

# Smjernice u liječenju septičnih bolesnika - što je novo?

---

Jović, Vedrana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:158805>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Vedrana Jović

SMJERNICE U LIJEČENJU SEPTIČNIH BOLESNIKA – ŠTO JE NOVO?

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Vedrana Jović

SMJERNICE U LIJEČENJU SEPTIČNIH BOLESNIKA – ŠTO JE NOVO?

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 19.06.2023. u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Alan Šustić, dr. med.

2. doc. dr. sc. Janja Tarčuković, dr. med.

3. doc. dr. sc. Igor Barković, dr. med.

Rad sadrži 51 stranicu, 2 slike, 6 tablica, 50 literaturnih navoda.

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	1
3. DEFINICIJA SEPSE I SEPTIČKOG ŠOKA.....	2
4. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA SEPSE I SEPTIČKOG ŠOKA.....	3
5. DIJAGNOZA I KLINIČKA SLIKA SEPSE I SEPTIČKOG ŠOKA.....	4
6. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE ZA LIJEČENJE SEPSE I SEPTIČKOG ŠOKA IZ 2021. I USPOREDBA SA SMJERNICAMA IZ 2016.....	6
6.1. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ "PROBIR" I POČETNO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA SA SEPSOM .....	7
6.1.1. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ "PROBIR"	7
6.1.2. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ POČETNO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA SA SEPSOM.....	8
6.2. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ INFEKCIJU ..	11
6.3. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ HEMODINAMIKU .....	20
6.4. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ VENTILACIJU	26
6.5. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ DODATNU TERAPIJU.....	30
6.6. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE KOJE SE ODNOSE NA CILJEVE SKRBI I DUGOROČNE ISHODE.....	34
7. RASPRAVA.....	38
8. ZAKLJUČAK.....	41
9. SAŽETAK .....	41
10. SUMMARY.....	42
11. LITERATURA .....	43
12. ŽIVOTOPIS.....	51

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ARDS (engl. *acute respiratory distress syndrome*) - akutni respiracijski distres sindrom

CRP - C- reaktivni protein

DIK - diseminirana intravaskularna koagulopatija

FiO<sub>2</sub> (engl. *fraction of inspired oxygen*) - udio kisika u udahnutom zraku

GI - gastrointestinalni

IL – 1 - interleukin – 1

MEWS (engl. *Modified Early Warning Score*) – izmijenjena skala ranog upozorenja

MRSA (engl. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) - meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

NEWS (engl. *National Early Warning Score*) – nacionalna skala ranog upozorenja

PAI – 1 (engl. *plasminogen activator inhibitor-1*) - inhibitor plazminogen aktivatora-1

PTE - plućna tromboembolija

SAD –Sjedinjene Američke Države

SIRS (engl. *systemic inflammatory response syndrome*) - sindrom sustavnog upalnog odgovora

SOFA (engl. *Sequential Organ Failure Assessment*) - sekvencijalna procjena zatajenja organa

qSOFA (engl. *Quick Sequential Organ Failure Assessment*) - brza sekvencijalna procjena zatajenja organa

TNF- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor alfa*) - tumorski faktor nekroze alfa

## **1. UVOD**

Sepsa je klinički sindrom koji se razvija uslijed nereguliranog odgovora domaćina na infekciju te je povezana s akutnom disfunkcijom organa i visokim rizikom smrti. Septični bolesnici zahtijevaju hitno liječenje. Stoga, poznavanje karakteristika takvih bolesnika je izrazito bitno kako bi se mogli rano prepoznati i čim prije zbrinuti. Smatra se da godišnje od sepse oboli više od 19 milijuna bolesnika u svijetu, a više od 5 milijuna smrti povezano je sa sepsom (1). U Europi, sepsa i septički šok predstavljaju značajan dio (10-45%) svih bolesnika koji se liječe u jedinicama intenzivne medicine. Sepsa može zahvatiti ljude svih dobnih skupina, ali su najugroženiji starije osobe, osobe s oslabljenim imunološkim sustavom, bolesnici u bolnicama i ljudi s kroničnim bolestima. Budući da je učestalost sepse visoka i da je to stanje jedno od vodećih uzroka smrti u svijetu, sepsa se smatra važnim javnozdravstvenim problemom. Bolesnici sa sepsom često zahtijevaju dugotrajnu hospitalizaciju i intenzivno liječenje, a osim toga može imati i dugoročne posljedice na zdravlje bolesnika, što može utjecati na njegovu sposobnost za rad. Stoga, sepsa ima i značajne ekonomske posljedice u svijetu. Zbog iznad u radu navedenih razloga zadnjih 30 godina provode se razna istraživanja kako bi se ubrzalo prepoznavanje bolesnika sa sepsom i poboljšalo njihovo liječenje. To rezultira pojavom novih, unaprijeđenih definicija sepse i novih smjernica liječenja bolesnika sa sepsom (2).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovoga rada je iznijeti najnoviju definicije sepse i septičkog šoka, objasniti njihovu etiologiju i patogenezu, koja im je klinička slika i što se upotrebljava pri dijagnostici. Zatim, navesti najnovije smjernice u liječenju septičnih bolesnika koje su

iz 2021.godine i usporediti što je novo u odnosu na prethodne smjernice iz 2016.godine.

### **3. DEFINICIJA SEPSE I SEPTIČKOG ŠOKA**

Sepsa se definira kao po život opasna disfunkcija organa uzrokovana nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju (3). Septički šok se definira kao podvrsta sepse u kojoj su temeljne cirkulacijske, stanične i metaboličke abnormalnosti povezane s većim rizikom od smrtnosti nego sepsa. Kriteriji za septički šok su: 1. potreba za upotrebom vazopresora kako bi se srednji arterijski tlak održao  $\geq 65$  mmHg i 2. porast serumskih laktata  $> 2$  mmol/L ( $>18$  mg/dL) koji perzistira unatoč adekvatnoj terapiji tekućinom (4). Definicija sepse razvila se tijekom vremena zbog napretka medicinskog znanja i istraživanja, kao i zbog potrebe za poboljšanom kliničkom identifikacijom i liječenjem sepse. Prva međunarodna dogovorena definicija sepse izdana je 1991.godine pod nazivom Sepsa – 1, druga je izdana 2001.godine pod nazivom Sepsa – 2, a najnovija definicija sepse i septičkog šoka, koja je iznad u tekstu i navedena, izdana je 2016.godine pod nazivom Sepsa – 3. Sepsa – 1 i Sepsa – 2 definirale su sepsu kao prisutnost dva ili više kriterija sindroma sustavnog upalnog odgovora (SIRS), uz poznatu infekciju ili sumnju na nju, dok je teška sepsa definirana kao klinička sepsa praćena disfunkcijom organa, hipoperfuzijom ili hipotenzijom, a septički šok kao stanje perzistirajuće hipotenzije nakon davanja tekućine (5). SIRS kriteriji imaju ograničenja u pogledu točnosti i specifičnosti te ne ukazuju nužno na neregulirani odgovor domaćina koji je opasan po život i nisu dovoljno specifični za identifikaciju bolesnika s potencijalno ozbiljnim infekcijama. Iz ovih razloga SIRS kriteriji više se ne koriste kao jedini alat za identifikaciju sepse (6). Novija definicija sepse naglašava primarno nehomeostatski odgovor domaćina na



infekciju te naglašava potrebu za hitnim prepoznavanjem ovog stanja budući da je potencijalna smrtnost znatno veća nego kod jednostavne infekcije. Čak i niski stupanj disfunkcije organa kada se prvi put posumnja na infekciju povezan je sa smrtnošću u bolnici većom od 10%. Stoga ovo stanje zaslužuje brz i odgovarajući odgovor (3).

#### **4. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA SEPSE I SEPTIČKOG ŠOKA**

Najčešće ishodište sepse je infekcija dišnog sustava, primarno pneumonija. Od ostalih ishodišta sepse važno je spomenuti infekciju genitourinarnog trakta, abdominalnu infekciju, infekciju živčanog sustava te infekciju kože i mekih tkiva. No, svaka infekcija, neovisno o njevoj inicijanoj lokalizaciji, može dovesti do sepse (7). U Hrvatskoj je od 2004.-2005.godine provedeno istraživanje koje je obuhvatilo 5293 bolesnika liječenih u jedinicama intenzivne medicine. Najčešće izolirani uzročnici iz pozitivnih hemokultura tih bolesnika bili su *Escherichia Coli* (11.6%), *Pseudomonas species* (9.9%) i Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) (9.3%) (8). Normalan odgovor domaćina na infekciju složen je proces kojim se pokušava lokalizirati i kontrolirati invazija patogena dok se istovremeno pokreće popravak ozlijeđenog tkiva. Upalni podražaj (bakterijski toksin) normalno potiče produkciju proupalnih posrednika poput tumorskog faktora nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) i interleukina – 1 (IL-1). Međutim, imunološki odgovor može biti pretjeran i izazivati sustavnu upalu koja konačno može dovesti do oštećenja tkiva i organa. Primjer takve situacije je sepsa gdje odgovor na infekciju postaje generaliziran te uključuje i tkiva koja su udaljena od mjesta ozljede ili infekcije. Iako patofiziologija sepse nije u potpunosti razjašnjena, zna se da sepsa oštećuje organe na tkivnoj, staničnoj i molekularnoj razini (9). Tijekom napredovanja sepse od lokalizirane infekcije preko blage sustavne

upale do septičkog šoka, mnogi organi prolaze kroz velike promjene. Endotel krvnih žila može se smatrati organom koji ima važnu ulogu u regulaciji hemostaze, vazomotornog tonusa, pokretanju upalnih stanica i hranjivih tvari u tkiva i iz tkiva te u održavanju ravnoteže između proupalnih i protuupalnih čimbenika kao i ravnoteže između antikoagulacijskih i prokoagulacijskih čimbenika. Upravo su ove funkcije endotela narušene u sepsi. Cjelovitost endotela određena je endotelnim citoskeletom i glikokaliksom. Glikokalis je zaslužan za većinu endotelnih funkcija te ako dođe do njegovog odvajanja od endotela te će funkcije biti narušene. Smatra se da su glavni pokretači odvajanja glikokalisa od endotela reaktivni kisikovi spojevi i TNF- $\alpha$ , koji se u sepsi stvaraju u prekomjernoj količini. Odvajanjem glikokaliksa gubi se funkcija endotela kao barijere te je na taj način olakšan izlazak tekućine iz intravaskularnog prostora u okolna tkiva i nastanak edema. Ovo je ujedno i ključni čimbenik zatajivanja organa izazvanog sepsom. Također, zbog nedostatka glikokaliksa na endotelu, endotelne stanice gube sposobnost razlikovanja stvarnoga stresa od stresa uzrokovanog normalnim protokom krvi, što rezultira endotelnim otpuštanjem dušikovog oksida (NO). Pretjerano otpuštanje NO dovodi do vazodilatacije koja dodatno olakšava nastanak edema. Endotelne stanice vrlo su heterogene u morfologiji i funkciji i to ne samo između raznih krvnih žila (arterija, arteriola, kapilara, venula i vena), već i između organa. Takva se raznolikost odražava u heterogenosti odgovora različitih organa na sepsu (10).

