




Hemodinamska optimizacija u sepsi: put prema personalizaciji

Hemodynamic optimization is sepsis: a path towards personalization

Jasminka Peršec^{1,2} , Ivan Bandić¹

¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

²Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

SEPSIS; HEMODINAMIKA; NORADRENALIN; VAZOPRESIN;
LAKTAT; RENIN

Descriptors

SEPSIS; HEMODYNAMICS; NOREPINEPHRINE;
VASOPRESSIN; LACTATE; RENIN

SAŽETAK. Sepsa je hemodinamski vrlo kompleksno stanje koje zahtjeva akutne dijagnostičke i terapijske postupke. Uporaba noradrenalina kao vazoaktivne potpore i glavnog supstrata za održavanje srednjeg arterijskog tlaka iznad 65 mmHg dobro je ustoličena klinička praksa, ali ne bez svojih limita. Uporaba sekundarnih vazoaktivnih lijekova poput vazopresina i sintetskog angiotenzina II, akutnije i vremenski definirane liječenje sve više ulaze u jedinice intenzivne medicine. Praćenje progresije sepse, odnosno septičnog šoka, također biva unaprijeđeno, putem novijih modaliteta hemodinamskog monitoringa te novih *point-of-care* laboratorijskih nalaza koji točnije prate progresiju bolesti, na primjer promatranja dinamike renina. U ovom preglednom radu prikazane su novi modaliteti liječenja i personalizirani pristup pacijentu sa septičnim šokom te praćenja uspješnosti liječenja.

SUMMARY. Sepsis is a hemodynamically very complex condition that requires acute diagnostic and therapeutic procedures. The use of norepinephrine as vasoactive support and the main substrate for maintaining mean arterial pressure above 65 mmHg is a well-established clinical practice, but not without its limits. The use of secondary vasoactive drugs such as vasopressin and synthetic angiotensin II, and more acute and time-determining treatment are increasingly entering the intensive care units. Monitoring the progression of sepsis, or septic shock, is also being improved, through newer modalities of hemodynamic monitoring and new point-of-care laboratory findings that more closely monitor disease progression, for example by observing renin dynamics. In this review paper, new modalities of treatment and personalization of care for patients with septic shock and monitoring of treatment success are presented.

Najčešći cirkulacijski šok u jedinicama intenzivne medicine je vazodilatacijski šok, a njegova najčešća etiologija je sepsa¹. Drugi rjeđi uzroci su anafilaksija, neurogeni šok nastao uslijed ozljede kraljezničke moždine, sustavni upalni odgovor kod akutnog pankreatitisa i direktna vaskularna relaksacija od opće ili neuroaksijalne anestezije. Bez obzira na etiologiju, vazodilatacijski šok je karakteriziran gubitkom sustavne vaskularne rezistencije (SVR) i nastankom arterijske hipotenzije koje zahtijevaju nadoknadu tekućine i vazoaktivnu potporu. Neadekvatno zbrinjavanje ovoga stanja dovodi do tkivne hipoperfuzije i naknadnog zatajenja organa². Iako je noradrenalin prvi izbor u terapiji septičkog šoka, nedovoljno definirano vrijeme započinjanja njegove primjene, maksimalne doze i dugotrajnost primjene kao i adjuvantna terapija dovode do velikih razlika u praksi, a samim time i u preživljenju pacijenata³.

Patofiziologija hemodinamike u sepsi

Sepsa je obilježena djelovanjem raznih podjedinica mikroorganizama, poglavito Gram-negativnih bakterijskih lipopolisaharida (LPS), te naknadno nastalih otpadnih produkata ozlijeđenih imunoloških i endotelih stanica. Povećanje proupalnih citokina, primar-

no TNF- α i IL-1, kemokina i drugih medijatora upale dovodi do direktnih i indirektnih promjena na krvožilnom sustavu. Nastaju koronarne mikrovaskularne promjene, poremećaj adrenergičkih puteva, povećanje oksidativnog stresa, poremećaji u prometu kalcijevih iona te mitohondrijska disfunkcija. Opisani mehanizmi dovode do „septičke kardiomiopatije“ koja se prezentira miokardijalnom depresijom na razinama i lijevog i desnog ventrikula, te diastoličkom disfunkcijom⁴. Promjene nastaju i na razini makrocirkulacije i mikrocirkulacije. Eksperimentalne studije su pokazale kako iniciranje LPS-a u zdrave pojedince dovodi do ozljeda endotelih stanica i glikokaliksa⁵. Oboje je zaduženo za očuvanje cjelovitosti krvožilnog sustava i selektivnu svrsishodnu permeabilnost. Njihovim oštećenjem dolazi do hiperpermeabilnosti krvožilja, pogotovo na razini mikrocirkulacije te do tkivnih edema nastalih ekstravacijom tekućine i osmotski aktivnih tvari iz krvi. LPS također uzrokuje direktno smanjenje

