

Preporuke za liječenje sepse i septičkog šoka u hitnoj medicinskoj službi

Recommendations for the Management of Sepsis and Septic Shock in Emergency Medicine

Ivana Srzić^{1,2}, Višnja Neseć Adam^{1,2,3*}, Jasminka Peršec³, Ivan Jurić^{1,2}, Darinka Tunjić Pejak^{1,2}, Ozana Bujas Padovan¹, Tomislav Crnčević¹, Mihaela Leš¹, Martina Matolić³

Sažetak. Sepsa je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Učestalost sepse i septičkog šoka u kontinuiranom je porastu još od konsenzus-definicije iz 1991. god. Danas se smatra desetim najčešćim uzrokom smrti u općoj populaciji. Teško je utvrditi sveukupni teret sepse, procjena je da je 2017. god. u svijetu bilo 48,9 milijuna slučajeva i 11 milijuna smrtnih slučajeva povezanih sa sepsom, što je gotovo 20 % svih globalnih smrtnih slučajeva. Kod septičkog šoka kao podskupine sepse bolnička smrtnost je gotovo 60 %. Ovi podatci naveli su Svjetsku zdravstvenu organizaciju (SZO) da proglaši sepsu globalnim zdravstvenim prioritetom. Budući da je hitna medicinska služba primarno mjesto gdje se najčešće uspostavlja prvi kontakt sa septičnim bolesnikom, liječnici hitne medicine imaju značajnu ulogu u ranoj fazi liječenja navedenih bolesnika. Cilj je ovih kliničkih preporuka prikazati postupnik ranog prepoznavanja, dijagnostiku i liječenja sepse i septičkog šoka u hitnoj medicinskoj službi.

Ključne riječi: dijagnostika; liječenje; sepsa; septički šok

Abstract. Sepsis is one of the leading causes of morbidity and mortality in the world. The incidence of sepsis and septic shock has been continuously increasing since the consensus definition in 1991, and today it represents the tenth most common cause of death in the population. The overall burden of sepsis is difficult to determine, with an estimated 48.9 million cases and 11 million sepsis-related deaths worldwide in 2017, accounting for nearly 20% of all global deaths. In septic shock as a subset of sepsis, hospital mortality is almost 60%. These data led the World Health Organization (WHO) to declare sepsis a global health priority. Emergency department is a place where the first medical contact with a septic patient is most likely to occur, emergency physicians play an essential role in the early phases of patient management. The aim of these clinical recommendations is to present the early recognition, diagnosis and treatment of sepsis and septic shock in the emergency medicine.

Keywords: diagnosis; sepsis; shock, septic; therapeutics

¹Klinička bolnica „Sveti Duh“, Objedinjeni hitni bolnički prijam, Zagreb, Hrvatska

²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Osijek, Hrvatska

³Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska

⁴Klinička bolnica Dubrava, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Zagreb, Hrvatska

⁵Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Prof. prim. dr. sc. Višnja Neseć Adam, dr. med.
Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Ulica Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Hrvatska
E-mail: visnja.neseck@hotmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Sepsa je definirana kao životno ugrožavajuća disfunkcija organa uzrokovana poremećenim odgovorom domaćina na infekciju te predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem. Smrtnost od sepse u cijelom svijetu još uvijek je visoka i iznosi 34–46 %¹. Godine 2002. Društvo za intenzivnu medicinu (engl. *Society of Critical Care Medicine*; SCCM) i Europsko društvo za intenzivnu medicinu (engl. *European Society of Intensive Care Medici-*

Sepsa je definirana kao životno ugrožavajuća disfunkcija organa uzrokovana poremećenim odgovorom domaćina na infekciju te predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem. Smrtnost od sepse u cijelom svijetu još uvijek je visoka i iznosi 34–46 %.

ne; ESICM) pokrenuli su globalnu inicijativu pod nazivom *Surviving Sepsis Campaign* (SSC). Inicijativa SSC je 2004. god. prvi put izdala međunarodne smjernice za liječenje septičnih bolesnika, a obnavljane su 2008., 2012., 2016. i 2021. godine. Cilj inicijative SSC bio je povećati svijest o sepsi, poboljšati prepoznavanje septičnih bolesnika i osigurati pravovremeno i odgovarajuće liječenje tih bolesnika.

S obzirom na činjenicu da dvije trećine bolesnika sa sepsom dolazi preko hitne medicinske službe (HMS), izuzetno je važno podizati svijest o sepsi i svim aspektima zbrinjavanja već na razini hitne službe. Ključni čimbenici koji značajno utječu na ishod liječenja, uključuju brzu trijažu, rano prepoznavanje, brzu dijagnostiku te odgovarajuće liječenje bolesnika sa sepsom ili sumnjom na sepsu. Procjena volumnog statusa, zadovoljavajuća hemodinamska resuscitacija, rana antibiotska terapija i procjena odgovora bolesnika na liječenje moraju započeti u hitnoj medicinskoj službi kako bi se osigurala najbolja moguća skrb i poboljšali ishodi liječenja.

METODE

Hrvatsko društvo za hitnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ-HDHM) prihvatilo je globalnu inicijativu SSC kao temelj za rano prepoznavanje i liječenje sepse. Budući da se većina bolesnika sa

sepsom zaprima u bolnicu kroz hitnu službu, nametnula se potreba za prilagodbom smjernica vezanih uz liječenje tih bolesnika u okviru hitne medicinske službe. Jedinice intenzivne medicine više nisu glavno mjesto za početno liječenje bolesnika sa sepsom, umjesto toga ključno je započeti liječenje u hitnoj medicinskoj službi.

Zbog navedenog HLZ-HDHM na svojoj je godišnjoj skupštini održanoj 2022. god. imenovao radnu skupinu za izradu hrvatskih preporuka za liječenje sepse i septičkog šoka u hitnoj medicinskoj službi. Tijekom izrade smjernica podršku je također dalo i Hrvatsko društvo za intenzivnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ-HDIM). Preporuke se temelje na osnovnim postavkama smjernica SSC iz 2021. god.^{2,3}, pregledu znanstvene i stručne literature te obnovljenim smjernicama za liječenje sepse u hitnoj medicinskoj službi⁴, a u nedostatku dokaza korišten je konsenzus radne skupine. Razina dokaza i stupanj preporuka navedeni su sukladno sustavu GRADE (engl. *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*; GRADE), koji predstavlja poveznicu između kliničkih istraživanja i svakodnevnih prakse te uz snagu dokaza opisuje razine preporuka.

Tijekom izrade smjernica članovi radne skupine bili su u kontaktu elektroničkim putem. Radna verzija nacionalnih smjernica predstavljena je u prosincu 2023. godine, a konačni tekst revidiran je 2024. godine uz uzimanje u obzir primjedaba članova radne skupine.

Izrada preporuka nije financijski potpomognuta.