## **5. DIJAGNOZA I KLINIČKA SLIKA SEPSE I SEPTIČKOG ŠOKA**

Do nedavno se klinička dijagnoza sepse postavljala na temelju SIRS kriterija. Međutim, ti kriteriji nisu specifični jer nisu uvijek prisutni u bolesnika s infekcijom te ne ukazuju na abnormalni odgovor domaćina na infekciju, a upravo je to ključni dio u patofiziologiji sepse. Trenutne smjernice za identifikaciju sepse i septičkog šoka

preporučaju korištenje *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment* (SOFA) skale. SOFA skala jednostavan je sustav koji je osmišljen kako bi se objektivizirao slijed komplikacija koje se javljaju u septičnog bolesnika, a rezultat su disfunkcije ili zatajivanja organa (11). SOFA skala sastoji se od šest varijabli od kojih svaka predstavlja organski sustav (respiracijski, kardiovaskularni, koagulacijski, živčani, jetreni i bubrežni). Svakom organskom sustavu dodijeljena je bodovna vrijednost od 0 (normalna funkcija organa) do 4 (visoki stupanj disfunkcije/zatajenja organa). Ove vrijednosti prikupljaju se svakih 24 sata od prijema bolesnika u jedinicu intenzivne medicine te se kreću od minimalno 0 do maksimalno 24 boda (12). U kliničkom smislu na disfunkciju organa može ukazivati povećanje u SOFA skali za dva ili više boda i to je povezano s unutarbolničkim mortalitetom većim od 10%. Ukoliko se radi o bolesnicima na objedinjenom hitnom bolničkom prijemu (OHBP) ili izvanbolničkoj hitnoj, a postoji sumnja na infekciju, takvi bolesnici mogu se brzo identificirati kao mogući septični bolesnici ukoliko zadovolje 2 od 3 kriterija quickSOFA (qSOFA) skale (sistolčki krvni tlak  $\leq 100$  mmHg, respiracijska frekvencija  $\geq 22$ /min, Glaskowska skala kome  $< 15$ ) (3). Klinička prezentacija bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom ovisi o zahvaćenosti pojedinih organa. Povišena tjelesna temperatura najčešća je manifestacija sepse, ali njena odsutnost ne isključuje sepsu. Tako na primjer, u starijih bolesnika, imunosuprimiranih i u kroničnih alkoholičara povišena tjelesna temperatura ne mora biti prisutna, već se ti bolesnici mogu prezentirati hipotermijom koja je inducirana sepsom. Također, u ovih bolesnika jedina klinička prezentacija mogu biti generalizirana slabost, agitacija ili promijenjeni mentalni status. Kardiovaskularni sustav često je zahvaćen u sepsi zbog čega bolesnici imaju tahikardiju, usporenu rekapilarizaciju, šum na srcu i hipotenziju koja se javlja u čak 40% bolesnika sa sepsom. Međutim, ovisno o ishodištu infekcije,

bolesnici se mogu različito prezentirati. Osim na kliničku sliku, u dijagnozi treba obratiti pažnju na biomarkere sepse poput prokalcitonina, serumskih laktata i CRP-a (13).

## **6. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE ZA LIJEČENJE SEPSE I SEPTIČKOG ŠOKA IZ 2021. I USPOREDBA SA SMJERNICAMA IZ 2016.**

*Surviving Sepsis Campaign* (SSC) globalna je inicijativa koju su 2002. godine pokrenuli "Society of Critical Care Medicine" (SCCM) i "European Society of Intensive Care Medicine" (ESICM). Svrha SSC bila je povećati svijest o sepsi, poboljšati prepoznavanje septičnih bolesnika i osigurati pravovremeno i adekvatno liječenje tih bolesnika (14). Stoga je SSC 2004. godine prvi puta izdala međunarodne smjernice za liječenje septičnih bolesnika. Ažuriranja tih smjernica objavljena su 2008., 2012., 2016. i 2021. godine (15).

Preporuke SSC smjernica služe kliničarima koji liječe odrasle bolesnike sa sepsom ili septičkim šokom u bolničkom okruženju. Međutim, one nisu zamjena za sposobnost kliničara u donošenju odluka kada bolesnici nemaju iste simptome tj. kada se prezentiraju atipičnim kliničkim slikama. Pridržavanjem SSC smjernica do sada su se pokazali najbolji rezultati u zbrinjavanju septičnih bolesnika. SSC 2021 smjernice mogu se grupirati u šest skupina smjernica: smjernice za probir sepse i početnu terapiju, smjernice za infekciju, smjernice za hemodinamiku, smjernice za ventilaciju, smjernice za dodatnu terapiju i smjernice koje se odnose na ciljeve skrbi i dugoročne ishode. Na temelju kvalitete dokaza (visoka, umjerena i niska kvaliteta dokaza) i drugih komponenti (resursi, troškovi, vrijednost bolesnika itd.) određena je snaga svake preporuke te se tako razlikuju snažne i slabe preporuke. Snažne preporuke odražavaju visoko povjerenje da poželjni učinci pridržavanja preporuke jasno

nadmašuju neželjene učinke, dok slabe preporuke pokazuju da poželjni učinci vjerojatno nadmašuju neželjene učinke (16).

## **6.1. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ "PROBIR" I POČETNO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA SA SEPSOM**

### **6.1.1. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ "PROBIR"**

Preporuča se da se u bolnicama i zdravstvenim ustanovama koriste programi koji služe poboljšanju zbrinjavanja sepse. To uključuje programe za probir sepse u akutno bolesnih, visokorizičnih bolesnika i bolesnika nakon standardnih operacijskih procedura (smjernica 1). U smjernicama iz 2016. godine korištenje ovih programa preporučalo se samo u bolesnika koji su akutno bolesni te u visokorizičnih bolesnika. (17). Metode probira septičnih bolesnika promiču rano prepoznavanje sepse i sastoje se od manualnih metoda ili automatizirane upotrebe elektroničkog zdravstvenog zapisa. Različite kliničke varijable koriste se u probiru sepse, a neke od njih su kriteriji SIRS-a, vitalni znakovi, znakovi infekcije, qSOFA, SOFA, *Modified Early Warning Score* (MEWS) ili *National Early Warning Score* (NEWS). Postoji velika varijacija u osjetljivosti i specifičnosti ovih metoda (18). Stoga se, prema smjernicama iz 2021. ne preporuča korištenje qSOFA-e kao izoliranog alata za probir bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, već se za tu svrhu radije preporuča izolirana upotreba SIRS, NEWS ili MEWS (smjernica 2). Ova smjernica prvi je put uvedena 2021. godine te u dotadašnjim SSC smjernicama nije postojala. Također, SSC 2021 smjernice preporučaju da se u svakog odraslog bolesnika za kojeg se sumnja da ima sepsu izmjere koncentracije serumskih laktata (smjernica 3). Mjerenje laktata u krvi trenutačno se preporučuje kao dio paketa postupaka koje treba učiniti u prvih sat

vremena od postavljanja sumnje na sepsu. Prisutnost povišenih ili normalnih vrijednosti laktata značajno povećava odnosno smanjuje vjerojatnost konačne dijagnoze sepse u bolesnika sa sumnjom na sepsu. Međutim, laktat nije dovoljno osjetljiv (66-83%) ni dovoljno specifičan (80-85%) da bi sam po sebi potvrdio ili isključio dijagnozu sepse (17).

### **6.1.2. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ POČETNO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA SA SEPSOM**

Bolesnici sa sepsom i septičnim šokom smatraju se medicinskim hitnoćama, stoga su preporuke da se s početnim zbrinjavanjem i terapijom krene odmah (smjernica 4). U bolesnika sa septičkim šokom ili hipoperfuzijom uzrokovanom sepsom, preporuča se intravenski dati minimalno 30 mL/kg kristaloidne otopine unutar prvih 3 sata od početka zbrinjavanja pacijenta (smjernica 5). Slična smjernica izdana je i 2016. godine, ali su iz preporuke bili izostavljeni bolesnici sa septičkim šokom te je preporuka bila označena kao snažna. U smjernicama iz 2021. jačina ove preporuke smanjila se na slabu zbog niske kvalitete dokaza, odnosno, zbog toga što ne postoje prospektivne intervencijske studije koje uspoređuju različite volumene tekućina koje se daju u početnoj terapiji kod sepse ili septičkog šoka. Međutim, retrospektivna analiza odraslih osoba koje su se javile na odjel hitne pomoći sa sepsom ili septičkim šokom pokazala je da ako takav bolesnik ne dobije 30 mL/kg kristaloidne otopine unutar 3 sata od početka sepse ima lošiji ishod (17). Upravo je pravovremeno učinkovito zbrinjavanje bolesnika tekućinom ključno za stabilizaciju hipoperfuzije tkiva izazvane sepsom ili septičkim šokom te se pokazalo da se mogućnost za produljenim boravkom u jedinici intenzivne medicine i bolnička smrtnost tada uvelike smanjuje (19). Osim toga, davanje tekućine ima ulogu i u snižavanju serumskih laktata.

Serumski laktat važan je biomarker hipoksije i disfunkcije tkiva, ali nije izravna mjera tkivne perfuzije. Najnovija definicija septičkog šoka uključuje povišene koncentracije serumskog laktata kao dokaz staničnog stresa koji prati refrakcijsku hipotenziju. Međutim, koncentraciju laktata u serumu treba uvijek tumačiti uzimajući u obzir kliničku sliku i druge uzroke povišenih laktata (20). Prema smjernicama, preporučuje se intravensko davanje tekućine bolesnicima sa sepsom ili septičnim šokom koji imaju povišene vrijednosti serumskih laktata kako bi im se snizila koncentracija serumskih laktata, radije nego da se serumski laktati uopće ne mjere u ovih bolesnika (smjernica 6). Većini bolesnika potrebno je kontinuirano davati tekućinu nakon početnog zbrinjavanja, međutim, tada treba paziti na rizik od preopterećivanja organizma tekućinom i mogućih štetnosti poput produljene ventilacije ili progresije akutne bubrežne ozljede. Stoga je jedno od glavnih načela pri zbrinjavanju složenih septičkih bolesnika potreba za detaljnom početnom procjenom i stalnom ponovnom procjenom odgovora na liječenje. Kako bi se izbjeglo prekomjerno ili premalo davanje tekućine treba pažljivo procjenjivati status intravaskularnog volumena i perfuzije organa. Izolirane vrijednosti frekvencije srca, središnjeg venskog tlaka i sistoličkog krvnog tlaka loši su pokazatelji statusa tekućine u organizmu. S druge strane, dinamičke mjere pokazale su bolju dijagnostičku točnost pri gledanju odgovora organizma na davanje tekućine. Pod dinamičke mjere spadaju odgovor na pasivno podizanje nogu ili na davanje bolusa tekućine, koristeći se udarnim volumenom srca, varijacijom udarnog volumena srca, varijacijom tlaka pulsa ili ehokardiografijom, ako je dostupna (21). Stoga, prema smjernicama, za procjenu odgovora organizma na davanje tekućine i daljnje usmjeravanje terapije tekućinom, preporuča se služiti dinamičkim mjerenjima radije nego izoliranim nalazima fizičkog pregleda ili statičkih mjerenja (smjernica 7). Kada napredno hemodinamsko praćenje nije dostupno, mogu

se koristiti alternativna mjerenja perfuzije organa kako bi se procijenila učinkovitost i sigurnost primjene daljnjih volumena tekućina. Temperatura ekstremiteta, pjegavost/marmoriziranost kože, vrijeme ponovnog kapilarnog punjenja mogu služiti kao pokazatelji perfuzije tkiva. Stoga se u odraslih bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom, preporuča koristiti vrijeme ponovnog kapilarnog punjenja kao dodatni pokazatelj tkivne perfuzije prilikom njihovog terapijskog zbrinjavanja (smjernica 8). Ovo je ujedno i najnovija smjernica koja je uvedena tek 2021. godine. Što se tiče srednjeg arterijskog tlaka u odraslih bolesnika sa septičkim šokom koji su na vazopresorima, preporučuje se da početni ciljani srednji arterijski tlak iznosi 65 mmHg, radije nego da bude viši od toga (smjernica 9). Prethodne SSC smjernice preporučale su da početni ciljani srednji arterijski tlak bude veći od 65 mmHg, ali je to bilo povezano s većim rizikom razvoja fibrilacije atrijske. Ako se procijeni da je bolesniku sa sepsom ili septičkim šokom potrebno liječenje u jedinici intenzivne medicine, preporuča se da ga se u jedinicu intenzivne medicine primi unutar prvih šest sati od postavljanja sumnje na sepsu ili septički šok (smjernica 10) (17). U tablici 1 prikazane su jačina preporuke i razina kvalitete dokaza za smjernice iz skupine smjernica vezanih uz "probir" i početno zbrinjavanje bolesnika sa sepsom (smjernice 1-10).

