

Intensive Care Med (2017) 43:304–377
DOI 10.1007/s00134-017-4683-6

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL



Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016



Кампания Переживем сепсис: Международные Рекомендации по лечению сепсиса и септиче- ского шока: 2016 год.

ПЕРЕВОД В.С. ГОРОХОВСКОГО, А.А. НАУМЕНКО, В.Д. ОХОТНИКА

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Andrew Rhodes^{1*}, Laura E. Evans², Waleed Alhazzani³, Mitchell M. Levy⁴, Massimo Antonelli⁵, Ricard Ferrer⁶, Anand Kumar⁷, Jonathan E. Sevransky⁸, Charles L. Sprung⁹, Mark E. Nunnally², Bram Rochwerg³, Gordon D. Rubenfeld¹⁰, Derek C. Angus¹¹, Djillali Annane¹², Richard J. Beale¹³, Geoffrey J. Bellinghan¹⁴, Gordon R. Bernard¹⁵, Jean-Daniel Chiche¹⁶, Craig Cooper⁸, Daniel P. De Backer¹⁷, Craig J. French¹⁸, Seitaro Fujishima¹⁹, Herwig Gerlach²⁰, Jorge Luis Hidalgo²¹, Steven M. Hollenberg²², Alan E. Jones²³, Dilip R. Karnad²⁴, Ruth M. Kleinpell²⁵, Younsuk Koh²⁶, Thiago Costa Lisboa²⁷, Flavia R. Machado²⁸, John J. Marini²⁹, John C. Marshall³⁰, John E. Mazuski³¹, Lauralyn A. McIntyre³², Anthony S. McLean³³, Sangeeta Mehta³⁴, Rui P. Moreno³⁵, John Myburgh³⁶, Paolo Navalesi³⁷, Osamu Nishida³⁸, Tiffany M. Osborn³¹, Anders Perner³⁹, Colleen M. Plunkett²⁵, Marco Ranieri⁴⁰, Christa A. Schorr²², Maureen A. Seckel⁴¹, Christopher W. Seymour⁴², Lisa Shieh⁴³, Khalid A. Shukri⁴⁴, Steven Q. Simpson⁴⁵, Mervyn Singer⁴⁶, B. Taylor Thompson⁴⁷, Sean R. Townsend⁴⁸, Thomas Van der Poll⁴⁹, Jean-Louis Vincent⁵⁰, W. Joost Wiersinga⁴⁹, Janice L. Zimmerman⁵¹ and R. Phillip Dellinger²²

1 St. George's Hospital, London, England, UK.

2 New York University School of Medicine, New York, NY, USA.

3 McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

4 Brown University School of Medicine, Providence, RI, USA.

5 Istituto di Anestesiologia e Rianimazione, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy.

6 Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.

7 University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada.

8 Emory University Hospital, Atlanta, GA, USA.

9 Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel.

10 Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada.

11 University of Pittsburgh Critical Care Medicine CRISMA Laboratory, Pittsburgh, PA, USA.

12 Hospital Raymond Poincaré, Garches, France.

13 Saint Thomas Hospital, London, England, UK.

14 University College London Hospitals, London, England, UK.

15 Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA.

16 Service de Réanimation Médicale, Paris, France.

17 CHIREC Hospitals, Braine l'Alleud, Belgium.

18 Western Hospital, Victoria, Australia.

19 Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan.

20 Vivantes-Klinikum Neukölln, Berlin, Germany.



- 21 Karl Heusner Memorial Hospital, Belize Healthcare Partners, Belize City, Belize.
- 22 Cooper Health System, Camden, NJ, USA.
- 23 University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS, USA.
- 24 Jupiter Hospital, Thane, India.
- 25 Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA.
- 26 ASAN Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea.
- 27 Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.
- 28 Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.
- 29 Regions Hospital, St. Paul, MN, USA.
- 30 Saint Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada.
- 31 Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA.
- 32 Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada.
- 33 Nepean Hospital, University of Sydney, Penrith, NSW, Australia.
- 34 Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada.
- 35 UCINC, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisbon, Portugal.
- 36 University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia.
- 37 Università della Magna Graecia, Catanzaro, Italy.
- 38 Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, Japan.
- 39 Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.
- 40 Università Sapienza, Rome, Italy.
- 41 Christiana Care Health Services, Newark, DE, USA.
- 42 University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA.
- 43 Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.
- 44 Kaust Medical Services, Thuwal, Saudi Arabia.
- 45 University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA.
- 46 Wolfson Institute of Biomedical Research, London, England, UK.
- 47 Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.
- 48 California Pacific Medical Center, San Francisco, CA, USA.
- 49 University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands.
- 50 Erasmus University Hospital, Brussels, Belgium.
- 51 Houston Methodist Hospital, Houston, TX, USA.



Кампания Переживем сепсис: Международные Рекомендации по лечению сепсиса и септического шока: 2016 год.

Резюме

Цель: обеспечить обновление рекомендаций **Surviving Sepsis Campaign (SSC)** по лечению сепсиса и септического шока 2012 года.

Дизайн: был созван согласительный Комитет, включающий 55 международных экспертов, представляющих 25 международных организаций. Номинальные группы были собраны на ключевых международных встречах (для членов Комитета, посетивших эти конференции). Политика конфликта интересов соблюдалась на протяжении всего периода разработки данных рекомендаций. Отдельная встреча всех членов Комитета была проведена в декабре 2015 года. Телеконференции и электронное обсуждение среди членов подгрупп и Комитета были неотъемлемой частью работы над рекомендациями.

Методы: исследовательская группа включала 5 подгрупп: гемодинамика, инфекция, адъюнктивная терапия, метаболизм и вентиляция. Были рассмотрены и по мере необходимости обновлены вопросы категорий PICO: Population (популяция), Intervention (вмешательство), Comparison (сравнение), Outcomes (исходы), на основании которых были сгенерированы профильные рекомендации. Каждая подгруппа сформулировала список ключевых вопросов, выявила лучшие доказательства, чтобы в последующем используя методологию GRADE оценить качество доказательств от высокого до очень низкого и сформулировать рекомендацию как сильная, слабая или как лучшее практическое заявление.

Результаты: издательский Комитет SSC предоставил для обсуждения 93 заявления по раннему лечению и реанимации пациентов с сепсисом и септическим шоком. В целом, были сформулированы 32 сильные рекомендации и 18 лучших практических заявлений. Ни одной рекомендации не было дано по четырем вопросам.

Заключения: полное согласие было достигнуто между большой когортой международных экспертов относительно многих сильных рекомендаций по лечению пациентов с сепсисом. Хотя значительное количество аспектов лечения не имеют достаточной доказательной базы, научно обоснованные рекомендации по лечению сепсиса и септического шока являются базисом для улучшения исходов заболевания в этой группе пациентов, находящихся в критическом состоянии, которое сопровождается высокой летальностью.

Ключевые слова: доказательная медицина, критерии GRADE, рекомендации, инфекция, сепсис, септический синдром, септический шок, Кампания Переживем Сепсис.



Список сокращений

- АН2ГР – антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВЧОВ – высокочастотная осцилляторная вентиляция
- ГЭК – гидроксипропилированные крахмалы
- ДИ – доверительный интервал
- ДО – дыхательный объём
- ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
- ЗНП – заявление наилучшей практики
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ЛА- легочная артерия
- МНО – международное нормализованное отношение
- НИВ – неинвазивная вентиляция легких
- ООЖ – остаточный объем желудка
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПВ – протромбиновое время
- ПДКВ положительное давление в конце выдоха
- РИ – респираторный индекс
- РКИ – рандомизированное клиническое испытание
- РЦОТ – ранняя цель-ориентированная (целенаправленная) терапия
- САД - среднее артериальное давление
- СВ сердечный выброс
- УО – ударный объём
- цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- CPAP - constant positive airway pressure -ИВЛ под постоянным положительным давлением
- CPFA - coupled plasma filtration adsorption -комбинированная плазмафильтрация-плазмасорбция
- DDD – defined daily dose – средняя поддерживающая доза препарата в день



DSI daily sedation interruption – перерыв в седации в один день

GSC – graduated compression stockings – чулки с градуированной компрессией

ICU LOS length of stay – длительность пребывания в ОРИТ

IPC – перемежающаяся пневмокомпрессия

MD - median day – средний койко-день

NMBA - neuromuscular blocking agent – мышечные релаксанты

OR - odds ratio – отношение шансов

RR – relative risk – относительный риск

ScvO₂ – сатурация центральной венозной крови кислородом

SOFA – sepsis-related (sequential) organ failure assessment score – шкала оценки септической (последовательной) органной недостаточности

SSC - Surviving Sepsis Campaign – Кампания «Переживем сепсис»



ВВЕДЕНИЕ

Сепсис – жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дисрегуляторным ответом организма на инфекцию [1-3]. Сепсис и септический шок – основные проблемы здравоохранения, поражающие миллионы людей во всем мире и являющиеся непосредственной причиной смерти каждого четвертого заболевшего (иногда и чаще) [4-6]. Также как и при политравме, остром инфаркте миокарда и инсульте, ранняя идентификация и соответствующее лечение в первые часы после развития сепсиса, улучшают исходы заболевания.