DEFINICIJA

Definicija sepse razvijala se tijekom vremena zbog napretka medicinskog znanja i novih istraživanja te zbog potrebe za bržom identifikacijom i liječenjem sepse. Treba naglasiti da definicija nije dijagnostička jer ne uključuje specifične kriterije za identifikaciju infekcije. Radna skupina SCCM/ESICM 2016. godine definirala je sepsu kao životno ugrožavajuće zatajenje organa uzrokovano neprimjerenim upalnim odgovorom domaćina na infekciju. Zatajenjem organa smatra se ako postoji promjena bodovanja ljestvice sekvencijalne procjene zatajenja organa (engl. *Sequential, sepsis-related organ failure assessment*; SOFA), gdje

Tablica 1. Sekvencijalna procjena zatajenja organa (engl. *Sequential, sepsis-related organ failure assessment; SOFA*)

| Bodovi | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|--------------------------|--|--|---|
| Neurološki; GCS | 14 – 13 | 12 – 10 | 9 – 6 | < 6 |
| Plućni; PaO ₂ (mmHg) / FiO ₂ | < 400 | < 300 | < 200 S respiracijskom potporom | < 100 S respiracijskom potporom |
| Kardiološki; srednji arterijski tlak (mmHg) | < 70 | dopamin ≤ 5 (µg/kg/min) ili dobutamin (u bilo kojoj dozi) | dopamin > 5 (µg/kg/min) ili adrenalin ≤ 0,1 (µg/kg/min) ili noradrenalin ≤ 0,1 (µg/kg/min) | dopamin > 15 (µg/kg/min) ili adrenalin > 0,1 (µg/kg/min) ili noradrenalin > 0,1 µg/kg/min |
| Bubrežni; kreatinin µmol/L (mg/L) ili diureza ml/dan | 110 – 170 (1,2 – 1,9) | 171 – 299 (2,0 – 3,4) | 300 – 440 (3,5 – 4,9) ili < 500 | > 440 (> 5,0) ili < 200 |
| Hematološki; trombociti (x 10 ⁹ /L) | < 150 | < 100 | < 50 | < 20 |
| Jetreni; bilirubin u serumu µmol/L (mg/dL) | 20 – 32 (1,2 – 1,9) | 33 – 101 (2,0 – 5,9) | 102 – 204 (6,0 – 11,9) | > 204 (> 12,0) |

GCS – Glasgowska ljestvica kome (engl. *Glasgow Coma Scale*); PaO₂ – parcijalni tlak kisika; FiO₂ – udio kisika u udahnutom zraku

su 2 boda ili više njih povezani s bolničkom stopom smrtnosti većom od 10 % (Tablica 1). Ljestvica SOFA sastoji se od šest varijabli od kojih svaka predstavlja jedan organski sustav (respiracijski, kardiovaskularni, koagulacijski, živčani, jetreni i bubrežni) koji se boduju od 0 (normalna funkcija) do 4 (visok stupanj disfunkcije/zatajenja organa)⁵.

Septički šok je podvrsta sepse s većim rizikom smrtnog ishoda u odnosu na sepsu, a očituje se cirkulacijskom, staničnom i metaboličkom nestabilnošću. Kriteriji za dijagnozu septičkog šoka jesu: hipotenzija rezistentna na odgovarajuće volumno zbrinjavanje hipovolemije, potreba za vazopresorskom terapijom kako bi se srednji arterijski tlak održao ≥ 65 mmHg te razina serumskih laktata veća od 2 mmol/L. Ova je kombinacija povezana s bolničkom smrtnosti većom od 40 %.

EPIDEMIOLOGIJA

Učestalost sepse i septičkog šoka u kontinuiranom je porastu još od konsenzusa definicije iz 1991. god. te danas predstavlja deseti najčešći uzrok smrti u općoj populaciji. Teško je utvrditi sveukupni teret sepse, procjena je da je 2017. godine u svijetu bilo 48,9 milijuna slučajeva i 11 milijuna smrtnih slučajeva povezanih sa sepsom, što je gotovo 20 % svih smrtnih slučajeva. Kod septičkog šoka kao podskupine sepse bolnička smrtnost je gotovo 60 %⁶. Ovi podatci naveli su Svjetsku zdravstvenu organizaciju (SZO) da proglasi sepsu globalnim javnozdravstvenim prioritetom⁷.

ETIOLOGIJA

Učestalost mikroorganizama koji se mogu identificirati u sepsi ili septičkom šoku varirala je tijekom vremena, trenutno je prevaga gram-pozitivnih bakterija i povećano kliničko i epidemiološko značenje gljivične sepse. Od gram-pozitivnih bakterija najčešće su izolirani uzročnici *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*, dok su od gram-negativnih bakterija najčešće identificirani *Escherichia coli*, *Klebsiella* i *Pseudomonas spp.* Među gljivičnim infekcijama povezanim s ovim stanjem dominantnu ulogu ima *Candida spp.*, koja se često može identificirati u imunosuprimiranih ili malignih bolesnika koji su podvrgnuti dugotrajnom liječenju kemoterapijskim i imunosupresivnim lijekovima⁷. Glavna mjesta infekcije povezane sa sepsom jesu: respiracijski sustav / plućni parenhim (43 %), mokraćni sustav (16 %), trbuh (14 %), infekcije glave koje su povezane s vrućicom nepoznatog podrijetla (14 %) te druga mjesta (13 %)^{8,9}.

PREPORUKE

Preporuke za liječenje sepse i septičkog šoka razvrstane su u šest snopova:

- rano prepoznavanje i liječenje
- početna resuscitacija
- liječenje infekcije
- hemodinamsko liječenje
- preporuke za oksigenoterapiju i ventilaciju
- preporuke za dodatno liječenje.

1. RANO PREPOZNAVANJE I LIJEČENJE

Preporuka 1: Preporučuje se korištenje bodovnih ljestvica za prepoznavanje sepsa i septičkog šoka kod akutnih i visokorizičnih bolesnika, odnosno korištenje kriterija sistemskog upalnog odgovora (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*; SIRS) nacionalnog sustava ranog upozorenja (engl. *National Early Warning Score*; NEWS) i modificiranog sustava ranog upozorenja (engl. *Modified Early Warning Score*; MEWS) (snažna preporuka).

Ne preporučuje se korištenje brze ljestvice sekvencijalne procjene zatajenja organa (engl. *Quick Sequential Organ Failure Assessment score*; qSOFA) u usporedbi sa SIRS, NEWS ili MEWS (snažna preporuka, srednja razina dokaza).

Objašnjenje: Bodovne ljestvice za probir osmišljene su za rano prepoznavanje bolesnika sa sepsom. Postoje velike varijacije u dijagnostičkoj točnosti pojedinih ljestvica, pri čemu većina ima slabu prediktivnu vrijednost, iako je uporaba nekih povezana s boljim ishodima liječenja. Preporučene ljestvice i sustavi bodovanja uključuju kriterije SIRS-a, SOFA-e, NEWS-a i MEWS-a, dok se qSOFA više ne preporučuje kao jedina ljestvica za procjenu. Ostale ljestvice pokazuju bolju osjetljivost u predviđanju ishoda bolesnika u odnosu na qSOFA-u². Bodovna ljestvica SOFA uključuje laboratorijske pokazatelje za procjenu smrtnosti, qSOFA, MEWS i NEWS oslanjaju se samo na kliničke pokazatelje.