**Tablica 1.** Jačina preporuke i razina kvalitete dokaza za smjernice vezane uz "probir" i početno zbrinjavanje septičnih bolesnika (17).

<u>BROJ SMJERNICE</u>	<u>JAČINA PREPORUKE</u>	<u>RAZINA KVALITETE DOKAZA</u>
SMJERNICA 1	Snažna	Umjerena (za "probir"); vrlo niska (za standardne operacijske postupke)
SMJERNICA 2	Snažna	Umjerena



SMJERNICA 3	Slaba	Niska
SMJERNICA 4	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 5	Slaba	Niska
SMJERNICA 6	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 7	Slaba	Niska
SMJERNICA 8	Slaba	Niska
SMJERNICA 9	Snažna	Umjerena
SMJERNICA 10	Slaba	Niska

## **6.2. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ INFEKCIJU**

Znakovi i simptomi sepse nisu specifični i često oponašaju više drugih bolesti. Iz tog razloga nekada je postavljanje konačne dijagnoze u prvim satima od početka obrade bolesnika zahtjevno te se u diferencijalnoj dijagnozi kod bolesnika s disfunkcijom organa ne bi trebala spominjati samo sepsa već bi se trebalo razmišljati i o nekim drugim stanjima. Uistinu, jedna studija je pokazala da u 18% bolesnika kod kojih se prvotno postavila dijagnoza sepse je daljnjom obradom utvrđen neinfektivni uzrok bolesti koji je oponašao sepsu, a kliničke karakteristike tih bolesnika bile su slične septičnim bolesnicima s pozitivnom hemokulturom (22). U praksi se najbolje pokazalo kontinuirano procjenjivanje bolesnika kako bi se utvrdilo jesu li druge dijagnoze više ili manje vjerojatne, posebice zato što se klinička slika bolesnika može značajno promijeniti nakon prijema u bolnicu, povećavajući ili smanjujući vjerojatnost dijagnoze sepse. Uz ovu neizvjesnost, može doći do značajnih izazova u određivanju kada je prikladno prekinuti davanje antibiotika. Stoga se za odrasle bolesnike sa sumnjom na sepsu ili septički šok, ali s još ne potvrđenom infekcijom, preporuča

kontinuirana ponovna procjena i traženje alternativnih dijagnoza te prekid uzimanja empirijskih antimikrobnih lijekova ukoliko postoji jaka sumnja ili se dokaže da je neki drugi uzrok bolesti posrijedi (smjernica 11) (17).

Rana primjena odgovarajućih antimikrobnih lijekova jedna je od najučinkovitijih intervencija za smanjenje mortaliteta bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom (23). U bolesnika kod kojih postoji visoka vjerojatnost da se radi o sepsi te u bolesnika kod kojeg se sumnja na septički šok, preporuča se odmah po prepoznavanju ovih stanja intravenski dati odgovarajući antimikrobni lijek, idealno unutar prvih 60 minuta od postavljanje sumnje (smjernica 12). S druge strane, u bolesnika u kojih ne postoji visoka vjerojatnost sepse već se samo sumnja na sepsu bez šoka, preporuča se brza procjena vjerojatnosti infekcijskih i neinfekcijskih uzroka bolesti (smjernica 13). Brza procjena uključuje anamnezu i fizikalni pregled, testove za infecijske i neinfekcijske uzroke akutne bolesti. Preporuke su da vrijeme brze procjene mogućeg septičnog bolesnika bez šoka bude limitirano na maksimalno 3 sata te da ukoliko nakon procjene i dalje postoji briga o prisutnosti infekcije, antimikrobni lijekovi budu primijenjeni unutar prva 3 sata od kada se na sepsu prvi puta posumnjalo (smjernica 14). Ovo je ujedno i promijenjena smjernica u odnosu na onu iz 2016. godine koja je preporučala da se antimikrobni lijekovi trebaju primijeniti unutar prvih sat vremena kod sumnje i na septički šok i na sepsu, pritom ne uzimajući u obzir postoji li visoka vjerojatnost sepse ili samo sumnja na sepsu u bolesnika (17). Do promjena u ovim smjernicama došlo je iz razloga jer je nađena veća povezanost između rane primjene antibiotika i smanjenja mortaliteta u bolesnika sa septičnim šokom nego li u bolesnika sa sepsom bez šoka. Razne studije pokazale su značajnu razliku u smrtnosti bolesnika sa septičkim šokom u kojih su rano (unutar prvih sat vremena od postavljanja sumnje) primijenjeni antibiotici nego u onih koji nisu. S druge strane,

rana primjena antibiotika u bolesnika sa sepsom bez šoka nije pokazala značajnu razliku u mortalitetu u odnosu na bolesnike sa sepsom bez šoka koji su primili antibiotike unutar tri sata od postavljanja sumnje na sepsu, već se porast smrtnosti značajno povećava tek ako takvi bolesnici dobiju antibiotike nakon 3-5 sati od postavljanja sumnje (24). U bolesnika s niskom vjerojatnosti da se radi o infekciji i bez šoka, preporuča se odgoditi primjena antimikrobnih lijekova uz nastavak pažljivog monitoriranja pacijenta (smjernica 15).

Prokalcitonin se ne može detektirati u zdravim stanjima, ali njegovo stvaranje može biti stimulirano upalnim citokinima i bakterijskim endotoksinima. Iz tog razloga koncentracija prokalcitonina raste u infekciji (11). U teoriji, koncentracije prokalcitonina u kombinaciji s kliničkom procjenom mogu olakšati dijagnozu ozbiljnih bakterijskih infekcija i potaknuti rano uvođenje antimikrobnih lijekova. Međutim, dokazi randomiziranih kliničkih ispitivanja nisu otkrili razliku u smrtnosti, dužini boravka u jedinici intenzivne medicine ili dužini hospitalizacije kod bolesnika kod kojih se osim kliničke procjene uzimala u obzir i razina prokalcitonina prije primjene antimikrobnih lijekova. Također, nisu pronađene niti relevantne studije o troškovima povezanim s upotrebom prokalcitonina. Zbog toga što u studijama nije bila viđena korist te zbog nepoznatih troškova, ali i ograničenih dostupnosti u nekim okruženjima, ne preporuča se da se kod bolesnika sa sumnjom sa sepsu ili septički šok upotrebljava klinička procjena i razina prokalcitonina radi usmjeravanja početka antimikrobne terapije, već da je dovoljna izolirana uporaba kliničke procjene (smjernica 16). Osim problema vezanog uz pravodobno započinjanje antimikrobne terapije, javlja se i problem vezan uz odabir antimikrobne terapije. Smjernice iz 2016. godine preporučale su da se empirijska široko spektralna terapija, koja je uključivala jedan ili više antimikrobnih lijekova koji bi pokrili sve vjerojatne patogene (uključujući

bakterije, gljive ili viruse), daje svim bolesnicima sa sepsom ili septičkim šokom. Međutim, ta je preporuka promijenjena i uvedene su neke nove smjernice (17). Ranije u radu navedeno je da je MRSA jedan od često izoliranih uzročnika u septičnih bolesnika. Odluku o tome treba li uključiti antibiotik usmjeren protiv MRSA-e u empirijsku terapiju antimikrobnog liječenja sepse i septičkog šoka ovisi o više čimbenika: vjerojatnosti da je infekcija u bolesnika uzrokovana sa MRSA-om, rizik od štete koja je povezana s uskraćivanjem liječenja MRSA-e kod bolesnika s MRSA-om te o riziku o šteti povezanoj s liječenjem MRSA-e kod bolesnika bez MRSA-e. Rizični faktori za MRSA infekciju su prethodna MRSA infekcija ili kolonizacija, nedavna terapija intravenskim antibioticima, recidivirajuće kožne infekcije/kronične rane, hemodijaliza, nedavna hospitalizacija i prisutnost invazivnih alata (npr. centralni venski kateter). Empirijska primjena antimikrobne terapije koja ne pokriva MRSA infekciju kod bolesnika s MRSA infekcijom može biti štetna, međutim, nepotrebno davanje empirijske antimikrobne terapije koja pokriva MRSA infekciju u bolesnika bez MRSA infekcije, također može biti štetna. Stoga su preporuke sljedeće: u bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom s visokim rizikom od MRSA-e infekcije, preporuča se upotreba empirijske antimikrobne terapije koja pokriva MRSA infekciju, radije nego upotreba empirijske antimikrobne terapije koja ne pokriva MRSA infekciju (smjernica 17), dok se u bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom kod kojih postoji nizak rizik za MRSA infekciju, preporuča da se radije ne koristi empirijska antimikrobna terapija koja pokriva MRSA infekciju, u usporedbi sa empirijskom antimikrobnom terapijom koja ne pokriva MRSA infekciju (smjernica 18).

S obzirom na sve veću učestalost infekcija s organizmima koji su višestruko rezistentni i povezanosti između kašnjenja u aktivnoj terapiji i lošijih ishoda, početna primjena terapije s više antimikrobnih lijekova često je potrebna. Čimbenici koji će

utjecati na ovu odluku uključuju dokazanu infekciju ili kolonizaciju organizmima rezistentnim na antibiotike tijekom prethodne godine, lokalnu prevalenciju organizama rezistentnih na antibiotike, radi li se o bolničkoj infekciji ili infekciji stečenoj u zajednici, upotrebu antibiotika širokog spektra unutar prethodnih 90 dana, putovanje u visoko endemsku zemlju unutar prethodnih 90 dana i hospitalizacija u inozemstvu unutar prethodnih 90 dana. U bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom i visokim rizikom od infekcije s višestruko rezistentnim mikroorganizmima, preporuča se u empirijskom liječenju koristiti dva antimikrobna lijeka s gram-negativnim djelovanjem radije nego korištenje jednog antimikrobnog lijeka s gram-negativnim djelovanjem (smjernica 19). Nasuprot tome, ukoliko se radi o bolesnicima sa sumnjom na sepsu ili septički šok, ali s niskim rizikom od infekcije s višestruko rezistentnim mikroorganizmima, u empirijskom liječenju se umjesto dva antimikrobna lijeka s gram-negativnim djelovanjem preporuča radije koristiti jedan antimikrobni lijek s gram-negativnim djelovanjem (smjernica 20). Ova smjernica proizlazi iz toga što nema evidentnih benefita od korištenja dvostruke antimikrobne terapije, već se jedino povećava rizik od nuspojava poput infekcije sa *Clostridium difficile* ili razvoja antibiotske rezistencije. Jednom kada je uzročnik infekcije i njegova osjetljivost na antimikrobnu terapiju poznata, ne preporuča se koristiti dvostruku antimikrobnu gram-negativnu terapiju (smjernica 21). Osim bakterija, invazivne gljivične infekcije sve su češći uzrok sepse. Od gljiva najznačajniju ulogu u sepsi ima *Candida*, zatim *Aspergillus*. Postoje određeni čimbenici rizika koji ukazuju da bi etiologija sepse mogla biti gljivična. Tako na primjer, bolesnici s febrilnom neutropenijom u kojih nakon 4-7 dana primjene široko spektralnih antibiotika nije došlo do smanjenja tjelesne temperature, imaju veći rizik od gljivične etiologije sepse. Stoga se u bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom i visokim rizikom od gljivične infekcije,

