

UDK 616.94-085
COBISS.SR-ID 149133833

ISSN 2466-2992 (Online) (2024) br. 1, p. 31-43

NOVINE U PRISTUPU SEPSI U URGENTNIM CENTRIMA I PRIJEMNO TRIAŽNIM ODELJENJIMA OPŠTIH BOLNICA

NOVELTIES IN THE APPROACH TO SEPSIS IN EMERGENCY CENTERS AND EMERGENCY DEPARTMENTS IN GENERAL HOSPITALS

Milan Elenkov¹, Dragana Milutinović², Dušica Janković³, Vesna Marjanović⁴

¹Opšta bolnica Pirot, Služba anestezije i intenzivne nege, ²Univerzitetski klinički centar u Nišu, Klinika za infektivne bolesti, ³Univerzitetski klinički centar u Nišu, Urgentni centar, ⁴Univerzitetski klinički centar u Nišu, Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju

Sažetak: UVOD. Sepsa/septički šok je stanje opasno po život koje zahteva blagovremeno lečenje kako bi celokupni tretman dao rezultat a ukupni mortalitet smanjio. Rano prepoznavanje i inicijalni tretman sepse kao urgentnog stanja je od izuzetne važnosti za tok i prognozu septičnog pacijenta. Kako pacijenti sa sumnjom na sepsu uglavnom prvo dođu u kontakt sa prijemnim odeljenjima urgentne medicine, od izuzetne je važnosti rano prepoznavanje i postavljanje dijagnoze, resuscitacije i otpočinjanja empirijske antibiotske terapije. Procena volumenskog statusa pacijenta, optimalna hemodinamska nadoknada i procena odgovora pacijenta je ključna uloga lekara urgentne medicine. CILJ RADA. Revijalni i sistematski prikaz pristupa pacijentu kod koga se sumnja na sepsu/septični šok u urgentnim centrima i prijemno trijažnim službama urgentne medicine. METOD RADA. PubMed, Scopus i EMBASE su pretraživani od novembra 2021. (datum objavljivanja najnovijih smernica za sepsu) – decembra 2023. Korišćeni termini za pretragu bili su „sepsa“, „septički šok“, „menadžment“, „terapija“ i „Urgentna odeljenja“ ZAKLJUČAK. Uloga lekara urgentne medicine je upravo postavljanje što ranije sumnje na ovu bolest koja neretko ima podmukli početak, vrlo često dolazi do postavljanja pogrešne dijagnoze koja odlaže početak terapije. Poslednje SSC smernice bazirane su na brojnim studijama koje su dale nove informacije o patofiziologiji i lečenju sepse.

Ključne reči: sepsa, nadoknada volumena, antibiotici, vazopresori, steroidi

DEFINICIJA SEPSE

Sepsa je zaista po život opasna disfunkcija organa uzrokovana nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju. Septički šok je produbljivanje sepse, gde su cirkulatorne, ćelijske i metaboličke abnormalnosti odgovorne za povećan mortalitet [1]. Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) – telesna temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ili $<36^{\circ}\text{C}$, broj otkucaja srca >90 otkucaja/min, brzina disanja >20 udisaja/min i broj leukocita $>12.000/\text{m}^3$ ili $>10\%$ nezrelih neutrofila – korišćen je kao deo definicija sepse decenijama. Nedavno istraživanje pokazuje da stariji i imunokompromitovani pacijenti mogu imati odsustvo temperature i umesto leukocitoze imati leukopeniju, a sama tahikardija, tahipneja i visoka telesna temperatura nisu specifični za infekciju. Iz ovih razloga, kriteriji

jumi SIRS-a su neadekvatni i nisu specifični za postavljanje dijagnoze sepse [2,3].

Nova definicija sepse prema „Third international consensus definitions for sepsis“- Sepsis-3 usmerava pažnju na disfunkciju organa i hipoperfuziju više nego na inflamaciju [4]. Radna grupa za sepsu predložila je novu definiciju sepse.

Sepsa je po život opasna disfunkcija organa, koju definiše skor sekvencijalne insuficijencije organa (SOFA) ≥ 2 (Tabela 1).

Septički šok je definisan je kada postoji potreba za vazopresorom radi održanja srednjeg arterijskog pritiska od najmanje 65 mmHg i kada je nivo laktata u serumu preko 2 mmol/L a u odsustvu hipovolemije. Ovaj visok nivo laktata može povećati stopu mortaliteta i do 40% [5]

<i>Sofa score</i>	0	1	2	3	4
Respiratorni sistem: PaO ₂ /FiO ₂ *	>400	<400	<300	<200	<100
Koagulacija: Trombociti	>150	<150	<100	<50	<20
Jetra: Bilirubin (μmol/l)	<20.5	20.5-32.5	34-100	100-203.5	>205
KVS: Hipotenzija**	ne	MAP <70	Dopamin <5	Dopamin>5 Ili NOR<0.1	Dopamin>15 ili NOR >0.1
CNS: GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renalna f-ja: kreatinin (μmol/l) ili urine output (mL/d)	<106	106-168	175-300	310-433 ili <500	>440 ili <200
**Doza kateholamina (Dopamin,NOR) : μg/kg/min					

*Odnos PaO₂/FiO₂ je odnos parcijalnog pritiska arterijskog kiseonika (PaO₂ u mmHg) i frakcionog udahnutog kiseonika (FiO₂ izražen kao frakcija, a ne procenat), takođe poznat još kao Horowitz index, normalan odnos PaO₂/FiO₂ je ~ 400-500 mmHg (npr. 100mmHg/0.21=476.1)

Međutim, za SOFA skor je potrebno nekoliko laboratorijskih rezultata koji uglavnom nisu dostupni u službama hitne medicinske pomoći. Vreme potrebno za dobijanje ovih rezultata može prouzrokovati odlaganje dijagnoze septičkog pacijenta.