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Jasminka Peršec, prim. dr. med.,

<https://orcid.org/0000-0002-3777-8153>

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,

Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb;

e-pošta: predstojnik.anest@kdb.hr

ekspresije endotelne NO sintetaze, a daljnjom ozljeđom endotelnih stanica povećava se ekspresija inducibilne NO sintetaze koja rezultira proizvodnjom velikih količina vazodilatatornog NO, praćeno povećanom staničnom permeabilnosti za kalijeve ione i naknadno smanjenjem reaktivnosti adrenergičnih receptora^{6,7}. Smanjenje volumena krvi nastalo ekstravazacijom njenih sastavnica te pada sustavnog vaskularnog otpora i povećanja ukupne komplijence krvožilnog sustava te direktna miokardijalna depresija dovode do značajne hipotenzije i shodno tome hipoperfuzije ciljnih tkiva. Cijela kaskada događaja popraćena je i stanjem povećane koagulabilnosti krvi. Upravo hipoperfuzija i posebnosti mikrocirkulacije određenih tkiva dovode do tkivnih ozljeđaa, organske disfunkcije i u konačnici kliničke slike sepse i u težim slučajevima septičkog šoka.

Vazoaktivna potpora u septičnom šoku

Vazoaktivni lijekovi, odnosno lijekovi s vazopresorskom i inotropnom sposobnošću koriste se u stanjima vazoplegijskih šokova kako bi poboljšale i održavale stanje perfuzije nužno za normalizaciju tkivne funkcije. Većina vazoaktivnih lijekova posjeduje i vazopresorsku i inotropnu ulogu. Vazoaktivni lijekovi su primarno sintetski kateholamini koji djeluju na α -, β - i dopaminergične receptore u arterijama i arteriolama. Stimulacija α -1 receptora glatkih mišićnih stanica dovodi do povećanja koncentracije unutarstaničnog kalcija što za rezultat ima vazokonstrikciju i posljedično povećanje sustavnog krvnog tlaka. Mikrocirkulacija ovisi o autoregulaciji perifernih tkiva, preko kojeg sama tkiva reguliraju nužni i potrebni protok krvi. Kako bi autoregulacija bila funkcionalna potrebno je zadovoljiti minimalnu vrijednost srednjeg arterijskog tlaka (engl. *mean arterial pressure*, MAP)⁸. Agensi koji dovode do povećanja MAP-a, odnosno vazoaktivni lijekovi, omogućuju funkcioniranje autoregulacije i obnavljanja perfuzije tkiva. Uz to što djeluju na arterijski sustav, vazoaktivni lijekovi djeluju i na venski sustav. Vene, koje djeluju kao spremnici krvi, prožete su alfa adrenergičnim i vazopresinskim receptorima, što omogućuje autonomnu kontrolu nad ovim rezervoarskim sustavom. Djelovanjem vazoaktivnih lijekova i povećanjem srednjeg sustavnog tlaka punjenja (engl. *mean systemic filling pressure*, MSFP) povećava se i venski priljev. Mehanizam je neovisan o direktno srčanoj stimulaciji i dovodi do značajnog povećanja CO, efekta sličnog bolusu tekućine^{9,10}.

Vazoaktivni lijekovi djeluju i na srce, primarno aktivacijom β -1 receptora povećavajući kontraktilnost srčanih miocita. Povećana kontraktilnost povećava izbačajni volumen i time povećava CO. Učinak je vidljiv samo u slučaju miokardijalne disfunkcije, kada dolazi do povećavanja volumena na kraju diastole. Beta agonisti imaju i pozitivan kronotropni i luzitropni učinak.

Uz djelovanje na same miocite imaju i posredno djelovanje na koronarnu cirkulaciju povećavajući tonus i omogućujući ispravnu perfuziju srčanog mišića, tako smanjujući miokardijalnu ishemiju i disfunkciju srca¹¹.

