



Crna Gora
Ministarstvo
zdravlja

Nacionalni protokol za dijagnostiku i liječenje sepse

Februar 2026. godine

PREDGOVOR

Sepsa i septični šok i dalje predstavljaju jedan od vodećih uzroka smrtnosti u bolničkim uslovima, naročito u slučajevima kasnog ili neadekvatnog prepoznavanja. Prema podacima sepsa predstavlja značajan globalni javnozdravstveni izazov koji zahtijeva sistemski i koordinisan odgovor na svim nivoima zdravstvene zaštite. Brojni klinički dokazi potvrđuju da rano prepoznavanje i pravovremeno započinjanje adekvatne terapije značajno poboljšavaju preživljavanje i ishod liječenja, što dodatno naglašava potrebu za strukturisanim i standardizovanim pristupom ovom stanju.

Polazeći od navedenog, Ministarstvo zdravlja Crne Gore je formiralo Radnu grupu sa zadatkom izrade nacionalnog vodiča za rano prepoznavanje i zbrinjavanje pacijenata sa sepsom i septičnim šokom.

Cilj ovog vodiča je unapređenje ranog prepoznavanja sepse, sistematsko praćenje hospitalizovanih pacijenata sa rizikom od njenog razvoja, kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika, kao i racionalna i odgovorna primjena antimikrobne terapije.

Kao zdravstveni sistem sa ograničenim resursima – organizacionim, tehničkim i akademskim – opredijelili smo se za primjenu međunarodno priznatih i dokazima zasnovanih preporuka, uključujući smjernice Surviving Sepsis Campaign, uz realan i primjenjiv osvrt na mogućnosti njihove implementacije u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Vodič predstavlja nastojanje da se uspostavi jedinstven, praktičan i održiv okvir za zbrinjavanje pacijenata sa sepsom i septičnim šokom, sa krajnjim ciljem unapređenja kvaliteta zdravstvene zaštite, poboljšanja ishoda liječenja i povećanja bezbjednosti pacijenata.

SADRŽAJ

PREDGOVOR	2
Kako koristiti ovaj vodič?	5
DEFINICIJA	6
DIJAGNOZA	6
SKRINING I RANO LIJEČENJE	7
Inicijalno hemodinamsko zbrinjavanje	10
Srednji arterijski pritisak (engl. <i>Mean Arterial Pressure, MAP</i>)	12
Prijem u Jedinicu intenzivne njege (JINj)	13
INFEKCIJA	13
Dijagnoza infekcije	13
Vrijeme započinjanja antimikrobne terapije	14
Biomarkeri za započinjanje antimikrobne terapije	16
Izbor antimikrobne terapije	17
Antivirusna terapija	17
Način primjene antibiotika	18
Farmakokinetika i farmakodinamika	18
Kontrola izvora infekcije	18
Trajanje antimikrobne terapije	20
Biomarkeri za prekid primjene antimikrobne terapije	21
TERAPIJA HEMODINAMSKIH POREMEĆAJA	22
Nadoknada tečnosti	22
Vazoaktivni agensi	23
Inotropi	24
Monitoring i intravenski pristup	24
Balans tečnosti	25
VENTILACIJA	25
Ciljne vrijednosti kiseonika	25
High-Flow Nasal Oxygen Therapy (HFNO)	26
Neinvazivna ventilacija	26
Protektivna ventilacija u akutnom respiratornom distress sindromu (engl. <i>Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS</i>)	27

Nizak Tidal-volumen u non-ARDS respiratornoj insuficijenciji.....	27
“Rekrutment” manevri.....	28
“Prone” ventilacija	28
Neuromuskularni blokatori (NMBA).....	29
Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO)	29
DODATNA TERAPIJA	29
Kortikosteroidi	29
Prečišćavanje krvi (hemoperfuzija)	30
Ciljevi transfuzije eritrocita (DPE).....	30
Imunoglobulini	31
Profilaksa stres ulkusa	31
Profilaksa venskog tromboembolizma (VTE)	31
Zamjena bubrežne funkcije (engl.Renal Replacement Therapy, RRT)	32
Kontrola glikemije	32
Primjena Vitamina C.....	32
Primjena natrijum-bikarbonata	32
Ishrana	33
DUGOROČNI ISHODI I CILJEVI NJEGE	33
Ciljevi njege.....	34
Palijativna njega	34
Grupe međusobne podrške.....	35
Promjena nivoa njege	35
Procjena o potrebi za socijalnom i ekonomskom podrškom	35
Edukacija o sepsi za pacijente i porodice.....	36
Zajedničko donošenje odluka	36
Planiranje otpusta	37
Kognitivna terapija	38
Praćenje nakon otpusta	38

Kako koristiti ovaj vodič?

Vodič je namijenjen svim ljekarima koji učestvuju u zbrinjavanju odraslih pacijenata sa sepsom i septičnim šokom. Preporuke u vodiču zasnovane su na smjernicama **Surviving Sepsis Campaign 2021 (SSC): International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 (1)**, uz prilagođavanje lokalnom zdravstvenom sistemu, dostupnim resursima i organizacionim mogućnostima.

Svaka preporuka u vodiču strukturisana je u tri dijela:

1. Preporuka

Preporuka predstavlja sažetak zvaničnih smjernica SSC 2021 i formulisana je u skladu sa njihovim preporučenim kliničkim postupcima.

2. Napomena

Neposredno nakon preporuke slijedi **napomena**, u kojoj su dodatno pojašnjeni oni aspekti preporuke za koje je procijenjeno da zahtijevaju:

- praktično razjašnjenje u svakodnevnom kliničkom radu,
- prilagođavanje specifičnostima našeg zdravstvenog sistema,
- ili dodatni kontekst u odnosu na dostupne dijagnostičke i terapijske mogućnosti.

Napomena ne mijenja suštinu preporuke, već ima za cilj da olakša njenu pravilnu i primjenjivu interpretaciju u lokalnim uslovima.

3. Obrazloženje

Dio označen kao **obrazloženje** preuzet je iz originalnih smjernica SSC 2021 ili je zasnovan na njihovom sadržaju. U ovom dijelu su ukratko dati i razmotreni postojeći dokazi koji govore u prilog ili protiv određene preporuke, uključujući:

- rezultate kliničkih studija,
- metaanalize i sistematske preglede,
- kao i ograničenja dostupnih dokaza.

Obrazloženje ima za cilj da čitaocu pruži uvid u naučnu osnovu preporuke, ali nije zamišljeno kao obavezni dio za čitanje u hitnim ili vremenski ograničenim kliničkim situacijama.

Važna napomena

Ovaj vodič ne zamjenjuje kliničku procjenu i individualni pristup pacijentu i ima za cilj da odrazi najbolju kliničku praksu. Preporuke predstavljaju okvir za donošenje odluka, dok konačna odluka uvijek zavisi od kliničkog stanja pacijenta, komorbiditeta i dostupnih resursa.

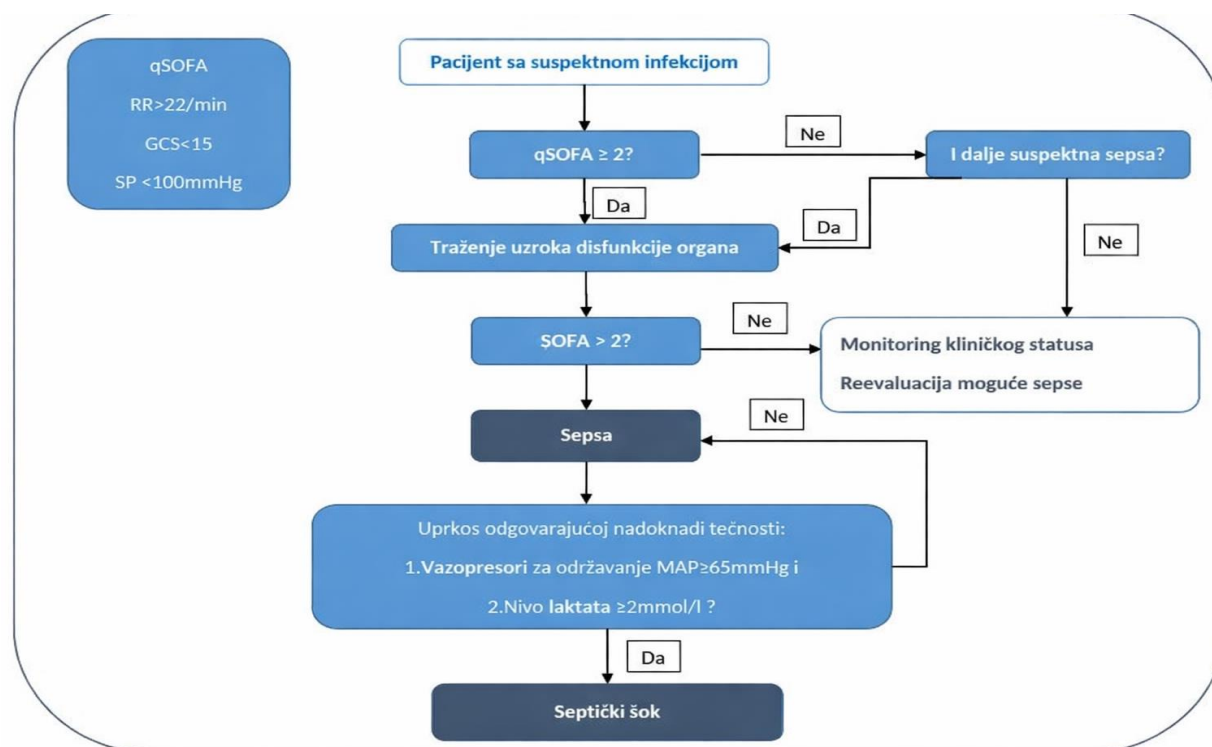
DEFINICIJA

Sepsa predstavlja životno ugrožavajuću disfunkciju organa uzrokovanu neadekvatno regulisanom reakcijom domaćina na infekciju. Septični šok predstavlja podvrstu sepse, a odlikuje se cirkulatornim, ćelijskim i metaboličkim poremećajima koji su povezani sa povećanom smrtnošću. (2)

Sepsa i septični šok predstavljaju velike probleme u zdravstvenoj zaštiti, jer svake godine pogađaju milione ljudi širom svijeta i dovode do smrtnog ishoda kod približno jedne trećine do jedne šestine oboljelih (3–5). Rana identifikacija i adekvatno zbrinjavanje tokom prvih sati nakon razvoja sepse poboljšavaju ishode liječenja.