Quick SOFA score (qSOFA) uvedena je u Sepsis-3 i dobar je skor za predviđanje rizika od smrti i produžene intenzivne nege pacijenata, ali

nije dizajniran da se koristi kao rani signal upozorenja na sepsu ili za identifikaciju pacijenata koji treba da nastave lečenje u Jedinicama intenzivne nege (JIL) [6,7]. Dve nedavne koherentne studije pokazuju da je validnost kriterijuma qSOFA, koja uključuje, izmenjen mentalni status (GLASGOV COMA SCALE SCORE <15), respiratorna frekvencija > 22, sistolni krvni pritisak <100 mmHg, i sa ili bez

serum laktata većim od > 2 mmol/l, dobar pokazatelj koji podjednako predviđa hospitalni mortalitet kao i SOFA score [4,8]. Nedavni sistematski pregled i podaci iz metaanalize pokazali su da je qSOFA izvan JIL-a imala malu osjetljivost (0,51) kada se koristi kao alat za skrining u urgentnim odeljenjima [9,10].

Postoji rasprava o tome da li nova definicija, koja se oslanja samo na disfunkciju organa i hipoperfuziju, može ometati rano prepoznavanje i početak lečenja septičnih pacijenata. Takođe, postoji mišljenje da qSOFA skor nije dao definiciju sepse i ne može da se koristi se za skrining sepse, bi trebalo da upozori kliničara na pacijenta kojem je potrebna dalja procena disfunkcije organa [8].

PATOFIZIOLOGIJA SEPSE

Poremećaji makrocirkulacije

Jedan od glavnih efekata neregulisanog inflamatornog odgovora kod pacijenata sa septičkim šokom, pored povećane vaskularne permeabilnosti, je narušavanje vaskularnog tonusa, što dovodi do duboke venske i arterijske vazodilatacije [11]. Takvo stanje je povezano sa statusom relativne hipovolemije. Neposrednu kliničku manifestaciju predstavlja nagli pad arterijskog krvnog pritiska, koji je očigledniji u dijastolnoj komponenti. Istovremeno, proširenje vena dovodi do značajnog smanjenja volumena krvi, čime se smanjuje i venski povratak i minutni volumen-cardiac output - (CO), uz dalje smanjenje distribucije kiseonika u tkivima [12]. Iz kliničke perspektive, usled venodilatacije i hipovolemije dolazi do drastičnog smanjenja centralnog venskog pritiska (CVP) [13], što pokreće aktivaciju različitih neurohormonskih faktora koji imaju za cilj održavanje adekvatne perfuzije organa, striktno zavisne od srednjeg arterijskog pritiska (MAP) [14]. Aktivacija simpatičkog tonusa putem stimulacije α - i β -adrenergičkih receptora povećava i srce brzinu i kontraktilnost srca. Istovremeno, vazokonstrikcija izazvana stimulacijom α -adrenergičkih receptora poboljšava tonus arterija, što na kraju dovodi do povećanja MAP. Aktivacija α -adrenergičkih receptora vena, s druge strane, povećava venski tonus. Kako je cilj da se „pritisne“ cirkula-

torni sistem, loš vaskularni odgovor na vazoaaktivnu stimulaciju kod pacijenata sa septičkim šokom zbog nadbubrežne insuficijencije i prisustvo visokog nivoa vazodilatatornih supstanca, kao što je azotni oksid [15], čini ove kompenzacione mehanizme daleko manje efikasnim nego u drugim oblicima šoka [11]. Efikasnost ovog kompenzacionog odgovora je dodatno pogoršana poremećenom kontraktilnošću obe komore, što se primećuje u oko 60% septičkih pacijenata. Takvo stanje, zvano septička kardiomiopatija, mogu biti prisutni u vreme početka sepse ili se pojaviti tokom narednih dana, a izgleda da je povezano sa oštećenjem endotela i mitohondrija, promenom β -adrenergičkih receptora i metabolizma kalcijuma u miokardu. Čak iako je kardiomiopatija reverzibilna kada se sepsa reši, to je pitanje koje lekar u urgentnom odeljenju treba pažljivo uzeti u obzir prilikom lečenja septičkih pacijenata [16].

Poremećaj mikrocirkulacije

U normalnim uslovima, isporuka kiseonika (delivery oxygen, DO₂) u tkiva je veća od onoga što je potrebno za potrošnju kiseonika (oxygen consumption, VO₂), i odnos između metaboličkih zahteva tkiva i isporuke kiseonika je predstavljena centralnim venskim zasićenjem (ScvO₂) hemoglobina [17]. U slučaju bilo kojeg povećanja kiseonične potražnje ili smanjenja isporuke, ekstrakcija kiseonika se povećava, a to se odražava smanjenjem ScvO₂. Međutim, ispod određenog nivoa DO₂, koji se naziva „critical DO₂“, ekstrakcija kiseonika se ne može dalje povećati, a ScvO₂ ne može dalje da se smanji, što onemogućava ispunjavanje metaboličkih zahteva, koji će sada striktno zavisiti od količina dostupnog kiseonika (DO₂/VO₂ dependency) [17]. Međutim, činjenica da u septičkom šoku kritični prag DO₂ je veći nego u bilo kom drugom obliku šoka, i dovodi do skoro trenutnog poremećaja ekstrakcije kiseonika iz tkiva. Stoga je vrlo važno tumačiti normalne ScvO₂ vrednosti kod takvih pacijenata [18]. Različiti mehanizmi u osnovi ovog stanja mogu dovesti do mikrovaskularnih poremećaja i ćelijske dizoksije, a kao odgovor dolazi do inhibicije aerobne glikolize, što dovodi do akumulacija laktata [19].