preporuča upotreba empirijske antifungalne terapije radije nego da se antifungalna terapija ne upotrijebi (smjernica 22), dok se u bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom i niskim rizikom od gljivične infekcije ne preporuča upotreba empirijske antifungalne terapije (smjernica 23) (17). Virusni također mogu dovesti do sepse, a najčešće su njome zahvaćene rizične skupine poput novorođenčadi ili imunosuprimiranih osoba. Do 42% septičnih bolesnik ima negativne kulture što upućuje na ne-bakterijsku infekciju. Međutim, unatoč ovim podacima dijagnoza sepse uzrokovane virusima ostaje vrlo mala (<4%) (25). Zato se prema smjernicama ne preporuča upotreba antivirusnih lijekova (smjernica 24). Davanje antimikrobnih lijekova uvijek zahtijeva oprez, a posebno u septičnih bolesnika. Patofiziološki čimbenici u kritično bolesnog pacijenta dovode do promjene farmakokinetike i farmakodinamike lijekova, pa tako i antibiotika. To može dovesti do preniskih koncentracija antibiotika što će rezultirati kliničkim neuspjehom ili pak do previsokih koncentracija antibiotika koje mogu dovesti do toksičnog učinka na organizam (26). Zato se u bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom preporuča optimizacija strategija doziranja antimikrobnih lijekova na temelju prihvaćenih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih načela i specifičnih svojstava lijeka (smjernica 25) (17). Primjer antibiotika koji je vrlo podložan farmakokinetičkim promjenama kada se primjenjuje u septičnih bolesnika su beta-laktami. Zbog tih promjena češće ih se nađe u subterapijskim koncentracijama te tada ne ostvaruju svoj puni učinak. Osim toga, pokazalo se da trajanje infuzije beta-laktama utječe na minimalnu inhibicijsku koncentraciju. Farmakodinamika beta-laktama može se poboljšati češćim doziranjem i duljom izloženošću tim lijekovima koja se može postići produljenim infuzijama ili kontinuiranim infuzijama, a ne konvencionalnom intermitentnom infuzijom (infuzija  $\leq$  30 minuta) (26). Zato se u bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom preporuča

korištenje produljenih infuzija beta-laktama (nakon početnog bolusa) radije nego konvencionalna bolusna infuzija (smjernica 26). Primjena bolus doze prije produljene infuzije ključna je kako bi se izbjeglo kašnjenje u postizanju učinkovite koncentracije beta-laktama (17). U svrhu eradikacije infekcije, osim primjene antimikrobnih lijekova, treba kontrolirati mjesto izvora infekcije. Kontrola izvora infekcije može uključivati drenažu apscesa, uklanjanje nekrotičnog tkiva, uklanjanje potencijalno inficiranog uređaja i dr. U bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom preporuča se brza identifikacija ili isključivanje dijagnoze specifične anatomske infekcije koja zahtijeva hitnu kontrolu izvora infekcija i čim raniju primjenu potrebne intervencije u svrhu kontrole tog izvora infekcije (smjernica 27). Česti izvor infekcije su kateteri, pogotovo centralni venski kateter. Dijagnoza infekcije katetera temelji se na izolaciji istog mikroorganizma iz katetera i iz krvi te kliničkoj slici koja među ostalim uključuje i pojavu crvenila, otoka, topline i stvaranje gnoja u području katetera (vidi sliku 1) (27). Zato se u bolesnika sa sepsom i septičkim šokom, nakon što se uspostavi drugi vaskularni pristup, preporuča brzo uklanjanje intravaskularnih pristupnih uređaja koji su mogući izvor infekcije (smjernica 28) (17).



Slika 1. Inficirani intravaskularni kateter (slika preuzeta s:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445305001738>)

Ranije u radu navedeno je kako je rano davanje antimikrobnih lijekova jedna od glavnih intervencija u smanjenju mortaliteta septičnih bolesnika. Međutim, odrediti ima li zbilja indikacija za propisivanje antibiotika i koliko dana davati taj lijek nije uvijek jednostavno. Pogotovo ako se na to nadoda sve više dokaza koje govore o razvitku bakterijskih rezistencija i toksičnih učinaka u pojedinih bolesnika koje su uzrokovane nepotrebnom ili dugotrajnom primjenom antibiotika. Stoga je prije davanja antibiotika izrazito važno odrediti postoji li veća potencijalna dobrobit djelovanja antibiotika od same potencijalne štete istih (28). Osim toga, bitno je iz dana u dan pratiti ima li poboljšanja kliničkog statusa bolesnika kako bi se moglo usmjeriti daljnje davanje antibiotika. Zato su preporuke da se u bolesnika s inicijalnom dijagnozom sepse ili septičkog šoka i adekvatnom kontrolom izvora infekcije radije upotrebljava kraća nego dulja upotreba antimikrobnih lijekova (smjernica 29). Iz tih razloga preporuke su i da se u bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom svakodnevno procjenjuje ima li potrebe za de-eskalacijom antimikrobnih lijekova radije nego da je terapija fiksnog trajanja i bez svakodnevnog procjenjivanja za de-eskalacijom (smjernica 30). Ukoliko se radi o bolesnicima s inicijalnom dijagnozom sepse ili septičkog šoka s adekvatnom kontrolom izvora infekcije, ali nejasnim optimalnim trajanjem antimikrobne terapije, preporuča se upotreba prokalcitonina i kliničke evaluacije kako bi se odlučilo kada prekinuti antimikrobnu terapiju, radije nego upotreba samo kliničke evaluacije bez prokalcitonina (smjernica 31) (17). U tablici 2 prikazane su jačina preporuke i razina kvalitete dokaza za smjernice iz skupine smjernica vezanih uz infekciju (smjernica 11-31).



**Tablica 2.** Jačina preporuke i razina kvalitete dokaza za smjernice vezane uz infekciju septičnih bolesnika. (17)

<u>BROJ SMJERNICE</u>	<u>JAČINA PREPORUKE</u>	<u>RAZINA KVALITETE DOKAZA</u>
SMJERNICA 11	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 12	Snažna	Niska (za septički šok); vrlo niska (za sepsu bez šoka)
SMJERNICA 13	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 14	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 15	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 16	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 17	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 18	Slaba	Niska
SMJERNICA 19	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 20	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 21	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 22	Slaba	Niska
SMJERNICA 23	Slaba	Niska
SMJERNICA 24	/	/
SMJERNICA 25	Najbolja preporuka iz prakse	/

SMJERNICA 26	Slaba	Umjerena
SMJERNICA 27	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 28	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 29	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 30	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 31	Slaba	Niska

### **6.3. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ HEMODINAMIKU**

Hemodinamska potpora podrazumijeva terapiju s intravenskim tekućinama i po potrebi s vazopresorima. Intravenske tekućine možemo podijeliti na kristaloidne i koloidne otopine. Njihova glavna razlika je poluvijek života u plazmi (kristaloidne otopine imaju kraći poluvijek života od koloidnih otopina). Kristaloidne otopine mogu biti nebalansirane - sadrže veću koncentraciju klora nego plazma (npr. 0.9% otopina natrijeva klorida) i balansirane otopine – zbog dodatka pufera vrijednosti klora bliže su fiziološkoj vrijednosti u organizmu (npr. Ringerov laktat) (29). Budući da su kristaloidne otopine jeftinije i široko dostupne u odnosu na koloidne, a uz to nema jasnih koristi od primjene koloida u uspoređi s kristaloidima, u bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom kao prva linija tekućina tijekom hemodinamskog zbrinjavanja preporuča se upotreba kristaloidnih otopina (smjernica 32). Dugi niz godina smjernice su preporučale da se od kristaloidnih otopina mogu koristiti ili fiziološka otopina ili balansirana kristaloidna otopina. Međutim, smjernice iz 2021. godine preporučaju da se u bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom pri hemodinamskom zbrinjavanju

koriste balansirane kristaloidne otopine radije nego fiziološka otopina (smjernica 33) (17). Do promjene u ovim smjernicama došlo je zbog novih saznanja dobivenih iz brojnih randomiziranih kliničkih ispitivanja, uključujući Isotonic Solutions and Major Adverse Renal Events Trial (SMART kliničko ispitivanje). SMART je randomizirano kliničko ispitivanje koje je pokazalo da je upotreba balansiranih kristaloida u usporedbi sa fiziološkom otopinom, bilo povezano sa smanjenom stopom 30-dnevne bolničke smrtnosti u kritičnih bolesnika sa sepsom (smanjenje relativnog rizika od smrtnosti za 15.7% i apsolutnog rizika od smrtnosti za 4.9%). Osim toga, korištenje balansiranih kristaloida povezano je s većim brojem dana bez vazopresora i dana bez nadomjesne bubrežne terapije. Mehanizam kojim balansirani kristaloidi daju bolje kliničke rezultate u odnosu na fiziološku otopinu su nejasni, ali se smatra da fiziološka otopina dovodi do hiperkloremija koja uzrokuje bubrežnu vazokonstrikciju i upalu, akutnu bubrežnu ozljedu, potrebu za bubrežnom nadomjesnom terapijom i smrti (30). Kako bi se nadoknadio i održao cirkulirajući volumen krvi u stanjima u kojima je dokazano njegovo smanjenje, zajedno s kristaloidnim intravenskim tekućinama može se davati i otopinu albumina. Ona povećava koloidno-osmotski tlak u žilama i tako ostvaruje svoj učinak. Međutim, u septičnih bolesnika učinak albumina i nije se baš dokazao. To pokazuje i jedno kliničko ispitivanje koje je uključivalo 1818 bolesnika sa sepsom raspoređenih u 100 različitih jedinica intenzivne medicine. Jedna je grupa bolesnika primala 20% albumin s kristaloidima, a druga je grupa primala samo kristaloide. Tijekom prvih sedam dana grupa bolesnika koja je primala albumine imala je viši srednji arterijski tlak u odnosu na bolesnike koji su primali samo kristaloide. Međutim, tijekom 28 dana smrtni je bio u 285 od 895 bolesnika (31.8%) u grupi bolesnika koji su primali i albumin i kristaloide, dok je smrtni ishod u drugoj grupi iznosio 288 od 900 bolesnika (32.0%). Ovi podaci ukazuju da nije bilo

značajnih razlika u mortalitetu između tih dviju grupa. Iz ovog se razloga, ali i zbog svoje skupe cijene, albumini ne primjenjuju u svakog septičnog bolesnika (31). Prema smjernicama se preporuča primjena albumina samo u bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom koji su primili velike količine kristaloida radije nego da se tim bolesnicima daju samo kristaloidi (smjernica 34). Ova smjernica proizlazi iz dokaza da albumini povišuju krvni tlak. Do sada u radu govorilo se o poželjnim učincima tekućina u hemodinamskoj potpori bolesnika, međutim, neke tekućine mogu biti štetne po zdravlje bolesnika. Na primjer, otopina hidroksietil škroba je nefrotoksična i smanjuje bubrežnu funkciju. Stoga se, u bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom preporuča da se otopine hidroksietil škroba ne upotrebljavaju u hemodinamskoj potpori (smjernica 35). Također, sintetski koloid želatina pokazala se lošijim odabirom tekućine jer njena primjena u septičnih bolesnika ima veći rizik od anafilaktične reakcije. Osim toga, nedovoljno su istraženi učinci ovog koloida na smrtni ishod septičnih bolesnika. Iz ovih razloga došlo je do promjene u smjernicama vezanim uz primjenu želatina koje su preporučale da kristaloidi imaju prednost nad želatinom u hemodinamskoj potpori septičnih bolesnika. Najnovije smjernice preporučaju da se u bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom uopće ne upotrebljava želatina u hemodinamskoj potpori (smjernica 36) (17). U septičkom šoku ključnu ulogu imaju i vazopresori. Oni popravljaju vaskularni tonus i na taj način povećavaju perfuzijski tlak organa. Postoje razni vazopresori koji djeluju na različite vaskularne receptore. Među njima, noradrenalin je najčešće upotrebljavan vazopresor koji agonistički djeluje na  $\alpha$ -1, čime dovodi do vazokonstrikcije, i  $\beta$ -1 adrenergične receptore, čime dovodi do veće snage u kontrakciji miokarda i do povećanja srčane frekvencije. Zbog vazokonstrikcije povećava se srednji arterijski tlak i poboljšava se perfuzija organa (32). Prema smjernicama se u bolesnika sa septičnim šokom kao prva linija