Prema *Sepsis 3.0* definiciji septički je šok stanje sepse koje zahtjeva vazopresorsku potporu uz raniju nedovoljnu nadoknadu tekućine te sa serumskim laktatima > 2 mmol/L nakon resuscitacije. Godinama je u smjernicama za liječenje sepse noradrenalin prvi izbor vazopresorske potpore. Riječ je hidrokisiliranom derivatu dopamina koji stimulira i α - i β - receptore, s dominantnim učinkom preko djelovanja na α -1 receptore. Uz djelovanje na arterije i arteriole pokazuje i pozitivno djelovanje na vene te kao inotropna potpora. Uz poznata iskustva s odabirom vazoaktivne potpore, određene smjernice za vremenske intervale uvođenja terapije i odabir sekundarnog vazoaktivnog lijeka su podupriete slabim dokazima. Klasični je pristup vazoaktivnoj potpori bilo postizanje zadovoljavajuće vrijednosti MAP-a postepenim povećanjem doze vazoaktivnog lijeka¹². Takav pristup često dovodi do titracije noradrenalina na toksične razine i uvođenje pacijenta u stanje refraktornog vazodilatatornog šoka. Refraktornost je opisana kroz nemogućnost postizanja zadovoljavajućeg MAP-a uz najviše sigurne količine jednog ili više vazopresora¹³. Nemogućnost odgovora na kateholamine uzrokovano je daljnjim pogoršanjem stanja šoka, hipoksemijom, acidozom, hiperlaktemijom te daljnjim poremećajima vaskularne reaktivnosti.

Uz postepenu nedjelotvornost zbog opisane refraktornosti i zatvaranja terapijskog prozora primarnog vazopresora, naglašava se i važnost vremenskog intervala apliciranja vazopresorske terapije. Slično kao i s o vremenu-ovisnoj aplikaciji antimikrobnih sredstava, opisano je povećanje mortaliteta za 5.3% sa svakim satom zakašnjele inicijacije vazopresorske terapije¹⁴. Uz to su druge studije pokazale kako postizanje zadovoljavajućeg MAP-a unutar 6 sati od nastanka šoka smanjuje potrebu za vazopresorskom potporom (34.5 naspram 13.1 sat, $p=0.03$) i utrostručuje vjerojatnost preživljenja¹⁵. Studije su također pokazale kako je inicijacija vazopresorske terapije nakon 4 sata od nastanka šoka povezana s četverostrukim pogoršanjem organskog zatajenja u usporedbi s pacijentima kod kojih je vazopresorska terapija uvedena unutar 4 sata¹⁶. *Surviving Sepsis Campaign* smjernice preporučuju uvođenje vazopresora unutar prvog sata kod na tekućinu rezistentnih hipotenzija¹².

Jasno je da se otvaraju terapijske nedoumice što se tiče trenutka u kojemu se proglašava noradrenaliniski neuspjeh, kada aplicirati drugi vazopresorski agens te koji vazopresorski agens uvesti.

Terapija vazopresinom u septičnom šoku

Surviving Sepsis Campaign smjernice preporučuju uvođenje vazopresina kao sekundarnog vazopresora,

pri dozama noradrenalina od 0.25 do 0.5 µg/kg/min, bez daljnjeg povišenja doze noradrenalina¹². Vazopresin je endogeni peptidni hormon koji dovodi do kontrakcije glatkih mišićnih stanica krvnih žila djelovanjem na V1 receptore. Smatra se neadrenergičnim vazopresorom koji u normalnim fiziološkim uvjetima primarno djeluje na homeostazu slobodne tekućine u čovjekovom tijelu. U stanjima akutne hipotenzije dolazi do značajnog otpuštanja vazopresina iz zaliha u neurohipofizi što dovodi do povećanja koncentracije čak i nekoliko stotina puta. Pri tim koncentracijama vazopresin pokazuje značajan učinak na vaskularni tonus i na smanjenje hipotenzije. Djelovanje endogenog vazopresina je kratkoročno te je učinak prisutan samo nekoliko sati. U većini pacijenata se vrijednost vazopresina normalizira kroz 24 do 48 sati. U stanjima vazodilacijskog septičkog šoka je dokazana znatno manja koncentracija vazopresina nego u sličnim hipotenzivnim stanjima u kojima se očekuje endogeni odgovor (3.1 pg/mL naspram 22.7/mL, $p < 0.001$)¹⁷. U tim slučajevima je dokazano kako normalizacija koncentracije cirkulirajućeg vazopresina primjenom egzogenog vazopresina dovodi do mjerljive periferne vazokonstrikcije te povećanja MAP. Za razliku od ostalih vazopresora vazopresin se primjenjuje u maksimalnoj dozi od 0.03 IU/min u liječenju septičkog šoka.