SIRS je sistemski upalni odgovor tijela, a potvrđuje se prisutnošću dvaju ili više kriterija: temperatura > 38 °C ili < 36 °C, srčana frekvencija > 90/min, frekvencija disanja > 20/min ili hiperventilacija uz

parcijalni tlak ugljikova dioksida manji od 4,3 kPa i broj leukocita (L) > 12 x 10⁹/L ili < 4 x 10⁹/L ili prisutnost nezrelih oblika leukocita (> 10 %).

qSOFA je pojednostavljena inačica ljestvice SOFA, tzv. brza ljestvica SOFA. Preporučuje se za brzu dijagnostiku u izvanbolničkih bolesnika te za hitne bolničke prijame u bolesnika kod kojih postoji sumnja na infekciju i sepsu. Ljestvicom qSOFA procjenjuje se bolesnikov mentalni, kardiovaskularni i respiracijski status te se brzo identificiraju mogući bolesnici sa sumnjom na sepsu ako se zadovolje dva od triju kriterija ljestvice qSOFA. Kriteriji su sljedeći: sistolički tlak ≤ 100 mmHg, frekvencija disanja ≥ 22 udaha u minuti te Glasgowska ljestvica kome (engl. *Glasgow coma scale*; GCS) < 15. qSOFA omogućuje brzo prepoznavanje svih bolesnika izloženih mogućem riziku nastanka sepsa jer je pokazatelj povećanog rizika od kliničkog pogoršanja⁷. Jednostavna je za mjerenje i ne zahtijeva određivanje laboratorijskih pokazatelja, može se izvesti brzo i više puta.

MEWS je jednostavan sustav bodovanja koji koristi mjere pet fizioloških pokazatelja – frekvencije disanja, sistoličkog krvnog tlaka, frekvencije srca, razine svijesti, odnosno novonastale smetenosti pomoću ljestvice AVPU: A – budan (engl. *Alert*), V – reagira na poziv (engl. *Voice*), P – reagira na bolni podražaj (engl. *Pain*), U – ne reagira (engl. *Unresponsive*) i tjelesnu temperaturu. MEWS rezultat 4 i više ukazuje na životno ugrožavajuće stanje bolesnika.

NEWS je sustav za bodovanje fizioloških mjerenja koja se rutinski bilježe uz bolesnikov krevet. Njegova je svrha identificirati akutne bolesnike uključujući i one sa sepsom. Mjeri šest fizioloških

Tablica 2. Kriteriji nacionalnog sustava ranog upozorenja (engl. *National Early Warning Score*)

| Bodovi | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
|----------------------------------|------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Frekvencija disanja | ≤ 8 | | 9 – 11 | 12 – 20 | | 21 – 24 | ≥ 25 |
| Saturacija kisika (%) | ≤ 91 | 92 – 93 | 94 – 95 | ≥ 96 | | | |
| Potreba za oksigenoterapijom | | Da | | Ne | | | |
| Tjelesna temperatura (C) | ≤ 35 | | 35,1 – 36 | 36,1 – 38 | 38,1 – 39 | ≥ 39,1 | |
| Sistolički tlak (mmHg) | ≤ 90 | 91 – 100 | 101 – 110 | 111 – 219 | | | ≥ 220 |
| Srčana frekvencija (puls/min) | ≤ 40 | | 41 – 50 | 51 – 90 | 91 – 110 | 111 – 130 | ≥ 131 |
| Neurološki Simptomi (A, V, P, U) | | | | A | | | V, P ili U |

A-alert, V-voice, P-pain, U-unresponsive. NEWS zbroj bodova: 0, 1-4 niski rizik; 5-6 umjereni rizik; > 7 visoki rizik; bilo koji parametar 3 boda – crvena zastavica

pokazatelja koje ocjenjuje vrijednostima od 0 do 3: frekvenciju disanja, saturaciju kisikom, sistolički krvni tlak, frekvenciju srca, razinu svijesti, odnosno novonastalu smetenost i tjelesnu temperaturu. Nakon zbrajanja određuje koliko pokazatelji odstupaju od normalnih vrijednosti (Tablica 2). Vrijednosti bodovanja NEWS usklađene su s ljestvicom kliničkog rizika i kontinuiranim probirom koji je ključan za rano prepoznavanje bolesnika sa sepsom.

Preporuka 2: Bolesnicima sa sumnjom na sepsu preporučuje se odrediti vrijednost laktata u serumu unutar prvih sat vremena (slaba preporuka, niska razina dokaza).

Objašnjenje: Iako laktat ima relativno nisku osjetljivost (66-83 %) i specifičnost (80-85 %) za potvrdu ili isključenje dijagnoze sepse¹⁰, prisutnost povišenih ili normalnih vrijednosti laktata značajno može utjecati na vjerojatnost konačne dijagnoze. Dobro je utvrđena povezanost vrijednosti laktata sa smrtnošću bolesnika sa sumnjom na infekciju i sepsu¹¹. Razina laktata viša od 2 mmol/L usprkos odgovarajućoj nadoknadi tekućine jedna je od sastavnica definicije septičkog šoka.

2. POČETNA RESUSCITACIJA

Preporuka 3: Za bolesnike sa sepsom induciranom hipoperfuzijom ili septičkim šokom preporučuje se započeti s intravenskom primjenom kristaloidne tekućine od minimalno 30 ml/kg unutar prva tri sata od početka zbrinjavanja bolesnika (oprezno u bolesnika sa zatajenjem srca i bubrežnim bolestima) (slaba preporuka, niska razina dokaza).

Objašnjenje: Rana i odgovarajuća volumna nadoknada kristaloidnim tekućinama osnova je u liječenju sepse i septičkog šoka, no postoje oprečni stavovi nastavno na odgovarajući volumen tekućine u početnoj fazi. Prijašnje su preporuke preporučivale korištenje fiksnog volumena od 30 ml/kg u prva tri sata. Posljednje objavljene smjernice iz 2021. god.² smanjile su snagu navedene preporuke sa snažne na razinu slabe preporuke zbog ograničene kvalitete dokaza koji podržavaju navedenu kliničku praksu. Retrospektivna analiza odraslih bolesnika zaprimljenih na odjel hitne medicine u sepsi ili septičkom šoku pokazala je lošiji ishod ako takav bolesnik ne dobije 30 ml/kg

kristaloidne otopine unutar tri sata od početka sepse. Budući da su klinički dokazi dvosmisleni i da nisu pokazane razlike u pogledu restriktivnih naspram liberalnih strategija unosa tekućine, preporučuje se primjena manjih i ponovljenih bolusa tekućine (200-500 ml) uz kontinuirano hemodinamsko praćenje kako bi se izbjeglo preopterećenje tekućinom².

Svaka daljnja odluka o koristi nastavka primjene tekućine trebala bi se temeljiti na individualiziranom omjeru rizika i koristi za bolesnika koristeći dinamičke testove procjene hemodinamike.

Preporuka 4: Preporučuje se korištenje dinamičkih pokazatelja kod odluke u procjeni o daljnjoj potrebi za nadoknadom tekućine umjesto fizičkog pregleda ili statičkih pokazatelja (slaba preporuka, niska razina dokaza).