vazopresora preporuča upotreba noradrenalina radije nego upotreba drugih vazopresora poput dopamina, vazopresina, adrenalina, selepresina, angiotenzina II (smjernica 37). U bolesnika sa septičnim šokom koji primaju noradrenalin, a imaju neadekvatne vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka, preporuča se dodavanje vazopresina radije nego povećavanje doze noradrenalina (smjernica 38). Vazopresin se veže na V1 receptore u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila i dovodi do vazokonstrikcije. U praksi, vazopresin se uobičajeno dodaje kada je doza noradrenalina između 0.25-0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Ako i nakon zajedničkog davanja vazopresina i noradrenalina bolesnik sa septičnim šokom i dalje ima neadekvatne vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka, preporuča se dodavanje adrenalina (smjernica 39). Bolesnicima sa septičnim šokom ne preporuča se upotreba terlipresina (smjernica 40). Iako je terlipresin jak vazokonstriktor i povećava srednji arterijski tlak, ima dosta štetnih učinaka zbog kojih je ova smjernica i izdana. Neki od štetnih učinaka su ishemija okrajina, mezenterična ishemija i obilna dijareja (17,32). Sepsa može dovesti do kompleksnog intramiokardijskog upalnog odgovora koji rezultira s miokardijskom disfunkcijom. Smanjena sistolička kontraktilnost u sepsi ograničava ventrikularnu eejkciju i SMV. To se može kompenzirati povećanjem dijastoličkog punjenja lijevog ventrikula uslijed davanja tekućine bolesniku (33). Međutim, ako se radi o bolesniku sa septičnim šokom i srčanom disfunkcijom te perzistirajućom hipotenzijom unatoč adekvatnom volumnom statusu i arterijskom krvnom tlaku, preporuča se noradrenalinu dodati dobutamin ili izolirano upotrebljavati adrenalin (smjernica 41). Dobutamin i adrenalin najčešće su primjenjivani pozitivni inotropi zbog svojeg agonističkog učinka na  $\beta$ -1 receptore u srcu. Osim njih, postoje još neki pozitivni inotropi poput levosimendana. On svoj učinak ostvaruje tako što u kardiomiocitima povećava osjetljivost troponina C na kalcij i time poboljšava srčanu

kontrakciju (34). Međutim, studije su pokazale da primjena levosimendana u septičnih bolesnika nije doprinijela manjem zatajivanju organa ili smanjenju mortaliteta tih bolesnika, već da nosi rizik od pojave supraventrikularnih tahiaritmija i neuspješnog odvajanja bolesnika od strojne ventilacije (35). Zato se u bolesnika sa septičnim šokom i srčanom disfunkcijom te perzistirajućom hipotenzijom unatoč adekvatnom volumnom statusu i arterijskom krvnom tlaku, ne preporuča primjena levosimendana (smjernica 42). Ova smjernica prvi je put izdana 2021.godine. Kako bi se sa sigurnošću mogao kontinuirano mjeriti arterijski krvni tlak i na temelju toga donositi terapijske odluke, potrebno je umetanje arterijskog katetera. Zato se u bolesnika sa septičnim šokom, čim bude praktično i ukoliko je to dostupno, preporuča upotreba invazivnog monitoriranja arterijskog krvnog tlaka radije nego neinvazivnog (smjernica 43). Ranije spomenute vazopresore u septičnom je šoku ključno dati čim prije. Uobičajeno su se uvijek primjenjivali centralnim venskim putem zbog straha od moguće ekstravazacije i lokalne tkivne ishemije ukoliko se primjene periferno. Međutim, zadnji podaci ukazuju da su šanse za pojavu lokalne tkivne ishemije vrlo male, a rizik se povećava samo u slučajevima produljene primjene vazopresora (36). Budući da je dobit od brze periferne primjene vazopresora puno veća nego rizik od štetnih posljedica, u bolesnika sa septičnim šokom preporuča se započeti davanje vazopresora perifernim putem radije nego odgađanje početka davanja tih lijekova čekajući postavljanje centralnog venskog puta (smjernica 44).

Smatra se da se tekućina svakako treba nastaviti davati svakom septičnom bolesniku koji i dalje ima znakove hipoperfuzije i smanjenog volumena. Međutim, nema dovoljno dokaza kako bi se izdala smjernica koja bi preporučala treba li to davanje tekućine biti restriktivno ili liberalno u prvih 24 sata u bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom koji i nakon inicijalnog davanja tekućine imaju znakove hipoperfuzije

ili smanjenog intravaskularnog volumena (smjernica 45) (17). U tablici 3 prikazane su jačina preporuke i razina kvalitete dokaza za smjernice iz skupine smjernica vezanih uz hemodinamiku optimizaciju bolesnika sa sepsom i septičnim šokom (smjernica 32-45).

**Tablica 3.** Jačina preporuke i razina kvalitete dokaza za smjernice vezane uz hemodinamiku i optimizaciju septičnih bolesnika (17).

<u>BROJ SMJERNICE</u>	<u>JAČINA PREPORUKE</u>	<u>RAZINA KVALITETE DOKAZA</u>
SMJERNICA 32	Snažna	Umjerena
SMJERNICA 33	Slaba	Niska
SMJERNICA 34	Slaba	Niska
SMJERNICA 35	Snažna	Visoka
SMJERNICA 36	Slaba	Umjerena
SMJERNICA 37	Snažna	Dopamin (visoka); vazopresin (umjerena), adrenalin (niska), selepresin (niska); angiotenzin II (vrlo niska)
SMJERNICA 38	Slaba	Umjerena
SMJERNICA 39	Slaba	Niska
SMJERNICA 40	Slaba	Niska
SMJERNICA 41	Slaba	Niska
SMJERNICA 42	Slaba	Niska
SMJERNICA 43	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 44	Slaba	Vrlo niska

SMJERNICA 45	Nema preporuka	/
--------------	----------------	---

#### **6.4. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ VENTILACIJU**

ARDS česta je komplikacija u septičnih bolesnika. Osim toga, sepsa povećava i osjetljivost pluća na ozljedu izazvanu strojnom ventilacijom. Zato je razvoj ventilacijske strategije i plana kojim se može postići odgovarajuća oksigenacija pluća bez ozljede u septičnih bolesnika vrlo zahtjevan. Dodatni otežavajući čimbenik u tom razvoju je nedovoljan broj relevantnih studija koje su se bavile strategijama strojne ventilacije u bolesnika sa sepsom i ARDS-om, budući da se nisu nužno bavile ARDS-om u sklopu sepse već i nekih drugih kliničkih dijagnoza (37). Zbog nedostatka dokaza trenutno ne postoji smjernica koja bi ili nebi preporučala upotrebu konzervativne terapije kisikom u bolesnika sa sepsom induciranim hipoksemijskim respiracijskim zatajivanjem (smjernica 46) (17). Ako se radi o bolesnicima s teškom hipoksijom, to zahtijeva naprednije intervencije poput neinvazivne ventilacije (NIV) ili postavljanje maske s visokim protokom kisika. Nedavno je provedeno veliko, randomizirano istraživanje koje je usporedilo ishode bolesnika na NIV-u i bolesnika s postavljenom maskom s visokim protokom kisika. Rezultati su pokazali da su bolesnici s maskom s visokim protokom iskusili značajno više dana bez potrebe za invazivnom strojnom ventilacijom tijekom 28-dnevnog razdoblja nego bolesnici na NIV-u (39). Zato je 2021. uvedena smjernica koja preporuča da se u bolesnika sa sepsom induciranim hipoksemijskim respiracijskim zatajivanjem radije koristi maska s visokim protokom kisika nego NIV (smjernica 47). NIV, kao i invazivna ventilacija, poboljšava izmjenu plinova i smanjuje rad disanja kod bolesnika. Pritom se kod NIV-a izbjegavaju komplikacije povezane s intubacijom i invazivnom ventilacijom te popratnom sedacijom. S druge strane, NIV može uzrokovati nelagodu povezanu s maskom, želučanu insuflaciju i zbog curenja neprepoznatu asinkroniju bolesnika i



ventilatora. Zbog malog broja bolesnika i niske kvalitete dokaza ne postoji smjernica koja bi u bolesnika sa sepsom induciranim hipoksemijskim respiracijskim zatajenjem preporučala upotrebu NIV u usporedbi s invazivnom ventilacijom (smjernica 48) (17). Nekoliko meta-analiza sugerira da se koriste strategije s ograničenim tlakom i volumenom tijekom ventilacije kod bolesnika sa ARDS-om kako bi njihov konačni ishod bio bolji (39). Zato se u bolesnika sa sepsom induciranim ARDS-om preporuča upotreba strategija ventilacije niskog volumena (6 mL/kg) radije nego upotreba strategija ventilacije visokog volumena (>10 mL/kg) (smjernica 49). U bolesnika sa sepsom induciranim respiracijskim zatajenjem (bez ARDS-a), također se preporuča upotreba ventilacija niskog volumena radije nego visokog volumena (smjernica 50). U bolesnika sa sepsom induciranim ARDS-om preporuča se da je gornja ciljna granica za plato tlak 30 cm H<sub>2</sub>O, radije nego višji ciljni plato tlakovi (smjernica 51) (17). Plato tlaka je tlak koji ventilator vrši nad alveolama i malim dišnim putovima. Rezultati studija su pokazali da je plato tlak ventilatora iznad >30 cm H<sub>2</sub>O bio popraćen češćim smrtnim ishodima (40). Pozitivni tlak na kraju ekspirija (PEEP, od engl. *positive-end expiratory pressure*) je tlak koji sprječava zatvaranje bronha pri kraju izdaha. U slučaju prisutnosti tekućine u alveolama kao npr. u ARDS-u potrebne su više razine PEEP kako bi se ta tekućina iz alveola pod tlakom premjestila u intersticij čime bi se omogućilo otvaranje kolabiranih alveola i poboljšala oksigenacija. U bolesnika s umjerenim ili teškim ARDS-om koji je uzrokovan sepsom, preporuča se upotreba višeg PEEP radije nego nižeg (smjernica 52). U svrhu otvaranja i reekspandiranja neventiliranih ili slabo ventiliranih dijelova pluća može se primjenjivati kratkotrajni povećani transpulmonalni tlak tzv. *recruitment* manevar (RM). U bolesnika s umjerenim do teškim ARDS-om koji je induciran sepsom, preporuča se upotreba tradicionalnih *recruitment* manevara (smjernica 53). Ako se navedeni manevari koriste,

preporuča se da se ne koristi postupni (inkrementalni) PEEP (smjernica 54). Postavljanje bolesnika u pronacijski položaj poboljšava ventilaciju i oksigenaciju te smanjuje smrtnost bolesnika s teškim ARDS-om (vidi sliku 2). Zato se u bolesnika s umjerenim do teškim ARDS-om koji je uzrokovan sepsom, preporuča ventilacija u pronacijskom položaju koja će trajati više od 12 sati na dan (slika 2) (smjernica 55) (17)



Slika 2. Ventilacija bolesnika u pronacijskom položaju (slika preuzeta s:

<file:///C:/Users/Customer/Downloads/Prone-position-in-adult-critical-care-2019.pdf>)

Za olakšavanje strojne ventilacije mogu se koristiti neuromuskularni blokatori, (NMBA, od engl. *neuromuscular blocking agent*). Mogu se davati kontinuirano i u bolusu po potrebi. Nije u potpunosti jasno kako kontinuirano davanje NMBA utječe na trajanje strojne ventilacije, ali su neke studije pokazale da kontinuirano davanje NMBA u usporedbi s NMBA u bolusu i blagom sedacijom nije utjecalo na smrtni ishod (41). Zato se u bolesnika s umjerenim do teškim ARDS-om koji je uzrokovan sepsom, preporuča upotreba intermitentnih NMBA bolusa radije nego kontinuirana infuzija NMBA (smjernica 56). Ako se stanje bolesnika s teškim ARDS-om uzrokovanim sepsom ne popravlja pomoću konvencionalne strojne ventilacije, preporuča se da se u tih bolesnika koristi venovenozna ekstrakorporalna membranska oksigenacija (smjernica 57). Ovo je nova smjernica iz 2021.godine koja u prijašnjim smjernicama

nije postojala (17). Temelji se na ispitivanjima koja su pokazala potencijalnu dobrobit korištenja venovenozne ekstrakorporalne membranske oksigenacije u teškom ARDS-u u sepsi (42). Svakako bi se primjena ove metode trebala izvoditi u iskusnim centrima s razvijenom infrastrukturom. U tablici 4 prikazane su jačina preporuke i razina kvalitete dokaza za smjernice iz skupine smjernica vezanih uz ventilaciju (smjernica 46-57) (17).