Uporaba vazopresina u usporedbi s noradrenalinom provedena je kroz VANISH studiju (*Vasopressin vs Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock*) koja nije uspjela dokazati značajnu promjenu u 28-dnevnom mortalitetu¹⁸. Rizici za akutnu bubrežnu ozljedu su također bili jednaki iako su pacijenti kojima je primjenjivan vazopresin imali smanjen rizik renalne zamjenske terapije (RRT). VASST studija (*Vasopressin and Septic Shock Trial*) promatrala je uspješnost primjene vazopresina s noradrenalinom u usporedbi sa samim noradrenalinom. Pacijenti i njihove kliničke slike su gradirane prema potrebama za vazopresorskom potporom, pri čemu su pacijenti kojima je bila potrebna noradrenalinska potpora od 5 do 14 µg/min smatrani manje teškima, a oni s nužnom potporom od 15 µg/min pacijenti s teškim septičkim šokom. Korištenje standardne doze vazopresina (0.03 IU/min) značajno smanjuje potrebu za noradrenalinskom potporom u skupini pacijenata s manje teškim septičkim šokom i smanjilo je 28-dnevni mortalitet (26.5% naspram 35.7%, $p=0.05$)¹⁹. Provedeno je još nekoliko studija zajedničke uporabe noradrenalina i vazopresina, pri čemu je vazopresin uveden pri dozama noradrenalina od 0.25 do 0.5 µg/kg/min¹⁸. Rana kombinacija vazopresina s noradrenalinom smanjuje mogućnost nastanka kateholaminskog preopterećenja (eng. catecholamine burden) i vjerojatnost kateholaminima inducirane plućne arterijske hipertenzije. Eksperimentalni dokazi pokazuju kako vazopresin u niskim doza-

ma dovodi do plućne vazodilatacije preko otpuštanja endotelnog NO te rana kombinacija vazopresina s noradrenalinom smanjuje nastanak plućne hipertenzije²⁰. Uz to rana kombinacija vazopresina s noradrenalinom dovodi do smanjenja vjerojatnosti nastanka atrijske fibrilacije i ventrikularnih tahikardija²¹. Jedan do važnijih toksičnih učinaka noradrenalina je upravo veliki potencijal za nastanak aritmija pri višim dozama, pri čemu se rizik povećava za 6% za svako povećanje od 5 µg/min maksimalne doze noradrenalina²². Povoljno djelovanje vazopresina vidljivo je i po smanjenju potrebe pacijenata za renalnom zamjenskom terapijom kada ih se uspoređuje s pacijentima koji su primali isključivo vazoaktivnu potporu noradrenalinom. Ujedno su novije, velike retrospektivne studije pokazale povećanje bolničkog mortaliteta za 12% do 18% u pacijenata kojima je vazopresin uveden kasnije u terapiju, odnosno u pacijenata koji su imali visoke i/ili rastuće koncentracije laktata²³.

Hiperlaktemija kao čimbenik odgovora na terapiju

Hiperlaktemija je iznimno često stanje koje prati vazoplegične šokove. Hipotenzija koja dovodi do regionalne i globalne hipoksije, stresom uzrokovana hiperdinamika koja dovodi do povećanja aerobne glikolize te smanjen klirens laktata zbog acidemije usporedno dovode do značajnog povišenja koncentracije laktata. Hiperlaktemija je mjera loše prognoze vazodilatatornih šokova, te je pokazana kao nezavisni faktor rizika s mSOFA ocjenom (*modified sequential organ failure assessment*)²⁴. Čak i nakon inicijalne prezentacije pacijenti s povišenim laktatom, višim od 4 mmol/L su pokazali trostruko povećanje 28-dnevne smrtnosti²⁵. Uz mogućnost prognoziranja ishoda, koncentracija laktata može izrazito doprinijeti odabiru vazopresorske potpore, pogotovo prilikom apliciranja nekateholaminskih lijekova. Pokazano je kako je vjerojatnost uspješnosti paralelne vazopresorske terapije u korelaciji s nižim vrijednostima laktata (≤ 1.4 mmol/L)²⁶.