Эти рекомендации предназначены для клиницистов, занимающихся лечением взрослых пациентов с сепсисом и септическим шоком. Рекомендации не призваны заменить способность принятия решения клиницистами. Это руководство включает рекомендации по лечению септических пациентов в условиях стационара. Рекомендации отражают наиболее успешную практику (Комитет считает это целью клинической практики) и не являются стандартом лечения.

МЕТОДОЛОГИЯ

Ниже приведено резюме важных методологических соображений, используемых при разработке этих рекомендаций.

Определения

Во время разработки этих рекомендаций были опубликованы новые определения сепсиса и септического шока (Sepsis-3). *Сепсис* теперь определяется как жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дисрегуляторным ответом организма на инфекцию. *Септический шок* – разновидность сепсиса с циркуляторной и клеточной/метаболической дисфункцией, которая связана с высокой летальностью [3]. Sepsis-3 также предложил клинические критерии для введения новых определений в практику; однако в исследованиях, в которых были представлены доказательства для этих рекомендаций, были использованы предыдущие определения сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока, которые указаны в согласительных рекомендациях 1991 и 2001 годов [7].



История рекомендаций

Эти клинические рекомендации являются пересмотром рекомендаций SSC по лечению тяжелого сепсиса и септического шока 2012 года [8,9]. Первоначальные рекомендации SSC были впервые изданы в 2004 году [10] с последующим пересмотром в 2008 [11,12] и 2012 годах [8,9]. Текущее издание основано на обновленных литературных данных, включенных в разрабатываемый документ до июля 2016 года. Резюме рекомендаций 2016 года представлены в «Приложении 1». Сравнение рекомендаций 2012 и 2016 годов отражено в «Приложении 2». В отличие от предыдущих изданий, педиатрические рекомендации SSC будут опубликованы в отдельном документе при участии Общества медицины критических состояний (SCCM) и Европейского общества интенсивной терапии (ESICM).

Спонсорство

Финансирование разработки этих рекомендаций было обеспечено обществами SCCM и ESICM. Кроме того, спонсорские организации оказали поддержку участия своих членов Комитета.

Выбор членов Комитета и его организация

Выбор членов Комитета был основан на экспертных знаниях по специфическим аспектам сепсиса. Сопредседатели были представлены обществами SCCM и ESICM. Каждая спонсорская организация выделила представителя с экспертными знаниями по вопросам сепсиса. Дополнительные члены Комитета были представлены сопредседателями и надзорной группой SSC по изданию руководств. Представители пациента были представлены сопредседателями. Методологическая экспертиза обеспечивалась методологической группой GRADE.

Разработка вопроса

Это руководство сосредоточено на раннем лечении пациентов с сепсисом и септическим шоком. Группа была разделена на 5 подгрупп (гемодинамика, инфекция, адьювантная терапия, метаболизм и вентиляция). Обозначенные группы были внутренней рабочей структурой Комитета. Выбор темы был ответственностью сопредседателей и лидеров групп. Утверждение приоритетных тем было закончено обсуждением по интернету, на телеконференциях и



при личных встречах. Все вопросы данного руководства были структурированы в формате PICO.

Также были рассмотрены вопросы последней версии рекомендаций SSC. При этом были сохранены те вопросы, которые считались важными и клинически релевантными. Вопросы, которые были расценены как менее важные или имели более низкий приоритет для клиницистов, были опущены. При этом были добавлены новые вопросы с высоким приоритетом. Решение относительно включения вопросов достигалось обсуждением и согласием между лидерами подгрупп, членов Комитета и методологической команды.

Методология GRADE была применена только при отборе наиболее важных результатов, которые были признаны решающими для дальнейшей перспективы пациентов [13]. Все вопросы PICO с доказательной базой представлены в дополнительном цифровом контенте 1 (ESM 1).

Стратегия поиска

С помощью профессиональных библиотекарей был проведен независимый поиск литературы по каждому определенному вопросу. Члены группы работали с методистами, библиотекарями, чтобы определить уместные условия поиска, которые включали, как минимум, *сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, септический синдром, и критические состояния*, в сочетании с соответствующими ключевыми словами к конкретному поставленному вопросу.

Для вопросов, рассмотренных в рекомендациях SSC 2012 года, стратегия поиска была обновлена с даты последнего поиска литературы. Для каждого из новых вопросов, электронный поиск был проведен как минимум в двух основных базах данных (например, база Cochrane, MEDLINE, или EMBASE) для выявления соответствующих систематических обзоров и рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Градация рекомендаций

Методология GRADE предусматривает оценку качества доказательств от высокого до очень низкого и используется для определения силы рекомендаций (Таблица 1,2) [14]. Методология GRADE основана на оценке доказательств в соответствии с шестью категориями: (1) риск погрешности данных, (2) противоречивость данных, (3) косвенность данных, (4) расхождение результатов, (5) систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публи-



кацией положительных результатов исследования, (б) другие критерии с последующей оценкой баланса между пользой и вредом, ценностями и предпочтениями пациента, стоимостью и ресурсами, а также выполнимостью и приемлемостью вмешательства. Окончательные рекомендации, сформулированные руководящей группой, были основаны на оценке этих факторов.

Оценка качества доказательств по методологии GRADE представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Оценка качества доказательств

<p>Базовая методология</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Высокое качество доказательств: РКИ; 2. Промежуточное качество доказательств: низкокачественные РКИ или высококачественные обсервационные исследования; 3. Низкое качество доказательств: хорошо организованные обсервационные исследования с рандомизацией; 4. Очень низкое качество доказательств: низкокачественные контролируемые исследования, мнение экспертов или другие доказательства.
<p>Факторы, понижающие силу доказательства</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Методологические особенности доступных РКИ, предполагающие высокую вероятность уклона; 2. Непоследовательность результатов, включая проблемы подгруппового анализа; 3. Косвенность доказательств (различия в популяциях, вмешательствах, контрольных группах, исходах, сравниваемых группах); 4. Неточность результатов; 5. Высокая вероятность системной ошибки
<p>Основные факторы, повышающие силу доказательств</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Большая величина эффекта (прямое доказательство, относительный риск >2 без вероятного искажающего фактора); 2. Очень большая величина эффекта с относительным риском >5 без влияния на достоверность результатов (между двумя уровнями); 3. Градиент дозо-зависимого эффекта.

Высококачественные доказательства, полученные по результатам РКИ, могут быть понижены из-за ограничений в любой из вышеупомянутых



категорий. В то время как наблюдательные (нерандомизированные) исследования изначально представляют низкокачественные доказательства, их качественный уровень может быть изменен на основании большей величины эффекта или других факторов. Методология GRADE классифицирует рекомендации как сильные и слабые. Факторы, влияющие на это определение, представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Факторы, определяющие сильную и слабую рекомендацию

Что необходимо рассмотреть	Рекомендованный процесс
Высокие или промежуточные доказательства (Эти рекомендации высокого или промежуточного качества?)	Чем выше качество доказательства, тем более вероятно сильнее рекомендация.
Определенность в отношении баланса польза/вред и затрат (Есть ли определенность?)	Большее различие между желательными и нежелательными последствиями и уверенность в этом различии делает рекомендацию более сильной. Чем меньше чистая польза и уверенность в этом, тем более вероятно, что рекомендация является слабой.
Определенность в отношении полезности или подобная польза (Есть ли определенность или подобие?)	Чем больше определенность или подобие полезности, тем более вероятно, что рекомендация является сильной.
Применение ресурсов (действительно ли затраченные ресурсы оправдывают ожидаемый эффект?)	Более низкая стоимость вмешательства по сравнению с альтернативой и другие затраты (т.е. меньше затрачиваемых средств), наиболее вероятно делает рекомендацию сильной.

Руководящий Комитет оценивал, перевесят ли желательные эффекты нежелательные, и, таким образом, сила рекомендаций отражает степень уверенности в оценке этого баланса. Таким образом, сильная рекомендация в пользу вмешательства отражает мнение группы, что желательные эффекты приверженности рекомендации *явно перевешивают* нежелательные эффекты. Слабая



рекомендация в пользу вмешательства указывает на то, что желательные эффекты приверженности рекомендации *вероятно перевешивают* нежелательные эффекты, но группа не уверена в них, потому что некоторые доказательства низкого качества (и, таким образом, остается неуверенность в отношении пользы/риска). Сильная рекомендация сформулирована как «*Рекомендуется*», слабая – как «*Рассматривается*». В предыдущих выпусках рекомендаций SSC была использована алфавитно-цифровая схема. В Таблице 3 представлено сравнение с текущей классификацией.

Таблица 3. Сравнение терминологической классификации 2016 года с предыдущими алфавитно-цифровыми характеристиками

	Характеристики 2016 года	Характеристики 2012 года
Сила доказательства	Сильная	1
	Слабая	2
Качество доказательства	Высокое	A
	Промежуточное	B
	Низкое	C
	Очень низкое	D
Неклассифицированная сильная рекомендация	Заявление наилучшей практики	Не классифицировано

Последствия объявления рекомендации сильной означает, что большинство пациентов признает то или иное вмешательство, и что большинство клиницистов должны использовать его в большинстве клинических случаев. Однако, могут быть ситуации, когда невозможно или нельзя следовать сильной рекомендации из-за предпочтений пациента или клинических характеристик, которые представляют менее приемлемую рекомендацию (Таблица 4). Сильная рекомендация не заменяет собой стандарты лечения.