DIJAGNOZA

U skladu sa definicijama Trećeg međunarodnog konsenzusa za definiciju sepse i septičnog šoka (engl. *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock, Sepsis-3*), predložen je algoritam za ranu identifikaciju pacijenata sa sepsom/septičnim šokom koji obuhvata korišćenje Procjene sekvencijalne disfunkcije organa (engl. *Sequential Organ Failure Assessment, SOFA* skor) i brzi SOFA (engl. *Quick SOFA, qSOFA*) skor (2) (Slika 1).



SOFA skor	0	1	2	3	4
paO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 uz respiratornu podršku	≤ 100 uz respiratornu podršku
Trombociti x10 ³ /mm ³	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Bilirubin (μmol/L)	< 20	20- 32	33 – 101	102 – 204	≥ 204
Hipotenzija	Bez hipotenzije	MAP< 70mmHg	dopamin≤ 5 ili dobutamin (bilo koja doza)	Dopamin > 5 ili adrenalin ≤ 0.1 ili noradrenalin ≤ 0.1	Dopamin > 5 ili adrenalin ≤ 0.1 ili noradrenalin ≤ 0.1
Glasgow Coma Score (GCS)	15	13-14	10- 12	6- 9	< 6
Kreatinin (μmol/L) ili diureza	< 110	110- 170	171-299	300-440 ili 500 mL/dan	> 440 ili < 200 mL/dan

Slika 1. Klinički kriterijumi za sepsu i septični šok (2). RR- respiratorna frekvenca, GCS- Glasgow Coma Score, SP- sistolni pritisak, MAP- srednji arterijski pritisak, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA quick-SOFA.

Prilagođeno prema Gavelli, F., Castello, L. M., & Avanzi, G. C. (2021). Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Internal and emergency medicine*, 16(6), 1649–1661.

SKRINING I RANO LIJEČENJE

Preporuka

1. Za bolnice i zdravstvene sisteme **preporučujemo** primjenu programa unapređenja kvaliteta liječenja za sepsu, koji uključuje skrining na sepsu kod akutno oboljelih pacijenata sa visokim rizikom, kao i standardne operative procedure (SOP) za liječenje.
Snažna preporuka, umjeren kvalitet dokaza za skrining.
Snažna preporuka, vrlo nizak kvalitet dokaza za standardne operative procedure.

Napomena:

U okviru navedenog programa zdravstvene ustanove u Crnoj Gori su u obavezi da uvedu i koriste validirane i široko prihvaćene alate za skrining sepse/septičnog šoka kod odraslih pacijenata, u kombinaciji sa kliničkom procjenom, kao i da obezbijede primjenu SOP za liječenje, u skladu sa važećim smjernicama.

Hiperlinkovi: <https://www.mdcalc.com/calc/2654/qsofa-quick-sofa-score-sepsis>

<https://www.mdcalc.com/calc/691/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score>

<https://www.mdcalc.com/calc/1875/modified-early-warning-score-mews-clinical-deterioration>

<https://www.mdcalc.com/calc/1873/national-early-warning-score-news>

<https://www.mdcalc.com/calc/1096/sirs-sepsis-septic-shock-criteria>

Obrazloženje:

Programi unapređenja kvaliteta zbrinjavanja sepse generalno obuhvataju skrining na sepsu, edukaciju, praćenje učinka paketa mjera, praćenje ishoda liječenja, kao i preduzimanje mjera na osnovu identifikovanih mogućnosti za unapređenje (6, 7).

Za skrining na sepsu koriste se različite kliničke varijable i alati, kao što su kriterijumi za sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS), vitalni znaci, znaci infekcije, qSOFA (eng.*quick Sequential Organ Failure Assessment – brza procjena sekvencijalne disfunkcije organa*) ili kriterijumi SOFA (engl.*Sequential Organ Failure Assessment – procjena sekvencijalne disfunkcije organa*), NEWS (engl.*National Early Warning Score – nacionalni skor ranog upozorenja*) ili MEWS (engl.*Modified Early Warning Score – modifikovani skor ranog upozorenja*) (7, 8).

Skrining alati se mogu koristiti kod svih pacijenata, bilo da se nalaze u bolničkim odjeljenjima (stacionarima), urgentnom centru, službama hitne pomoći ili jedinicama intenzivne njege (JINj) (9-11, 8).

Standardne operative procedure (SOP) predstavljaju skup postupaka koji definišu preporučeni odgovor u specifičnim kliničkim okolnostima (12).

Preporuka

2. **Ne preporučujemo** upotrebu qSOFA u poređenju sa SIRS, NEWS ili MEWS kao jedinog skrining alata za sepsu ili septični šok.

Snažna preporuka, umjeren kvalitet dokaza.

Napomena:

qSOFA se ne preporučuje kao samostalan skrining alat, već se njegova primjena mora kombinovati sa kliničkom procjenom i drugim validiranim scoring sistemima.

Obrazloženje:

qSOFA koristi tri varijable za predviđanje smrtnog ishoda i produženog boravka u jedinici intenzivne njege kod pacijenata sa poznatom ili sumnjivom sepsom: Glasgow Coma Score (GCS) < 15, respiratorna frekvencija (RR) $\geq$ 22/min i sistolni krvni pritisak (SBP) $\leq$ 100 mmHg. Kada su bilo koje dvije od ovih varijabli istovremeno prisutne, pacijent se smatra qSOFA pozitivnim.

Analiza podataka na kojoj su zasnovane preporuke Sepsis-3 identifikovala je qSOFA kao prediktor lošeg ishoda kod pacijenata sa poznatom ili sumnjivom infekcijom, ali nije sprovedena analiza koja bi podržala njegovu upotrebu kao skrining alata (4).

Studije su pokazale da je qSOFA specifičniji, ali manje senzitivn u odnosu na prisustvo dva od četiri SIRS kriterijuma za ranu identifikaciju disfunkcije organa izazvane infekcijom (13–16). Ni SIRS ni qSOFA nisu idealni skrining alati za sepsu sami za sebe, te ljekar koji neposredno zbrinjava pacijenta mora razumjeti i biti svjestan ograničenja svakog od njih.

Slični nalazi dobijeni su i prilikom poređenja sa NEWS i MEWS (17). Iako prisustvo pozitivnog qSOFA treba da upozori kliničara na mogućnost sepse u svim okruženjima (služba hitne pomoći, urgentni centar, bolničko odjeljenje, intenzivna njega), nezavisno od dostupnih resursa, s obzirom na nisku senzitivnost qSOFA, panel je izdao snažnu preporuku protiv njegove upotrebe kao jedinog skrining alata.

Preporuka

3. Kod odraslih pacijenata kod kojih se sumnja na sepsu, **predlažemo** određivanje koncentracije laktata u krvi.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

Napomena:

Testiranje laktata nije lako dostupno u mnogim sredinama sa ograničenim resursima. Zbog toga je data slaba preporuka koja daje prednost upotrebi serumskog laktata kao pomoćnog testa za modifikovanje pretest vjerovatnoće sepse kod pacijenata sa sumnjom na sepsu, ali bez potvrđene dijagnoze.

Obrazloženje:

Povezanost nivoa laktata sa mortalitetom kod pacijenata sa sumnjom na infekciju i sepsu dobro je potvrđena (18, 19).

Predloženo je da se laktat može koristiti i za skrining na prisustvo sepse kod nediferenciranih odraslih pacijenata sa klinički suspektnom (ali ne i potvrđenom) sepsom. Nekoliko studija je procjenjivalo upotrebu laktata u ovom kontekstu (20–22).

Inicijalno hemodinamsko zbrinjavanje

Preporuke

4. Sepsa i septični šok predstavljaju hitna stanja, te preporučujemo da liječenje i hemodinamsko zbrinjavanje započnu odmah.

Izjava najbolje kliničke prakse.

5. Kod pacijenata sa hipoperfuzijom indukovanom sepsom ili septičnim šokom, **predlažemo** da se tokom prva 3 sata inicijalnog zbrinjavanja primijeni najmanje 30 mL/kg intravenskog (IV) kristaloidnog rastvora.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

6. Kod odraslih pacijenata sa sepsom ili septičnim šokom, **predlažemo** primjenu dinamičkih parametara za vođenje/procjenju hemodinamskog zbrinjavanja tečnostima u odnosu na oslanjanje isključivo na fizikalni pregled ili statičke parametre.

Slaba preporuka, vrlo nizak kvalitet dokaza.

Napomena:

Dinamički parametri uključuju odgovor na pasivno podizanje nogu ili na bolus tečnosti, uz upotrebu udarne zapremine (engl.*stroke volume*, SV), varijacije udarne zapremine (engl.*stroke volume variation*, SVV), varijacije pulsnog pritiska (engl.*pulse pressure variation*, PPV) ili ehokardiografije, gdje je dostupna.

7. Kod odraslih pacijenata sa sepsom ili septičnim šokom, **predlažemo** da se inicijalno zbrinjavanje usmjerava ka smanjenju serumskog laktata kod pacijenata sa povišenim vrijednostima, u odnosu na pristup koji ne uključuje upotrebu serumskog laktata.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

Napomena:

Tokom akutnog zbrinjavanja, vrijednosti serumskog laktata treba tumačiti uzimajući u obzir klinički kontekst i druge uzroke povišenih vrijednosti laktata u serumu. (Tabela 1)

Tabela 1. Uzroci povišenih vrijednosti laktata u serumu.