**Tablica 4.** Jačina preporuke i razina kvalitete dokaza za smjernice vezane uz ventilaciju u septičnih bolesnika (17).

<u>BROJ SMJERNICE</u>	<u>JAČINA PREPORUKE</u>	<u>RAZINA KVALITETE DOKAZA</u>
SMJERNICA 46	Nema preporuke	/
SMJERNICA 47	Slaba	Niska
SMJERNICA 48	Nema preporuke	/
SMJERNICA 49	Snažna	Visoka
SMJERNICA 50	Slaba	Niska
SMJERNICA 51	Snažna	Umjerena
SMJERNICA 52	Slaba	Umjerena
SMJERNICA 53	Slaba	Umjerena
SMJERNICA 54	Snažna	Umjerena
SMJERNICA 55	Snažna	Umjerena
SMJERNICA 56	Slaba	Umjerena
SMJERNICA 57	Slaba	Niska

## **6.5. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE VEZANE UZ DODATNU TERAPIJU**

Smjernice iz 2016. godine su u bolesnika sa septičnim šokom, kojem se nije uspostavila hemodinamska stabilnost unatoč resuscitaciji tekućinom i terapiji vazopresorima, preporučale intravensku upotrebu hidrokortizona. Od tada su do 2021. godine objavljena tri velika radnomizirana klinička istraživanja te su ažurirane meta-analize koje su otkrile da sustavna primjena kortikosteroida ubrzava liječenje bolesnika sa šokom. Također, njihovom primjenom povećao se broj dana bez primjene vazopresora. Jedan od negativnih učinaka kortikosteroida bila je povećana neuromuskularna slabost. Njihov učinak na smrtni ishod nije jasan. Procijenjeno je da su navedeni poželjni učinci nadmašili neželjene učinke. Zato se prema najnovijim smjernicama u bolesnika sa septičnim šokom koji je na terapiji sa vazopresorima, preporuča intravenska primjena kortikosteroida (smjernica 58) (17, 43).

Polimiksin-B hemoperfuzija tehnika je ekstrakorporalnog pročišćavanja krvi namijenjena vezanju i neutralizaciji cirkulirajućih endotoksina, poput lipopolisaharida kako bi se inhibiralo napredovanje septične kaskade. Smjernice iz 2016. godine nisu davale nikakve preporuke vezane uz pročišćavanje krvi polimiksinom-B. Najnovije smjernice preporučaju da se u bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom ne upotrebljava polimiksin-B hemoperfuzija. Do promjene u smjernicama došlo je zbog toga što se nisu uspjeli dokazati dobri učinci ove terapije, već su u nekoliko istraživanja zabilježene njene nuspojave (smjernica 59). Također, nema dovoljno dokaza da bi se izdala preporuka vezana uz upotrebu bilo kojih drugih tehnika pročišćavanja krvi (smjernica 60) (17, 44).

Ako je potrebno u septičnih bolesnika može se dati transfuzija krvi. Postoje restriksijska i liberalna strategija transfuzije. Budući da je restriksijska strategija

isplativija i izvediva i u zemljama s niskim i srednjim dohotkom, preporuča se da se u bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom radije koristi restriksijska transfuzijska strategija (smjernica 61). Smjernica se nije mijenjala u odnosu na onu iz 2016. godine, ali je ukupna kvaliteta dokaza promijenjena iz jake u umjerenu.

Zbog hiperinflamacijskog stanja u septičnih bolesnika razmatra se učinak intravenskih imunoglobulina. Potrebna su velika, multicentrična randomizirana klinička ispitivanja kako bi se riješila nesigurnost u vezi terapijske uloge imunoglobulina u ovih bolesnika. Zbog toga, ali i zbog relativne skupoće imunoglobulina, u bolesnika sa sepsom i septičnim šokom, ne preporuča se upotreba intravenskih imunoglobulina (smjernica 62).

Stres ulkusi često se razvijaju u gastrointestinalnom (GI) traktu kritično bolesnih pacijenata i mogu biti povezani sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Zato se u bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom koji imaju rizične faktore za (GI) krvarenje, preporuča primjena profilakse stres ulkusa (smjernica 63). U bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, ako nema kontraindikacija, preporuča se farmakološka profilaksa venske tromboembolije (smjernica 64). U profilaksi se preporuča koristiti niskomolekularni heparin radije nego nefrakcionirani heparin (smjernica 65). Utvrđeno je da je ukupni učinak niskomolekularnog heparina bolji od nefrakcioniranog heparina. Osim toga, niskomolekularni heparin bolje je prihvaćen jer zahtijeva samo jednu potkožnu injekciju dnevno. U profilaksi venske tromboembolije preporuča se koristiti izolirana farmakološka profilaksa radije nego mehanička profilaksa zajedno s farmakološkom (smjernica 66).

U slučaju pojave akutne bubrežne ozljede u septičnih bolesnika i potrebe za bubrežnom nadomjesnom terapijom, preporuča se upotreba kontinuirane ili intermitentne bubrežne nadomjesne terapije (smjernica 67) (17). Rezultati

istraživanja pokazali su da nema razlike u smrtnosti između bolesnika koji su bili na kontinuiranoj i onih koji su bili na intermitentnoj hemodijalizi (45). Nedoumica postoji ako se radi o septičnom bolesniku s akutnom bubrežnom ozljedom kod kojeg nema apsolutnih indikacija za bubrežno nadomjesno liječenje. U istraživanjima se u takvih bolesnika nije primjetio učinak vremena početka nadomjesnog bubrežnog liječenja na smrtnost i oporavak bubrega. Zato se u takvih bolesnika ne preporuča upotreba bubrežnog nadomjesnog liječenja (smjernica 68) (17, 46).

Hiperglikemija, hipoglikemija i povećana glikemijska varijabilnost povećavaju rizik od smrtnog ishoda u kritičnog bolesnika. Smjernice preporučaju da se u bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom započne terapija inzulinom ukoliko je koncentracija glukoze u krvi  $\geq 10$  mmol/L (smjernica 69). Ciljni raspon glukoze u krvi u ovih bolesnika iznosi 8-10 mmol/L (17).

Vitamin C poznat je po svojem protuupalnom djelovanju te se njegova primjena isto razmatrala kao mogućom u septičnih bolesnika (47). Rezultati studije koja je uspoređivala učinak vitamina C u septičnih bolesnika na vazopresorima s kontrolnom skupinom koja je umjesto vitamina C primala placebo, pokazali su da se 28-dnevna smrtnost javila u 35.4% bolesnika u skupini koja je primala vitamin C, a u 31.6% bolesnika u skupini koja je primala placebo. I druga istraživanja davala su slične rezultate. Zato se u bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, ne preporuča intravenska upotreba vitamina C (smjernica 70) (17, 48).

Postoje i istraživanja koja su ispitivala ulogu natrijeva bikarbonata u septičnih bolesnika s teškom metaboličkom acidemijom ( $\text{pH} \leq 7.20$ ). Nije primjećena razlika u 28-dnevnoj smrtnosti između tih bolesnika i onih koji nisu dobivali natrijev bikarbonat. Međutim, hipernatrijemija, hipokalcemija i metabolička alkalozna primjećene su češće u onih na bikarbonatima. Jedino je u skupini bolesnika sa akutnom bubrežnom

ozljedom opažena niža smrtnost uz terapiju bikarbonatima (49). Stoga se, u bolesnika sa septičnim šokom i laktacidemijom uzrokovanom hipoperfuzijom, ne preporuča upotreba natrijeva bikarbonata (smjernica 71). Dok se u bolesnika sa septičnim šokom i teškom metaboličkom acidemijom i akutnom bubrežnom ozljedom, preporuča upotreba natrijeva bikarbonata (smjernica 72). U bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, koji se mogu hraniti enteralno, preporuča se rana (unutar 72 h) inicijacija enteralne prehrane (smjernica 73) (17). To se pokazalo da ima potencijalne fiziološke prednosti povezane s održavanjem cjelovitosti crijeva i spriječavanjem crijevne propusnosti te prigušivanjem upalnog odgovora (50). U tablici 5 prikazane su jačina preporuke i razina kvalitete dokaza za smjernice iz skupine smjernica vezanih uz dodatnu terapiju u bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom (smjernica 58-73) (17).

**Tablica 5.** Jačina preporuke i razina kvalitete dokaza za smjernice vezane uz dodatnu terapiju u septičnih bolesnika (17).

<u>BROJ SMJERNICE</u>	<u>JAČINA PREPORUKE</u>	<u>RAZINA KVALITETE DOKAZA</u>
SMJERNICA 58	Slaba	Umjerena
SMJERNICA 59	Slaba	Niska
SMJERNICA 60	Nema preporuke	/
SMJERNICA 61	Snažna	Umjerena
SMJERNICA 62	Slaba	Niska
SMJERNICA 63	Slaba	Umjerena
SMJERNICA 64	Snažna	Umjerena
SMJERNICA 65	Snažna	Umjerena
SMJERNICA 66	Slaba	Niska

SMJERNICA 67	Slaba	Niska
SMJERNICA 68	Slaba	Umjerena
SMJERNICA 69	Snažna	Umjerena
SMJERNICA 70	Slaba	Niska
SMJERNICA 71	Slaba	Niska
SMJERNICA 72	Slaba	Niska
SMJERNICA 73	Slaba	Vrlo niska

## **6.6. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN SMJERNICE KOJE SE ODOSE NA CILJEVE SKRBI I DUGOROČNE ISHODE**

Bolesnici koji prežive dugotrajno razdoblje liječenja u jedinicama intenzivne medicine, obično se suočavaju s dugim i kompliciranim putem do oporavka. Osim samog izazova fizikalne rehabilitacije za bolesnika, velika pažnja pridaje se načinu na koji je najbolje organizirati i koordinirati skrb za promicanje oporavka i izbjegavanja komplikacija. U sve to treba biti uključena i bolesnikova obitelj. U bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, preporuča se raspraviti o ciljevima skrbi i prognozi s obitelji bolesnika radije nego da se ta rasprava ne odvije (smjernica 74). Također, predlaže se da se ciljevi skrbi odrede rano (unutar prvih 72 h) radije nego kasno (nakon 72 h) (smjernica 75). Nema dovoljno dokaza da bi se dala preporuka za bilo koji specifični standardizirani kriterij koji bi pokrenuo raspravu o ciljevima skrbi (smjernica 76). Cilj je liječenja septičnih bolesnika poboljšati preživljenje, ali neki bolesnici imaju značajne komorbiditete koji mogu ograničiti život ili značajno narušiti kvalitetu života. Takvim bolesnicima može pomoći palijativna skrb. Zato se u bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom preporuča, kada je za to prikladno, integracija načela palijativne skrbi (koja može uključivati konzultacije o palijativnoj



skrbi na temelju prosudbe kliničara) u plan liječenja, kako bi se bolesnik i njegova obitelj riješili simptoma i patnje (smjernica 77). Ne preporučaju se rutinske formalne konzultacije s palijativnom skrbi za sve bolesnike, već samo po potrebi i sukladno procjeni kliničara (smjernica 78). Zbog sve većeg prepoznavanja sindroma post-intenzivne skrbi kod osoba koje su preživjele sepsu i njihovih obitelji, preporuča se njihovo upućivanje na odlaske u grupe podrške (smjernica 79).

