 2006;64(1):16–22.
110. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. WHO, Geneva, 2009. Dostupno na: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf)
111. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, Perneger TV. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet.* 2000;356(9238):1307–1312
112. Vernaz N, Sax H, Pittet D, Bonabry P, Schrenzel J, Harbarth S. Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(3):601–607.
113. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, Suleiman N, Hill LA, Brusco PA, Marts K, Mansfield PF, Bodey GP. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994;15(4 Pt 1):231–238.
114. Dezfulian C, Shojania K, Collard H, Kim H, Matthay M, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med.* 2005;118(1):11–18
115. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1079–1083.
116. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354(9193):1851–1858
117. Aitken LM, Williams G, Harvey M, et al: Nursing considerations to complement the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Crit Care Med* 2011; 39:1800–1818.
118. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, et al: Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Collaboration* 2010; 9:1–72
119. Cuthbertson BH, Francis J, Campbell MK, et al; SuDDICU study groups: A study of the perceived risks, benefits and barriers to the use of SDD in adult critical care units (the SuDDICU study). *Trials* 2010; 11:117.
120. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al: Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1011–1016.
121. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al: Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360:20–31
122. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al: Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in intensive-care units: An open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:372–380.
123. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al: Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:452–457.
124. Ochoa-Ardila ME, García-Cañas A, Gómez-Mediavilla K, et al: Longterm use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: A 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1458–1465.
125. Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, Galgiani JN, Jarvis WR. The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.*
126. Archibald LK, Manning ML, Bell LM, Banerjee S, Jarvis WR. Patient density, nurse-to-patient ratio and nosocomial infection risk in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(11):1045–1048.
127. Robert J, Fridkin SK, Blumberg HM, Anderson B, White N, Ray SM, Chan J, Jarvis WR. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(1):12–17.
128. Halwani M, Solaymani-Dodaran M, Grundmann H, Coupland C, Slack R. Cross-transmission of nosocomial pathogens in an adult intensive care unit: incidence and risk factors. *J Hosp Infect.* 2006;63(1):39–46.
129. Hugonnet S, Chevrolet JC, Pittet D. The effect of workload on infection risk in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007;35(1):76–81
130. William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology.* 2007;12(2):89–98.
131. Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Björkholm M. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine.* 2006;24(1):75–81.
132. Davies JM, Barnes R, Milligan D. British Committee for Standards ARDS in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med.* 2002;2(5):440–443.
133. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, Hanson CA, Mahoney LD, Shay DK, Thompson WW. Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2003;348(18):1747–1755.

134. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T, Llor C. EVAN Study Group. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis*. 2006;43(7):860–868.
135. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948.
136. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732.
137. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103: 1826–1831.
138. Martin C, Viviand X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765.
139. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al: Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659–1667.
140. Day NP, Phu NH, Bethell DP, et al: The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348:219–223.
141. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al: Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: A preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 1997; 23:664–670.
142. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al: Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990; 98:949–953.
143. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al: Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23:654–658.
144. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47–53.
145. Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354–1357.
146. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al: Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375–380.
147. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789.
148. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al: Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: A randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R143
149. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122–1125.
150. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al: Beneficial effects of short term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576–582.
151. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, et al: Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003; 31:1394–1398.
152. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: A prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107:2313–2319.
153. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120:989–1002.
154. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: A case series. *Intensive Care Med* 2001; 27:1416–1421.
155. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699–703; discussion 703.
156. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, et al: Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1782–1789.
157. O'Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209–1210.
158. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752–1758.
159. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al; VASST Investigators: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877–887.
160. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139–2143.
161. Kellum JA, M Decker J: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526–1531.
162. Meier-Hellmann A. Hämodynamische Stabilisierung in der Sepsis. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*. 2000;41(7):601–613.
163. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871
164. Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723–732

165. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645–650
166. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111–124
167. Huh JW, Choi HS, Lim CM, et al: Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: A pilot study comparing 3 days with 7 days. *Respirology* 2011; 16:1088–1095
168. Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, et al: Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:730–733
169. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409–417
170. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al: Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1559–1567
171. Marik PE, Sibbald WJ: Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024–3029
172. Lorente JA, Landín L, De Pablo R, et al: Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:1312–1318
173. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, et al: Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001; 5:362–367
174. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346–2350
175. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al; EPO Critical Care Trials Group: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2827–2835
176. College of American Pathologists: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994; 271:777–781
177. Canadian Medical Association Expert Working Group: Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156:S1–S24
178. American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732–747
179. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7:132–150
180. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46:1279–1285
181. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al; Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators: A national study of plasma use in critical care: Clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011; 15:R108
182. Warren BL, Eid A, Singer P, et al; KyberSept Trial Study Group: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869–1878
183. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al; KyberSept Investigators: High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006; 34:285–292
184. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al; American Society of Clinical Oncology: Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1519–1538
185. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; 122:10–23
186. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al; Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35:2693–2701
187. Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al; INIS Collaborative Group: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011; 365:1201–1211
188. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD001090
189. Burns ER, Lee V, Rubinstein A: Treatment of septic thrombocytopenia with immune globulin. *J Clin Immunol* 1991; 11:363–368
190. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al; StreptIg Study Group: Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 37:333–340
191. Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, et al: IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med* 2006; 34:1319–1325
192. Rodríguez A, Rello J, Neira J, et al: Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005; 23:298–304
193. Pildal J, Gøtzsche PC: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: A systematic review. *Clin Infect Dis* 2004; 39:38–46



194. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35:2686–2692
195. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, et al: Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:2677–2685
196. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al: Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007; 146:193–203
197. Molnar Z, Nierhaus A, Esen F. Immunoglobulins in Sepsis: Which patients will benefit the most? Annual Update in intensive Care and emergency Medicine. Edited by J.-L. Vincent, Springer 2013;145-152.
198. Berlot G, Vassallo MC, Busetto N et al. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: A retrospective analysis. *J Crit Care* 2012;27:167-171
199. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012;307:25226–25233
200. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDSARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1):818–824
201. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308
202. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354
203. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al: Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDSARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831–1838
204. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492–1498
205. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al: Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338:355–361
206. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al: Meta-analysis: Ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009; 151:566–576
207. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al: Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6:e14623
208. Tobin MJ: Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1360–1361
209. Marini JJ, Gattinoni L: Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32:250–255
210. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, et al: The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1149–1153
211. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, et al: Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*
212. Marini JJ, Ravenscraft SA: Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance—Part 1: Physiologic determinants and measurements. *Crit Care Med* 1992; 20:1461–1472
213. Gattinoni L, Marcolin R, Caspani ML, et al: Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:275–279
214. Pesenti A, Marcolin R, Prato P, et al: Mean airway pressure vs. Positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1985; 13:34–37d 2000;162(4Pt1) :1361–1365
215. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt1):1835–1846
216. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al; Expiratory Pressure (Express)Study Group: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646–655
217. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators: Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:637–645
218. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al: A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;339:429–435
219. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al: Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1438–1444

220. Rana S, Jenad H, Gay PC, et al: Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: Observational cohort study. *Crit Care* 2006; 10:R79
221. Domenighetti G, Moccia A, Gayer R: Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDSARDS. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 69:5–10
222. Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, et al: Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients. Intravascular Starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1985; 87:585–592
223. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:990–998
224. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, et al: Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991; 100:1068–1075
225. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDSARDS) Clinical Trials Network; Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564–2575
226. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731
227. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126–134
228. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615
229. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, et al: Motor Activity Assessment Scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:1271–1275
230. De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, et al: Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: A systematic review. Groupe de Reflexion et d'Etude sur les Neuromyopathies En Reanimation. *Intensive Care Med* 1998; 24:1242–1250
231. Marx WH, DeMaintenon NL, Mooney KF, et al: Cost reduction and outcome improvement in the intensive care unit. *J Trauma* 1999; 46:625–9; discussion 629
232. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, et al: A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662–672
233. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al: Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 2007; 35:365–371
234. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–1882
235. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, et al: A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. *Crit Care Med* 1992; 20:1341–1345
236. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30:142–156
237. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, et al: Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA* 1991; 266:2870–2875
238. Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, et al: Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:72–77
239. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al; ACURASYS Study Investigators: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107–1116
240. Forel JM, Roch A, Marin V, et al: Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34:2749–2757
241. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al: Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: An executive summary. Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1995; 23:1601–1605
242. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, et al: Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78:772–774
243. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ: Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: A study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21:610–617
244. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al; COIITSS Study Investigators: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:341–348
245. The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297
246. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al: A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1738–1748
247. Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM, et al: Provision of balanced nutrition protects against hypoglycemia in the critically ill surgical patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:686–694

248. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105:244–252
249. Krinsley JS: Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3008–3013
250. Mackenzie IM, Whitehouse T, Nightingale PG: The metrics of glycaemic control in critical care. *Intensive Care Med* 2011; 37:435–443
251. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36:2249–2255
252. Krinsley JS: Glycemic variability and mortality in critically ill patients: The impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:1292–1301
253. Nichols JH: Bedside testing, glucose monitoring, and diabetes management. In: *Principles of Point of Care Testing*. Kost GJ (Ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
254. Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al: Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33:2778–2785
255. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, et al: Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3062–3066
256. Khan AI, Vasquez Y, Gray J, et al: The variability of results between point-of-care testing glucose meters and the central laboratory analyzer. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1527–1532
257. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, et al: Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: Influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:400–405
258. Fekih Hassen M, Ayed S, Gharbi R, et al: Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: Influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:87–91
259. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM et al. German Competence Network Sepsis (Sepnet) Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):904–909
260. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury network. *Crit Care* 2007;11(2):R31
261. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29–37
262. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: Acute renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:875–885
263. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356:26–30
264. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, et al: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30:2205–2211
265. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359:7–20
266. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112:492–498
267. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al: Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19:1352–1356
268. Cade JF: High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10:448–450
269. Geerts W, Cook D, Selby R, et al: Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002; 17:95–104
270. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al: Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161:1268–1279
271. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D, Meade M, Guyatt G, et al: Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *New Engl J Med* 2011; 364:1305–1314
272. Douketis J, Cook D, Meade M, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: An assessment of safety and pharmacodynamics: The DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008; 168:1805–1812
273. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al: Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD005258
274. Poleski MH, Spanier AH: Cimetidine versus antacids in the prevention of stress erosions in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:107–111
275. Stothert JC Jr, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al: Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980; 192:169–174
276. Kahn JM, Doctor JN, Rubenfeld GD: Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: Integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32:1151–1158
277. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al: Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170:784–790

278. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P: Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2047–56; quiz 2057
279. Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:2222–2228
280. Lin P, Chang C, Hsu P, et al: The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1197–1205
281. Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumruslers C: Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: A meta-analysis. *J Med Assoc Thai* 2009; 92:632–637
282. Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: Review of the evidence. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122:107–114
283. Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al: Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clin Nutr* 2004;23:527–532
284. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al: The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:1469–1474
285. Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264–2270
286. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al: Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009;35:2018–2027
287. Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, et al: Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 1996; 79:21–26
288. Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al: Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011; 39:967–974
289. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDSARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al: Trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 137:795–803
290. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al: Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: Results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:174–181
291. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, et al: Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:569–577
292. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al: Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365:506–517
293. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286:944–953
294. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, et al; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units: Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22:221–233
295. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, et al; Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment (INTERSEPT) Study Group: Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid,  $\gamma$ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: Results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: The INTERSEPT study. *Crit Care* 2011; 15:R144
296. Dellinger RP, et al. S S C: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39:165–228.
297. Riley C, Basu RK, Kissoon N, Wheeler DS. Pediatric sepsis: preparing for the future against a global scourge. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14(5):503-11.
298. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(1):2-8
299. Aneja RK, Carcillo JA. Differences between adult and pediatric septic shock. *MinervaAnestesiologica* 2011; 77:986-92
300. Brierley J, Peters MJ. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics* 2008; 122:752-759
301. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112: 793-799
302. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the pediatric intensive care society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009; 94: 348-353
303. Brierly J, Carcillo JA, Choong K et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666–688
304. Aneja R. Et al. Antibiotic Therapy in Neonatal and Pediatric Septic Shock. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13:433–441
305. Russell NE, Pachorek RE: Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Ann Pharmacother* 2000; 34:936–939

306. Gemmell CG, Edwards ARDS DI, Fraise AP, et al; Joint Working Party of the British Society for Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:589–608
307. Cawley MJ, Briggs M, Haith LR Jr, et al: Intravenous immunoglobulin as adjunctive treatment for streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis: Case report and review. *Pharmacotherapy* 1999; 19:1094–1098
308. Marshall J.C. Principles of Source Control in the Early Management of Sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13:433–441.
309. Ngo NT, Cao XT, Kneen R et al (2001) Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204–213
310. Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, et al: Clinical review of the management of Fulminant *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3195–203
311. Willis BA, Dung NM, Loan HT et al; Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877–889
312. Dung NM, Day NP, Tam DT et al; Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999; 29:787–794
313. De Oliveira CF, De Oliveira DS, Gottschald AF et al ACCM/PALS hemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008; 34:1065–1075
314. Cruz AT, Perry AM, Williams EA et al .Implementation of goal directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127:e758–e766
315. Dunser M, Festic E. et al. Global Intensive Care Working Group of the European Society of Intensive Care Medicine; Recommendations for sepsis management in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 2012; 38:557–574
316. Carcillo JA, Tasker RC. Fluid resuscitation of hypovolemic shock: Acute medicine’s great triumph for children. *Intensive Care Med* 2006; 32: 958-961
317. WHO. Chart 8. How to give IV fluids for shock in a child with severe malnutrition. In: Pocket Book of Hospital care for children. Guidelines for the management of common illnesses with limited resources. p13 2005 World Health Organization
318. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F et al; Hemodynamic support in fluid- refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102: e19
319. Choong K, Bohn D, Fraser DD et al; Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 632–639
320. Rodriguez-Nunez A, Oulego-Erroz I, Gil-Anto’n J et al; Continuous terlipressin infusion as rescue treatment in a case series of children with refractory septic shock. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1545–1553
321. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D et al. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:855–859
322. Zimmerman JJ, Williams MD. Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:2–8
323. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 256:1609–1619
324. Karam O, Tucci M, Ducruet T et al. Ted blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:512–518
325. Ala FA, Greaves M, Jones J et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards ARDS in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7:110–119
326. Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009; 37:2448–2454 Su
327. F, Hammer GB: Dexmedetomidine: Pediatric pharmacology, clinical uses and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:55–66
328. Branco RG, Garcia PC, Piva JP et al. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:470–472