Objašnjenje: Cilj primjene tekućine jest poboljšanje minutnog volumena srca, perfuzije i isporuke kisika. Nakon početne faze resuscitacije odluka o daljnjoj nadoknadi tekućine sporna je i nosi povećan rizik od volumskog preopterećenja, što je povezano s lošijim ishodom liječenja. Samo praćenje fizioloških pokazatelja kao što su frekvencija srca i sistolički tlak loši su pokazatelji volumnog statusa. Stoga je kontinuirano praćenje dinamičkih pokazatelja nužno pri nadoknadi volumena, posebno u brzom nadoknadi¹². Dinamičke mjere uključuju pasivno podizanje nogu (*engl. passive leg rise*; PRL), praćenje varijacije srčanog udarnog volumena (*engl. stroke volume variation*; SVV), odgovor na bolus tekućine u odnosu na SVV, sistolički tlak ili varijacije tlaka pulsa (*engl. pulse volume variation*; PVV). PLR kao test koji se početno primjenjivao u hitnim stanjima sinkope i u stanju bolesnika u šoku, ima vrlo visoku prediktivnu vrijednost (senzitivnost i specifičnost do 92 %) u procjeni hipovolemije u hemodinamski nestabilnog bolesnika kod ponovne procjene odgovora na terapiju. Praćenje SVV-a ili PVV-a, ako je dobivena vrijednost $\geq 10\%$ na bolus tekućine, smatra se indikativnim za pozitivan odgovor na davanje tekućine, što je i glavna prediktivna vrijednost pri procjeni cirkulirajućeg volumena i odgovora na nadoknadu volumena. Također se preporučuje primjena ultrazvuka za brzu orijentaciju u procjeni intravaskularnog volumnog statusa. Jedno od glavnih načela pri hemodinamskom zbrinjavanju

jest potreba za detaljnom početnom procjenom i stalnom ponovnom procjenom odgovora na liječenje u svrhu praćenja bolesnika.

Preporuka 5: Preporučuje se kontrolirano intravenosno davanje tekućine bolesnicima sa sepsom ili septičkim šokom koji imaju povišene vrijednosti serumskih laktata u cilju snižavanja koncentracije serumskih laktata (slaba preporuka, niska razina dokaza).

Zbrinjavanje bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom u hitnoj službi zahtijeva brzu trijažu, rano prepoznavanje simptoma te pravovremenu dijagnostiku i terapiju. Ključni koraci uključuju procjenu volumnog statusa, hemodinamsku stabilizaciju, rano započinjanje antibiotske terapije te kontinuirano praćenje i procjenu odgovora na liječenje.

Objašnjenje: Laktati u serumu važan su biološki pokazatelj hipoksije i disfunkcije tkiva, ali nisu izravna mjera tkivne perfuzije. Najnovije smjernice prepoznaju da se normalne razine laktata u serumu ne mogu postići kod svih septičnih bolesnika, ali podupiru resuscitaciju u cilju smanjenja razine laktata. Koncentraciju laktata u serumu treba uvijek tumačiti uzimajući u obzir kliničku sliku i druge uzroke povišenih laktata¹³.

Preporuka 6: Kod bolesnika sa septičkim šokom predlažemo korištenje vremena ponovnog kapilarnog punjenja (*engl. Capillary-refill time; CRT*) tijekom zbrinjavanja kao dodatak drugim pokazateljima tkivne perfuzije (slaba preporuka, niska razina dokaza).

Objašnjenje: Randomizirana klinička studija ANDROMEDA-SHOCK, uspoređujući CRT i mjerenje koncentracije laktata, pokazala je da se CRT može koristiti kao važna mjera tkivne perfuzije tijekom resuscitacije u septičkom šoku¹⁴. Isključiva uporaba CRT-a moguća je alternativa laktatu kao ciljnom pokazatelju tkivne perfuzije, osobito u okruženjima gdje mjerenje laktata nije rutinski dostupno.

Preporuka 7: Kod bolesnika u septičkom šoku (na vazopresornoj terapiji) preporučuje se početni ciljani srednji arterijski tlak (*engl. Mean arterial*

pressure; MAP) od 65 mmHg (snažna preporuka, umjerena razina dokaza).

Objašnjenje: MAP je glavni pokazatelj sistemskog tlaka punjenja i srčanog udarnog volumena, te njegov porast dovodi do povećanja protoka i tkivne perfuzije. Metaanaliza objavljena 2018. god. nije pokazala veću korist višeg MAP-a, u usporedbi s MAP-om većim ili jednakim 65 mmHg u ranoj zbrinjavanju septičnih pacijenata¹⁵.

3. LIJEČENJE INFEKCIJE

Preporuka 8: Preporučuje se primjena antimikrobne terapije unutar jednog sata od prepoznavanja bolesnika u septičkom šoku ili sepsi (snažna preporuka, niska razina dokaza).

Objašnjenje: Rana primjena antimikrobne terapije jedna je od najučinkovitijih intervencija za smanjenje mortaliteta septičnih bolesnika. Razne studije pokazale su značajnu razliku u smrtnosti bolesnika sa septičkim šokom kojima su antibiotici primijenjeni rano (unutar prvog sata od postavljanja sumnje) u odnosu na one kojima nisu. Međutim, rana primjena antibiotika kod bolesnika sa sepsom bez šoka nije pokazala značajnu razliku u mortalitetu u usporedbi s bolesnicima sa sepsom bez šoka koji su primili antibiotike unutar tri sata od postavljanja sumnje na sepsu. Porast smrtnosti značajno se povećava tek ako takvi bolesnici dobiju antibiotike nakon 3-5 sati od postavljanja sumnje¹⁶.

Preporuka 9: Rano otkrivanje izvora i kontrola infekcije jedan je od ključnih čimbenika u liječenju sepsa, ali isto tako ne smije se odgađati pravovremen početak primjene antimikrobne terapije (najbolja praksa).

Objašnjenje: Preporučuje se brzo otkrivanje specifičnog anatomske izvora infekcije koja zahtijeva hitnu kontrolu izvora i otklanjanje lokalnog izvora što je ranije moguće. Također se preporučuje uzorkovati odgovarajuće mikrobiološke kulture (uključujući i hemokulture) prije početka antimikrobne terapije u bolesnika sa sumnjom na sepsu i septički šok ako to ne rezultira značajnom odgodom početka antimikrobne terapije (< 45 min).

Preporuka 10: U bolesnika sa sumnjom na sepsu ili septički šok, ali bez potvrde infekcije, preporučuje se stalna ponovna procjena i traženje alternativnih

dijagnoza. Također, empirijska antibiotska terapija treba biti prekinuta ako se potvrdi ili postoji sumnja na drugi uzrok bolesti (najbolja praksa).

Objašnjenje: Od svih bolesnika sa sumnjom na sepsu, na kraju je u 1/3 neinfektivni uzrok akutne bolesti. Brza procjena bolesnika (anamneza i klinički pregled, testovi za infektivne i neinfektivne uzroke akutne bolesti i akutna stanja koja mogu oponašati sepsu) trebala bi biti dovršena unutar tri sata od dolaska u hitni prijam kako bi se mogla donijeti odluka o pravovremenom započinjanju antimikrobne terapije ako se smatra da je vjerojatnost sepse velika.