Česte su komunikacijske pogreške prilikom primopredaje informacija vezanih uz bolesnika i njegovu bolest kada bolesnik prelaze iz jedne skrbi u neku drugu. Zato se preporuča korištenje strukturiranih postupaka primopredaje kritično važnih informacija (smjernica 80). S obzirom na moguću veliku raznovrsnost medicinske dokumentacije i procesa otpusta, zajedno s nedostatkom dokaza koji bi preporučali neki određeni alat za poboljšanu primopredaju, nema smjernice koja bi preporučala specifični strukturirani alat za primopredaju informacija (smjernica 81). Život u mjestima s niskim socio-ekonomskim statusima je povezan s većim rizikom za bakterijskom infekcijom stečenom u zajednici, razvojem sepse i gorim ishodima. Za septične bolesnike i njihove obitelji preporuča se probir za ekonomsku i socijalnu potporu (uključujući stambenu, prehrambenu, financijsku i duhovnu potporu) i davanje savjeta i informacija gdje i kako se te potrebe mogu zadovoljiti (smjernica 82). Također, preporuča se pismena i usmena edukacija o sepsi koja uključuje dijagnozu i liječenje septičnih bolesnika i sindroma postintenzivne skrbi prije otpuštanja bolesnika iz bolnice (smjernica 83). Pri otpustu iz bolnice preporuča se i usmeni i pismeni sažetak o informacijama koje uključuju boravak bolesnika na intenzivnoj njezi i uobičajena oštećenja u bolesnika koja zaostaju nakon sepse (smjernica 84). Zbog potencijalnih prednosti zajedničkog donošenja odluka, preporuča se da klinički tim pruži bolesniku i njegovoj obitelji priliku za sudjelovanje u

zajedničkom donošenju odluka u planiranju otpusta iz bolnice nakon intenzivne njege (smjernica 85). Premještaj s jedinice intenzivne medicine na bolnički odjel ili otpust iz bolnice osjetljiva su razdoblja za septične bolesnike, s visokom učestalošću pogrešaka u liječenju i gubitkom informacija. Zato se preporuča upotreba tranzicijskog programa kritične njege radije nego programa uobičajene njege (smjernica 86). Ovi programi koriste različite modele, ali općenito uključuju kliničare s jedinice intenzivne medicine (medicinsku sestru, respiratornog terapeuta i/ili liječnika) koji svakodnevno ili kroz nekoliko sljedećih dana prate bolesnike na odjelima. Preporuča se i usklađivanje lijekova prilikom otpusta i iz jedinice intenzivne medicine i iz bolnice (smjernica 87). Mnogi bolesnici koji su preživjeli sepsu imaju kratkoročne i/ili dugoročne posljedice te im je potreban kontinuiran oporavak koji traje mjesecima ili čak godinama. U takvih bolesnika se preporuča da u planovima otpusta, kliničari uključe praćenje tih bolesnika kako bi se te posljedice mogle uočavati i ukoliko je to moguće liječiti. (smjernica 88). Preporuča se i procjena te praćenje fizičkih, kognitivnih i emocionalnih problema nakon otpusta iz bolnice (smjernica 89) Nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi nastala smjernica koja bi preporučala specifičnije rano praćenje nakon otpusta iz bolnice u usporedbi s rutinskim praćenjem nakon otpusta iz bolnice (smjernica 90). Također, nema dovoljno dokaza ni za smjernicu koja bi preporučala ranu kognitivnu terapiju u bolesnika koji su preživjeli sepsu ili septični šok (smjernica 91). Svakako se predlaže upućivanje na program praćenja nakon kritične bolesti, ako je dostupan (smjernica 92). Dok se u bolesnika koji su preživjeli sepsu ili septični šok, a bili su na strojnoj ventilaciji dulje od 48 h ili u jedinici intenzivne medicine dulje od 72 h, preporuča upućivanje na post-bolnički rehabilitacijski program (smjernica 93) (17). U tablici 6 prikazane su jačina preporuke

i razina kvalitete dokaza za smjernice iz skupine smjernica vezanih uz ciljeve skrbi i dugoročne ishode (smjernica 74-93).

**Tablica 6.** Jačina preporuke i razina kvalitete dokaza za smjernice vezane uz ciljeve skrbi i dugoročne ishode u bolesnika koji su preživjeli sepsu (17).

<u>BROJ SMJERNICE</u>	<u>JAČINA PREPORUKE</u>	<u>RAZINA KVALITETE DOKAZA</u>
SMJERNICA 74	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 75	Slaba	Niska
SMJERNICA 76	Nema preporuke	/
SMJERNICA 77	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 78	Slaba	Niska
SMJERNICA 79	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 80	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 81	Nema preporuke	/
SMJERNICA 82	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 83	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 84	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 85	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 86	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 87	Najbolja preporuka iz prakse	/

	prakse	
SMJERNICA 88	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 89	Najbolja preporuka iz prakse	/
SMJERNICA 90	Nema preporuke	/
SMJERNICA 91	Nema preporuke	/
SMJERNICA 92	Slaba	Vrlo niska
SMJERNICA 93	Slaba	Vrlo niska

## 7. RASPRAVA

Smjernice za liječenje odraslih septičnih bolesnika temelje se na najnovijim *Surviving Sepsis Campaign* preporukama iz 2021.godine. Većina tih smjernica ostala je ista kao i one iz 2016 .godine, međutim, neke su ipak promijenjene ili u potpunosti nove te će biti izdvojene u ovom odjeljku. Brojne studije istraživale su potencijalnu upotrebu qSOFA-e kao izoliranog alata za probir septičnih bolesnika. Zbog kontradikcijskih rezultata i slabe osjetljivosti qSOFA-e, 2021. godine izdana je snažna preporuka protiv njegove upotrebe kao izoliranog alata za probir septičnih bolesnika (17,18). Prema preporukama iz 2021. godine, kao dodatak ostalim mjerenjima perfuzije tkiva može se koristiti i vrijeme rekapilarizacije. Unatoč nedostatku jasnog učinka na smrtnost, korištenje vrijeme rekapilarizacije tijekom resuscitacije ima fiziološku vjerodostojnost, izvodi se jednostavno, neinvazivno je i besplatno. Osim toga, pokazalo se, ako se koriste strategije resuscitacije usmjerene na normalizaciju vremena rekapilarizacije, da su ti bolesnici imali značajno manju disfunkciju organa prema SOFA skali (17). Prije se preporučala intravenska primjena antibiotika unutar

prvih sat vremena i u bolesnika sa sumnjom na sepsu i u onih sa sumnjom na septični šok. 2021. godine ta je smjernica izmijenjena te se odnosi samo na bolesnike u kojih se sumnja na septični šok i u one u kojih postoji visoki rizik za sepsu, dok se u bolesnika s mogućom sepsom bez šoka preporuča prvo učiniti brza procjena infektivne i neinfektivne etiologije bolesti, kako bi se unutar 3 sata odredilo treba li primijeniti antibiotike ili ih treba odgoditi uz nastavak pažljivog praćenja bolesnika. Ova promjena proizašla je iz toga što je nađena visoka povezanost između vremena primjene antimikrobnih lijekova i smrtnosti bolesnika sa septičnim šokom, dok je ta povezanost manje dosljedna ako se radi o bolesnicima sa sepsom bez šoka (17,24). Prethodne smjernice nisu davale jasnu preporuku vezanu uz pokriće MRSA infekcije ili gljivične infekcije. Smjernice iz 2021. godine preporučaju da se u svakog bolesnika procijeni koliki je rizik za te infekcije te ukoliko u septičnih bolesnika postoji visoki rizik od MRSA infekcije ili gljivične infekcije da se primjeni empirijska antimikrobna terapija koja će djelovati na MRSA odnosno na gljivčni uzrok bolesti. S druge strane, ako je rizik za te infekcije nizak, ne preporuča se primjena antimikrobne terapije koja bi pokrila te uzročnike, budući da su dokazani štetni utjecaji takvih terapija u bolesnika u kojih nije bila potrebna njezina primjena. Što se tiče odabira tekućine za resuscitaciju, prva linija su balansirani kristaloidi i imaju veliku prednost u odnosu na fiziološku otopinu. Razlog tomu su potencijalni neželjeni učinci fiziološke otopine poput hipokloremične metaboličke acidoze ili akutne bubrežne ozljede (17,30). Do 2021. godine kristaloidi su u resuscitaciji imali prednost i nad želatinom, međutim, zbog nejasnog učinka na smrtnost i viših troškova njihove primjene, novije smjernice uopće ne preporučaju primjenu želatine u resuscitaciji. Vazopresori su važni lijekovi za popravljavanje srednjeg arterijskog tlaka u bolesnika sa septičnim šokom. Zato se prema novim smjernicama trebaju primijeniti čim ranije,

iako to najčešće znači inicijalno njihovu perifernu primjenu. Međutim, zbog dokazanog boljeg preživljenja takvih bolesnika, to se preporuča radije nego odgađanje primjene vazopresora dok se centralni venski put ne otvori (17,36). Rezultati istraživanja pokazali su da levosimendan nije bio bolji od dobutamina u smislu smrtnosti bolesnika sa sepsom, a osim toga bio je povezan s većim rizikom od supraventrikularne tahiaritmije i smanjenom uspješnosti odvikavanja od strojne ventilacije, zato se prema smjernicama iz 2021. godine njegova upotreba u bolesnika sa septičnim šokom, miokardijskom disfunkcijom i hipoperfuzijom ne preporuča (17,35). Ako se radi o bolesniku sa septičnim šokom koji zahtijeva daljnju primjenu vazopresora (doza noradrenalina ili adrenalina  $\geq 0.25$  mcg/kg/min tijekom najmanje 4 sata nakon početka kako bi se održao ciljani srednji arterijski tlak) preporuča se intravenska primjena kortikosteroida. U smjernicama iz 2016. godine prikupljeni dokazi nisu poduprli preporuku za njihovu upotrebu osim kada odgovarajuća resuscitacija tekućinom i vazopresorna terapija nisu uspjele pospješiti hemodinamsku stabilnost. Nova smjernica iz skupine smjernica vezanih uz ventilaciju preporuča da se u bolesnika s hipoksemičnim respiracijskim zatajivanjem koje je uzrokovano sepsom, koristi visoki protok kisika na nosni kateter radije nego neinvazivna ventilacija. Ova je smjernica dodana jer su rezultati istraživanja pokazali da su bolesnici na visokom protoku kisika preko nosnog katetera iskusili značajno više dana bez strojne ventilacije tijekom 28-dnevnog razdoblja i poboljšano 90-dnevno preživljenje nego li bolesnici na neinvazivnoj ventilaciji (17,39). Veno-venska ekstrakorporalna membranska oksigenacija primijenjena u stručnim centrima smanjuje smrtnost bolesnika s teškim ARDS-om (42). Zato je SSC 2021. godine dodala novu smjernicu koja u bolesnika s teškim ARDS-om uzrokovanim sepsom preporuča primjenu veno-venske ekstrakorporalne membrane oksigenacije kada

konvencionalna strojna ventilacija nije učinkovita. Došlo je i do promjene u smjernici iz skupine smjernica vezanih uz dodatnu terapiju koja 2016.godine nije imala preporuku vezanu uz korištenje tehnika pročišćavanja krvi. Nove smjernice ne preporučaju upotrebu polimiksin B hemoperfuzije jer je to skupa metoda koja zahtijeva resurse, potencijalno smanjuje zdravstvenu pravednost i neizvediva je u regijama s niskim prihodima. Zadnja smjernica koja je dodana tek 2021. godine odnosi se na primjenu vitamina C u septičnih bolesnika. Jedno od istraživanja pokazalo je da je 90-dnevna smrtnost bila za 4% veća u bolesnika koji su primali vitamin C u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. To je jedan od razloga zbog čega je 2021. uvedena smjernica koja ne preporuča primjenu vitamina C u septičnih bolesnika (17, 48).