TERAPIJA SEPSE

Nadoknada volumena

Primena tečnosti, zajedno sa antibiotskom terapijom, je terapija prve linije za pacijente sa septičkim šokom [20]. Cilj ovog tretmana je korekcija hipovolemije povećanjem količina volumena krvi, sa posledičnim povećanjem venskog povratka i kardijalnog punjenja, sa očekivanim povećanjem MV i, na kraju, povećana isporuka kiseonika [12]. Ipak, posle početne faze resuscitacije, polovina pacijenata na kraju neće reagovati na tečnost, odnosno dolazi do stanja u kome primena bolusa tečnosti može dovesti do akumulacije tečnosti, poremećenog DO₂ i pogoršanja perfuzionog pritiska organa [12]. Tako, tokom godina razvijeni su različiti testovi za predviđanje reakcije na tečnost kod pacijenata sa septičkim šokom. Među njima, pasivni test podizanja nogu (PLR-passive leg raising test) je stekao dosta konsenzusa, jednostavan za izvođenje i posebno pogodan za ugentna odeljenja [21]. Pomeranjem pacijenta iz poluležećeg položaja, spuštanjem trupa i podizanje nogu pacijenta na 45°, količina od ~ 300 mL krvi se prenosi u komore čime se povećava predopterećenje srca. Ako se CO poveća od najmanje 10% u poređenju sa početnom vrednošću, pacijent se smatra da reaguje na dato opterećenje, tako da može da očekuje povećanje CO nakon davanja tečnosti [22]. Međutim, važno je istaći da svakog septičnog pacijenta primljenog u ugentno odeljenje treba smatrati pacijentom koji reaguje na tečnosti i odmah se leči bolusom tečnosti [23]. S tim u vezi, smernice SCC (Surviving Sepsis Campaign) iz 2016, koje preporučuju da je fiksna doza od 30 mL/kg kristaloida u prva 3 h, izazvao je intenzivnu debatu među kliničarima. Sa jedne strane, vremenski okvir od 3 h pre revalorizacije pacijenta izgleda predugo za bolest zavisnu od vremena kao što je sepsa. S druge strane, preporučena količina tečnosti smatra se previše liberalnim, teško pogodnim za sve pacijente [25]. Ova zabrinutost je dodatno opravdana nedostatkom visokokvalitetnih podataka koji podržavaju ove preporuke. Ažuriranje SCC preporuka iz 2018. delimično je rešilo ovu kontroverzu prelaskom sa prethodno preporučenih 3 - 6 h na jedan sat, prepoz-

najući potrebu za neposredan tretman septičkih pacijenata [24]. U vezi sa tim, Teboul i Monnet su nedavno predložili da resuscitacija tečnostima započne sa ~10 mL/kg unutar prvih 30 do 60 minuta uz pažljivo praćenje pacijenta [25]. U slučaju pogoršanja tahipneje ili pada zasićenja kiseonikom, količinu tečnosti treba smanjiti. Nasuprot tome, povećanje brzine infuzije treba razmotriti ako se pojavi nizak arterijski pulsni pritisak, povećano vreme punjenja kapilara ili mrlje po koži koje perzistiraju uprkos početnom tretmanu tečnosti. Odluka o nastavku davanja tečnosti treba da bude zasnovana na individualizovani odnos rizika/koristi pacijenta, koristeći dinamičke testove procene preloada da bi se procenila korist od daljeg davanja tečnosti [26]. U 2018. godini, Perner et al. predložili su individualizovan tretman tečnosti zasnovan na ponovljenim bolusima od 250–500 mL IV kristaloida uz kontinuirano praćenje i rana primena vazopresora ako se cirkulacija ne poboljša [27]. Međutim, nedavne studije pokazuju da restriktivne i liberalne fluidne strategije nisu značajno uticale na 90-dnevni mortalitet pacijenata sa hipotenzijom izazvanom sepsom [28]. Najnovije SCC preporuke iz 2023 godine bacaju akcenat na disfunkciju endotela i „ispiranje“ glyco-calyx-a. U prošlosti, "idealni" tretman za pacijente sa sepsom zasnivan je na masivnim popunjavanjem volumena [29,30]. Nedavno, ovaj pristup je doveden u pitanje. I zaista perfuzija se ne mora nužno poboljšati stabilizacijom kardiovaskularnih parametara, štaviše, abnormalnosti glikokaliksa i endotelna disfunkcija mogu se čak pogoršati agresivnim tretmanom [31-34]. Endotelni glikokaliks je jako bitna struktura endotela, koja sve više dobija na značaju u zadnjim godinama. To je specijalizovani ekstracelularni matriks koji pokriva apikalnu stranu vaskularnih endotelnih ćelija, proliferišući u lumen krvnih sudova. Sastav glikokaliksa je detaljno proučavan, a poznato je da se sastoji od mešavine proteoglikana, glikozaminoglikana i glikoproteina. Iako se nekada verovalo da je ova struktura pasivna fizička barijera, sada je prepoznata kao multifunkcionalna i dinamička struktura koja učestvuje u mnogim vaskularnim procesima, uključujući vaskularnu permeabilnost, inflama-

ciju, trombozu, mehano transdukciju i signalizaciju citokina.

Izbor tečnosti

Kristaloidi su podeljeni u dve glavne kategorije (tj. rastvori bogati hloridima i izbalansirani kristaloidi) i prema prethodnim smernicama treba ih smatrati tečnostima izbora kod pacijenata sa sepsom/septičkim šokom. Administracija uravnoteženih kristaloida za fluidnu resuscitaciju septičkih pacijenata su poželjniji iz dva razloga: imaju elektrolitni sastav bliži plazmi i rastvori bogati hloridima su povezani sa visokim rizikom od hiperhloremične acidoze (naročito u velikim količinama) [35]. U prošlosti, tečnosti izbora su bili koloidi (npr. hidroksetil skrob (HES), želatine, i dekstrane), jer se smatralo da molekuli veće težine smanjuju ekstravaskularno curenje i povećavaju dugoročni intravaskularni volumen [36,37]. Međutim, budući da je integritet glikokaliksa promenjen kod septičkih pacijenata, stvarni intravaskularni volumen ovih tečnosti je očigledno manji od očekivanog [37-39]. Štaviše, nijedan podatak nije dosledno pokazao superiornost koloida nad kristaloidima u pogledu smanjenja mortaliteta od sepse [36]. Različite studije su istakle povećan rizik od tubularne nekroze i akutne bubrežne insuficijencije (AKI) nakon tretmana koloidima [40-42]. Stoga je komitet za bezbednost Evropske agencije za lekove (EMA) preporučio da dozvolu za stavljanje u promet HES rastvora treba suspendovati u Evropi. U velikoj meri se raspravljalo o upotrebi albumina u lečenju sepse [43]. Uprkos teoretskoj prednosti albumina nad kristaloidima u održavanju onkotskog pritiska, višestruke randomizovane kontrolisane studije i meta-analize su pokazale da albumini nisu poboljšali ni kratkoročni ni dugotrajni mortalitet [44-48].