Preporuka 11: Za bolesnike s mogućom sepsom, ali bez šoka, predlažemo brzu procjenu i ako postoji vjerojatnost infekcije, primjenu antimikrobnih lijekova unutar tri sata od trenutka kada je sepsa prvi put prepoznata (slaba preporuka, niska razina dokaza).

Objašnjenje: Kod bolesnika s malom vjerojatnošću infekcije i bez znakova šoka, ne preporučuje se primjena antimikrobne terapije nego daljnje praćenje.

Preporuka 12: Ne preporučujemo koristiti prokalcitonin uz kliničku procjenu kako biste odlučili kada započeti s antimikrobnim lijekovima, već je dovoljna sama klinička procjena (slaba preporuka, vrlo niska razina dokaza).

Objašnjenje: Prokalcitonin se ne može detektirati kod zdravih pojedinaca, ali se njegova razina povećava kao odgovor na proupalne podražaje, osobito bakterijske infekcije. Korištenje razine prokalcitonina zajedno s kliničkom procjenom može olakšati dijagnozu ozbiljnih bakterijskih infekcija i potaknuti rano uvođenje antimikrobnih lijekova. U metaanalizi koja je uključivala 30 studija, prokalcitonin je imao skupnu osjetljivost od svega 77 % i specifičnost od 79 % za sepsu u kritičnih bolesnika¹⁷.

Preporuka 13: U bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom i visokim rizikom od infekcije višestruko rezistentnim mikroorganizmima, preporučuje se u empirijskom liječenju koristiti dva antimikrobna lijeka s gram-negativnim djelovanjem umjesto jednog (slaba preporuka, vrlo niska razina dokaza).

Preporuka 14: U bolesnika s niskim rizikom od infekcije višestruko rezistentnim mikroorganizmima, kod kojih postoji sumnja na sepsu ili septički šok, preporučuje se u empirijskom liječenju koristiti jedan antimikrobni lijek s gram-negativnim djelovanjem umjesto dvaju lijekova (slaba preporuka, vrlo niska razina dokaza).

Preporuka 15: U bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom s visokim rizikom od gljivične infekcije, predlažemo korištenje empirijske antifungalne terapije (slaba preporuka).

Preporuka 16: Ne preporučuje se upotreba antivirusnih lijekova.

Objašnjenje: Objavljena metaanaliza o primjeni empirijske antifungalne terapije kod odraslih kritičnih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu dobivali antifungalnu terapiju, nije uočena razlika u kratkoročnoj smrtnosti¹⁸. Bolesnici sa sepsom ili septičkim šokom možda neće imati koristi od empirijskih antimikotika. Međutim, određeni bolesnici s posebnim čimbenicima rizika za gljivičnu infekciju, kao što su bolesnici s febrilnom neutropenijom, mogu imati povećan rizik od razvoja gljivične bolesti.

4. HEMODINAMSKO LIJEČENJE

Preporuka 17: U bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom tijekom hemodinamskog zbrinjavanja preporučuje se upotreba balansiranih kristaloidnih otopina koju treba započeti što ranije (slaba preporuka, niska razina dokaza).

Objašnjenje: Primjena kristaloidnih otopina pokazala je jasnu kliničku prednost u usporedbi s koloidnim otopinama. Balansirane kristaloidne otopine prvi su izbor u liječenju sepse i septičkog šoka¹⁹. Ranije je primjena fiziološke otopine (0,9 % natrijevog klorida) bila uobičajena praksa, ali zbog njezinih potencijalnih štetnih učinaka koji uključuju hiperkloremičnu metaboličku acidozu, bubrežnu vazokonstrikciju, povećano izlučivanje citokina i mogućnost nastanka akutne ozljede bubrega, preporučuje se upotreba balansirane kristaloidne otopine. Objavljene metaanalize pokazale su da je uporaba balansiranih kristaloida kod bolesnika u sepsi pokazala smanjeni mortalitet, u usporedbi s primjenom fiziološke otopine²⁰.

Preporuka 18: U bolesnika sa septičkim šokom preporučujemo korištenje noradrenalina (NA) kao lijeka prvog izbora u odnosu na druge vazopresore. Cilj je održavati vrijednost srednjeg arterijskog tlaka ≥ 65 mmHg, (snažna preporuka).

Napomena: U okruženjima gdje noradrenalin nije dostupan, adrenalin ili dopamin mogu se koristiti kao alternativa, ali noradrenalin se preporučuje kao lijek prvog izbora. Pri primjeni dopamina i adrenalina posebnu pozornost treba obratiti na bolesnike s rizikom od aritmija.

Objašnjenje: NA je snažan agonist adrenergičkih receptora α -1 i β -1. Njegova primjena rezultira vazokonstrikcijom i povećanjem MAP-a s minimalnim učinkom na frekvenciju srca. Dopamin djeluje ovisno o dozi na dopaminske adrenergičke receptore -1, α -1 i β -1. Pri nižim dozama dopamin uzrokuje vazodilataciju u bubrežnoj, splahnhičkoj, cerebralnoj i koronarnoj cirkulaciji. U višim dozama rezultira vazokonstrikcijom i povećanim sistemskim vaskularnim otporom. Njegovo djelovanje na adrenergičke receptore β -1 može izazvati aritmiju, te je iz tog razloga ograničena primjena većih doza. NA je snažniji vazokonstriktor od dopamina. U sustavnom pregledu i metaanalizi NA je rezultirao nižom smrtnošću i manjim rizikom od aritmija u usporedbi s dopaminom²¹.

Preporuka 19: U bolesnika sa septičkim šokom koji primaju NA, ako hipotenzija i dalje perzistira unatoč visokim dozama, preporučuje se dodatno uvođenje vazopresina umjesto povećavanja doze noradrenalina (slaba preporuka, umjerena razina dokaza).

Napomena: U praksi se s vazopresinom obično započinje kada je doza NA u rasponu 0,25 – 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Objašnjenje: U septičkom šoku koncentracija endogenog vazopresina izrazito je niska. Studije su pokazale korist kod rane upotrebe vazopresina s noradrenalinom. Dokazano je da primjena egzogenog vazopresina dovodi do periferne vazokonstrikcije i povećanja MAP-a²². Jedan do važnijih toksičnih učinaka NA upravo je velik potencijal za nastanak aritmija pri višim dozama. Objavljena metaanaliza pokazala je da uporaba vazopresina usporedno s noradrenalinom smanjuje učestalost aritmija, u usporedbi s primjenom samog nora-

drenalina²³. Studija VASST (engl. *Vasopressin and Septic Shock Trial*) uspoređivala je uspješnost primjene vazopresina s noradrenalinom u usporedbi sa samim NA. Pokazalo se da korištenje standardne doze vazopresina značajno smanjuje potrebu za NA potporom u skupini bolesnika s manje teškim septičkim šokom i smanjuje 28-dnevni mortalitet²⁴. Još nekoliko studija zajedničke uporabe NA i vazopresina pokazalo je smanjenje mogućnosti nastanka kateholaminskog preopterećenja (engl. *catecholamine burden*) i smanjenje učestalosti štetnih učinaka kateholamina (aritmije, plućne arterijske hipertenzije, akutne ozljede bubrega, perfuzije mozga)²³⁻²⁵.