TIP A – HIPOKSIČNI (neuspjeh cirkulatornog sistema)	TIP B – NEHIPOKSIČNI
Povećana potreba za kiseonikom: • Intenzivno fizičko opterećenje • Konvulzije • Teški napad astme (korišćenje pomoćne respiratorne muskulature) Smanjena dostupnost kiseonika – smanjena perfuzija: • Srčani zastoj • Šok • Hipovolemija • Insuficijencija lijeve komore • Nizak minutni volumen • Akutni plućni edem • Mezenterična ishemija • Kompartiment sindrom • Sepsa • Bakterijski peritonitis • Akutni pankreatitis • Gangrena / Furnijeova gangrena Smanjen arterijski sadržaj kiseonika: • Hipoksemija ($\text{PaO}_2 < 30 \text{ mmHg}$) • Teška anemija • Trovanje CO • Methemoglobinemija	Tip B1 – Bolesti: • Dijabetes melitus / DKA • Insuficijencija jetre • Neoplazme (Warburgov efekat) • Deficit tiamina • Bubrežna insuficijencija • Hipoglikemija • Alkohol Tip B2 – Ljekovi i toksini: • Metformin • Salicilati • Etilen glikol • HIV / HAART terapija • Beta-agonisti • Kokain • Cijanid Tip B3 – Nasljedni poremećaji: • Mitohondrijske miopatije • Poremećaji glukoneogeneze

*Reddy, A.J., Lam, S.W., Bauer, S.R., & Guzman, J.A. (2015). Lactic acidosis: Clinical implications and management strategies. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 82, 615 - 624.

8. Kod odraslih pacijenata sa septičnim šokom, **predlažemo** korišćenje kapilarnog vremena punjenja (engl.*capillary refill time*, CRT) za vođenje hemodinamskog zbrinjavanja, kao dopunu drugim mjerama procjene perfuzije.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

Obrazloženje:

Kod većine pacijenata neophodna je kontinuirana primjena tečnosti nakon inicijalnog hemodinamskog zbrinjavanja. Takva primjena mora biti uravnotežena, obzirom na rizik od preopterećenja tečnošću (engl.*fluid overload*), akumulacije tečnosti i potencijalne štete povezane

sa preopterećenjem tečnošću, posebno u smislu produžene mehaničke ventilacije, progresije akutne bubrežne insuficijencije (engl. *Acute Kidney Injury*, AKI) i povećanog mortaliteta.

Kako bi se izbjegla prekomjerna ili nedovoljna nadoknada, primjena tečnosti nakon inicijalne nadoknade treba da bude vođena pažljivom procjenom intravaskularnog volumnog statusa i perfuzije organa. Srčana frekvencija, centralni venski pritisak (CVP) i sistolni krvni pritisak, posmatrani pojedinačno, predstavljaju slabe pokazatelje volumnog statusa. Dinamičke mjere su pokazale bolju dijagnostičku tačnost u predviđanju odgovora na tečnost u poređenju sa statičkim tehnikama.

Jedan od najvažnijih principa u zbrinjavanju kompleksnih septičnih pacijenata jeste potreba za detaljnom inicijalnom procjenom, kao i kontinuiranom procjenom odgovora na sprovedeno liječenje. U resursno ograničenim sredinama, gdje mjerenje srčanog minutnog volumena (CO) ili udarne zapremine (SV) možda nije moguće, porast pulsog pritiska za >15% može ukazivati da pacijent ima odgovor na primjenu tečnosti pri izvođenju testa pasivnog podizanja nogu u trajanju od 60 do 90 sekundi. (23,24)

Kada napredni hemodinamski monitoring nije dostupan, alternativne mjere perfuzije organa mogu se koristiti za procjenu efikasnosti i bezbjednosti primjene volumena tečnosti. Temperatura ekstremiteta, mramoriranje kože i vrijeme kapilarnog punjenja (CRT) validirani su i pouzdani znaci perfuzije tkiva (25, 26).

Srednji arterijski pritisak (engl. *Mean Arterial Pressure*, MAP)

Preporuka

9. Kod odraslih pacijenata sa septičnim šokom koji su na vazopresorima, **preporučujemo** da inicijalni ciljni srednji arterijski pritisak (MAP) bude 65 mmHg, u odnosu na više MAP ciljne vrijednosti.

Snažna preporuka, umjeren kvalitet dokaza.

Napomena:

U sredinama sa ograničenim resursima MAP se može pouzdano procijeniti korištenjem sistolnog i dijastolnog pritiska izmjerenih manžetnom: $MAP \approx DAP + 1/3 (SAP - DAP)$, odnosno $MAP \approx (SAP + 2 \times DAP) / 3$.

Obrazloženje:

Povećanje MAP obično dovodi do povećanja tkivnog protoka krvi i poboljšava isporuku u okviru tkivne perfuzije. Iako neka tkiva, poput mozga i bubrega, imaju sposobnost autoregulacije protoka krvi, vrijednosti MAP ispod određenog praga, za koji se obično smatra da iznosi približno 60 mmHg, povezane su sa smanjenom perfuzijom organa, koja linearno prati promjene MAP (27).

Prijem u Jedinicu intenzivne njege (JINj)

Preporuka

10. Kod odraslih pacijenata sa sepsom ili septičnim šokom kojima je potreban prijem u jedinicu intenzivnog liječenja, **predlažemo** da se pacijenti prime u intenzivnu negu u roku od 6 sati.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

Napomena:

Ustanova je obavezna da kod odraslih pacijenata sa sepsom ili septičnim šokom kojima je posle procjene ordinirajućeg doktora potreban prijem u JINj, obezbijedi isti u roku od najduže 6 sati od prijema.

Obrazloženje:

Odloženi prijem kritično oboljelih pacijenata iz urgentnog centra (UC) povezan je sa smanjenom primjenom seta intervencija za sepsu, kao i sa povećanim mortalitetom, dužim trajanjem mehaničke ventilacije i dužinom boravka u JINj i u bolnici (28).

Podaci o optimalnom vremenu za premještaj u JINj potiču iz opservacionih studija i registrovanih baza podataka.

INFEKCIJA

Dijagnoza infekcije

Preporuka

11. Kod odraslih pacijenata sa suspektom sepsom ili septičnim šokom, ali bez potvrđene infekcije, **preporučujemo** kontinuiranu reevaluaciju i traganje za alternativnim dijagnozama, kao i obustavljanje empirijske antimikrobne terapije ukoliko se dokaže ili se sa velikom vjerovatnoćom posumnja na alternativni uzrok oboljenja.

Izjava najbolje kliničke prakse.

Napomena:

Kod pacijenata sa sumnjom na sepsu/septični šok uvijek razmotriti i druge dijagnoze.

Prije započinjanja antimikrobne terapije kod pacijenata sa sumnjom na sepsu/septički šok obavezno uzeti odgovarajuće mikrobiološke uzorke za kulture, uključujući i hemokulture.

Konsenzus radne grupe je da se u svakodnevno praćenje pacijenata u jedinicama intenzivne njege uvedu obavezne kontrolne liste (engl. *checklists*), s posebnim naglaskom na trajanje i opravdanost antimikrobne terapije. Primjena kontrolnih lista doprinosi standardizaciji njege i unapređenju kliničkog odlučivanja. Kao primjer dobre kliničke prakse radna grupa izdava *checklist*-u Checklist for Early Recognition and Treatment of Acute Illness and Injury (CERTAIN), razvijenu na Mayo Clinic, Rochester, SAD. (29).

Obrazloženje:

Kao izjavu najbolje kliničke prakse, preporučili smo da se prije započinjanja antimikrobne terapije kod pacijenata sa suspektom sepsom i septičnim šokom uzmu odgovarajući rutinski mikrobiološki uzorci za kulturu (uključujući hemokulture), ukoliko to ne dovede do značajnog odlaganja početka primjene antimikrobnih lijekova (tj. < 45 min).

S obzirom na to da ne postoji „zlatni standard” test za dijagnozu sepse, ljekar ne smije kod pacijenta sa organskom disfunkcijom imati diferencijalnu dijagnozu koja uključuje samo sepsu. Naime, kod trećine ili čak više pacijenata kojima je inicijalno postavljena dijagnoza sepse, naknadno se utvrdi da se radi o neinfektivnim stanjima (30, 31, 32). Najbolja praksa je kontinuirano procjenjivati pacijenta kako bi se odredilo da li su druge dijagnoze manje ili više vjerovatne, naročito zato što se klinički tok može značajno mijenjati nakon prijema u bolnicu, čime se može povećati ili smanjiti vjerovatnoća dijagnoze sepse. U uslovima ovakve neizvjesnosti, mogu postojati značajni izazovi u određivanju kada je „prikladno” deeskalirati ili prekinuti antibiotsku terapiju.

Još jedan veliki izazov predstavlja implementacija sistema koji bi podsjećao ljekare da svakodnevno obrate pažnju na činjenicu da pacijent i dalje prima antibiotike, naročito imajući u vidu da se ordinarijusi mijenjaju u zavisnosti od dnevnih obaveza i rasporeda na klinici. Sistemi koji podstiču ovakvu ponovnu procjenu, poput automatskih naloga za prekid terapije, elektronskih podsjetnika ili obaveznih kontrolnih lista (što je najprikkladnije našim uslovima, tzv. *check* liste), u teoriji djeluju korisno, ali svaki od njih ima nedostatke u pogledu prihvatanja od strane zdravstvenih radnika ili toga da kliničari zaista dobro razmisle i procijene potrebu za antibioticima, umjesto da samo produže terapiju za sledeći dan (ručno ili automatski) , bez razmatranja njegove osnovne logike i opravdanosti (33).

Vrijeme započinjanja antimikrobne terapije

Preporuke

12. Kod odraslih pacijenata sa mogućim septičnim šokom ili visokom vjerojatnošću za sepsu, **preporučujemo** odmah primjenu antimikrobne terapije, idealno u roku od jednog sata od prepoznavanja stanja.

Snažna preporuka, nizak kvalitet dokaza (septični šok).

Snažna preporuka, vrlo nizak kvalitet dokaza (sepsa bez šoka)

13. Kod odraslih pacijenata sa mogućom sepsom bez šoka, **preporučujemo** brzu procjenu vjerojatnoće infektivnog u odnosu na neinfektivni uzrok akutnog oboljenja.

Izjava najbolje kliničke prakse.

Napomena:

Brza procjena podrazumijeva anamnezu i klinički pregled, dijagnostička ispitivanja za infektivne i neinfektivne uzroke akutnog oboljenja, kao i hitno liječenje akutnih stanja koja mogu imitirati sepsu. Kada god je moguće, ovo treba završiti u roku od 3 sata od prijema, kako bi se mogla donijeti odluka o vjerojatnoći infektivnog uzroka kliničke prezentacije i kako bi se obezbijedila pravovremena primjena antimikrobne terapije ukoliko se procijeni da je vjerojatnoća sepse visoka.