Rana multimodalna vazopresorska terapija

Na temelju svega ranije navedenog, Wieruszewski i sur. predlažu implementaciju rane multimodalne vazopresorske terapije, analogno ranoj širokospektralnoj antimikrobnoj terapiji koja se aplicira u početnim fazama septičkog šoka²⁷. Kako bi se ispravno aplicirali lijekovi i modulirale doze potreban je najtočniji prediktor stanja septičkog šoka. Dvije zasebne studije pokazale su kako je apsolutna koncentracija renina, odnosno stopa povišenja koncentracije renina superiornija od laktata u koreliranju s bolničkim mortalitetom u kritično oboljelih pacijenata²⁸. Nije dokazano zna-

čajno poboljšanje u promatranju apsolutnih vrijednosti renina naspram laktata, ali je dokazana korelacija rasta renina s 72-satnim bolničkim mortalitetom, što nije slučaj s laktatom. Za svako jednostruko povećanje renina, mortalitet se povećava deseterostruko²⁹. Renin je mnogo stabilniji od laktata, njegova koncentracije ne ovisi o bubrežnoj nadomjesnoj terapiji koja se može primjenjivati septičnom pacijentu niti je pod utjecajem lijekova koji djeluju na reninsko-angiotenzinski put. U pacijenata s visom razinama renina aplikacija sintetskog angiotenzina II je pokazala pozitivne učinke na preživljenje. Multimodalni pristup u ranoj vazopresorskoj terapiji omogućuje modificiranje terapije povećanjem ili smanjenjem određenog lijeka na temelju mjerenih parametara praćenja stanja septičkog šoka. Uz to predlažu i uporabu ne vazopresorskih adjuvansa, npr. kortikosteroida, vitamina C i tiamina, koji samostalno nisu pokazali ili su pokazali slabo izraženo smanjenje mortaliteta septičnih pacijenata³⁰. Protivnici multimodalne terapije navode veliku mogućnost pretjerane vazokonstrukcije prilikom uporabe više vazoaktivnih lijekova te cijenu i provodivost takvog pristupa. Veći naglasak prema Guerci i sur. bi se trebao staviti na farmakokinetiku noradrenalina, odnosno njegovih pripravaka te na vrijeme ranije inicijacije vazopresorske terapije koje je nezavisni čimbenik u progresiji bolesti i preživljenja pacijenta³¹.

Zaključak

Vazoaktivna poptora akutno je najvažniji pristup pacijentu u stanju septičkog šoka, ali novija istraživanja i pristupi pomiču fokus s makrocirkulacijskih ciljeva na mikrocirkulacijske ciljeve i zadovoljavanje dovoljne tkivne perfuzije i oksigenacije. Zbog promjenjivosti stanja cirkulacije u septičkom šoku vrijeme apliciranja terapije je od iznimne važnosti, kao i ispravna procjena hemodinamskog stanja pacijenta i predviđanja kako će reagirati na primjenjene terapijske metode. Pristup bi trebao biti fiziološki usmjerena rana, balansirana, multimodalna vazopresorska terapija navođena točnim *point-of-care* laboratorijskim vrijednostima i biomarkerima koji omogućuju personaliziranje terapije točno određenim zahtjevima pacijenta.

Popis kratica

SVR – sustavna vaskularna rezistencija
 LPS – lipopolisaharidi
 MAP – srednji arterijski tlak
 MSFP – srednji sustavni tlak punjenja
 mSOFA – *modified sequential organ failure assessment*