## **8. ZAKLJUČAK**

Septični bolesnici zahtijevaju hitnu medicinsku intervenciju. Rano prepoznavanje simptoma sepse i brzo liječenje tih bolesnika ključni su faktor u povećanju šansi za njihovo preživljavanje. Iz ovih su razloga istraživanja o sepsi sve češća, što dovodi i do mijenjanja u definicijama sepse, ali i u smjernicama za prepoznavanje i liječenje septičnih bolesnika. Najnovije smjernice za liječenje septičnih bolesnika izdane su 2021. godine od strane *Surviving Sepsis Campaign*, dok su prije toga bile izdane 2016. godine. Ukupno je 93 smjernica, a može ih se svrstati u jednu od šest skupina smjernica. Najviše novih smjernica dodano je i izmijenjeno u skupini smjernica vezanih uz hemodinamiku septičnih bolesnika.

## **9. SAŽETAK**

Sepsa je klinički sindrom i po život opasno stanje uzrokovano nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju pri kojem imunološki sustav reagira pretjerano na

neki infekcijski upalni podražaj i dovodi do sustavne upale i oštećenja tkiva i organa. Za postavljanje dijagnoze sepse trenutačno se preporuča upotreba SOFA skale koja objektivizira zatajivanje organa koje se javlja u septičnih bolesnika. 2021. godine izdane su nove smjernice za liječenje septičnih bolesnika. Najvažnije novosti u novim smjernicama su da se preporuča primjena antibiotika unutar jednog sata od postavljanja sumnje na septički šok, odnosno unutar prva tri sata od postavljanja sumnje na sepsu bez šoka. Zbog povezanosti razine laktata i smrtnog ishoda septičnih bolesnika, preporuča se upotreba koncentracije laktata kao i praćenje razine laktata tijekom njihovog zbrinjavanja. Pri hemodinamskoj procjeni preporuča se i upotreba vremena rekapilarizacije. Balansirani kristaloidi su prva linija tekućina za resuscitaciju septičnih bolesnika. Kao odgovor na resuscitaciju tekućinom preporuča se i upotreba dinamičkih markera. Ukoliko je potrebna primjena vazopresora preporuča se ne odgađati njihovu primjenu dok se ne otvori centralni venski put, već se preporuča primijeniti ih čim ranije periferno. Septični bolesnici koji su na vazopresorima dulje od 4 sata trebaju primiti steroide u terapiji. Vitamin C se u septičnih bolesnika prema smjernicama iz 2021. ne preporuča.

Ključne riječi: antibiotici, septični šok, laktati, kristaloidi, steroidi, vitamin C

## **10. SUMMARY**

Sepsis is a clinical syndrome and a life-threatening condition caused by an dysregulated host response to an infection in which the immune system overreacts to an infectious inflammatory stimulus and leads to systemic inflammation and tissue and organ damage. To establish the diagnosis of sepsis, the use of the SOFA scale, which objectiveizes the organ failure that occurs in septic patients, is currently



recommended. In 2021, new guidelines for the treatment of septic patients were issued. The most important news in the new guidelines is that it is recommended to administer antibiotics within one hour of suspecting septic shock, or within the first three hours of suspecting sepsis without shock. Due to the connection between the lactate level and the fatal outcome of septic patients, it is recommended to use the lactate concentration as well as to monitor the lactate level during their treatment. The use of recapillarization time is also recommended for hemodynamic assessment. Balanced crystalloids are the first line of fluids for resuscitation of septic patients. In response to fluid resuscitation, the use of dynamic markers is also recommended. If it is necessary to use vasopressors, it is recommended not to delay their use until the central venous route is opened, but rather to apply them peripherally as soon as possible. Septic patients who are on vasopressors for longer than 4 hours should receive steroids in therapy. According to the 2021 guidelines, vitamin C is not recommended in septic patients.

Key words: antibiotics, septic shock, lactate, crystalloids, steroids, vitamin C

## 11. LITERATURA

1. Rudd KE, Kissoon N, Limmathurotsakul D, Bory S, Mutahunga B, Seymour CW, et al. The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. Crit Care [Internet]. 2018;22(1):232. [citirano: 12.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243300/>
2. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. Lancet [Internet]. 2018;392(10141):75-87. [citirano: 12.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29937192/>
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock

(Sepsis-3). JAMA [Internet]. 2016;315(8):801-10. [citirano: 12.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903338/>

4. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet]. 2016;315(8):775-87. [citirano: 13.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903336/>

5. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. Turk J Anaesthesiol Reanim [Internet]. 2017; 45(3):129-138. [citirano: 13.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28752002/>

6. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. [Updated 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [citirano: 13.04.2023] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>

7. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. Virulence [Internet]. 2014;5(1):4-11. [citirano: 14.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24335434/>

8. Gasparović V, Gornik I, Ivanović D. Sepsis syndrome in Croatian intensive care units: piloting a national comparative clinical database. Croat Med J [Internet]. 2006;47(3):404-9. [citirano: 20.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16758518/>

9. Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. Crit Care Clin [Internet]. 2018;34(1):63-80. [citirano: 20.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149942/>

10. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. Shock [Internet]. 2016;45(3):259-70. [citirano:

- 20.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871664/>
11. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodriguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther* [Internet]. 2017; 34(11):2393-2411. [citirano: 21.04.2023]
- 21.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022217/>
12. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care* [Internet]. 2019;23(1):374. [citirano: 21.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775846/>
13. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(21):5376. [citirano: 25.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31671729/>
14. Marshall JC, Dellinger RP, Levy M. The Surviving Sepsis Campaign: a history and a perspective. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet] . 2010;11(3):275-81. [citirano: 25.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20524900/>
15. Srzić I, Neseck Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2022;61(Suppl 1):67-72. [citirano: 28.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36304809/>
16. Oczkowski S, Alshamsi F, Belley-Cote E, Centofanti JE, Hylander Møller M, Nunnally ME, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021: highlights for the practicing clinician. *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 2022;132(7-8):16290. [citirano: 28.04.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35791800/>
17. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* [Internet]. 2021; 49(11):e1063-e1143. [citirano: 01.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34605781/>

18. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017; 195(7):906-911. [citirano: 01.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27649072/>
19. Kuttub HI, Lykins JD, Hughes MD, Wroblewski K, Keast EP, Kukoyi O, et al. Evaluation and Predictors of Fluid Resuscitation in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* [Internet]. 2019; 47(11):1582-1590 [citirano: 01.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31393324/>
20. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2013; 88(10):1127-40. [citirano: 01.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24079682/>
21. Monnet X, Shi R, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness. What's new? *Ann Intensive Care* [Internet]. 2022; 12(1):46. [citirano: 02.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35633423/>
22. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010; 50(6):814-20. [citirano: 05.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20144044/>
23. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017; 376(23):2235-2244. [citirano: 05.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528569/>
24. Bloos F, Rüdell H, Thomas-Rüdell D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, et

- al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017; 43(11):1602-1612. [citirano: 05.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28466151/>
25. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front Immunol* [Internet]. 2018; 9:2147. [citirano: 05.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319615/>
26. Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. 2018; 22(1):233. [citirano: 05.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30244674/>
27. Worthington T, Elliott TS. Diagnosis of central venous catheter related infection in adult patients. *J Infect* [Internet]. 2005; 51(4):267-80. [citirano: 05.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16112735/>
28. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020; 46(2):225-235. [citirano: 06.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996961/>
29. Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Klinička anesteziologija. 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 294-296.
30. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019; 200(12):1487-1495. [citirano: 06.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454263/>
31. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al.

- Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2014; 370(15):1412-21. [citirano: 10.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24635772/>
32. Shi R, Hamzaoui O, De Vita N, Monnet X, Teboul JL. Vasopressors in septic shock: which, when, and how much? *Ann Transl Med* [Internet]. 2020; 8(12):794. [citirano: 10.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647719/>
33. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2018; 24(4):292-299. [citirano: 10.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846206/>
34. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. 3.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 389-392; 527.
35. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RM, Santhakumaran S, et al. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016; 375(17):1638-1648. [citirano: 12.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27705084/>
36. Osama M. Loubani, Robert S. Green. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters, *Journal of Critical Care*, Volume 30, Issue 3, [Internet] 2015, Pages 653.e9-653.e17 [citirano: 12.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25669592/>
37. Zampieri FG, Mazza B. Mechanical Ventilation in Sepsis: A Reappraisal. *Shock* [Internet]. 2017; 47(1S Suppl 1):41-46. [citirano: 12.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27454388/>
38. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*

[Internet]. 2015; 372(23):2185-96. [citirano: 12.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981908/>

39. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019; 9(1):69. [citirano: 12.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197492/>

40. Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, Fernández L, Ferrando C, Soler JA, et al. A Quantile Analysis of Plateau and Driving Pressures: Effects on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Lung-Protective Ventilation. *Crit Care Med*. [Internet]. 2017; 45(5):843-850. [citirano: 15.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28252536/>

41. Alhazzani W, Belley-Cote E, Møller MH, Angus DC, Papazian L, Arabi YM, et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020; 46(11):1977-1986. [citirano: 15.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33104824/>

42. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2019; 7(2):163-172. [citirano: 15.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642776/>

43. Rygård SL, Butler E, Granholm A, Møller MH, Cohen J, Finfer S, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018; 44(7):1003-1016. [citirano: 19.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29761216/>

44. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al.

Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2018; 320(14):1455-1463. [citirano: 19.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30304428/>

45. 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* [Internet]. 2002; 40(5):875-85. [citirano: 19.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12407631/>

46. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med* [Internet]. 2018; 379(15):1431-1442. [citirano:19.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30304656/>

47. Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM, Bartels K. Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2018; 31(1):55-60. [citirano: 19.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29176375/>

48. Lamontagne F, Masse MH, Menard J, Sprague S, Pinto R, Heyland DK, et al. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* [Internet]. 2022; 386(25):2387-2398. [citirano: 19.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35704292/>

49. Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, Lasocki S, Lescot T, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2018; 392(10141):31-40. [citirano: 19.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910040/>

50. Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition.



Am J Surg [Internet]. 2002; 183(4):390-8. [citirano: 19.05.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11975926/>

## **12. ŽIVOTOPIS**

Vedrana Jović rođena je 10. srpnja 1997. godine u Rijeci. Osnovnoškolsko obrazovanje stekla je u Osnovnoj školi Nikola Tesla - Rijeka, nakon čega 2016. godine završava Salezijansku klasičnu gimnaziju u Rijeci. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje akademske godine 2017./2018. Za vrijeme studija obnašala je dužnost demonstratora na Zavodu za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, na Zavodu za histologiju i embriologiju te na Zavodu za medicinsku biologiju i genetiku. Tijekom 5. i 6. godine studija radila je kao asistent na punktu za uzorkovanje SARS-CoV-2 virusa na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo PGŽ.