14. Kod odraslih pacijenata sa mogućom sepsom bez šoka, **predlažemo** vremenski ograničen period brze dijagnostičke obrade, te ukoliko zabrinutost u pogledu infekcije i dalje postoji, primjenu antimikrobne terapije u roku od 3 sata od momenta kada je sepsa prvi put prepoznata.

Slaba preporuka, vrlo nizak kvalitet dokaza.

15. Kod odraslih pacijenata kod kojih je vjerojatnoća infekcije niska i koji nisu u šoku, **predlažemo** odlaganje primjene antimikrobne terapije, uz nastavak pažljivog kliničkog praćenja pacijenta.

Slaba preporuka, vrlo nizak kvalitet dokaza.

Obrazloženje:

Rana primjena odgovarajuće antimikrobne terapije predstavlja jednu od najefikasnijih intervencija za smanjenje mortaliteta kod pacijenata sa sepsom (34–36). Stoga, primjenu antimikrobnih lijekova kod pacijenata sa sepsom ili septičnim šokom treba tretirati kao hitno stanje.

Kod pacijenata sa mogućom sepsom bez šoka preporučujemo da se sprovede brza procjena infektivnih i neinfektivnih etiologija oboljenja, kako bi se u roku od 3 sata utvrdilo da li je potrebno primijeniti antibiotsku terapiju ili antibiotike treba odložiti, uz nastavak pažljivog kliničkog praćenja pacijenta. (Tabela 2)

Tabela 2. Vrijeme započinjanja antimikrobne terapije.

VRIJEME ZAPOČINJANJA ANTIMIKROBNE TERAPIJE		
	ŠOK JE PRISUTAN	ŠOK NIJE PRISUTAN
SEPSA JE SIGURNA ILI VJEROVATNA	Primijeniti antimikrobnu terapiju odmah , idealno u roku od 1 sata od prepoznavanja	Primijeniti antimikrobnu terapiju odmah , idealno u roku od 1 sata od prepoznavanja.
SEPSA JE MOGUĆA	Primijeniti antimikrobnu terapiju odmah , idealno u roku od 1 sata od prepoznavanja.	Brza procjena* infektivnih u odnosu na neinfektivne uzroke akutne bolesti. Primijeniti antimikrobnu terapiju u roku od 3 sata ako sumnja na infekciju i dalje postoji.
* Brza procjena uključuje anamnezu i klinički pregled, testove za infektivne i neinfektivne uzroke akutne bolesti, te hitno liječenje akutnih stanja koja mogu imitirati sepsu. Kad god je moguće, ovo treba završiti u roku od 0–3 sata od prijema.		

Biomarkeri za započinjanje antimikrobne terapije

Preporuka

16. Kod odraslih pacijenata sa suspektom sepsom ili septičnim šokom, **predlažemo** da se **ne koristi** prokalcitonin uz kliničku procjenu za donošenje odluke o tome kada započeti antimikrobnu terapiju, u poređenju sa oslanjanjem na samo kliničku procjenu.

Slaba preporuka, vrlo nizak kvalitet dokaza.

Napomena:

S obzirom na to da nije uočena jasna korist od njegovog određivanja, da su troškovi nepoznati, kao i na ograničenu dostupnost u pojedinim sredinama, uključujući zemlje sa niskim i srednjim prihodima (engl. *Low- and Middle-Income Countries*. LMICs), ne koristiti ga kao jedini “vodič” za započinjanje antimikrobne terapije.

Obrazloženje:

Prokalcitonin je nedetektabilan u zdravom stanju, ali rapidno raste kao odgovor na proinflamatorne stimuluse, naročito kod bakterijskih infekcija (37). Teorijski, vrijednosti prokalcitonina u kombinaciji sa kliničkom procjenom mogu olakšati dijagnostiku ozbiljnih bakterijskih infekcija i podstaći ranu primjenu antimikrobne terapije. U meta-analizi 30 studija, prokalcitonin je imao objedinjenu senzitivnost od 77% i specifičnost od 79% za sepsu kod kritično oboljelih pacijenata (38).

Objavljene smjernice za liječenje vanbolničke pneumonije preporučuju započinjanje antimikrobne terapije kod pacijenata sa vanbolničkom pneumonijom bez obzira na nivo prokalcitonina (39).

Izbor antimikrobne terapije

Napomena

Konsenzus radne grupe je da se u ovom vodiču ne razrađuju preporuke u vezi sa izborom i primjenom antimikrobne terapije kod bolesnika sa sepsom i septičkim šokom iz SSC 2021. Imajući u vidu kontinuiran razvoj dokaza i dostupnost novijih međunarodnih preporuka u ovoj oblasti, preporučuje se primjena savremenih smjernica, konkretno, smjernice Američkog udruženja infektologa (engl. *Infectious Diseases Society of America, IDSA*) iz 2024.godine (engl. *Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections, 2024*) (40).

Hiperlink: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>

Radna grupa je takođe prepoznala potrebu za izradom posebnog nacionalnog vodiča koji bi se detaljnije bavio izborom antimikrobne terapije kod bolesnika sa sepsom i septičnim šokom.

Antivirusna terapija

Preporuka

17. Ne dajemo preporuku u vezi sa primjenom antivirusnih lijekova.
--

Način primjene antibiotika

Preporuka

18. Kod odraslih sa sepsom ili septičnim šokom, **predlažemo** primjenu produžene infuzije beta-laktamskih antibiotika za održavanje (nakon inicijalnog bolusa) u odnosu na konvencionalnu bolus infuziju.
Slaba preporuka, umjeren kvalitet dokaza.

Napomena:

Za razliku od konvencionalne intermitentne infuzije (infuzija ≤ 30 minuta), primjena produžene IV infuzije, bilo kao produžene infuzije (antibiotik se infundira tokom najmanje polovine intervala doziranja) ili kao kontinuirane infuzije, dovodi do održavanja stabilnih koncentracija beta-laktama, što je u skladu sa farmakodinamikom ovih lijekova.

Primjena udarne doze antibiotika prije produžene infuzije je od suštinskog značaja kako bi se izbjeglo kašnjenje u postizanju efektivnih koncentracija beta-laktamskih antibiotika (41).

Farmakokinetika i farmakodinamika

Preporuka

19. Kod odraslih sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo** optimizaciju strategija doziranja antimikrobnih lijekova na osnovu prihvaćenih farmakokinetičkih/farmakodinamičkih (PK/PD) principa i specifičnih svojstava lijeka.

Izjava najbolje kliničke prakse.

Kontrola izvora infekcije

Preporuka

20. Kod odraslih sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo** brzo identifikovanje ili isključivanje specifične anatomske dijagnoze infekcije koja zahtijeva hitnu kontrolu

izvora, kao i sprovođenje svih potrebnih intervencija kontrole izvora što je prije moguće, kada je to medicinski i logistički izvodljivo.
Izjava najbolje kliničke prakse.

Obrazloženje:

Aдекватna kontrola izvora infekcije predstavlja ključni princip u zbrinjavanju sepse i septičnog šoka (42, 43). Kontrola izvora može uključivati drenažu apscesa, debridman inficiranog nekrotičnog tkiva, uklanjanje potencijalno inficiranog uređaja ili definitivnu kontrolu izvora kontinuirane mikrobne kontaminacije (44) (Tabela 3).

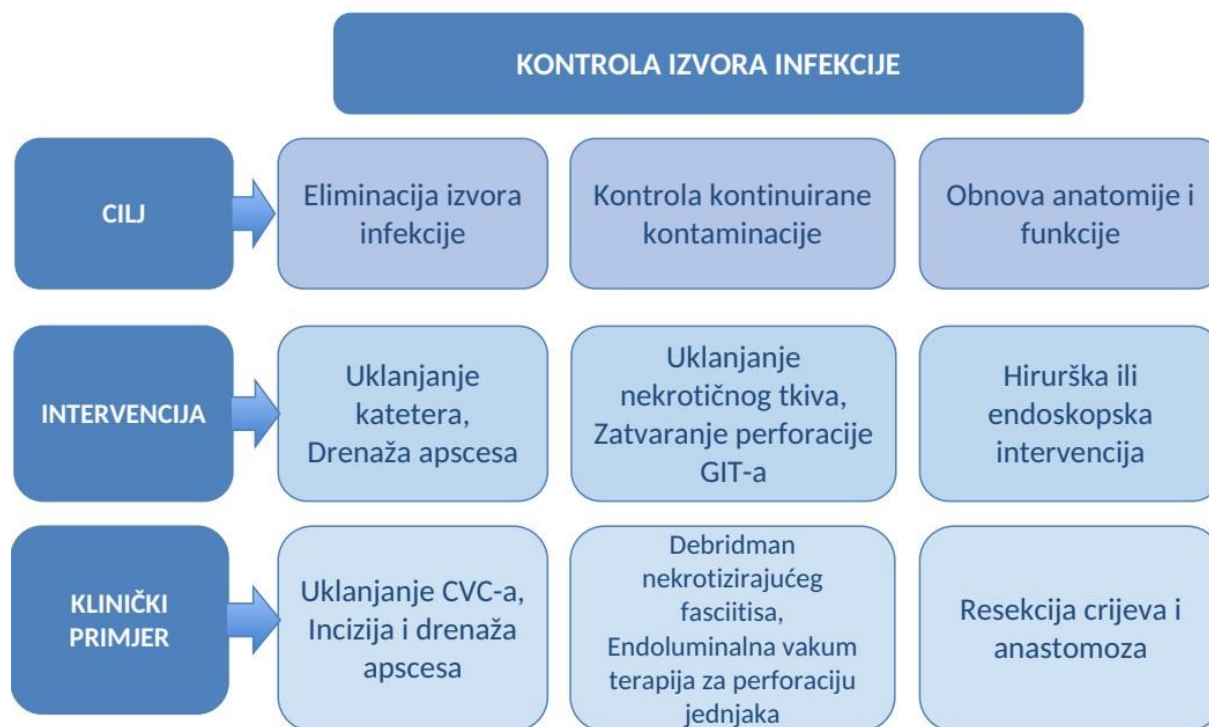
Preporuka

21. Kod odraslih sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo** brzo uklanjanje intravaskularnih pristupnih uređaja koji mogu biti izvor sepse ili septičnog šoka, nakon što se obezbijedi drugi vaskularni pristup.
Izjava najbolje kliničke prakse.