Заявление наилучшей практики (ЗНП) очень часто используется в этих рекомендациях; эти заявления представляют неклассифицированные сильные рекомендации и используются по строгим критериям. К примеру, ЗНП были



бы соответствующими, когда определены польза и вред вмешательства, но доказательств трудно суммировать или оценить по методологии GRADE. Критерии, предложенные рабочей группой GRADE для присвоения рекомендации уровня ЗНП отражены в Таблице 5 [15].

Процесс голосования

После формулировки заявлений путем обсуждения в каждой подгруппе и среди всех членов руководящей группы во время личных встреч, при которых подгруппы излагали свои проекты заявлений, все члены руководящей группы получили ссылку на интернет опросник, созданный с помощью программы SurveyMonkey, Inc. (Palo Alto, CA), чтобы указать согласие или несогласие с утверждением или воздержанием. Принятие заявления требовало голосов от 75% членов комиссии с 80% порогом согласия. Избиратели могли потребовать возвращение заявления, которое не получило согласия максимум в трех раундах голосования для пересмотра.

Таблица 4. Роль силы рекомендации

	Сильная рекоменда- ция	Слабая рекомендация
Для па- циентов	Большинство пациентов в этой ситуации хотели бы использовать рекомендуемое вмешательство, и только небольшое количество пациентов бы ли бы против	Большинство пациентов в этой ситуации хотели бы использовать рекомендуемое вмешательство, но многие бы ли бы против
Для кли- нистов	Большинство пациентов должны получить рекомендуемое вмешательство. Приверженность этой рекомендации, согласно руководству, можно использовать в качестве критерия качества или показателя эффективности. Формальное решение не является необходимым, чтобы помочь пациентам принимать решения в соответствии со своими ценностями и предпочтениями	Различные варианты могут быть подходящими для различных пациентов и терапия должна проводиться с учетом индивидуальных особенностей пациентов. Эти обстоятельства могут включать предпочтения и ценности пациентов или членов их семей



<p style="text-align: center;">Для ру- ководите- лей</p>	<p style="text-align: center;">Рекомендация может быть адаптирована как регламентирующий документ в большинстве ситуаций, в том числе для использования в качестве показателей эффективности</p>	<p style="text-align: center;">Процесс формирования политики потребует проведения дискуссий и участия многих заинтересованных сторон. С большой долей вероятности политические решения варьируют между регионами. Показатели эффективности должны быть сосредоточены на адекватном обсуждении лечебных опций</p>
-----------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 5. Критерии заявления наилучшей практики

Критерии заявления наилучшей практики	
1	Является ли утверждение ясным и актуальным?
2	Является ли сообщение необходимым?
3	Однозначна ли окончательная польза (или вред)?
4	Трудно ли собрать и обобщить доказательства?
5	Действительно ли обоснование явное?
6	Лучшее ли заявление с точки зрения методологии GRADE?

Изменено от Guyatt (15).

Резюме всех заявлений, определенных руководящей группой представлены в «Приложении 1». Все резюме доказательств и профили доказательств рекомендаций представлены в дополнительном цифровом контенте 2 (ESM 2).

Политика конфликта интересов

Представители медицинской промышленности не участвовали в разработке рекомендаций и не присутствовали ни на одном совещании. Ни один из членов руководящего Комитета не получил вознаграждения за лоббирование интересов в процессе издания руководства.

Политика конфликта интересов была основана на личном представлении информации, ни одна попытка поиска дополнительных подтвер-



ждений не была предпринята руководящей группой. Сопредседатели, руководители групп и председатель группы по конфликту интересов выносили заключения в меру своей компетенции.

При первоначальном обзоре членам комиссии было представлено 31 заявление о финансовом конфликте интересов и 5 заявлений о конфликте интересов, не связанных с финансами; другие сообщили об отсутствии конфликтов интересов. У членов группы могли быть как финансовые, так и не связанные с финансами конфликты интересов. Задекларированные сведения 11 участников были расценены подкомитетом по конфликту интересов как не относящиеся к содержанию рекомендаций. 15 членов, имеющие конфликты интересов (финансовые и нефинансовые) соответствовали плану управления, который требовал приверженности политике конфликта интересов SSC, подразумевающей ограничение участия в обсуждении или голосовании на любых заседаниях Комитета во время которых было обсужден контент, релевантный их конфликту интересов. Пятеро из них были признаны как имеющие конфликты, что потребовало переназначения их в другую подгруппу с ограничением при голосовании по рекомендациям, находящихся в зоне потенциальных конфликтов интересов. Одного человека попросили уйти в отставку из Комитета. Все участники дискуссии, имеющие конфликт интересов должны были работать в своей подгруппе, предоставив полную информацию, когда обсуждалась тема, по которой у них был потенциальный конфликт интересов. Кроме того, им не разрешалось выступать в качестве руководителей подгрупп. На момент утверждения окончательно принятого документа требовалось обновление информации о конфликте интересов.

А. ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЕ РЕАНИМАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

1. Сепсис и септический шок – экстренные медицинские ситуации, в связи с чем, рекомендовано немедленное проведение лечебных и реанимационных мероприятий (BPS).

2. При проведении реанимационных мероприятий при сепсис-индуцированной гипоперфузии, в первые 3 часа от начала лечения рекомендовано внутривенное введение, по меньшей мере, 30 мл/кг кристаллоидов (сильная рекомендация, низкое качество доказательства).



3. После первичной волевической реанимации для определения объема дополнительной в/венной инфузии рекомендовано проведение частой переоценки состояния гемодинамики (ЗНП).

Примечание: переоценка должна включать в себя тщательное клиническое обследование и оценку доступных физиологических данных (ЧСС, АД, SaO₂, ЧДД, температура тела, диурез и других, если таковые имеются), а также по возможности проведение другого неинвазивного и инвазивного мониторинга.

4. В случае, если клиническое обследование не привело к четкой диагностике, рекомендовано проведение дальнейшей оценки гемодинамики (например, оценка функции сердца) с целью определения типа шока (ЗНП).

5. Для прогнозирования ответа на волевическую нагрузку рассматривается использование динамических а не статических показателей, если это возможно (слабая рекомендация, низкое качество доказательства).

6. У пациентов с септическим шоком рекомендовано использование вазопрессоров для поддержания начального целевого среднего артериального давления (САД) 65 мм рт.ст. (сильная рекомендация, промежуточное качество доказательства).

7. У пациентов с повышенным уровнем лактата в качестве маркера гипоперфузии рассматривается достижение нормального уровня лактата (сильная рекомендация, низкое качество доказательства).

Обоснование. Ранняя эффективная волевическая реанимация имеет решающее значение для стабилизации сепсис-индуцированной тканевой гипоперфузии или септического шока. Сепсис-индуцированная гипоперфузия может манифестировать острой органной дисфункцией и/или ± снижением артериального давления и повышение уровня сывороточного лактата. Предыдущая версия этого руководства рекомендовала протоколизированную количественную волевическую реанимацию, иначе известную как ранняя целенаправленная терапия (early goal-directed therapy, EGDT), основанная на протоколе Rivers [16]. Эти рекомендации описывали ряд «целевых значений», которые включали ЦВД и центральное венозное насыщение кислородом (ScvO₂). В настоящее время этот подход был поставлен под сомнение после неутешитель-



ных результатов по снижению смертности в трех последующих крупных многоцентровых РКИ [17-19]. Не было отмечено никакого вреда, связанного с интервенционными стратегиями; таким образом, использование предыдущих стратегий является безопасным и может быть рассмотрено. Следует отметить, что более поздние исследования включали менее тяжелых пациентов (более низкие базовые уровни лактата и ScVO₂ при поступлении, а также более низкую летальность в группе контроля). Хотя в настоящее время этот протокол не может быть рекомендован из-за недостаточной доказательной базы, практические врачи все еще нуждаются в руководстве относительно подхода к этой группе пациентов, имеющих значительную заболеваемость и летальность. Поэтому мы рекомендуем рассматривать этих пациентов с точки зрения экстренной медицинской ситуации, требующей экстренной оценки и лечения. В рамках этого мы рекомендуем проведение начальной волемической реанимации в объеме 30 мл/кг кристаллоидов в течение первых 3-х часов начала лечения. Этот фиксированный волемический объем позволяет врачам инициировать проведение волемической реанимации, получая при этом более специфическую информацию о пациенте и ожидая более точные данные относительно измеренного гемодинамического статуса. Хотя незначительное количество литературы включает в себя результаты контролируемых исследований в поддержку такого объема инфузии, недавние интервенционные исследования описывают это как обычную практику на ранних стадиях реанимации, поддерживаемую результатами обсервационных исследований [20-21]. Средний объем инфузии, рандомизированный в исследованиях PROCESS и ARISE составлял примерно 30 мл/кг и приблизительно 2 л в исследовании PROMISE [17-19]. Многим пациентам необходим больший волемический объем и для этой группы необходимо проведение дальнейшей инфузии на основании результатов функциональных гемодинамических измерений.