Uravnoteženi kristaloidi su tečnost izbora. Pošto su klinički dokazi dvosmisleni i nema razlika u odnosu na restriktivne i liberalne fluidne strategije, smatra se da je razumno usvojiti pristup zasnovan na malim i ponovljenim bolusima (250–500 mL) kristaloida sa kontinuiranim hemodinamskim praćenjem kako bi se izbeglo preopterećenje tečnošću [49].

Antimikrobna terapija kao prva linija odbrane

Antimikrobna terapija je prva linija lečenja sepse/septičkog šoka. Primena promptne, empirijske, antimikrobne terapije u vreme identifikacije sepse (idealno u prvom satu) a nakon toga uzimanje odgovarajućih kultura je presudan korak u medikamentoznom lečenju. Mikrobiološke uzorke treba uzeti što je pre moguće po prijemu, što podrazumeva uzimanje krvi i materijala sa svih lokacija koje se smatraju potencijalnim izvorom infekcije kao i na osnovu kliničke procene (npr. urin ili cerebrospinalna tečnost). Posebno u slučajevima septičnog šoka, svaki sat kašnjenja je povezan sa značajnim povećanjem mortaliteta. Inicijalna doza antibiotika može biti najbolja strategija za brže postizanje terapijskog nivoa u krvi, uz dalje doziranje na osnovu funkcije bubrega/jetre i konsultacija sa lekarom infektologom i svakodnevna ponovna reevaluacija u cilju ispravne deeskalacije čim rezultati mikrobioloških testova budu dostupni [50-53].

Postojeće smernice predlažu davanje antimikrobnih lekova odmah, idealno u roku od 1 h, kod pacijenata za koje postoji velika sumnja na sepsu sa ili bez šoka ili kada je sepsa moguća, a šok se klinički prezentuje. U slučajevima sa niskim do umerenim rizikom od sepse bez znakova šoka, preporučuje se primena antimikrobnih sredstava u roku od 3h ako postoji zabrinutost za infekciju i nakon izvršene procene infektivnih naspram neinfektivnih uzroka [50].

Prokalcitonin (PCT), peptidni prekursor kalcitonina, se široko koristi za diferencijaciju bakterijske u odnosu na nebakterijske infekcije ili druga inflamatorna stanja. Međutim, kao što je izraženo u SSC smernicama, PCT povezan sa kliničkom evaluacijom je bio manje efikasan od same kliničke evaluacije u pogledu odlučivanja kada se početi sa antimikrobnim lekovima [50]. Presepsin (PSP), je predložen kao alternativa PCT zbog svoje veće tačnosti u identifikaciji i prognostičkom predviđanju sepse/septičkog šoka [55,56]. Međutim, zbog većih troškova i manje dostupnosti laboratorija, PSP ostaje manje testiran od PCT-a. Mnoge randomizirane kontrolisane prospektivne studije su dokazale da upravo PCT treba biti vodič za trajanje an-

tibiotske terapije [54, 55, 56]. Liu I saradnici su izvršili retrospektivnu analizu 35.000 septičnih pacijenata u 21 urgentnom odeljenju u SAD, kojima je primenjena antibiotska terapija 6 h po dolasku [57]. U svojoj analizi su pokazali da je kašnjenje u primeni antibiotika značajno povećalo bolnički mortalitet sa odds ratio (OR) od 1,09 (1,05–1,13) za svaki sat kašnjenja. Slično, na retrospektivnoj analizi od 40.696 pacijenata sa sepsom i septičnim šokom. Seimour I saradnici su pokazali da je produženo vreme do primene antibiotika bilo povezano sa višim bolničkim mortalitetom [OR 1,04 (1,03–1,06) na sat [58]. Lekar urgentne medicine uvek treba da ima na umu hemodinamske promene kod septičnog šoka kada se propisuje prva primena

antibiotika, pošto su preporučene doze često neadekvatne za postizanje terapijskog cilja. Povećana propustljivost kapilara, hiperdina-mičnost stanja i velika količina primenjene tečnosti može doprineti povećanju zapremine distribucije leka, posebno hidrofилnih antibiotika (npr. b-laktama, aminoglikozidi, glikopeptidi) [59]. Slično, za visoko antimikrobna sredstva vezana za proteine, kao što su ceftriakson, ertapenem, daptomicin i teikoplanin, prisustvo hipoalbuminemije može povećati nevezanu frakciju, povećavajući zapreminu distribucije i rizika od ranog bubrežnog klirensa [60]. Iz ovih razloga, preporučuje se povećanje doze opterećenja od otprilike 1,5 puta veće od standardne doze [61, 62].

EMPIRIJSKA ANTIMIKROBNA TERAPIJA PREMA MESTU INFEKCIJE

Pulmologija [63,64]	1.izbor	2.izbor
Pneumonija stečena u zajednici (CAP)	Amoksilin/klavulonska kiselina 2.2g/8h + Azitromicin 500mg/24h Ili Klaritromicin 500mg/12h	Levofloksacin 750mg/24h
Bolnička stečena pneumonija (HAP)	Piperacilin/Tazobactam 9g <i>udarna doza (LD)</i> praćena sa 18g/dnevno + Linezolid 600mg/12h	Levofloksacin 750mg/24h + Linezolid 600mg/12h
Ventilatorom uzrokovana pneumonija (VAP)	Piperacilin/Tazobactam 9g + Linezolid 600mg/12h	Levofloksacin 750mg/24h + Linezolid 600mg/12h
Urologija [65]	1.izbor	2.izbor
Iz zajednice	Piperacilin/Tazobactam 9g LD praćene sa 18g/dnevno	Ciprofloksacin 500mg/12h
Intrahospitalne infekcija	Piperacilin/Tazobactam 9g LD praćene sa 18g/dnevno	Meropenem 2g LD praćeno 2g/8h
Abdominalna [66,67]	1.izbor	2.izbor
Iz zajednice	Amoxicilin/Klavulonska kiselina 2.2g/8h Ili Ceftriaxon 2g/24h + Metronidazol 500mg/6h	Piperacilin/Tazobactam 9g LD praćeno 18g/24h
Intrahospitalne infekcija	Piperacilin/Tazobactam 9g LD praćeno 18g/24h	Meropenem 2g LD praćeno 2g/8h