Obrazloženje:

Intravaskularni uređaj za koji se sumnja da je izvor sepse treba ukloniti nakon uspostavljanja drugog mjesta vaskularnog pristupa i nakon uspješnog inicijalnog zbrinjavanja (45,46). U odsustvu septičnog šoka ili fungemije, neke infekcije implantiranih tunelizovanih katetera mogu se efikasno liječiti produženom antimikrobnom terapijom ukoliko uklanjanje katetera nije praktično (47).

Tabela 3. Kontrola izvora infekcije. GIT- gastrointestinalni trakt, CVC-centralni venski kateter



Izvor: Delaney A et al. Current standard of care for septic shock. Intensive Care Med. 2026;52:89–103.

Trajanje antimikrobne terapije

Preporuka

22. Kod odraslih sa inicijalnom dijagnozom sepse ili septičnog šoka i uz adekvatnu kontrolu izvora infekcije, **predlažemo** kraće u odnosu na duže trajanje antimikrobne terapije. *Slaba preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza.*

Napomena:

Optimalno trajanje antimikrobne terapije treba određivati individualno, u zavisnosti od kliničkog odgovora, izvora i kontrole izvora infekcije, karakteristika pacijenta. Trenutno ne postoje jedinstvene preporuke koje precizno definišu broj dana trajanja terapije.

Randomizovane kontrolisane studije (RCT), prikazane u tabeli 6, ukazuju da u određenim kliničkim sindromima kraće trajanje terapije nije povezano sa lošijim ishodima u poređenju sa dužim trajanjem, pod uslovom adekvatne kliničke stabilizacije i kontrole izvora infekcije. Ovi podaci mogu poslužiti kao orijentir u kliničkom odlučivanju, ali ne zamjenjuju individualnu procjenu i kliničko rasuđivanje.

Obrazloženje:

Ograničavanje antimikrobne terapije na najkraći mogući rok koji je povezan sa boljim ishodima predstavlja važan dio antimikrobnog nadzora (50–54). Optimalno trajanje antimikrobne terapije kod pojedinačnog pacijenta sa sepsom ili septičkim šokom zavisi od mnogih faktora, uključujući domaćina, mikroorganizam, lijek i anatomske mjesto infekcije (55, 56).

Tokom posljednje dvije decenije uloženi su značajni naponi da se razjasni optimalno trajanje antimikrobne terapije poređenjem „kratkih” kura sa tradicionalnim („dužim”) kurama liječenja. Postoje podaci iz randomizovanih kontrolisanih studija (RCT) u specifičnim stanjima, kao što su pneumonija (57–60), infekcije urinarnog trakta (61), bakterijemija (62, 63) i intraabdominalne infekcije (64). U mnogim od ovih studija, kraća kura terapije bila je jednako efikasna kao i duža, ali je bila povezana sa manjim brojem neželjenih posljedica. Ipak, vrlo mali broj studija bio je usmjeren isključivo na kritično oboljele pacijente sa sepsom ili septičkim šokom, a ukupni kvalitet dokaza bio je veoma nizak.

Biomarkeri za prekid primjene antimikrobne terapije

Preporuka

23. Kod odraslih sa inicijalnom dijagnozom sepse ili septičnog šoka i uz adekvatnu kontrolu izvora, kada optimalno trajanje terapije nije jasno, **predlažemo** korišćenje prokalcitonina i kliničke procjene za donošenje odluke o prekidu antimikrobne terapije, u odnosu na samu kliničku procjenu.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

Napomena:

Na osnovu uočenih koristi i odsustva očiglednih neželjenih efekata, sugerišemo korišćenje prokalcitonina uz kliničku procjenu radi donošenja odluke o prekidu antimikrobne terapije kod odraslih pacijenata sa inicijalnom dijagnozom sepse ili septičnog šoka i adekvatno sprovedenom kontrolom izvora infekcije, ukoliko je optimalno trajanje terapije nejasno i ukoliko je prokalcitonin dostupan.

Obrazloženje:

Iako se za odluku o trajanju terapije najčešće koristi klinička procjena, biomarkeri mogu pružiti dodatne informacije. C-reaktivni protein se, pored prokalcitonina u tom smislu često koristi. Prokalcitonin je najopsežnije proučavan i kod kritično oboljelih i kod nekritično oboljelih pacijenata, kako u kontekstu započinjanja, tako i u kontekstu prekidanja terapije (65).

Meta analiza koja je sprovedena je pokazala da je izloženost antibioticima u svim studijama bila niža kod pacijenata kod kojih je liječenje vođeno vrijednostima prokalcitonina uz kliničku procjenu; međutim, u mnogim studijama ukupno trajanje terapije je i dalje bilo 7 dana ili duže u interventnoj grupi. Takođe, algoritmi za antimikrobnu terapiju, učestalost praćenja, kao i promjena vrijednosti prokalcitonina za prekid terapije razlikovali su se među studijama (66-79). Stoga je ukupni kvalitet dokaza ocijenjen kao nizak.

Neželjeni efekti primjene prokalcitonina zajedno sa kliničkom procjenom radi donošenja odluke o prekidu antimikrobne terapije smatraju se minimalnim i ne prevazilaze potencijalne koristi (80).

TERAPIJA HEMODINAMSKIH POREMEĆAJA

Nadoknada tečnosti

Preporuke

24. Za odrasle sa sepsom ili septičnim šokom kao prvi izbor za nadoknadu tečnosti **preporučujemo** kristaloidne rastvore.

Snažna preporuka, umjeren kvalitet dokaza.

25. Umjesto fiziološkog rastvora **preporučujemo** korišćenje balansiranih kristaloidnih rastvora (Hartman, Ringer).

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

26. **Predlaže** se upotreba albumina kod odraslih sa sepsom ili septičnim šokom koji su primili velike količine kristaloida umjesto primjene samih kristaloida.

Slaba preporuka, umjeren kvalitet dokaza.

27. Za odrasle sa sepsom ili septičnim šokom **ne preporučuje** se upotreba skrobnihi rastvora (HES, Voluven) kao ni upotreba želatina za nadoknadu tečnosti.

Snažna preporuka, visok kvalitet dokaza.

Vazoaktivni agensi

Preporuke

28. Kod odraslih pacijenata sa septičnim šokom, **preporučujemo** primjenu noradrenalina kao vazopresora prvog izbora u odnosu na druge vazopresore.

Snažna preporuka.

- Dopamin – *visok kvalitet dokaza*
- Vazopresin – *umjeren kvalitet dokaza*
- Epinefrin – *nizak kvalitet dokaza*
- Selepresin – *nizak kvalitet dokaza*
- Angiotenzin II – *veoma nizak kvalitet dokaza*

Napomena:

U ustanovama u kojima noradrenalin nije dostupan, kao alternativa se mogu koristiti epinefrin ili dopamin, ali se savjetuje ustanovama da iskoriste sve mogućnosti da se poboljša dostupnost noradrenalina. Posebnu pažnju treba obratiti kod pacijenata sa rizikom od aritmija prilikom primjene dopamina i epinefrina.

29. Kod odraslih pacijenata sa septičnim šokom koji su na noradrenalinu, a kod kojih se ne postižu adekvatne vrijednosti MAP-a, **preporučujemo** dodavanje vazopresina umjesto povećavanja doze noradrenalina.

Slaba preporuka, umjeren kvalitet dokaza.

Napomena:

U našoj praksi, vazopresin se obično uvodi kada je doza noradrenalina u rasponu 0,25–0,5 µg/kg/min.

30. Kod odraslih pacijenata sa septičnim šokom kod kojih se, uprkos primjeni noradrenalina i vazopresina, ne postižu adekvatne vrijednosti MAP-a, **preporučujemo** dodavanje epinefrina.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

Napomena:

U našoj praksi, epinefrin se daje u dozi od 0,01mcg/kg/min do 1mcg/kg/min.

31. Za odrasle sa septičnim šokom **ne predlaže** se upotreba terlipresina kao ni angiotenzina II za koji je potrebno još studija koji potvrđuju njegovu efikasnost.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

Inotropi

Preporuke

32. Za odrasle sa septičnim šokom udruženim sa kardiogenim šokom uprkos adekvatnoj nadoknadi tečnosti **preporučuje** se dodavanje dobutamina noradrenalinu ili primjena samo epinefrina.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

33. Za odrasle sa septičnim šokom udruženim sa kardiogenim šokom **ne preporučuje** se upotreba levosimendana.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

Monitoring i intravenski pristup

Preporuke

34. Za odrasle sa septičnim šokom **preporučuje** se invazivno praćenje arterijskog pritiska u odnosu na neinvazivno i u tu svrhu se savjetuje što ranije plasiranje arterijske linije.

Slaba preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza.

35. Za odrasle sa septičnim šokom **preporučuje** se inicijalna primjena vazopresora putem periferne vene do stabilizacije srednjeg arterijskog pritiska u odnosu na odlaganje njihove primjene do uspostavljanja centralnog venskog puta.

Slaba preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza.

Napomena:

Kada se vazopresori koriste periferno treba ih primjenjivati u što kraćem vremenskom periodu i to u venu koja se nalazi proksimalno od antekubitalne jame.

Balans tečnosti

Preporuka

36. Nema dovoljno dokaza da bi se dala preporuka o upotrebi restriktivnih nasuprot liberalnim strategijama nadoknade tečnosti u prvih 24h hemodinamskog zbrinjavanja kod pacijenata sa sepsom ili septičnim sokom koji još uvijek imaju znake hipoperfuzije.

Napomena:

Nadoknadu tečnosti poslije početnog bolusa primjeniti samo ukoliko pacijenti imaju znakove hipoperfuzije. Intravenska administracija tečnosti treba biti vođena i parametrima perfuzije, a ne samo parametrima hemodinamike.

VENTILACIJA

Ciljne vrijednosti kiseonika

Preporuka

37. Nema dovoljno dokaza koji bi dali preporuku za korišćenje konzervativnih ciljenih vrijednosti kiseonika kod odraslih sa sepsom izazvanom hipoksemičnom respiratornom insuficijencijom.