Одним из наиболее важных принципов при лечении этих сложных пациентов является необходимость первоначальной детальной оценки с продолжающейся постоянной переоценкой реакции на проводимую терапию. Эту оценку следует начинать с тщательного клинического обследования и оценки имеющихся физиологических параметров, которые описывают клиническое состояние пациента (ЧСС, АД, SpO₂, ЧДД, температура тела, темп диуреза, а также других имеющихся в наличии параметров). Прикроватная эхокардиография, ставшая в последние годы доступной, позволяет проводить более детальную оценку гемодинамических проблем [22].



Использование только ЦВД для проведения волевмической реанимации в настоящее время больше не может быть оправдано [22], в связи с тем, что способность предсказать реакцию на волевмическую нагрузку, когда ЦВД находится в относительно нормальных пределах (8 – 12 мм рт.ст.), ограничена [23]. То же самое справедливо и для других статических измерений давления или объемов правого или левого отделов сердца. Поэтому с целью оптимизации инфузионной терапии были предложены измерения динамических параметров для оценки необходимости введения дополнительного объема жидкости, которые продемонстрировали лучшую диагностическую точность в предсказании тех пациентов, которые вероятно, ответят на объемную нагрузку увеличением ударного объема. Эти методы включают изменения ударного объема при пассивном подъеме нижних конечностей или измерение вариабельности систолического/пульсового давления или ударного объема в ответ на изменения внутригрудного давления при проведении ИВЛ [24]. Наш обзор пяти исследований по использованию вариабельности пульсового давления в предсказании ответа на волевмическую нагрузку у пациентов с сепсисом и септическим шоком продемонстрировал чувствительность 0,72 (95% ДИ 0,61 – 0,81) и специфичность 0,91 (95% ДИ 0,83 – 0,95); хотя качество доказательств было низким вследствие косвенности данных и риска погрешности (дополнительный цифровой контент 3 (ESM 3) [24]. Недавнее многоцентровое исследование продемонстрировало ограниченное использование мониторинга сердечной функции при назначении инфузионной терапии в ОРИТ. Даже при том, что данных по проведению этого мониторинга в ОРИТ недостаточно, доступность устройств и применимость параметров ко всем ситуациям может оказывать влияние на рутинное использование динамических индексов [22,25].

Среднее артериальное давление (САД) является двигателем давления перфузии в тканях. В то время, как перфузия критических органов, таких как мозг или почки может быть защищена от системной гипотензии путем ауторегуляции региональной перфузии, при САД ниже порогового значения, тканевая перфузия становится линейно зависимой от артериального давления. По результатам одноцентрового исследования [26] повышение САД с 65 до 75 и 85 мм рт.ст. на фоне титрования дозы норадреналина сопровождалось увеличением сердечного индекса с $4,7 \pm 0,5$ до $5,5 \pm 0,6$ л/мин/м², но не приводило к увеличению почечного кровотока, уровня лактата артериальной крови, доставки и потребления кислорода, уровня рСО₂ слизистой желудка, скорости



движения эритроцитов и капиллярного кожного кровотока. В другом одноцентровом исследовании [27] сравнивали пациентов с септическим шоком, у которых уровень САД 65 мм рт.ст. и САД 85 мм рт.ст. достигался титрованием дозы норадреналина. Было показано, что достижение более высокого уровня САД сопровождалось увеличением сердечного индекса с 4,8 (3,8-6,0) до 5,8 (4,3-6,9) л/мин/м² без изменения функции почек, уровня лактата артериальной крови или потребления кислорода. Третье одноцентровое исследование [28] продемонстрировало улучшение микроциркуляции, оцененную по плотности подъязычных капилляров и сатурации восходящей части тенара после проведения окклюзионного теста при достижении САД 85 мм рт.ст. (титрование норадреналина) по сравнению с САД 65 мм рт.ст. Только в одном мультицентровом исследовании по сравнению доз норадреналина для достижения САД 65 мм рт.ст. и САД 85 мм рт.ст., в качестве первичной конечной точки рассматривалась летальность [29]. Не было отмечено различий в 28 дневной летальности (36,6% в группе высокого целевого САД и 34,0% в группе низкого целевого САД) или в смертности в течение 90 дней (43,8% против 42,3% соответственно). Достижение целевого САД 85 мм рт.ст. сопровождалось существенно более высоким риском развития аритмий, но в подгруппе пациентов с диагностированной ранее артериальной гипертензией была ниже потребность в проведении заместительной почечной терапии при уровне САД 85 мм рт.ст. Результаты недавнего пилотного исследования, включившего 118 пациентов с септическим шоком [30] продемонстрировали снижение смертности в подгруппе пациентов старше 75 лет с САД 60-65 мм рт.ст. в сравнении с САД 70-80 мм рт.ст. Качество доказательств было промежуточным (дополнительный цифровой контент 4 (ESM 4)) вследствие неточных оценок (широкие доверительные интервалы). В результате желательные последствия целевого САД в 65 мм рт.ст. (низкий риск развития фибрилляции предсердий, более низкие дозы вазопрессоров и подобный уровень смертности) привели к утверждению сильной рекомендации по поддержанию первоначального целевого САД на уровне 65 мм рт.ст. После получения более подробной информации об особенностях пациента, это целевое значение должно быть индивидуализировано в соответствии с возникающими обстоятельствами.

Уровень сывороточного лактата не является прямым отражением тканевой перфузии [30]. Повышение уровня лактата в сыворотке крови может быть отражением тканевой гипоксии, ускоренного аэробного гликолиза вследствие избыточной бета-адренергической стимуляции или других причин (например,



печеночная недостаточность). Независимо от причины, повышенный уровень лактата ассоциируется с худшими исходами [32]. Поскольку определение лактата является стандартным лабораторным тестом с предписанной методикой его измерения, его уровень может служить в качестве более объективного сурrogата для оценки тканевой перфузии, чем физикальный осмотр или величина и темп диуреза. Пять РКИ (647 пациентов) оценивали лактат-ориентированную волемическую реанимацию у пациентов с септическим шоком [33-37]. Было показано значительное снижение летальности при проведении лактат-ориентированной волемической реанимации по сравнению с реанимацией без контроля уровня лактата (RR 0,67; 95% ДИ 0,53 – 0,84); низкое качество). Не было выявлено достоверных различий между сравниваемыми группами в длительности пребывания в ОРИТ (среднее значение -1,51 дней; 95% ДИ -3,65 – 0,62; низкое качество). Два других мета-анализа с включением 647 пациентов, продемонстрировали промежуточные доказательства в снижении летальности при использовании стратегии раннего клиренса лактата по сравнению с любой другой обычной терапией (неспецифической) или стратегией нормализации ScvO₂ [38,39].

В. СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА СЕПСИС И ПОВЫШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ

1. Рекомендовано, чтобы больницы и больничные системы имели программы повышенной результативности для сепсиса, включая обследование на сепсис для неотложных пациентов, находящихся в группе высокого риска (ЗНП).

Обоснование. Усилия по повышению результативности при сепсисе связаны с улучшением результатов лечения пациентов [40]. Программы повышенной результативности при сепсисе оптимально должны включать мультидисциплинарных специалистов (врачи, медицинские сестры, аффилированные поставщики, провизоры, респираторные терапевты, диетологи и администраторы) с заинтересованными сторонами по всем ключевым дисциплинам, представленных в разработке и реализации. Эффективные программы должны включать в себя разработку и реализацию протокола, целевые показатели для оценки, сбор данных и постоянную обратную связь для непрерывного улуч-



шения результативности [41]. В дополнение к традиционным продолжающимся образовательным усилиям по внедрению рекомендаций в клиническую практику, усилия, направленные на передачу знаний могут быть полезными для использования высококачественных доказательств [42].

Программы повышения результативности при сепсисе могут быть направлены на более раннее выявление сепсиса с помощью формализованного скринингового обследования, а также на адекватное лечение пациентов, как только они будут идентифицированы как септические. В связи с тем, что поздняя диагностика препятствует своевременной терапии, выявление сепсиса ассоциируется с ранним началом лечения [43,44].

Следует отметить, что скрининг сепсиса ассоциировался со снижением смертности во многих исследованиях [20,45]. Реализация основного набора рекомендаций (инструкций) является краеугольным камнем программы по повышению результативности при сепсисе, направленной на улучшение тактики ведения [46]. Обратите внимание, что SSC инструкции были разработаны отдельно от рекомендаций совместно с институтом здравоохранения [46]. Инструкции SSC, основанные на предыдущих рекомендациях, были приняты в США на основании Национального Форума качества, а также были адаптированы регулирующими органами здравоохранения США для публичной отчетности. Для обеспечения соответствия с появившимися новыми доказательствами, инструкции были пересмотрены в 2015 году.