Kožna infekcija [68,69]	1.izbor	2.izbor
Cellulitis	Amoxicillin/Klavulonska kiselina 2.2 g/8h ± Clindamycin 600 mg/6h	Ceftriaxone 2 g/dnevno
Nekrotizirajući fasciitis	Daptomycin 8–10 mg/kg/24h + Clindamycin 600 mg/8h + Piperacillin/Tazobactam 9 g LD zatim 18 g/dnevno	/

Ginekologija [70]	1.izbor	2.izbor
	Clindamycin 600 mg/6h + Gentamicin 5–7 mg/kg/24h	/

Nedefinisan izvor [71]	1.izbor	2.izbor
	Piperacillin/Tazobactam 9 g LD zatim 18 g/dnevno + Daptomycin 8–10 mg/kg/24h ili Vancomycin 25–30 mg/kg LD zatim 20 mg/kg/12h ± Caspofungin 70 mg LD zatim 50 mg/24h	Daptomycin 8–10 mg/kg/24h ili Vancomycin 25–30 mg/kg LD zatim 20 mg/kg/12h + Meropenem 2 g LD zatim 2 g/8h ± Caspofungin 70 mg LD zatim 50 mg/24h

Gram Positive Cocci			Gram Negative Bacilli			Anaerobes
MRSA	MSSA	Streptococci	E.coli, Klebsiella Proteus	Pseudomonas	ESCAPPM*	
		Penicillin				
		Amoxicillin				
		Flucloxacillin				
		Cephazolin				
		Clindamycin				Clindamycin
		Rifampicin/Fusidic Acid				
		Vancomycin/Teicoplanin, Linezolid, Daptomycin				Metronidazole
		Trimethoprim				
		Ciprofloxacin				
		Gentamicin/Tobramycin, Aztreonam				
		Moxifloxacin				Moxifloxacin
		Cefuroxime				
		Ceftriaxone				
		Ceftazidime				
		Cefepime				
		Amoxicillin-clavulanate				Amoxicillin-clavulanate
		Ticarcillin-clavulanate, Piperacillin-tazobactam				Ticarcillin-clavulanate, Piperacillin-tazobactam
		Meropenem†, Imipenem†				
		Ertapenem†				Ertapenem†

Tabela: Senzitivnost bakterija na antibiotike (preuzeto sa wellingtonicu.com drug manual)

Upotreba vasopresora u septičnom šoku

Upotreba inotropnih lekova predstavlja jedan od kamena temeljaca lečenja septičkog šoka. Patogeneza ovog teškog i životno opasnog stanja usko je povezana sa gubitkom vazomotornog tonusa sa posledičnom sistemskom vazodilatacijom i hipotenzijom [72,73]. MAP (mean arterial pressure) od 60 do 65 mmHg smatra se pragom za povećan rizik od morbiditeta i smrtnosti, SSC preporučuje ciljni MAP od 65 mmHg i ukazuje da je noradrenalin (NA) lek prvog izbora [50]. Vasopresore treba primenjivati u slučajevima kada je MAP < 65 mmHg uprkos resustituciji tečnostima a NA (u dozi od 0,1-1,2 µg/kg/min) je lek izbora za septične pacijente, a njegova rana primena mogla bi sprečiti preopterećenje tečnostima, čime bi se smanjila smrtnost. Vasopresin se preporučuje kao druga linija izbora (u dozi od 0,25–0,5 µg/kg/min) u sadejstvu sa NA kada ciljni MAP nije postignut samo NA [74].

Noradrenalin je $\alpha 1/\beta 1$ adrenergički agonist koji svoje efekte pretežno manifestuje na vaskularnom nivou, povećavajući pritisak vaskularnog punjenja i redistribuirajući protok krvi preko svog venokonstriktivnog efekta [75]. Pored toga, poboljšava kontraktilnost miokarda i CO (povećanje preloada) dok ima manji uticaj na otkucaje srca [76]. Pošto β -adrenergička komponenta kardiomiocita još uvek nije promenjena u ranim stadijumima šoka, brza infuzija NA poboljšava koronarnu perfuziju povećanjem atrijalnog dijastolnog pritiska [77]. Pored toga, čini se da je rana inotropna primena uspešno popravljala mikrocirkulaciju, sa posledičnim poboljšanjem perfuzije tkiva i oksigenacije [78]. Konačno, kroz svoje vazoaktivne efekte na perifernu cirkulaciju, NA omogućava primenu manje količine kristaloida, čime se zaobilazi rizik preopterećenja tečnosti [78,79]. Vasopresin je peptidni hormon koji se proizvodi u hipotalamusu i oslobađa u cirkulaciju kao arginin vazopresin kao odgovor na visoku osmolarnost plazme. To je moćan vazokonstriktor, stimulišući adrenokortikotropni hormon oslobađa i indukuje agregaciju trombocita i oslobađanje faktora koagulacije. Vezuje se za V1a, V1b i V2 receptore. Vasopresin povećava reapsorpciju vode u

bubrežnim sabirnim kanalima - njegovo dejstvo na V2 receptore. Povećava sistemski vaskularni otpor, povećavajući arterijski i koronarni perfuzioni pritisak, preko V1a receptora. Ne povećava plućni vaskularni otpor. Vasopresin i njegovi analozi mogu potencijalno izazvati perifernu (digitalnu ishemiju pre svega) i visceralnu ishemiju. Relativni nedostatak vazopresina koji se vidi kod sepse, čini vazopresin korisnim vazopresorom kod sepse i septičkog šoka, a pre svega zbog njegove sinergije sa noradrenalinom [20,80,81]. Adrenalin treba smatrati tretmanom treće linije za septički šok, i njegova upotreba treba da bude ograničena na one slučajeve sa neadekvatnim nivoima MAP uprkos terapiji sa NA i VP [50]. Zbog svog značaja β -adrenergičkog efekta, upotreba adrenalina je indikovana u većoj meri u slučajevima srčane disfunkcije [82]. Štaviše, njegova primena može dovesti do više neželjenih efekata od onih izazvanih NE (npr. tahikardija, tahiaritmija i povećan nivo laktata u krvi [83].