Napomena:

Konzervativni ciljevi upotrebe kiseonika sa PaO₂ 55-70mmHg i SaO₂ 88%-92% u arterijskoj krvi smanjuju izloženost neželjenim dejstvima kiseonika, ali su dokazi za njihovu preporuku nedovoljni.

High-Flow Nasal Oxygen Therapy (HFNO)

38. Za odrasle sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom izazvanom sepsom **predlaže** se korišćenje kiseonika preko nazalne kanile visokog protoka u odnosu na neinvazivnu ventilaciju.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

Obrazloženje

Stanja koja se manifestuju hipoksijom bez hiperkapnije liječe se kiseonikom koji se može isporučiti preko konvencionalnih sistema isporuke niskog protoka (do 15l/min) kao što su obične nazalne kanile, maske sa rezervoarom, Venturi maske. Pacijenti sa teškim oblikom hipoksije zahtijevaju eskalaciju podrške u smislu primjene kiseonika visokog protoka preko za to specijalizovanih nazalnih kanila HFNO. U slučaju dalje eskalacije primjenjuje se neinvazivna ventilacija zbog smanjenja disajnog rada i postizanja viših vrijednosti PEEP-a.

Neinvazivna ventilacija

Preporuka

39. Nema dovoljno dokaza da bi se dala preporuka za korišćenje neinvazivne ventilacije u odnosu na invazivnu ventilaciju za odrasle sa hipoksemičnom respiratornom insuficijencijom izazvanom sepsom.

Obrazloženje

U ovoj indikaciji NIV može da obezbijedi iste efekte kao i invazivna ventilacija pozitivnim pritiskom uz izbjegavanje komplikacija vezanih za intubaciju, ali glavni rizik primjene NIV-a pored rizika od aspiracije je potencijal za odlaganje intubacije kad je ona neophodna. Zbog toga se savjetuje pažljivo praćenje pacijenata koji su na NIV-u.

Protektivna ventilacija u akutnom respiratornom distress sindromu (engl. *Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*)

Preporuke

40. Za odrasle sa ARDS-om izazvanim sepsom **preporučuje** se upotreba strategije ventilacije niskim disajnim volumenom (6ml/kg) u odnosu na strategiju visokog disajnog volumena (>10ml/kg).

Jaka preporuka, visok kvalitet dokaza.

Napomena

Iste preporuke važe i za odrasle sa respiratornom insuficijencijom izazvanom sepsom bez ARDS-a. Precizan disajni volumen (Tv) za svakog pacijenta sa ARDS-om zahtijeva prilagođavanje faktorima kao što su plato pritisak (Pplat), pozitivan krajnji ekspiratorni pritisak (PEEP), "driving pressure", torakoabdominalna uskladenost, pokušaj pacijentovog disanja. Uopšteno, cilj je postići takav Tv da $P_{plat} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ i "driving pressure" $< 15 \text{ cm H}_2\text{O}$.

41. Kod odraslih pacijenata sa teškim ARDS-om izazvanim sepsom, **preporučujemo** da gornja ciljna vrijednost plato pritiska bude 30 cm H₂O, u odnosu na više vrijednosti plato pritiska.

Snažna preporuka, umjeren kvalitet dokaza.

42. Kod odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim ARDS-om izazvanim sepsom, **predlažemo** primjenu višeg PEEP-a u odnosu na niži PEEP.

Slaba preporuka, umjeren kvalitet dokaza.

Napomena

Poštoji više opcija za odabir idealnog PEEP-a sa ciljem pronalaženja idealnog odnosa rekrutmenta i prevelike distenzije pluća. Jedan način za odabir PEEP-a je preko pronalaženja najbolje komplijanse uz najniži "driving pressure", drugi način je postepeno podizanje PEEP-a uz $T_v=6 \text{ ml/kg}$ dok Pplat ne dostigne vrijednost od 28cmH₂O i treći način je primjena PEEP/FiO₂ titracione tablice zasnovanoj na kombinaciji FiO₂ i PEEP-a potrebnoj da se postigne adekvatna oksigenacija. PEEP>5cmH₂O je obično potreban da bi se izbjegao alveolarni kolaps.

Nizak Tidal-volumen u non-ARDS respiratornoj insuficijenciji

Preporuka

43. Kod odraslih pacijenata sa respiratornom insuficijencijom izazvanom sepsom (bez ARDS-a), **predlažemo** primjenu ventilacije sa niskim tidal volumenom u odnosu na ventilaciju sa visokim tidal volumenom.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

“Rekrutment” manevri

Preporuke

44. Kod odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim ARDS-om izazvanim sepsom, **predlažemo** primjenu tradicionalnih manevara regrutacije (alveola).

Slaba preporuka, umjeren kvalitet dokaza.

45. Prilikom primjene rekrutment manevara, **preporučujemo** da se ne koristi strategija sa postepenim povećavanjem PEEP-a.

Snažna preporuka, umjeren kvalitet dokaza.

Napomena:

Kada se koriste manevri rekrutmenta preporučuje se da se ne koristi strategija postepenog povećanja vrijednosti PEEP-a. Rekrutment manevar podrazumjeva primjenu i održavanje kontinuirano pozitivnog pritiska u vrijednosti 30-40cmH₂O u trajanju od 30-40sec. Rekrutment manevar prekinuti ukoliko se pojave znaci pogoršanja kliničkog statusa u toku izvođenja istog.

“Prone” ventilacija

Preporuka

46. Kod odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim ARDS-om izazvanim sepsom, **preporučujemo** ventilaciju u pronacionom položaju (prone) u trajanju dužem od 12 sati dnevno.

Snažna preporuka, umjeren kvalitet dokaza.

Napomena

Ventilacija u “prone” položaju poboljšava oksigenaciju, plućnu komplijansu i posebno se pokazala korisnom ukoliko se primijeni u prvih 36h od intubacije.

Neuromuskularni blokatori (NMBA)

Preporuka

47. Kod odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim ARDS-om izazvanim sepsom, **predlažemo** primjenu intermitentnih bolus doza neuromišićnih blokatora (NMBA) u odnosu na kontinuiranu infuziju NMBA.
Slaba preporuka, umjeren kvalitet dokaza.

Napomena:

Ukoliko ipak poštoji potreba za kontinuiranom primjenom NMBA potrebno je ograničiti njihovu primjenu na <48h uz obaveznu analgesijaciju pacijenata.

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO)

Preporuka

48. Kod odraslih pacijenata sa teškim ARDS-om izazvanim sepsom, **predlažemo** primjenu venovenske (vv-ECMO) kada konvencionalna mehanička ventilacija ne daje rezultate, u iskusnim centrima koji imaju potrebnu infrastrukturu za primjenu ECMO.

Slaba preporuka, nizak kvalitet dokaza.

Napomena:

Upotreba veno-arterijske ekstrakorporalne oksigenacije (va-ECMO) rezervisana je za najteže slučajeve septičnog šoka udruženog sa kardiogenim šokom koji ne reaguje na sve dostupne farmakološke mjere vazo i inotropne potpore, a kao vid mehaničke potpore cirkulaciji.

DODATNA TERAPIJA

Kortikosteroidi

Preporuka

49. Kod odraslih bolesnika sa septičnim šokom i perzistentnom potrebom za terapijom vazopresorima, **preporučujemo** primjenu intravenskih kortikosteroida.

Slaba preporuka; umjeren kvalitet dokaza.

Napomena:

Tipični kortikosteroid koji se koristi kod odraslih sa septičnim šokom je intravenski hidrokortizon u dozi od 200 mg dnevno, primijenjen kao 50 mg intravenski na svakih 6 sati ili u obliku kontinuirane infuzije. Preporučuje se započinjanje terapije kada je doza norepinefrina ili epinefrina $\geq 0,25$ $\mu\text{g/kg/min}$, i to najmanje 4 sata nakon započinjanja vazopresorske terapije.

Prečišćavanje krvi (hemoperfuzija)

Preporuka

50. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo da se ne koristi** hemoperfuzija pomoću polimiksina B.

Slaba preporuka; nizak kvalitet dokaza.

Napomena:

Trenutno nema dovoljno dokaza da bi se mogla dati preporuka za primjenu drugih tehnika pročišćavanja krvi.

Ciljevi transfuzije eritrocita (DPE)

Preporuka

51. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo** primjenu restriktivne strategije transfuzije (umjesto liberalne).

Snažna preporuka; umjeren kvalitet dokaza.

Napomena:

Restriktivna strategija transfuzije obično uključuje prag za hemoglobin od 70 g/L; međutim, transfuzija eritrocita ne smije se odlučivati samo na osnovu koncentracije hemoglobina. Potrebno je procijeniti ukupni klinički status bolesnika i uzeti u obzir izuzetne okolnosti, poput akutne miokardne ishemije, teške hipoksemije ili akutnog krvarenja.

Imunoglobulini

Preporuka

52. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo da se ne koriste** intravenski imunoglobulini.

Slaba preporuka; nizak kvalitet dokaza.

Profilaksa stres ulkusa

Preporuka

53. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, koji imaju faktore rizika za gastrointestinalno krvarenje, **preporučujemo** primjenu profilakse stres-ulkusa.
Slaba preporuka; umjeren kvalitet dokaza.

Profilaksa venskog tromboembolizma (VTE)

Preporuka

54. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo primjenu farmakološke prevencije VTE**, osim ako postoji kontraindikacija za takvu terapiju.

Snažna preporuka; umjeren kvalitet dokaza.

Preporuke

55. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo** upotrebu niskomolekularnog heparina (NMH) umjesto nefrakcionisanog heparina (UFH) za prevenciju VTE.

Snažna preporuka; umjeren kvalitet dokaza.

56. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo da se mehanička prevencija VTE ne koristi** uz farmakološku prevenciju, već se primjenjuje samo farmakološka prevencija.

Slaba preporuka; nizak kvalitet dokaza.

Zamjena bubrežne funkcije (engl. Renal Replacement Therapy, RRT)

Preporuke

57. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom i akutnim bubrežnim oštećenjem (AKI) koji zahtijevaju zamjenu bubrežne funkcije, **preporučujemo** primjenu kontinuirane ili intermitentne RRT.

Slaba preporuka; nizak kvalitet dokaza.

58. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom i AKI, bez jasnih indikacija za zamjenu bubrežne funkcije, **preporučujemo da se RRT ne primjenjuje.**

Slaba preporuka; umjeren kvalitet dokaza.

Kontrola glikemije

Preporuka

59. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo** započinjanje insulinske terapije kada nivo glukoze u krvi iznosi ≥ 10 mmol/L.

Snažna preporuka; umjeren kvalitet dokaza.

Napomena:

Nakon započinjanja insulinske terapije, cilj glikemije je u rasponu 8–10 mmol/L.

Primjena Vitamina C

Preporuka

60. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo da se ne koristi** intravenski vitamin C.

Slaba preporuka; nizak kvalitet dokaza

Primjena natrijum-bikarbonata

Preporuke

61. Kod odraslih bolesnika sa septičnim šokom i laktatnom acidozom izazvanom hipoperfuzijom, **preporučujemo da se ne koristi** terapija natrijum-bikarbonatom za poboljšanje hemodinamike ili smanjenje potrebe za vazopresorima.

Slaba preporuka; nizak kvalitet dokaza.

62. Kod odraslih bolesnika sa septičnim šokom, teškom metaboličkom acidozom ($\text{pH} \leq 7,2$) i AKI (AKI stepen 2 ili 3), **preporučujemo** primjenu terapije natrijum-bikarbonatom.

Slaba preporuka; nizak kvalitet dokaza.

Ishrana

Preporuka

63. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom koji mogu primati enteralnu ishranu, **preporučujemo** rano započinjanje enteralne ishrane (unutar 72 sata).

Slaba preporuka; veoma nizak kvalitet dokaza.

DUGOROČNI ISHODI I CILJEVI NJEGE

Pacijenti koji prežive dug period liječenja u intenzivnoj njezi zbog sepse obično se suočavaju sa dugim i složenim putem oporavka. Pored fizičkih izazova u rehabilitaciji, postoje i velike neizvjesnosti u vezi sa načinom organizacije i koordinacije njege, kako bi se podržao oporavak, spriječile komplikacije i recidivi, te osiguralo da njega odgovara ciljevima pacijenta i porodice.

Postoji širok konsenzus da trenutni zdravstveni sistem vjerovatno ne zadovoljava optimalnu njegu tokom perioda oporavka za ovu populaciju pacijenata. Međutim, stvaranje čvrste baze dokaza na kojoj bi se mogle dati konkretne preporuke za promjene u paradigmatima njege pokazalo se izuzetno teškim. Neki od razloga uključuju:

- **heterogenost pacijenata** – nisu svi pacijenti isti, a razumijevanje koji pacijenti bi trebalo da dobiju koje intervencije je vrlo ograničeno;
- **različiti sistemi zdravstvene zaštite** – čak i unutar jednog sistema, neki pacijenti mogu imati vrlo dobru podršku, dok drugi možda nemaju, što značajno komplikuje definisanje „kontrolne“ njege;
- **nedostatak razumijevanja u vezi doziranja i intenziteta mnogih predloženih intervencija** – često nije jasno kada i da li bi se različite intervencije trebale kombinovati u pakete.

Iako su ovi problemi – heterogenost pacijenata, varijabilna kontrolna njega i nejasnoće u idealnoj konfiguraciji intervencija – univerzalni, oni su posebno izraženi u ovom kontekstu: iako se dvije jedinice intenzivne njege mogu razlikovati, svaka jedinica otpusta pacijente u širok i varijabilan ambijent post-intenzivne njege. Varijacije kako u JINj, tako i u post-JINj upravljanju kritično bolesnim pacijentima, povećavaju kompleksnost razumijevanja i definisanja najbolje prakse.

Stoga, uzimajući sve ovo u obzir, postoje neki opšti konceptualni principi „najbolje prakse“ koje radna grupa podržava, s tim da se priroda, vrijeme i kombinacija ovih šire definisanih aspekata njege mogu razlikovati, a snažni i nedvosmisleni dokazi o tome kako konkretno primijeniti ove principe često neće biti dostupni.

Ciljevi njege

Preporuke

64. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo** da se razgovara o ciljevima njege i prognozi sa pacijentima i porodicama, umjesto da se takav razgovor ne vodi.

Izjava o najboljoj praksi.

65. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo** da se ciljevi njege razmatraju rano (unutar 72 sata) umjesto kasno (nakon 72 sata ili više).

Slaba preporuka; nizak kvalitet dokaza.

Napomena:

Trenutno nema dovoljno dokaza da bi se dala preporuka za bilo koji specifični standardizovani kriterijum koji bi pokrenuo razgovor o ciljevima njege.

Palijativna njega

Preporuke

66. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo** uključivanje principa palijativne njege (što može uključivati i konsultaciju palijativnog tima prema procjeni ljekara) u plan liječenja, kada je to prikladno, kako bi se ublažili simptomi i patnja pacijenta i porodice.

Izjava o najboljoj praksi.

67. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo da se ne sprovodi** rutinska formalna konsultacija palijativnog tima za sve pacijente, već da se konsultacija sprovodi prema procjeni ljekara.

Slaba preporuka; nizak kvalitet dokaza.

Grupe međusobne podrške

Preporuka

68. Kod odraslih koji su preživeli sepsu ili septični šok, **preporučujemo** upućivanje pacijenata i njihovih porodica u grupe za podršku, umjesto da se takvo upućivanje ne sprovodi.
Slaba preporuka; veoma nizak kvalitet dokaza.

Promjena nivoa njege

Preporuka

69. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom, **preporučujemo** korišćenje procesa prenosa kritično važnih informacija prilikom promjena u nivou njege, umjesto da se takav proces ne primjenjuje.

Slaba preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza.

Napomena:

Trenutno nema dovoljno dokaza da bi se dala preporuka za upotrebu bilo kojeg specifičnog strukturisanog alata za prenos informacija u odnosu na uobičajene procese prenosa informacija.

Procjena o potrebi za socijalnom i ekonomskom podrškom

Preporuka

70. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom i njihovih porodica, **preporučujemo** procjenu potreba za ekonomskom i socijalnom podrškom (uključujući stambenu, prehrambenu, finansijsku i duhovnu podršku), i upućivanje na dostupne resurse kako bi se ove potrebe zadovoljile.

Izjava najbolje kliničke prakse.

Edukacija o sepsi za pacijente i porodice

Preporuka

71. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom i njihovih porodica, **preporučujemo** pružanje pismenih i usmenih informacija o sepsi (dijagnoza, liječenje i post-JINj / post-sepsa sindrom) prije otpusta iz bolnice i tokom naknadnih kontrola.

Slaba preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza.

Zajedničko donošenje odluka

Preporuka

72. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom i njihovih porodica, **preporučujemo** da klinički tim omogući učešće u zajedničkom donošenju odluka prilikom planiranja post-JINj njege i otpusta iz bolnice, kako bi se osiguralo da planovi otpusta budu prihvatljivi i izvedivi.

Izjava o najboljoj praksi.

Napomena

Radna grupa ima jedinstven stav za preporuke iz dijela “Dugoročni ishodi i ciljevi njege” (ciljevi njege, palijativna njega, međusobne grupe podrške, promjena nivoa njege, procjena o potrebi za socijalnom i ekonomskom podrškom, edukacija o sepsi za bolesnike i porodice, zajedničko donošenje odluka) da organizacija zdravstvenog sistema sa manjim brojem stanovnika, kao što je naš, omogućava dodatni prostor za unapređenje komunikacije između zdravstvenih radnika, pacijenata i porodica u kontekstu sepse i septičnog šoka. Sistematski i pravovremeni razgovori o ciljevima njege i prognozi mogu doprinijeti boljem razumijevanju kliničke situacije, usklađivanju terapijskih odluka sa vrijednostima pacijenata, kao i unapređenju kvaliteta pružene njege.

Uvođenje strukturisanog pristupa ovakvoj komunikaciji može predstavljati i osnovu za buduće unapređenje prakse, praćenje ishoda i razvoj istraživačkih inicijativa u ovoj oblasti.

Planiranje otpusta

Preporuka

73. Kod odraslih bolesnika sa sepsom i septičnim šokom i njihovih porodica, **preporučujemo** primjenu programa tranzicije kritične njege prilikom premještanja na odjeljenje, u odnosu na uobičajenu njegu.
Slaba preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza.

Obrazloženje

Više studija, uglavnom tipa „prije–poslije“, ispitivalo je uticaj programa tranzicije kritične njege na smanjenje ponovnih prijema u JINj ili smrtnosti kod pacijenata prebačenih iz JINj na odjeljenje. Ovi programi su koristili različite modele, ali su uglavnom podrazumijevali da zdravstveni radnici iz JINj (npr. medicinska sestra, respiratorni terapeut i/ili ljekar) svakodnevno prate pacijente na odjeljenjima nakon otpusta iz JINj, tokom nekoliko dana ili dok se ne postigne klinička stabilnost. Meta-analiza ovih studija ukazuje da programi tranzicije kritične njege smanjuju rizik od intrahospitalne smrtnosti i potencijalno smanjuju rizik od ponovnog prijema u JINj. Uticaj ovih programa na opterećenje i organizaciju rada u JINj nije sistematski ispitivan.

Preporuke

74. Kod odraslih bolesnika sa sepsom i septičnim šokom, **preporučujemo** usklađivanje terapije lijekovima prilikom otpusta iz JINj i bolnice.

Izjava najbolje kliničke prakse.

75. Kod odraslih koji su preživeli sepsu i septični šok i njihovih porodica, **preporučujemo** da pismeni i usmeni izvještaj o otpustu iz bolnice sadrži informacije o boravku u JINj, dijagnozi sepse i srodnih stanja, primijenjenim tretmanima i uobičajenim posljedicama nakon sepse.

Izjava najbolje kliničke prakse.

76. Kod odraslih bolesnika sa sepsom ili septičnim šokom koji su razvili nove teškoće ili oštećenja, **preporučujemo** da planovi otpusta iz bolnice uključuju praćenje kod ljekara sposobnih da podrže i upravljaju novim i dugotrajnim posljedicama.

Izjava najbolje kliničke prakse.

Napomena:

Trenutno nema dovoljno dokaza da bi se dala preporuka za rano praćenje nakon otpusta iz bolnice u odnosu na uobičajeno praćenje nakon otpusta.