В то время как специфические особенности значительно различаются среди различных программ, общая тема – движение к улучшению в соответствии с инструкциями по сепсису и практическими рекомендациями, такими как SSC [8]. Мета-анализ 50-ти обсервационных исследований продемонстрировал, что программы по повышению результативности при значительном увеличении соответствия инструкциям SSC ассоциировались сокращением смертности (OR 0,66; 95% ДИ 0,61-0,72) [47]. Самое большое исследование, проведенное до настоящего времени, изучало взаимосвязь между соблюдением инструкций SSC (на основании рекомендаций 2004 года) и смертности. В общей сложности были исследованы 29470 пациентов в 218 госпиталях в США, Европе и Южной Америке за 7,5 летний период [21]. Более низкая смертность отмечена в госпиталях, где соблюдались более высокие требования соблюдения инструкций SSC. В целом, в госпиталях, принимавших участие в SSC, было отмечено снижение летальности на 0,7% каждые 3 месяца,



что ассоциировалось с 4% снижением длительности госпитализации при следовании инструкциям SSC. Преимущество также было продемонстрировано в широком географическом спектре. Исследование, включившее 1794 пациентов из 62-х стран с тяжелым сепсисом (в настоящее время обозначается как «сепсис» после публикации определений Sepsis-3 [1]) или с септическим шоком продемонстрировали 36-40% сокращение шансов умереть в госпитале при соблюдении 3 или 6 часовых инструкций SSC [48]. Эта рекомендация соответствует заранее определенным критериям заявлениям наилучшей практики (ЗНП). Особенности методов повышения результативности существенно различались между исследованиями; таким образом, не может быть рекомендован ни один из подходов повышения результативности (EMS 5).

С. ДИАГНОСТИКА

1. У пациентов с подозрением на сепсис или септический шок рекомендовано получение результатов полноценных рутинных микробиологических исследований (включая исследование крови) перед началом проведения антибактериальной терапии, если это не приводит к существенной задержке стартового введения антибиотиков (ЗНП).

Примечание: полноценные рутинные микробиологические исследования всегда включают в себя, по крайней мере, два набора для микробиологического исследования крови (аэробный и анаэробный).

Обоснование. Стерилизация культур может произойти в течение от нескольких минут до нескольких часов после первой введенной дозы соответствующего антибактериального препарата [49-50]. Получение результатов микробиологических исследований до введения антибактериальных препаратов существенно повышает их диагностическую ценность, что делает идентификацию патогена более вероятной. Выделение инфекционного организма (ов) позволят начать проведение дэскалационной антибактериальной терапии, как при идентификации, так и после получения результатов на чувствительность микроорганизмов. Дэскалация является стратегической основой антибактериальной терапии и ассоциируется с меньшей резистентностью микроорганизмов, меньшим количеством побочных эффектов, а также со снижением материальных затрат [51]. Результаты нескольких ретроспективных ис-



следований показали, что получение культуры до начала проведения антибактериальной терапии ассоциируется с лучшими исходами заболевания [52,53]. Подобные результаты, демонстрирующие связь между деэскалационным режимом антибактериальной терапии и улучшением выживаемости, были показаны по результатам нескольких обсервационных исследований [54,55]. Желание получить результаты культуры до начала антибактериальной терапии должно быть сбалансировано с риском смерти при задержке ключевой терапии у пациентов с подозрением на сепсис и септический шок, находящихся в критическом состоянии [56,57]. Мы рекомендуем получить культуру крови до начала антибактериальной терапии, если эти результаты могут быть получены своевременно. Тем не менее, соотношение риск/польза одобряет быстрое назначение антибиотиков, если логистически невозможно своевременное получение результатов. Поэтому, у пациентов с подозрением на сепсис или септический шок должны быть получены результаты полноценного рутинного микробиологического обследования со всех мест, которые считаются потенциальными источниками инфекции до начала антибактериальной терапии, если это не приводит к существенной задержке назначения антибактериальной терапии. Это может включать кровь, спинномозговую жидкость, мочу, раневое отделяемое, мокроту, и другие жидкости тела, но обычно не включает образцы, получение которых подразумевает проведение агрессивных процедур, таких как бронхоскопия или открытая хирургия. Не следует выполнять посев со всех потенциальных мест инфекции (если источник сепсиса не является клинически очевидным), так как эта практика может привести к неадекватному использованию антибактериальных препаратов [58]. Если анамнез или клиническое обследование четко указывает на анатомическую область возможной инфекции, получение культуры с других мест (кроме крови), как правило, не требуется. Мы предлагаем 45-ти минутный интервал для проведения забора на микробиологическое исследование, который может быть расценен как несущественная задержка старта антибактериальной терапии.

Два или более набора (аэробный и анаэробный) для определения культуры крови рекомендуется перед назначением любого нового антибактериального препарата у всех пациентов с подозрением на сепсис [59]. Определение всех необходимых культур крови может быть выполнено при одном и том же отборе проб. Как было показано, результативность гемокультуры не была улучшена при последовательном заборе проб или при заборе в зависимости от



временных температурных пиков [60,61]. Более подробная информация о соответствующих методах забора и транспортировки гемокультуры перечислена в других руководствах [61,62].

У потенциально септических пациентов с внутрисосудистым катетером (нахождение в вене более 48 часов), у которых локализация инфекции не является клинически очевидной или существует подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию, по крайней мере, одна гемокультура должна быть получена из этого катетера с одновременным забором крови из периферической вены. Это делается для того, чтобы помочь в диагностике потенциальной катетер-ассоциированной инфекции кровотока. Имеются противоречивые данные относительно ценности неравномерного временного выявления позитивной гемокультуры (т.е. положительные результаты из внутривенного катетера выявляются раньше более чем на 2 часа до результатов из периферической крови), предполагая, что внутривенный катетер является источником инфекции [63-65].

Важно отметить, что результат гемокультуры из внутрисосудистого катетера в случае возможной катетер-ассоциированной инфекции не исключает возможность удаления катетера (особенно не туннелированного) сразу после получения результатов.

У пациентов без подозрения на катетер-ассоциированную инфекцию и у которых клинически подозревается еще один источник инфекции, по крайней мере, одна гемокультура (из двух или более необходимых) должна быть получена из периферической крови. Однако, в настоящее время нет ни одной рекомендации относительно того, откуда должны быть сделаны дополнительные заборы крови. Варианты включают себя: (а) все гемокультуры берутся из периферической венозной сети путем венепункции; (b) гемокультуры берутся из каждого отдельного внутрисосудистого катетера, а не из каждого порта одного и того же многоходового внутривенного катетера; (с) гемокультура берется из каждого порта одного многоходового венозного катетера [66-70].

В ближайшем будущем, молекулярные методы диагностики будут способствовать более быстрой и точной верификации инфекции, чем современные методы диагностики. Несмотря на то, что были описаны различные технологии, клинический опыт остается ограниченным, в связи с чем необходима дополнительная валидация, прежде чем рекомендовать эти методы в качестве дополнения или замены стандартных методов культивирования крови [71-73].



Кроме того, тестирование чувствительности, вероятно, потребует выделения и прямого тестирования жизнеспособных патогенов в обозримом будущем.

D. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

1. Рекомендовано, что в/венное введение антибиотиков должно быть начато как можно раньше (в идеале в течение часа) после идентификации как сепсиса, так и септического шока (сильная рекомендация, промежуточное качество доказательств для обеих ситуаций).

Обоснование. Быстрое начало введения антибактериальных препаратов имеет решающее значение для благоприятного эффекта. При наличии сепсиса или септического шока каждый час задержки назначения соответствующих антибактериальных препаратов ассоциируется со значительным увеличением летальности [57,74]. Кроме того, результаты некоторых исследований при более позднем начале введения антибиотиков демонстрируют неблагоприятные эффекты при анализе вторичных конечных точек (длительность госпитализации [75], острое почечное повреждение [76], острое легочное повреждение [77], а также, органную дисфункцию, оцененную по шкале SOFA [78]). Несмотря на результаты мета-анализа, в который были включены в основном, низкокачественные исследования, в которых не были выявлены преимущества ранней антибактериальной терапии, самые большие высококачественные исследования поддерживают как можно скорейшее назначение соответствующих антибактериальных препаратов у пациентов с сепсисом с или без сопутствующего септического шока [57,74,79-81]. Большинство исследований в рамках мета-анализа были низкого качества из-за ряда недостатков, в том числе небольшого размера исследования, использующие начальный момент времени как индекс в произвольной точке времени, например, прибытие в отделение неотложной помощи, а также индексацию временной задержки до времени первого введения антибиотика (независимо от активности к предполагаемому возбудителю) [82,83]. Другие негативные исследования, не включенные в этот мета-анализ, были скомпрометированы приравнением бактериемии с сепсисом (с включением органного повреждения) и септического шока [84-87]. Многие из этих исследований также были скомпрометированы индексацией задержки легко модифицируемых нефизиологических факторов, таких как время первоначального забора крови на исследование.



В то время как доступные данные демонстрируют, что скорейшее внутривенное назначение адекватной антибактериальной терапии после выявления сепсиса или септического шока приводит к улучшению исходов заболевания, минимальный временной интервал в один час рекомендован как оптимальная цель. Однако, выполнимость достижения этой цели не была оценена. Практические условия, такие как, трудности с ранней клинической идентификацией пациентов или организационные проблемы, связанные со своевременной доставкой препаратов – всего лишь некоторые плохо изученные факторы, которые могут оказать влияние на достижение этой цели. Разнообразные условия, связанные с пациентом, равно как и организационные проблемы влияют на своевременность назначения адекватной антибактериальной терапии [88].