Preporuka 20: U bolesnika sa septičkim šokom preporučuje se započeti primjenu vazopresora perifernim putem radije nego odgađati početak primjene tih lijekova čekajući postavljanje centralnog venskog katetera (slaba preporuka, vrlo niska razina dokaza).

Napomena: Pri perifernoj primjeni, vazopresori se smiju primjenjivati samo kratko vrijeme, i to u venu koja se nalazi u antekubitalnoj jami ili proksimalno od antekubitalne jame.

Objašnjenje: Upotreba vazopresorne potpore u septičkom šoku jedna je od glavnih značajki liječenja navedenih bolesnika. Vazopresori se tradicionalno daju putem centralnog venskog pristupa zbog opasnosti od ekstrasvazacije, lokalne ishemije tkiva i ozljeda ako se primjenjuju periferno. Postupak postavljanja centralnog venskog katetera zahtijeva specijaliziranu opremu, edukaciju te vrijeme za izvedbu, što može dovesti do odgođenog početka primjene vazopresora. Primjena vazopresora kroz periferne intravenske katetere općenito je sigurna. Većina je studija pokazala da nema potrebe za aktivnim liječenjem ekstrasvazacije, a sustavni pregled literature pokazao je da većina bolesnika kod kojih je došlo do ekstrasvazacije, nema dugoročne posljedice. Metaanaliza je pokazala da se 85 % prijavljenih događaja ekstrasvazacije dogodilo kada su vazopresori primijenjeni kateterom koji je bio smješten distalno od antekubitalne jame. Pojava lokalne ozljede tkiva može biti vjerojatnija kod produljene primjene vazopresora nego kod primjene u kratkom vremenskom razdoblju (< 6 sati). U dobro postavljenom perifernom kateteru proksimalno od

antekubitalne jame vjerojatno neće uzrokovati lokalnu ozljedu tkiva²⁶.

Preporuka 21: Bolesnicima sa septičkim šokom koji imaju srčanu disfunkciju s perzistirajućom hipoperfuzijom unatoč odgovarajućoj volumskoj nadoknadi i arterijskom krvnom tlaku, preporučuje se ili dodavanje dobutamina noradrenalinu ili korištenje adrenalina kao monoterapije (slaba preporuka, niska razina dokaza).

Objašnjenje: Dobutamin i adrenalin najčešće su korišteni inotropni lijekovi. Istraživanja pokazuju da dobutamin povećava srčani minutni volumen i transport kisika, splahnjičnu perfuziju i oksigenaciju tkiva, poboljšava intramukoznu acidozu i hiperlaktatemiju. Infuzija dobutamina može izazvati jaku vazodilataciju i rezultirati nižim MAP-om. Također, inotropni odgovor može biti oslabljen u sepsi s očuvanim kronotropnim učinkom uzrokujući tahikardiju bez povećanja udarnog volumena²⁷. Nema dokaza koji podupiru superiornost dobutamina u odnosu na adrenalin. U neizravnoj usporedbi dobutamina u odnosu na adrenalin, metaanaliza nije pokazala jasan učinak na mortalitet²⁸. Oba lijeka treba ukinuti u nedostatku poboljšanja hipoperfuzije ili u prisutnosti neželjenih učinaka.

5. PREPORUKE ZA OKSIGENOTERAPIJU I VENTILACIJU

Preporuka 22: Zbog nedostatka dokaza trenutno ne postoje preporuke o ciljnim vrijednostima kisika u bolesnika sa sepsom i hipoksemijskim respiracijskim zatajenjem.

Objašnjenje: U kliničkoj praksi kisik se vrlo često pretjerano koristi, što često dovodi do hiperoksemije, što može negativno utjecati na preživljavanje bolesnika. Nekoliko studija pokazalo je vezu između hiperoksemije i povećane smrtnosti u bolesnika koji su pretrpjeli moždani udar, traumatsku ozljedu mozga ili srčani zasto, ali u bolesnika sa sepsom nema dovoljno jasnih dokaza za navedeno²⁹.

Najnovije smjernice SCC ne daju jasne preporuke za upotrebu terapije kisikom ili ciljnih vrijednosti kisika (općenito definiranih kao PaO₂ 55 do 70 mmHg; SpO₂ 88 do 92 %) za odrasle. Nedavno objavljena metaanaliza pokazala je da postoji malo dokaza o optimalnoj strategiji oksigenacije

za kritične bolesnike³⁰. Međutim, samo dva od pedeset analiziranih ispitivanja uključivala su bolesnike sa sepsom ili septičkim šokom³⁰.

Kod akutnog zatajenja disanja u bolesnika sa sepsom preporučuje se primjenu kisika započeti s 15 L/min preko maske sa spremnikom i titrirati do ciljnih vrijednosti periferne saturacije kisikom SpO₂ 94-98 % ili SpO₂ 88-92 % kod bolesnika s rizikom od hiperkapnijskog zatajenja disanja² (slaba preporuka, niska razina dokaza).

Preporuka 23: Preporučuje se terapija visokim protokom kisika putem nosne kanile (engl. *High flow nasal oxygen*; HFNO) u bolesnika sa zatajenjem disanja uzrokovanog sepsom u odnosu na primjenu neinvazivne ventilacije (engl. *Non-invasive ventilation*; NIV) (slaba preporuka niska razina dokaza).

Objašnjenje: Istraživanja nisu pružila dovoljno dokaza da bi se dala jasna preporuka o primjeni NIV-a u usporedbi s invazivnom ventilacijom u liječenju bolesnika sa sepsom i hipoksemijskim zatajenjem disanja. Primjena NIV-a smanjuje potencijalne komplikacije endotrahealne intubacije i invazivne strojne ventilacije, međutim glavni rizik NIV-a je potencijalna odgoda potrebne endotrahealne intubacije. Istraživanja su pokazala da je neuspjeh NIV-a neovisan čimbenik rizika povećanja smrtnosti, posebno u ovoj populaciji bolesnika.

Kliničko ispitivanje primjene NIV-a i HFNO-a kod akutnog hipoksemijskog zatajenja disanja pokazalo je poboljšano 90-dnevno preživljavanje s HFNO-om u usporedbi s NIV-om. Bolesnici s HFNO-om bili su znatno više dana bez strojne ventilacije tijekom razdoblja ispitivanja³¹.

Preporuka 24: U bolesnika s akutnim respiracijskim distresnim sindromom (engl. *acute respiratory distress syndrome*; ARDS) zbog sepsa preporučuje se primjena poštedne (protektivne) ventilacije niskim dišnim volumenom (6 ml/kg) umjesto primjene ventilacije visokim dišnim volumenom (> 10 ml/kg) (snažna preporuka, visoka razina dokaza).