Kognitivna terapija

Preporuka

77. Trenutno **nema dovoljno dokaza** da bi se dala preporuka za ranu kognitivnu terapiju kod odraslih koji su preživjeli sepsu ili septični šok.

Praćenje nakon otpusta

Preporuke

78. Kod odraslih koji su preživjeli sepsu ili septični šok, **preporučujemo** procjenu i praćenje fizičkih, kognitivnih i emocionalnih problema nakon otpusta iz bolnice.

Izjava najbolje kliničke prakse.

79. Kod odraslih koji su preživjeli sepsu ili septični šok, **preporučujemo** upućivanje na program praćenja nakon kritične bolesti, ako je dostupan.

Slaba preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza.

Napomena

U toku je više studija koje ispituju programe praćenja nakon sepse. Preporučujemo upućivanje u klinike za praćenje nakon kritične bolesti tamo gdje su dostupne. Iako su podaci o efikasnosti neujednačeni, ovi programi su dosljedno dobro prihvaćeni od strane pacijenata i pružaju okruženje za upoznavanje sa izazovima sa kojima se suočavaju preživjeli od sepse, kao i za pilotiranje i testiranje intervencija usmjerenih na poboljšanje oporavka. Iskustva stečena u ovim klinikama mogla bi se prilagoditi drugim, šire primjenivim intervencijama, poput telemedicine.

Preporuka

80. Kod odraslih koji su preživjeli sepsu ili septični šok i primali mehaničku ventilaciju duže od 48 sati ili boravili u JINj više od 72 sata, **preporučujemo** upućivanje na post-hospitalni rehabilitacioni program.
Slaba preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza.

Napomena

Radna grupa smatra da sprovođenje preporuka koje se odnose na praćenje pacijenata koji su preživjeli sepsu ili septični šok, nakon otpusta zahtijeva širi, multidisciplinarni pristup koji prevazilazi okvire ustanova u kojima se zbrinjava akutna sepsa. Planiranje otpusta i praćenje bolesnika sa novonastalim ili dugotrajnim posljedicama sepse treba, gdje je to moguće, da uključi i ljekare primarne zdravstvene zaštite, koji imaju ključnu ulogu u kontinuiranom praćenju i dugoročnom zbrinjavanju ovih bolesnika.

U tom kontekstu, postoji prostor za unapređenje saradnje između bolničkog i vanbolničkog nivoa zdravstvene zaštite, kao i za ciljanu edukaciju zdravstvenih radnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u vezi sa prepoznavanjem i upravljanjem posljedicama sepse.

LITERATURA

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021; 47: 1181–1247 (2021);
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–810;
3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al; International Forum of Acute Care Trialists: Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:259–272;
4. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al: Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: Results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020; 46:1552–1562;
5. Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al; CDC Prevention Epicenter Program: Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014. *JAMA* 2017; 318:1241–1249;
6. Dellinger RP: The future of sepsis performance improvement. *Crit Care Med* 2015; 43:1787–1789;
7. Schorr C, Odden A, Evans L, et al: Implementation of a multi-center performance improvement program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical-surgical wards. *J Hosp Med* 2016; 11(Suppl 1):S32–S39;
8. Islam MM, Nasrin T, Walther BA, et al: Prediction of sepsis patients using machine learning approach: A meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2019; 170:1–9
9. Alberto L, Marshall AP, Walker R, et al: Screening for sepsis in general hospitalized patients: A systematic review. *J Hosp Inf* 2017; 96:305–315;
10. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM: Identifying patients with sepsis on the hospital wards. *Chest* 2017; 151:898–907;
11. Makam AN, Nguyen OK, Auerbach AD: Diagnostic accuracy and effectiveness of automated electronic sepsis alert systems: A systematic review. *J Hosp Med* 2015; 10:396–402;
12. Rao TS, Radhakrishnan R, Andrade C: Standard operating procedures for clinical practice. *Indian J Psychiatry* 2011; 53:1–3;
13. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, et al: Prognostic accuracy of the quick sequential organ failure assessment for mortality in patients with suspected infection: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018; 168:266–275 ;
14. Herwanto V, Shetty A, Nalos M, et al: Accuracy of quick sequential organ failure assessment score to predict sepsis mortality in 121 studies including 1,716,017 individuals: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor* 2019; 1:e0043;
15. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, et al: A comparison of the quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2018;153:646–655;
16. Cinel I, Kasapoglu US, Gul F, et al: The initial resuscitation of septic shock. *J Crit Care* 2020; 57:108–117;

17. Liu VX, Lu Y, Carey KA, et al: Comparison of early warning scoring systems for hospitalized patients with and without infection at risk for in-hospital mortality and transfer to the intensive care unit. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e205191;
18. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, et al: Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem* 2012; 49:391–394;
19. Liu G, An Y, Yi X, et al: Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Int J Exp Med* 2017; 10:37–47;
20. Contenti J, Corraze H, Lemoël F, et al: Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med* 2015; 33:167–172;
21. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, et al: Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem* 2017; 50:956–958;
22. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, et al: Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* 2017; 12:e0181704;
23. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, et al: Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: A systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med* 2016;44:981–991;
24. Misango D, Pattnaik R, Baker T, et al; Global Intensive Care Working Group; of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and the Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit (MORU) in Bangkok, Thailand: Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2017; 111:483–489;
25. Cecconi M, Hernandez G, Dunser M, et al: Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: Narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med* 2019; 45:21–32;
26. Lara B, Enberg L, Ortega M, et al: Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One* 2017; 12:e0188548;
27. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732;
28. Mohr NM, Wessman BT, Bassin B, et al: Boarding of critically ill patients in the emergency department. *Crit Care Med* 2020;48:1180–1187;
29. Vukoja M, Dong Y, Adhikari NKJ, et al: Checklist for Early Recognition and Treatment of Acute Illness and Injury (CERTAIN): An exploratory multicenter international quality-improvement study in ICUs with variable resources. *Crit Care Med* 2021; 49:e598–e612;
30. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, et al: Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: A cohort study. *Crit Care* 2015; 19:319;

31. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, et al: Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* 2010; 50:814–820;
32. Tidswell R, Parker T, Brealey D, et al: Sepsis - the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? *J Infect* 2020; 81:e31–e32;
33. Deuster S, Roten I, Muehlebach S: Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35:71–78;
34. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al; Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:861–866;
35. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ, et al: Early goal-directed therapy for sepsis: A novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials. *Crit Care Med* 2017; 45:607–614;
36. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al: Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N.Engl J Med* 2017; 376:2235–2244;
37. Peng F, Chang W, Xie JF, et al: Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2019; 85:158–166
38. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:426–435;
39. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al: Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:e45–e67;
40. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al: Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 2024; ciae403;
41. De Waele JJ, Lipman J, Carlier M, et al: Subtleties in practical application of prolonged infusion of β -lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45:461–463;
42. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552;
43. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304–377;
44. Jimenez MF, Marshall JC; International Sepsis Forum: Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S49–S62;
45. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al: Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 2014; 18:R87;
46. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, et al; MEDUSA Study Group: Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: A prospective observational multi-center study. *Crit Care* 2014; 18:R42;
47. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1–45;

48. Fernandez-Lazaro CI, Brown KA, Langford BJ, et al: Late-career physicians prescribe longer courses of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1467–1475;
49. Hanretty AM, Gallagher JC: Shortened courses of antibiotics for bacterial infections: A systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 2018; 38:674–687;
50. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, et al: Shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J Hosp.Med* 2018; 13:336–342;
51. Spellberg B: The new antibiotic mantra-“shorter is better”. *JAMA Intern Med* 2016; 176:1254–1255;
52. Wald-Dickler N, Spellberg B: Short-course antibiotic therapy-replacing constantine units with “shorter is better”. *ClinInfect Dis* 2019; 69:1476–1479;
53. Klompas M, Calandra T, Singer M: Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA* 2018; 320:1433–1434;
54. Prescott HC, Iwashyna TJ: Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:426–429;
55. Hastre, J., Wolff, M., Fagon, J. Y., Chevret, S., Thomas, F., Wermert, D., Clementi, E., Gonzalez, J., Jusserand, D., Asfar, P., Perrin, D., Fieux, F., Aubas, S., & PneumA Trial Group (2003). Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*, 290(19), 2588–2598;
56. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, et al: Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1852–1858;
57. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e61–e111;
58. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, et al: Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: A multihospital cohort study. *Ann Intern Med* 2019; 171:153–163;
59. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, et al: Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection– 7 days or less versus longer treatment: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:2183–2191;
60. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et al: Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991; 100:1737–1742;
61. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, et al; Bacteremia Duration Study Group: Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: A noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1091–1098;
62. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al; STOP-IT Trial Investigators: Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372:1996–2005;

63. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, et al: Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin* 2018; 34:139–152;
64. Annane D, Maxime V, Faller JP, et al: Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: A randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013; 3:e002186;
65. Bloos F, Trips E, Nierhaus A, et al; for SepNet Critical Care Trials Group: Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176:1266–1276;
66. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al; PRORATA trial group: Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463–474;
67. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al: Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:819–827;
68. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, et al: Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:266–271;
69. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al: Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: A randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009; 13:R83;
70. Liu BH, Li HF, Lei Y, et al: [Clinical significance of dynamic monitoring of procalcitonin in guiding the use of antibiotics in patients with sepsis in ICU]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013; 25:690–693;
71. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al: Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:498–505;
72. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al: Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: A randomized trial. *Crit Care Med* 2013; 41:2336–2343;
73. Qu R, Ji Y, Ling Y, et al: Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis. A randomized prospective single-center controlled trial. *Saudi Med J* 2012; 33:382–387;
74. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al: Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: Results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394:221–226;
75. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al; ProGUARD Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group: Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1102–1110;
76. Stolz D, Smyrniotou N, Eggimann P, et al: Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: A randomised study. *Eur Respir J* 2009;34:1364–1375;
77. Xu XL, Yan FD, Yu JQ, et al: [Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment of sepsis patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2017;97:343–346;

78. Arulkumaran N, Khpal M, Tam K, et al: *Effect of antibiotic discontinuation strategies on mortality and infectious complications in critically ill septic patients: A meta-analysis and trial sequential analysis*. *Crit Care Med* 2020; 48:757–764.