Oksigenacija i ventilacija pacijenta u sepsi

Terapiju kiseonikom treba započeti sa 15 L/min preko maske sa rezervoarom i titrirati do ciljnih vrednosti SpO₂ 94–98% ili ako pacijent ima rizik od hiperkapnične respiratorne insuficijencije (npr. imaju istoriju hronične opstruktivne bolesti pluća, tešku gojaznost, ciljna SpO₂ je 88–92%, itd.). Za pacijente na NIV/MV, predložen je mali disajni volumen (6 mL/kg). HFNC (High-Flow Nasal Cannula) može se uspešno koristiti kod septičnih pacijenata sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom [74].

Uloga steroidne terapije u sepsi

Mehanizmi kardiovaskularnih efekata kortikosteroida nisu sasvim jasni. Kortikosteroidi indukuju zadržavanje natrijuma preko mineralokortikoidnih i glukokortikoidnih receptora. Na taj način će kortikosteroidi doprineti korekciji hipovolemije koja karakteriše ranu fazu sepse. Pored toga, favorizujući akumulaciju natrijuma i vode u zidu krvnih sudova, kortikosteroidi će doprineti povećanju sistemskog vaskularnog otpora. Kortikosteroidi vraćaju u

roku od nekoliko minuta do nekoliko sati preko negenomskih efekata, osetljivost krvnih sudova na alfa agoniste sa naknadnim povećanjem srednjeg arterijskog pritiska i sistemskog vaskularnog otpora [84,85]. Pojačani odgovor na kateholamine održava se danima preko kortikosteroidne transrepresije gena. Obnavljanje vaskularne reakcije na vazopresor je verovatno u korelaciji sa intenzitetom neravnoteže različitih receptorskih kompleksa. Shodno tome, započinjanje terapije kortikosteroidima je skratilo trajanje vazopresorske zavisnosti kod pacijenata sa septičkim šokom i povećalo šansu da se odviknu od kateholamina za 35% [86]. Treba napomenuti da prevremeni prekid uzimanja kortikosteroida, odnosno prekid terapije nakon 72 sata, može izazvati povratak inflamacije i pogoršanje hemodinamskog statusa. Kortikosteroidi imaju mali ili nikakav efekat na plućnu cirkulaciju ili srčani indeks [87]. Lečenje umerenim dozama hidrokortizona povećava gustinu kapilara i perfuziju kod pacijenata sa septičkim šokom [88]. Ovi povoljni efekti na mikrocirkulaciju javili su se u roku od 1 sata nakon primene hidrokortizona i verovatno mogu biti rezultat regulacije endotelne sintaze azot oksida preko mitogen aktivirane protein kinaze [89]. Konačno, kortikosteroidi mogu pogodovati obnavljanju fizioloških fluktuacija u kardiovaskularnom sistemu [90]. Pošto se smatra da proinflamatorno stanje i kaskada citokina značajno doprinose manifestaciji sepse, različite studije su predložile upotrebu steroidnih tretmana; međutim, podaci koji podržavaju upotrebu ovih lekova

ostaju neuverljivi [91–93]. Do sada je SSC predložio samo hidrokortizon (u dozi od 200 mg/dan) kod odraslih pacijenta sa septičkim šokom koji ne dostižu ciljni MAP uprkos primeni vazopresora [50,94,95]. U nedavnoj meta-analizi koja je uključivala preko 9000 ispitanika, Fong i saradnici pokazali su da su glikokortikoidi skratili vreme do razrešenja septičkog šoka i trajanje MV, a ne utiču na dužinu boravka u bolnici ili mortalitet. Posebno, kombinacija glikokortikoida i fludrokortizon poboljšao je kratkoročni i dugoročni mortalitet [96].

ZAKLJUČAK

Lečenje septičkih pacijenata jedan je od niza izazova za lekare urgentne medicine. Kako je sepsa vremenski zavisno stanje koje ugrožava život, svako odlaganje postavljanja dijagnoze ili sumnje na sepsu kao i odlaganje započinjanja terapijskih postupaka ima lošu prognozu po ovakvog pacijenta. Uloga lekara urgentne medicine je upravo postavljanje što ranije sumnje na ovu bolest koja neretko ima podmlkli početak, vrlo često dolazi do postavljanja pogrešne dijagnoze koja odlaže početak terapije. Poslednje SSC smernice bazirane su na brojnim studijama koje su dale nove informacije o patofiziologiji i lečenju sepse. Ovaj rad imao je za cilj da sažme najnovije preporuke za lečenje ove bolesti, jer upravo rani tretman ove bolesti je cilj kako bi se mogao značajno smanjiti mortalitet kod septičnih pacijenata.