Ускоренная доставка соответствующих антибактериальных препаратов должна начинаться с анализа причин задержки [89], которые могут включать неприемлемо высокую частоту ошибок в диагностике имеющегося сепсиса или септического шока и назначение неадекватной эмпирической антибактериальной терапии (как правило, вследствие отсутствия результатов по резистентности микрофлоры или неучтенного факта предшествующего приема антибиотиков данным конкретным пациентом). Кроме того, могут быть не выявленные или недооцененные административные, или логистические факторы (часто легко модифицируемые). Возможные решения проблем с задержкой назначения антибиотиков включают использование экспресс-заказов, минимизацию времени для выполнения микробиологических анализов (например, исключение задержек в получении анализов посевов крови и других возможных очагов инфекции), использование оптимальной доставки антибиотиков, или использование одновременной доставки ключевых антибиотиков, а также улучшение взаимосвязи между врачами, провизорами и сестринским персоналом.

Большинство проблем может быть решено с помощью инициатив по улучшению качества, в том числе с использованием определенных наборов. Если антибактериальные препараты не могут быть своевременно приготовлены и доставлены из аптеки, подходящей стратегией для обеспечения своевременного назначения и введения антибиотиков в неотложных ситуациях может быть установленная тактика предварительного приготовления препаратов. Однако, при этом многие антибактериальные препараты не будут оставаться стабильными при их предварительном разведении. Данный постулат необходимо принимать во внимание, особенно в тех учреждениях, в которых



используется данная практика с целью быстрого получения, назначения и введения антибактериальных препаратов. При выборе антибиотика врачи должны быть осведомлены о том, что некоторые антибиотики (в частности бета-лактамы) имеют безопасные преимущества при болюсном введении или при проведении быстрой инфузии, в то время как другие требуют длительной инфузии. Если сосудистый доступ ограничен или необходимо введение многих других медикаментов, препараты, вводимые болюсом или быстрой инфузией, могут иметь преимущества для скорейшего достижения терапевтической концентрации.

В то время как обеспечение сосудистого доступа и экстренная агрессивная волемиическая реанимация очень важны при лечении пациентов с сепсисом и септическим шоком, быстрое внутривенное введение антибиотиков в данной ситуации также является приоритетом. Это может потребовать дополнительного венозного доступа или использования многоходовых центральных венозных катетеров. Внутрикостный доступ, который легко, быстро и надежно осуществим даже у взрослых пациентов, может быть использован для скорейшего введения первоначальной дозы любого антибактериального препарата [90,91]. Кроме того, одобрено внутримышечное введение для нескольких бета-лактамных антибиотиков первой линии, включая имипенем/циластатин, цефепим, цефтриаксон и эртапенем. Несколько дополнительных бета-лактамных антибиотиков первой линии могут также быть эффективно использованы при внутримышечном введении при отсутствии внутривенного или внутрикостного доступа, хотя одобрения регулирующих органов для внутримышечного введения этих препаратов нет [92-94]. Всасывание и распределение некоторых из этих препаратов при их внутримышечном введении у пациентов, находящихся в критическом состоянии, не были изучены и, поэтому, внутримышечное введение следует рассматривать только в том случае, когда своевременное обеспечение сосудистого доступа не представляется возможным.

2. У пациентов с сепсисом и септическим шоком рекомендовано проведение эмпирической терапии с использованием одного или нескольких антибиотиков широкого спектра действия, чтобы охватить все возможные патогены, включая бактериальную, грибковую флору и вирусы (сильная рекомендация, промежуточное качество доказательств).



3. При идентификации патогена и установлении его чувствительности к антибиотикам и/или при отмеченном адекватном клиническом улучшении, рекомендовано сужение эмпирической антибактериальной терапии.

Обоснование. Инициирование соответствующей антибактериальной терапии (т.е, с активностью против причинного патогенна или патогенов) является одним из наиболее важных аспектов эффективного лечения угрожающих жизни инфекций, которые вызывают развитие сепсиса и септического шока. Позднее начало соответствующей эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с сепсисом и септическим шоком ассоциируется с существенным увеличением заболеваемости и летальности [79,95-97]. Кроме того, возрастает вероятность прогрессирования грам-отрицательной бактериальной инфекции до септического шока [98]. Соответственно, первоначальный выбор антибиотика должен быть достаточно широким для покрытия всех возможных патогенов. Выбор антибиотика для эмпирической терапии зависит от множества факторов, связанных с анамнезом, клиническим состоянием пациента и локальной эпидемиологической ситуации. Ключевые факторы пациента включают характерную клиническую симптоматику, очаг инфекции, предшествующие сопутствующие заболевания, хроническую органную недостаточность, принимаемые лекарственные препараты, имплантированные устройства, наличие иммуносупрессии или иной формы иммунного компромисса, известные перенесенные инфекции или колонизации патогенной микрофлорой и указание на прием антибактериальных препаратов в течение последних 3-х месяцев. Кроме того, необходимо учитывать местонахождение пациента в момент инфицирования (привычная среда пребывания, учреждения хронического ухода или экстренный стационар), локальную распространенность и чувствительность патогенной флоры. Также необходимо учитывать потенциальную непереносимость и токсичность лекарственных препаратов.

Наиболее распространенной патогенной флорой, вызывающей септический шок, являются грам-отрицательные бактерии. Инвазивный кандидоз, токсические шоковые синдромы, а также целый ряд малораспространенных патогенов следует рассматривать у отдельных пациентов. Некоторые специфические условия могут способствовать развитию инфицирования атипичной и резистентной патогенной микрофлорой. Например, пациенты с нейтропенией подвержены риску инфицирования различными патогенами, в том числе,



резистентной грам-отрицательной флорой и разновидностями *Candida*. Пациенты с приобретенной нозокомиальной инфекцией склонны к развитию сепсиса вследствие MRSA и ванкомицин-устойчивых энтерококков.

Исторически сложилось так, что пациенты с генерализованной инфекцией, находящиеся в критическом состоянии не являются уникальной подгруппой в сравнении с пациентами с нейтропенией в плане выбора антибактериальной терапии. Тем не менее, пациенты с сепсисом и септическим шоком, находящиеся в критическом состоянии, также как и пациенты с нейтропенией характеризуются определенными отличиями от обычно инфицированного пациента, что влияет на стратегию проводимой антимикробной терапии. Главным среди этих отличий является предрасположенность к инфицированию резистентной микрофлорой и значительным увеличением частоты летальных и других неблагоприятных исходов в случае задержки проведения эффективной антибактериальной терапии.

Выбор оптимальной эмпирической антибактериальной терапии при сепсисе и септическом шоке является одним из определяющих факторов исхода заболевания. В случае неадекватной эмпирической терапии, не покрывающей всех возможных патогенов, выживаемость при септическом шоке может уменьшиться, как минимум, в пять раз [95]. Тем не менее, выбор эмпирической антибактериальной схемы лечения у пациентов с сепсисом и септическим шоком является сложным и не может быть сведен к простой таблице. Несколько факторов должны быть оценены и использованы при определении соответствующей антибактериальной терапии в каждом медицинском учреждении и у каждого пациента. К ним относятся:

- (a) Анатомическая локализация инфекции, типичный бактериальный профиль для этой локализации и свойства отдельных антибактериальных препаратов, чтобы проникнуть в очаг инфекции.
- (b) Наиболее распространенная микрофлора внутри привычной среды пребывания, в стационаре, и даже в больничной палате.
- (c) Структура резистентности этих распространенных патогенов.
- (d) Наличие специфических иммунных дефектов, таких как нейтропения, спленэктомия в анамнезе, плохо контролируемая ВИЧ инфекция и приобретенные или врожденные дефекты иммуноглобулина.



(е) Возраст и сопутствующие заболевания пациента, включая хронические заболевания (например, сахарный диабет) и хроническую органную дисфункцию (например, печеночная или почечная недостаточность), наличие инвазивного устройства (например, центральные венозные катетеры или мочевого катетер), что может способствовать развитию инфекции.

Кроме того, врач должен оценить факторы риска развития инфекции с множественной лекарственной устойчивостью патогенных микроорганизмов, включая длительную госпитализацию/хроническое пребывание в стационаре, последнее использование антибактериальных препаратов, предшествующие госпитализации, и известные колонизации или инфекции с множественной лекарственной устойчивостью организмов. Развитие более тяжелого состояния (например, септический шок) может быть неразрывно связано с более высокой вероятностью выделения резистентной флоры при отсутствии ответа на ранее используемые антибактериальные препараты.

Учитывая диапазон переменных, которые должны быть оценены, рекомендации в отношении любого конкретного режима антибактериальной терапии для сепсиса и септического шока не представляются возможными. Читатель направлен к рекомендациям, которые обеспечивают потенциальные схемы лечения на основе локализации инфекции или специфических иммунных дефектов [67,99-109].

Тем не менее, могут быть предоставлены общие предположения. Поскольку подавляющее большинство пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком имеют одну или несколько форм иммунодефицитов, первоначальный режим эмпирической антибактериальной терапии должен быть достаточно широким, чтобы охватывать большинство патогенных микроорганизмов, связанных с инфекциями, ассоциированными с оказанием медицинской помощи. Чаще всего используются карбапенемы широкого спектра действия (меропенем, имипенем/циластатин или дорипенем) или расширенный диапазон комбинации ингибитора пенициллина/ β -лактамазы (пиперациллин/тазобактам или тикарциллин/клавуланат). Кроме того, могут быть использованы некоторые цефалоспорины третьего или более высокого поколения, в частности в рамках режима множественной лекарственной устойчивости. Конечно, конкретный режим может и должен быть изменен в зависимости от локализации инфекции, если она очевидна, и в зависимости от локального микробиологического пейзажа.