Objašnjenje: Korištenje protektivne ventilacije za bolesnike s ARDS-om podržano je kliničkim ispitivanjima i široko je prihvaćeno. Nekoliko metaanaliza ukazuje na smanjenu smrtnost u bolesnika

s ARDS-om pri primjeni ograničenog tlaka platoa i dišnog volumena. Najveće istraživanje o primjeni volumski i tlačno ograničene ventilacije pokazalo je 9-postotno smanjenje smrtnosti kod bolesnika s ARDS-om koji su ventilirani niskim minutnim volumenom od 6 ml/kg tjelesne težine, u usporedbi s ventilacijom od 12 ml/kg tjelesne težine. Cilj je bio postizanje platoa tlaka ≤ 30 cm H₂O. Frekvenciju disanja treba povećati na najviše 35 udisaja/min tijekom smanjenja dišnog volumena kako bi se održala odgovarajuća minutna ventilacija. Ventilacija ograničena volumenom i tlakom može dovesti do hiperkapnije, čak i uz maksimalno tolerirane postavljene granice frekvencije disanja. Nijedan pojedinačni način ventilacije (kontrola tlaka, kontrola volumena) nije pokazao prednost u usporedbi s bilo kojim drugim načinom ako se poštuju isti principi poštudne ventilacije pluća.

Preporuka 25: Kod septičnih bolesnika s teškim ARDS-om preporučujemo korištenje gornje granice tlaka platoa od 30 cm H₂O (snažna preporuka, umjerena razina dokaza).

Objašnjenje: Sustavni pregled literature pokazao je povezanost između tlaka platoa i mortaliteta³².

Preporuku gornje granice platoa podupiru i podatci iz međunarodne opservacijske studije LUNGSAFE, koja je objavila da je plato tlaka u izravnoj povezanosti sa smrtnošću, što nije bilo vidljivo kada je tlak platoa bio ispod 20 cm H₂O³³. Analiza je identificirala graničnu vrijednost tlaka platoa od 29 cm H₂O, iznad koje je porast bio popraćen porastom rizika od smrti.

Preporuka 26: Preporučuje se upotreba višeg pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (engl. *positive end-expiratory pressure*; PEEP) kod septičnih bolesnika sa zatajenjem disanja i s umjerenim ili teškim ARDS-om (slaba preporuka, umjerena razina dokaza).

Objašnjenje: Primjena višeg PEEP-a u bolesnika s ARDS-om može pridonijeti otvaranju većeg broja alveola koje sudjeluju u izmjeni plinova te time povećati PaO₂. Provedena metaanaliza nije pokazala korist od primjene višeg PEEP-a u svih bolesnika s ARDS-om. Naime, pokazalo se da bolesnici s umjerenim ili teškim ARDS-om imaju smanjenu smrtnost s primjenom višeg PEEP-a, dok bolesnici s blagim ARDS-om nisu imali istu korist³⁴.

Tablica 3. Preporuke za zbrinjavanje sepsa i septičkog šoka u hitnoj službi

| |
|---|
| 1. Korištenje alata za rano prepoznavanje sepsa (qSOFA, SIRS, MEWS, NEWS) |
| 2. Rana i aktivna potraga za znakovima sepsa i izvorom infekcije |
| 3. Kod hipoperfuzije u sepsi i septičkom šoku treba započeti s volumnom nadoknadom balansiranim kristaloidima minimalno 30 ml/kg unutar prva tri sata |
| 4. Primjena antimikrobne terapije unutar jednog sata od prepoznavanja bolesnika u sepsi ili septičkom šoku |
| 5. Određivanje razine serumskih laktata te ponovna kontrola vrijednosti laktata za 2-4 h ako je vrijednost ≥ 2 mmol/L |
| 6. Kontrolirana primjena volumne resuscitacije u bolesnika s povišenim vrijednostima laktata u cilju njihova snižavanja |
| 7. Korištenje vremena kapilarnog punjenja kao pokazatelja tkivne perfuzije (uz ostale pokazatelje), osobito tamo gdje mjerenje laktata nije dostupno |
| 8. U bolesnika sa septičkim šokom i hipotenzijom unatoč odgovarajućoj volumnoj nadoknadi, treba započeti s vazopresornom potporom noradrenalinom (NA) |
| 9. Ako nije dostupan centralni venski pristup, treba razmotriti primjenu NA perifernim putem |
| 10. Ciljni srednji arterijski tlak ≥ 65 mmHg |
| 11. Ako hipotenzija perzistira unatoč visokim dozama NA (kada je doza NA u rasponu od 0,25-0,5 μ g/kg/min), treba primijeniti vazopresin kao sekundarni vazopresor u maksimalnoj dozi 0,03 IU/min umjesto povećanja doze NA |
| 12. Kod bolesnika na vazopresornoj terapiji > 4 sata, treba primijeniti hidrokortizon u dozi 200 mg (50 mg svakih 6 sati) |
| 13. Kod ARDS-a se preporučuje primjena protektivne strategije ventilacije niskog minutnog volumena (6 mL/kg). |

qSOFA – brza ljestvica sekvencijalne procjene zatajenja organa (engl. *Quick Sequential Organ Failure Assessment score*); SIRS – sistemski upalni odgovor (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*); MEWS – modificirani sustav ranog upozorenja (engl. *Modified Early Warning Score*); NEWS – nacionalni sustav ranog upozorenja (engl. *National Early Warning Score*); ARDS – akutni respiracijski distresni sindrom (engl. *Acute Respiratory Distress Syndrome*)

6. PREPORUKE ZA DODATNO LIJEČENJE

Preporuka 27: Preporučuje se primjena kortikosteroida u bolesnika sa septičkim šokom koji trebaju vazopresornu terapiju (slaba preporuka, umjerena razina dokaza).

Objašnjenje: Preporučena doza hidrokortizona je 200 mg dnevno, podijeljeno u doze od 50 mg svakih šest sati ili u kontinuiranoj infuziji. Preporučuje se započeti terapiju hidrokortizonom najmanje četiri sata nakon primjene NA ili adrenalina u dozi $\geq 0,25$ mcg/kg/min. Do 2016. godine nije bilo dovoljno dokaza za primjenu kortikosteroida ako je hemodinamska stabilnost postignuta volumskom ili vazopresornom potporom. Međutim, od tada je objavljeno nekoliko velikih randomiziranih kliničkih istraživanja³⁵⁻³⁸, a nove metaanalize pokazale su da sustavna primjena kortikosteroida ubrzava liječenje šoka.

Preporuka 28: U bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom koji imaju čimbenike rizika za gastrointestinalno krvarenje, preporučujemo primjenu profilakse stres-ulkusa (slaba preporuka, umjerena razina dokaza).

Objašnjenje: Novija istraživanja nisu pokazala bolji učinak pantoprazola u odnosu na placebo na 90-dnevnu smrtnost i ukupan ishod klinički važnih događaja u bolesnika koji su primali pantoprazol³⁹. Procijenjeno je da dokazi ipak idu u prilog primjeni profilakse stresnog ulkusa, zbog nešto manje učestalosti gastrointestinalnog krvarenja u bolesnika koji su primali profilaksu.

Preporuka 29: U bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom, ako nema kontraindikacija, preporučujemo korištenje farmakološke profilakse venske tromboembolije primjenom niskomolekularnog heparina radije nego nefrakcioniranim heparinom (snažna preporuka, umjerena razina dokaza).