LITERATURA

1. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
2. Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, et al. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2017; 12(1):e0170152. doi:10.1371/journal.pone.0170152
3. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis Campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018; 44(6):925–928. doi:10.1007/s00134-018-5085-0
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8):762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288
5. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015; 372:1629–1638. doi:10.1056/NEJMoa1415236
6. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. Application of the third international consensus definitions for sepsis (Sepsis-3) classification: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(6):661–670. doi:10.1016/S1473-3099(17)30117-2
7. Seymour CW, Coopersmith CM, Deutschman CS, et al. Application of a framework to assess the usefulness of

- alternative sepsis criteria. *Crit Care Med.* 2016; 44(3):e122–30. doi:10.1097/CCM.0000000000001724
8. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):775–787. doi:10.1001/jama.2016.0289
 9. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of qSOFA and SIRS criteria as a screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med.* 2017; 35(11):1730–1733. doi:10.1016/j.ajem.2017.07.001
 10. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit; a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018; 22(1):28. doi:10.1186/s13054-017-1926-4
 11. De Backer D, Cecconi M, Lipman J, et al. Challenges in the management of septic shock: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019; 45:420–433. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05544-x>
 12. Monnet X, Teboul J-L. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects? *Ann Intensive Care.* 2018; 8:54. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0400-z>
 13. De Backer D, Vincent J-L. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit Care.* 2018; 22:43. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1959-3>
 14. Augusto J-F, Teboul J-L, Radermacher P, Asfar P. Interpretation of blood pressure signal: physiological bases, clinical relevance, and objectives during shock states. *Intensive Care Med.* 2011; 37:411–419. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2092-1>
 15. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet.* 2005; 365:63–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17667-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17667-8)
 16. Aneman A, Vieillard-Baron A. Cardiac dysfunction in sepsis. *Intensive Care Med.* 2016; 42:2073–2076. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4503-4>
 17. Vincent J-L, De Backer D. Oxygen transport—the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med.* 2004; 30:1990–1996. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2384-4>
 18. van Beest PA, Hofstra JJ, Schultz MJ, et al. The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands. *Crit Care* 2008; 12:R33. <https://doi.org/10.1186/cc6811>
 19. Sessler CN, Shepherd W. New concepts in sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2002; 8:465–472. <https://doi.org/10.1097/00075198-200210000-00016>
 20. 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. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
 21. Monnet X, Teboul J-L. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care.* 2015; 19:18. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0708-5>
 22. Monnet X, Teboul J-L. Cardiac output monitoring: throw it out... or keep it? *Crit Care.* 2018; 22:35. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1957-5>
 23. Monnet X, Teboul J-L. Prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Ann Transl Med.* 2020; 8:790. <https://doi.org/10.21037/atm-2020-hdm-18>
 24. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med.* 2018; 46:9971000. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003119>
 25. Jozwiak M, Hamzaoui O, Monnet X, Teboul J-L. Fluid resuscitation during early sepsis: a need for individualization. *Minerva Anesthesiol.* 2018; 84:987–992. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12422-9>
 26. Francesco Gavelli, Luigi Mario Castello, Gian Carlo Avanzi. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Internal and Emergency Medicine.* 2021; 16:1649–1661. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02735-7>
 27. Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, Darmon M, Jakob SM, Pettilä V, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intensive Care Med.* 2018; 44:791–798.
 28. National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network; Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, Brown SM, Exline MC, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Hayden D, et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med.* 2023; 388:499–510.
 29. Edwards JD. Management of septic shock. *BMJ.* 1993; 306:1661–1664.
 30. Tuchschildt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest.* 1992; 102:216–220.
 31. Dyson A, Cone S, Singer M, Ackland GL. Microvascular and macrovascular flow are uncoupled in early polymicrobial sepsis. *Br J Anaesth.* 2012; 108: 973–978.
 32. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012; 108: 384–394.
 33. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: A review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 2014; 69: 777–784.
 34. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care.* 2014; 18:538.
 35. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200:1487–1495.
 36. Yealy DM, Mohr NM, Shapiro NI, Venkatesh A, Jones AE, Self WH. Early care of adults with suspected sepsis in the Emergency Department and Out-of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report. *Ann Emerg Med.* 2021; 78:1–19.
 37. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 2013; 369:1243–1251.

38. Tseng CH, Chen TT, Wu MY, Chan MC, Shih MC, Tu YK. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: A systematic review and sequential network meta-analyses. *Crit Care* 2020; 24:693.
39. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013; 310:1809–1817.
40. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: Effects on kidney function. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; CD007594.
41. Mårtensson J, Bellomo R. Are all fluids bad for the kidney? *Curr Opin Crit Care*. 2015; 21:292–301.
42. Casey JD, Brown RM, Semler MW. Resuscitation fluids. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24:512–518.
43. Mayerhöfer T, Wiedermann CJ, Joannidis M. Use of albumin: State of the art. *Med Klin Intensivmed Notf.* 2021; 116:655–664.
44. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L. Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 371:84.
45. Park CHL, de Almeida JP, de Oliveira GQ, Rizk SI, Fukushima JT, Nakamura RE, et al. Lactated Ringer's Versus 4% Albumin on Lactated Ringer's in Early Sepsis Therapy in Cancer Patients: A Pilot Single-Center Randomized Trial. *Crit Care Med.* 2019; 47:e798–e805.
46. Kakaei FHS, Asheghvatan A, Zarrintan S, Asvadi T, Beheshtirouy S, Mohajer, A. Albumin as a resuscitative fluid in patients with severe sepsis: A randomized clinical trial. *Adv Biosci Clin Med.* 2017; 5:9–16.
47. 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:CD000567.
48. Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2019; 50:144–154.
49. Guarino M, Perna B, Eleonora Cesaro A, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med.* 2023; 12(9): 3188. <https://doi.org/10.3390/jcm12093188>
50. 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.
51. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34:1589–1596.
52. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; 42:1749–1755.
53. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleved Clin J Med.* 2020; 87:53–64.
54. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 375:463–474.
55. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS, von Spiegel T. 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.
56. Xu XL, Yan FD, Yu JQ, Chen QH, Lin H, Zheng RQ. 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.
57. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196:856–863. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1848OC>
58. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1703058>
59. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care.* 2011; 15:R206. <https://doi.org/10.1186/cc10441>
60. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52:1–8. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0018-5>
61. De Winter S, Wauters J, Meersseman W, et al. Higher versus standard amikacin single dose in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a randomised controlled trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51:562–570. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.11.009>
62. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18:108–120. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30615-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30615-1)
63. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis.* 2019; 68:1482–1493.
64. Kabak E, Hudcova J, Magyarics Z, Stulik L, Goggin M, Szijártó V, et al. The utility of endotracheal aspirate bacteriology in identifying mechanically ventilated patients at risk for ventilator associated pneumonia: A single-center prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2019; 19:756.
65. Ternes B, Wagenlehner FME. Guideline-based treatment of urinary tract infections. *Urologe A.* 2020; 59:550–558. *J Clin Med.* 2023; 12:3188.
66. Tseng WP, Chen YC, Yang BJ, Chen SY, Lin JJ, Huang YH, et al. Predicting Multidrug Resistant Gram-Negative Bacterial Colonization and Associated