Часто требуется множественная лекарственная терапия, чтобы гарантировать первоначальный достаточно широкий спектр эмпирического охвата. Клиницисты должны быть осведомлены о риске развития резистентности для широкого спектра бета-лактамов и карбапенемов среди грамотрицательной микрофлоры в некоторых общинах и подразделениях здравоохранения. Добавление в эмпирический режим дополнительного антибиотика с грамотрицательной активностью рекомендуется септическим пациентам, находящимся в критическом состоянии с высоким риском инфицирования патогенной флорой с множественной лекарственной устойчивостью (например, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и т.д.), чтобы увеличить вероятность, по крайней мере, одного применяемого препарата [110]. По аналогии, в ситуациях более чем тривиального риска резистентной или атипичной патогенной микрофлоры, является оправданным добавление конкретного патоген-специфического препарата для расширения охвата. При выявлении факторов риска для MRSA может быть использован ванкомицин, тейкопланин, или другой анти-MRSA препарат. Значительный риск инфицирования разновидностями *Legionella* предписывает добавление макролидов или фторхинолонов.

При выборе стартовой терапии клиницисты должны также рассмотреть вопрос о том, являются ли разновидности *Candida* вероятными возбудителями. Факторы риска развития инвазивного кандидоза включают иммунодефицитные состояния (нейтропения, химиотерапия, трансплантация, сахарный диабет, хроническая печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность), длительно стоящие инвазивные сосудистые устройства (катетеры для проведения гемодиализа, центральные венозные катетеры), полное парентеральное питание, панкреонекроз, обширная операция в последнее время (особенно на брюшной полости), длительное применение антибиотиков широкого спектра действия, длительная госпитализация/длительное пребывание в ОРИТ, недавняя грибковая инфекция, и множественные очаги инфицирования [111, 112]. Если риск развития грибкового сепсиса вследствие разновидностей *Candida* достаточен, чтобы оправдать эмпирическую противогрибковую терапию, выбор конкретного препарата должен быть основан на тяжести заболевания, локальном пейзаже наиболее распространенных видов *Candida*, и указании на недавнее использование противогрибковых препаратов. Эмпирическое использование эхинокандинов (анидулафунгин, микафунгин или каспофунгин) является предпочтительным у большинства пациентов с тяжелой формой заболевания, особенно у пациентов с септическим шоком,



которые в последнее время лечились другими противогрибковыми препаратами, или если есть подозрение на инфицирование *Candida glabrata* или *Candida krusei* [100, 105]. Триазолы приемлемы у гемодинамически стабильных менее тяжелых пациентов, у которых нет указаний на предыдущее использование триазола и не известно о выделении патогенной флоры, устойчивой к азолам. Липосомные лекарственные формы амфотерицина В являются разумной альтернативой эхинокандинам у пациентов с непереносимостью эхинокандинов или при риске токсичности [100, 105]. Знание локального паттерна резистентности к противогрибковым препаратам должно направлять выбор лекарственного препарата, пока не будут получены результаты исследований резистентности к противогрибковым препаратам. Быстрое диагностическое тестирование с использованием β -d-glucan или быстрой цепной полимеразной реакции, чтобы минимизировать неприемлемую антикандидозную терапию может иметь эволюционирующую вспомогательную роль. Однако отрицательная прогнозирующая ценность этих тестов не достаточно высока, чтобы оправдать влияние результатов этих анализов на первоначальный процесс принятия решения.

Улучшенный эмпирический охват может быть получен при использовании локальной и отделенческой антибиотикограммы [113, 114] или при консультации со специалистом по инфекционным заболеваниям [115–117]. В случае неуверенности относительно адекватной антибактериальной терапии конкретному пациенту, необходима консультация со специалистом по инфекционным заболеваниям. Раннее участие таких специалистов может улучшить результаты при некоторых обстоятельствах (например, бактериемия *S. aureus*) [113–115].

Хотя ограничение использования антибактериальных препаратов – важная стратегия уменьшения развития резистентности и стоимости, это не является надлежащей стратегией при первоначальной терапии у этой категории пациентов. Пациентам с сепсисом или септическим шоком в целом гарантировано проведение эмпирической терапии с использованием антибактериальных препаратов широкого спектра до выявления причинного патогена и определения его восприимчивости к антибиотикам. В этом месте спектр охвата должен быть сужен за счет отмены ненужных антибактериальных препаратов и замены препаратов широкого спектра действия на более определенные антибактериальные препараты [118]. Кроме того, при отрицательных результатах микробиологических анализов, возможно эмпирическое сужение охвата на основе



хорошей клинической реакции. С целью обеспечения соответствующего выбора и быстрой доступности к эффективным антибактериальным препаратам при лечении пациентов с сепсисом, рекомендовано сотрудничество с программой по реализации стратегии рационального использования антибактериальных препаратов.

В ситуациях, когда патоген идентифицирован, для самых серьезных инфекций должна быть реализована де-эскалация до самого узкого эффективного препарата. Тем не менее, примерно у одной трети пациентов с сепсисом возбудитель инфекции не идентифицируется [95, 119]. В некоторых случаях это может быть связано с тем, что согласно руководствам, не рекомендовано получение культуры (например, внебольничный абдоминальный сепсис с перфорацией кишечника) [108]. В других случаях, возможно, забор культуры был осуществлен после начала антибактериальной терапии. Кроме того, почти половина пациентов с подозрением на сепсис в одном исследовании были рассмотрены в апостериорном анализе как с отсутствием инфекции или представляла собой лишь "возможно" сепсис [120]. Учитывая негативные социальные и индивидуальные риски продолжения ненужной антибактериальной терапии, мы рекомендуем вдумчивую де-эскалацию антибактериальных препаратов на основе адекватного клинического улучшения, даже если результаты культуры отрицательны. Когда инфекция не выявлена, антибактериальная терапия должна быть прекращена немедленно, чтобы свести к минимуму вероятность инфицирования пациента резистентной патогенной флорой или развития побочных эффектов, связанных с использованием препаратов. Таким образом, решение о продолжении, сужении или прекращении антибактериальной терапии должно быть сделано на основе суждения лечащего врача и клинической информации.

4. Не рекомендуется проведение длительной системной антибактериальной профилактики у больных с тяжелыми воспалительными состояниями неинфекционного происхождения (например, тяжелый панкреатит, ожоги) (ЗНП).

Обоснование. Системный воспалительный ответ без инфекции не требует проведения антибактериальной терапии. Примеры состояний, при которых могут проявляться острые воспалительные признаки без инфекции, включают тяжелый панкреатит и обширные ожоги. В таких ситуациях необходимо



избегать проведения длительной системной антибактериальной терапии при отсутствии подозреваемой инфекции, чтобы свести к минимуму вероятность инфицирования пациента резистентной патогенной флорой или развития побочных эффектов, связанных с использованием препаратов.

Хотя в прошлом было рекомендовано проведение профилактического системного введения антибактериальных препаратов при тяжелом панкреонекрозе, последние руководства выступают против такого подхода [121].

Текущая позиция поддерживается результатами мета-анализов, которые не демонстрируют клинических преимуществ профилактической антибактериальной терапии, что перевешивает их долгосрочные неблагоприятные последствия [122]. Кроме того, длительная системная антибиотикопрофилактика была использована в прошлом у пациентов с обширными ожогами. Тем не менее, недавние мета-анализы свидетельствуют о сомнительном клиническом эффекте при таком подходе [123, 124]. Руководство по лечению ожогов не поддерживает длительную антибиотикопрофилактику [101]. Подведение итоговых доказательств является сложной задачей из-за разнообразия популяции. Качество доказательств была низким для смертности при панкреатите [122] и низким при ожогах; таким образом, мы считаем, что эту рекомендацию лучше рассматривать как ЗНП, в которой не может быть альтернативы для введения антибиотиков без доказательства инфицирования [122-124]. Несмотря на нашу рекомендацию в отношении длительной системной антибактериальной профилактики, как правило, кратковременная антибиотикопрофилактика при конкретных инвазивных процедурах может быть целесообразна. Кроме того, если есть сильное подозрение на развитие сопутствующего сепсиса или септического шока у пациентов с тяжелыми воспалительными состояниями неинфекционного происхождения, антибактериальная терапия в такой ситуации будет показана.

5. Рекомендовано использование стратегии дозирования антибактериальных препаратов у пациентов с сепсисом и септическим шоком на основе принятых фармакокинетических/фармакодинамических принципов и специфических свойств препарата (ЗНП).