Objašnjenje: Kritični bolesnici izloženi su riziku od duboke venske tromboze, kao i plućne embolije. Metaanaliza je pokazala značajno smanjenje duboke venske tromboze i plućne embolije te nije bilo povećanja učestalosti komplikacija krvarenja kod bolesnika koji su primali tromboprolaksu.

Preporuka 30: Preporučuje se započinjanje terapije inzulinom u bolesnika sa sepsom ili septičkim

šokom kada je koncentracija glukoze u krvi ≥ 10 mmol/L (snažna preporuka, umjerena razina dokaza).

Napomena: Ciljni raspon glukoze u krvi u ovih bolesnika iznosi 8-10 mmol/L.

Objašnjenje: Hiperglikemija, hipoglikemija i povećana varijabilnost glikemije povezane su s povećanom smrtnošću u kritičnih bolesnika. Američka dijabetološka udruga, u svojim najnovijim preporukama za kontrolu glikemije kritičnih bolesnika, preporučuje početak terapije inzulinom u bolesnika s hiperglikemijom > 10 mmol/L i nakon toga ciljni raspon glukoze od 8 do 10 mmol/L⁴⁰. Prethodna preporuka za početak primjene inzulina kada su dvije uzastopne razine glukoze u krvi > 10 mmol/L proizlazi iz NICE-SUGAR istraživanja o optimalnoj razini glukoze u krvi kod kritičnih bolesnika⁴¹. Primijećen je povećan rizik od hipoglikemije kod nižih ciljnih vrijednosti glukoze.

Preporuka 31: U bolesnika sa septičkim šokom i laktacidemijom izazvanom hipoperfuzijom, ne preporučujemo upotrebu terapije natrijevim bikarbonatom za poboljšanje hemodinamike ili smanjenje potrebe za vazopresorima (slaba preporuka, niska razina dokaza).

Objašnjenje: Kliničko istraživanje u bolesnika s teškom metaboličkom acidozom pokazalo je da nema razlike u zatajenju organa i mortalitetu između skupine koja je primala terapiju natrijevim bikarbonatom i skupine koja nije primala bikarbonat⁴². Međutim, bolesnici koji su primali bikarbonat, češće su imali hipernatremiju, hipokalcemiju i metaboličku alkalozu.

Preporuka 32: U bolesnika sa septičkim šokom i teškom metaboličkom acidozom ($\text{pH} \leq 7,2$) i akutnom bubrežnom ozljedom, preporučujemo upotrebu natrijeva bikarbonata (slaba preporuka, niska razina dokaza).

Objašnjenje: U podskupini bolesnika s akutnom bubrežnom ozljedom 2. ili 3. stupnja zabilježena je niža smrtnost kad su primjenjivani bikarbonati, u usporedbi s bolesnicima 0. i 1. stupnja⁴².

ZAKLJUČAK

Zbrinjavanje bolesnika sa sepsom i septičkim šokom u hitnoj službi zahtijeva brzu trijažu, rano prepoznavanje simptoma te pravovremenu dija-

agnostiku i terapiju. Ključni koraci uključuju procjenu volumnog statusa, hemodinamsku stabilizaciju, rano započinjanje antibiotske terapije te kontinuirano praćenje i procjenu odgovora na liječenje. Rana intervencija u hitnoj službi može značajno poboljšati ishode bolesnika sa sepsom i septičkim šokom.

Važnost ovih smjernica ogleda se u standardizaciji postupaka, osiguravanju dosljednosti u pristupu bolesnicima te optimizaciji kliničke prakse u skladu s najnovijim znanstvenim saznanjima i preporukama stručnih društava. Smjernice će pomoći zdravstvenim djelatnicima u donošenju odluka koje su utemeljene na najboljem dostupnom dokazu, što dalje pridonosi boljoj skrbi i smanjenju rizika za bolesnike.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:701–706.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181-1247.
- Srzić I, Nesek Adam V, Tunjić Pejak D. Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines. *Acta Clin Croat* 2022;61:67-72.
- Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med* 2023;28;12:3188.
- Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care* 2019;23:374.
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395:200-211.
- World Health Organization [Internet]. Geneva: Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis, c2024 [cited 2023 Mar 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010789>.
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:840-51.
- Vakkalanka JP, Harland KK, Swanson MB, Mohr NM. Clinical and epidemiological variability in severe sepsis: an ecological study. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:741-745.
- Morris E, McCartney D, Lasserson D, Van den Bruel A, Fisher R, Hayward G. Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: a systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract* 2017;67:859-870.
- Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem* 2012;49:391-4.
- Kuttab HI, Lykins JD, Hughes MD, Wroblewski K, Keast EP, Kukoyi O et al. Evaluation and Predictors of Fluid Resuscitation in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2019;47:1582-1590.
- Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1127-40.
- Hernández G, Ospina-Tascón G, Petri Damiani L, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:654-664.
- Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 2018;44:12-21.
- Bloos F, Rüddel H, Thomas-Rüddel D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 2017;43:1602-1612.
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426-35.
- Timsit J, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:1555–156.
- Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:000567.
- Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A et al. Fluids in Sepsis and Septic Shock Group. Fluid Resuscitation in Sepsis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:347-355.
- Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:0129305.
- Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RCJ, Seo S, D'Alessandro D et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122–5.
- Nagendran M, Russell JA, Walley KR, Brett SJ, Perkins GD, Hajjar L et al. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2019;45:844–855.
- Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877–887.
- Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Ceconi M, Cepkova M et al. VANISH Investigators. Effect

- of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:509-18.
26. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care* 2015;30:653.
 27. Dubin A, Lattanzio B, Gatti L. The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine – from healthy subjects to septic shock patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017;29:490–498.
 28. Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Leggieri C, Silvani P, Angelini GD et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 2017;37:91-98.
 29. Stolmeijer R, Bouma HR, Zijlstra JG, Drost-de Klerck AM, Ter Maaten JC, Ligtenberg JMM. A Systematic Review of the Effects of Hyperoxia in Acutely Ill Patients: Should We Aim for Less? *Biomed Res Int* 2018;2018:7841295.
 30. Barbateskovic M, Schjørring OL, Krauss SR, Meyhoff CS, Jakobsen JC, Rasmussen BS et al. Higher vs Lower Oxygenation Strategies in Acutely Ill Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Chest* 2021;159:154-173.
 31. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185-2196.
 32. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
 33. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D. Formal guidelines: Management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019; 9:69.
 34. Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK. LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: The LUNG SAFE study. *Intensive Care Med* 2016;42:1865-1876.
 35. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865-73.
 36. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, Natanson C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:308-18.
 37. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009;301:2362-75.
 38. Zhao Y, Ding C. Effects of Hydrocortisone on Regulating Inflammation, Hemodynamic Stability, and Preventing Shock in Severe Sepsis Patients. *Med Sci Monit* 2018;24: 3612-3619.
 39. Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Scheffold JC et al. SUP-ICU trial group. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 2018;379:2199-2208.
 40. American Diabetes Association. 14. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41:144-151.
 41. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V et al. The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297.
 42. Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, Lasocki S, Lescot S et al. BICAR-ICU Study Group. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): A multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:31-40.