LITERATURA

1. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 31. listopada 2013;369(18):1726–34.
2. Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, Khangulov V, Stevens M, Badani H, i sur. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med*. lipanj 2018;44(6):857–67.
3. Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D, Annane D, Asfar P, Boerma EC, i sur. Current use of vasopressors in septic shock. *Ann Intensive Care*. 30. siječanj 2019;9(1):20.
4. Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. lipanj 2021;18(6):424–34.
5. Okada H, Takemura G, Suzuki K, Oda K, Takada C, Hotta Y, i sur. Three-dimensional ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx under normal and experimental endotoxemic conditions. *Crit Care Lond Engl*. 23. listopada 2017;21(1):261.
6. Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P. Endothelial „stunning“ following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovasc Res*. studeni 1996;32(5):822–9.
7. Martin G, Asensi V, Montes AH, Collazos J, Alvarez V, Pérez-Is L, i sur. Endothelial (NOS3 E298D) and inducible (NOS2 exon 22) nitric oxide synthase polymorphisms, as well as plasma NOx, influence sepsis development. *Nitric Oxide Biol Chem*. 15. studeni 2014;42:79–86.
8. Shepherd AP, Granger HJ, Smith EE, Guyton AC. Local control of tissue oxygen delivery and its contribution to the regulation of cardiac output. *Am J Physiol*. rujana 1973;225(3):747–55.
9. Cannesson M, Jian Z, Chen G, Vu TQ, Hatib F. Effects of phenylephrine on cardiac output and venous return depend on the position of the heart on the Frank-Starling relationship. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. srpanj 2012;113(2):281–9.
10. Maas JJ, Pinsky MR, de Wilde RB, de Jonge E, Jansen JR. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves. *Crit Care Med*. siječanj 2013;41(1):143–50.
11. Zausig YA, Geilfus D, Missler G, Sinner B, Graf BM, Zink W. Direct cardiac effects of dobutamine, dopamine, epinephrine, and levosimendan in isolated septic rat hearts. *Shock Augusta Ga*. rujana 2010;34(3):269–74.
12. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. studeni 2021;47(11):1181–247.
13. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest*. kolovoz 2018;154(2):416–26.
14. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, i sur. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care Lond Engl*. 03. listopada 201;18(5):532.
15. Colon Hidalgo D, Patel J, Masic D, Park D, Rech MA. Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care*. veljača 202;55:145–8.
16. Black LP, Puskarich MA, Smotherman C, Miller T, Fernandez R, Guirgis FW. Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. lipanj 202;1(3):222–30.
17. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RCJ, Seo S, D'Alessandro D, i sur. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 04. ožujak 199;95(5):1122–5.

18. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, *i sur.* Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 02. kolovoz 2011;316(5):509–18.
19. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, *i sur.* Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 28. veljača 200; 358(9):877–87.
20. Russell JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care Lond Engl*. 11. kolovoz 2011;15(4):226.
21. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, *i sur.* Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 08. svibanj 2018;319(18): 1889–900.
22. Wieruszewski ED, Jones GM, Samarin MJ, Kimmons LA. Predictors of dysrhythmias with norepinephrine use in septic shock. *J Crit Care*. veljača 2021;61:133–7.
23. Sacha GL, Lam SW, Wang L, Duggal A, Reddy AJ, Bauer SR. Association of Catecholamine Dose, Lactate, and Shock Duration at Vasopressin Initiation With Mortality in Patients With Septic Shock. *Crit Care Med*. 01. travanj 2022;50(4): 614–23.
24. Javed A, Guirgis FW, Sterling SA, Puskarich MA, Bowman J, Robinson T, *i sur.* Clinical predictors of early death from sepsis. *J Crit Care*. prosinac 2017;42:30–4.
25. Thomas-Rueddel DO, Poidinger B, Weiss M, Bach F, Dey K, Häberle H, *i sur.* Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. travanj 2015;30(2):439.e1–6.
26. Sacha GL, Lam SW, Duggal A, Torbic H, Bass SN, Welch SC, *i sur.* Predictors of response to fixed-dose vasopressin in adult patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 06. ožujak 2018;8(1):35.
27. Wieruszewski PM, Khanna AK. Vasopressor Choice and Timing in Vasodilatory Shock. *Crit Care Lond Engl*. 22. ožujak 2022;26(1):76.
28. Bellomo R, Furni LG, Busse LW, McCurdy MT, Ham KR, Boldt DW, *i sur.* Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 01. studeni 2020; 202(9):1253–61.
29. Jeyaraju M, McCurdy MT, Levine AR, Devarajan P, Mazzeffi MA, Mullins KE, *i sur.* Renin Kinetics Are Superior to Lactate Kinetics for Predicting In-Hospital Mortality in Hypotensive Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 01. siječanj 2022;50 (1):50–60.
30. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am*. srpanj 2020;104 (4):573–85.
31. Guerci P, Belveyre T, Mongardon N, Novy E. When to start vasopressin in septic shock: the strategy we propose. *Crit Care Lond Engl*. 06. svibanj 2022;26(1):125.