- Infection on Hospital Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38:1216–1225.
67. Augustine MR, Testerman TL, Justo JA, Bookstaver PB, Kohn J, Albrecht H, et al. Clinical Risk Score for Prediction of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Bloodstream Isolates. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38:266–272.
 68. Bystritsky RJ. Cellulitis. *Infect Dis Clin N Am.* 2021; 35:49–60.
 69. Peetermans M, de Prost N, Eckmann C, Norrby-Teglund A, Skrede S, De Waele JJ. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26:8–17.
 70. Shields A, de Assis V, Halscott T. Top 10 Pearls for the Recognition, Evaluation, and Management of Maternal Sepsis. *Obstet Gynecol.* 2021; 138:289–304.
 71. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care.* 2021; 25:307.
 72. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 45:486–552.
 73. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013; 369:1726–1734.
 74. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med.* 2023; 12:3188. <https://doi.org/10.3390/jcm12093188>
 75. Hernández G, Teboul JL, Bakker J. Norepinephrine in septic shock. *Intensive Care Med.* 2019; 45:687–689.
 76. Shi R, Hamzaoui O, De Vita N, Monnet X, Teboul JL. Vasopressors in septic shock: Which, when, and how much? *Ann Transl Med.* 2020; 8:794.
 77. Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, et al. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth.* 2018; 120:517–524.
 78. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011; 39:259–265.
 79. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34:344–353.
 80. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2017; 126:85e93
 81. Demiselle J, Fage N, Radermacher P, Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann Intensive Care.* 2020; 10:9.
 82. Jentzer JC, Hollenberg SM. Vasopressor and Inotrope Therapy in Cardiac Critical Care. *J Intensive Care Med.* 2021; 36:843–856.
 83. Belletti A, Nagy A, Sartorelli M, Mucchetti M, Putzu A, Sartini C, et al. Effect of Continuous Epinephrine Infusion on Survival in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med.* 2020; 48:398–405.
 84. Boyer A, Chadda K, Salah A, Annane D. Glucocorticoid treatment in patients with septic shock: effects on vasopressor use and mortality. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006; 44(7):309–318.
 85. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Lippolis L, Autore G, Popolo A, Marzocco S, Sorrentino L, et al. Dexamethasone improves vascular hyporeactivity induced by LPS in vivo by modulating ATP-sensitive potassium channels activity. *Br J Pharmacol.* 2003; 140(1):91–96.
 86. 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(22):2362–2375. doi: 10.1001/jama.2009.815.
 87. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(4):512–520. doi: 10.1164/rccm.200205-446OC.
 88. Büchele GL, Silva E, Ospina-Tascón GA, Vincent JL, De Backer D. Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2009; 37(4):1341–1347.
 89. Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z, Limbourg FP, Plumier JC, Rebsamen MC, et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med.* 2002; 8(5):473–479. doi: 10.1038/nm0502-473.
 90. Aboab J, Polito A, Orlikowski D, Sharshar T, Castel M, Annane D. Hydrocortisone effects on cardiovascular variability in septic shock: a spectral analysis approach. *Crit Care Med.* 2008; 36(5):1481-1486. doi: 10.1097/CCM.0b013e31816f48f2.
 91. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018; 378:809–818.
 92. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 12:CD002243.
 93. Fang F, Zhang Y, Tang J, Lunsford LD, Li T, Tang R, et al. Association of Corticosteroid Treatment with Outcomes in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2019; 179:213–223.
 94. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients with Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 316:1775–1785.
 95. 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.
 96. Fong KM, Au SY, Ng GWY. Steroid, ascorbic acid, and thiamine in adults with sepsis and septic shock: A systematic review and component network meta-analysis. *Sci Rep.* 2021; 11:15777.

NOVELTIES IN THE APPROACH TO SEPSIS IN EMERGENCY CENTERS AND EMERGENCY DEPARTMENTS IN GENERAL HOSPITALS

Milan Elenkov¹, Dragana Milutinović², Dušica Janković³, Vesna Marjanović⁴

¹General Hospital Pirot, Department of Anesthesiology and Intensive Care, ²University Clinical Center in Niš, Clinic for infectious diseases, ³University Clinical Center in Niš, Emergency centre ⁴University Clinical Center in Niš, Clinic for Anesthesiology and Intensive Care

Abstract: INTRODUCTION.Sepsis/septic shock is a life-threatening condition that requires timely treatment in order for the entire treatment to give results and reduce overall mortality. Early recognition and initial treatment of sepsis as an emergency condition, is extremely important for the course and prognosis of the septic patient. As patients with suspected sepsis usually come first in contact with medical staff at emergency departments, early recognition and establishing diagnosis, resuscitation and initiation of empiric antibiotic therapy is of extreme importance. Assessment of the patient's volume status, optimal hemodynamic compensation, and assessment of the patient's response to therapy is a key role of the emergency medicine physician. AIM.A review and systematic review of the approach to patients with suspected sepsis/septic shock in emergency centers and emergency departments. METHODS.PubMed, Scopus, and EMBASE have been searched since November 2021 (date of publication of the latest sepsis guidelines) – December 2023. The search terms used were "sepsis", "septic shock", "management", "therapy" and "Emergency departments" CONCLUSION. The role of emergency medicine physicians is precisely to set the earliest possible suspicion of this disease, which often has an insidious onset, very often there is an incorrect diagnosis that delays the start of therapy. The latest SSC guidelines are based on a number of studies that have provided new information on the pathophysiology and treatment of sepsis.

Key words: sepsis, volume replacement, antibiotics, vasopressors, steroids

Korespondencija/Correspondence

Milan ELENKOV

Opšta bolnica Pirot,

Služba anestezije i intenzivne nege

E-mail: melenkov80@gmail.com