Обоснование. Ранняя оптимизация фармакокинетики антимикробных препаратов может улучшить клинические исходы у больных с тяжелой инфек-



цией. Некоторые замечания должны быть сделаны перед выбором оптимальной дозировки антимикробных препаратов у пациентов с сепсисом и септическим шоком, находящихся в критическом состоянии. Эти пациенты имеют определенные отличия от обычных пациентов с инфекцией, которые могут оказать влияние на стратегию антибактериальной терапии. Эти отличия включают повышенную частоту развития печеночной и почечной дисфункции, высокую распространенной не выявленной дисфункции иммунной системы, а также предрасположенность к инфицированию резистентной патогенной флорой. Возможно, самое важное при стартовой дозировке эмпирического режима антибактериальной терапии - повышенный объем распределения для большинства антимикробных препаратов, что связано с быстрым увеличением внеклеточного объема как результата агрессивной волемической реанимации. Это приводит к неожиданно высокой частоте субоптимальной концентрации различных антибактериальных препаратов у пациентов с сепсисом и септическим шоком [125-128]. Внимание к соответствующим дозировкам антибактериальных препаратов, особенно на первоначальном этапе, занимает центральное место в улучшении исходов заболевания, учитывая заметное увеличение летальности и других неблагоприятных исходов при неэффективности стартовой антибактериальной терапии. Антибактериальная терапия у этих пациентов должна начинаться с полной высоконагрузочной дозы для каждого препарата.

Различные антибактериальные препараты имеют отличные целевые плазменные концентрации для получения оптимальных клинических результатов. Невозможность достижения пиковых концентраций в плазме крови была связана с отсутствием клинического эффекта при использовании аминогликозидов [122]. Кроме того, недостаточная стартовая плазменная концентрация ванкомицина (по отношению к минимально подавляющей концентрации) ассоциировалась с клинической неэффективностью при тяжелых MRSA инфекциях [130] (в том числе при нозокомиальной пневмонии [131] и септическом шоке [132]).

Частота клинического успеха при лечении тяжелых инфекций коррелирует с более высокими пиковыми концентрациями в плазме крови (по отношению к минимально подавляющей концентрации) фторхинолонов (нозокомиальная пневмония и другие тяжелые инфекции) [133-135] и аминогликозидов (грам-отрицательная бактериемия, нозокомиальная пневмония и другие тяжелые инфекции) [129,136]. При использовании бета-лактамов, превосходящая



клиническая и микробиологическая эффективность, как кажется, связана с более длительной продолжительностью плазменной концентрации выше минимально подавляющей концентрации, особенно у пациентов, находящихся в критическом состоянии [137-140].

Оптимальная стратегия дозирования аминогликозидов и фторхинолонов включает оптимизацию пиковых концентраций препаратов в плазме крови. Для амигликозидов это может быть наиболее легко достигнуто однократным введением препарата в дозе 5-7 мг/кг (в перерасчете на гентамицин). Однократное введение аминогликозидов в полной дозе имеет сопоставимую клиническую эффективность с возможно меньшей токсичностью (в основном почечной) по сравнению с многократным режимом дозирования [141,142]. Однократное введение полной суточной дозы аминогликозидов используется у пациентов с сохраненной функцией почек. Пациентам с умеренно выраженными хроническими нарушениями функции почек также следует назначать аминогликозиды раз в сутки в полной дозе, но, как правило, с длительным перерывом (до 3-х дней) перед последующим введением препарата. Такой режим дозирования не должен использоваться у пациентов с тяжелой почечной дисфункцией, у которых ожидаемое время выведения аминогликозидов составляет несколько суток. Терапевтический лекарственный мониторинг аминогликозидов в этом контексте, прежде всего, предназначен для того, чтобы гарантировать безопасную концентрацию для минимизации потенциальной почечной токсичности. При использовании фторхинолонов оптимальная доза в пределах нетоксичного диапазона (для ципрофлоксацина 600 мг каждые 12 часов, левофлоксацина 750 мг каждые 24 часа, при сохраненной функции почек) должна обеспечить наибольшую вероятность благоприятного микробиологического и клинического ответа [127,143,144].

Ванкомицин – другой антибиотик, эффективность которого частично зависит от концентрации. Целевой профиль дозирования в 15-20 мг/л рекомендован для создания максимальной концентрации и достижения соответствующих фармакодинамических целей, улучшения проникновения в ткани, а также для оптимизации клинических исходов [145-147]. Кроме того, рекомендован мониторинг профиля концентрации препарата. При сепсисе и септическом шоке предпочтительна нагрузочная доза 25-30 мг/кг (на фактическую массу тела) для быстрого достижения профиля целевой концентрации препарата. 1 г ванкомицина в качестве нагрузочной дозы часто не обеспечивает быстрое достижение целевых профилей концентрации у тяжелой популяции пациентов.



На самом деле, нагрузочная доза антибактериальных препаратов с низким объемом распределения (тейкопланин, ванкомицин, колистин) гарантирует более быстрое достижение терапевтической концентрации препарата у пациентов с сепсисом, находящихся в критическом состоянии в связи с увеличением объема внеклеточного пространства, связанного с проведением волемиической реанимации [148-152].

Нагрузочные дозы также рекомендованы и для бета-лактамов антибиотиков в виде непрерывной или продолжительной внутривенной инфузии для скорейшего накопления препарата в терапевтическом диапазоне [153]. Следует отметить, что требуемая нагрузочная доза для любого антибактериального препарата не зависит от функции почек, хотя почечная дисфункция может повлиять на кратность введения и/или общую суточную дозу препарата.

Для бета-лактамов антибиотиков ключевой фармакодинамической корреляцией с микробиологическим и клиническим ответом является время, в течение которого плазменная концентрация препарата превышает минимально подавляющую концентрацию (МПК) ($T > \text{МПК}$). Минимальный $T > \text{МПК}$ в 60% обычно достаточен для достижения клинического ответа при легком или среднетяжелом течении заболевания. Однако, оптимальный ответ при тяжелых инфекциях, включая сепсис, может быть достигнут только при $T > \text{МПК}$ в 100% [139]. Самый простой способ увеличить $T > \text{МПК}$ – увеличение кратности введения препарата (при использовании идентичной полной суточной дозы). Например, пиперациллин/тазобактам при тяжелой инфекции может дозироваться как 4,5 г каждые 8 часов или 3,375 г каждые 6 часов. При прочих равных условиях, при втором режиме дозирования будет достигнуто более высокое $T > \text{МПК}$. Ранее бытовало мнение, что для достижения терапевтической концентрации, стартовая доза бета-лактамов антибиотиков может быть введена в виде болюса или быстрой внутривенной инфузии. Однако, в последующем, было рекомендовано проведение более длительной внутривенной инфузии препарата в течение нескольких часов (что увеличивает $T > \text{МПК}$), а не в течение 30 минут, как было рекомендовано ранее [154,155]. Кроме того, результаты некоторых мета-анализов показали, что длительное непрерывное внутривенное введение бета-лактамов антибиотиков может быть более эффективным, чем периодическая быстрая инфузия, особенно при наличии полирезистентной микрофлоры и у пациентов с сепсисом, находящихся в критическом состоянии [140,156-158]. Недавний мета-анализ данных отдельных па-



циентов рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего непрерывное против периодического введения бета-лактамов антибиотиков у пациентов с сепсисом, находящихся в критическом состоянии, продемонстрировал независимый протективный эффект постоянной внутривенной инфузии антибактериальных препаратов после корректировки других переменных, влияющих на результат [140].

В то время, как большое количество доказательств поддерживает фармакокинетически оптимизированные стратегии дозирования антибактериальных препаратов у пациентов с сепсисом и септическим шоком, находящихся в критическом состоянии, довольно сложно достичь оптимальной концентрации препарата у отдельно взятого пациента без более широкого спектра быстрого терапевтического мониторинга лекарственных препаратов, чем доступные в настоящее время (ванкомицин, тейкопланин и аминогликозиды). Целевая группа пациентов с сепсисом, находящихся в критическом состоянии подвержена разнообразным физиологическим отклонениям, которые резко изменяют фармакокинетику антибактериальных препаратов. К ним относятся: нестабильная гемодинамика, увеличение сердечного выброса, увеличение объема внеклеточного пространства (вызывает заметное увеличение объема распределения), переменная почечная и печеночная перфузия (влияет на клиренс лекарственных препаратов) и нарушение связывания препарата вследствие снижения сывороточного альбумина [159]. Кроме того, недавно описанный повышенный почечный клиренс может сопровождаться снижением концентрации антибактериальных препаратов в сыворотке крови у пациентов в ранней стадии сепсиса [160-162]. Эти факторы делают индивидуальную оценку оптимального дозирования препаратов у больных, находящихся в критическом состоянии достаточно трудной. На основании исследований с терапевтическим мониторингом препаратов, было показано, что сниженное дозирование (особенно на ранней стадии лечения) довольно распространенное явление у пациентов с сепсисом, находящихся в критическом состоянии. Кроме того отмечено токсическое воздействие на ЦНС при использовании бета-лактамов антибиотиков и почечное повреждение при использовании колистина [163-166]. Эти проблемы рекомендуют расширить показания к терапевтическому лекарственному мониторингу для большинства антибактериальных препаратов у пациентов с сепсисом, находящихся в критическом состоянии.



6. При стартовой терапии септического шока необходимо рассмотреть проведение комбинированной эмпирической антибактериальной терапии (с использованием, как минимум, двух антибиотиков различного класса), нацеленной на наиболее вероятную патогенную микрофлору (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Примечание: перед ознакомлением с этим разделом, читатели должны пересмотреть таблицу 6 для определения эмпирической, целевой/окончательной, с использованием антибиотиков широкого спектра действия, комбинированной и множественной лекарственной терапии.

7. Рассматривается, что комбинированная антибактериальная терапия не должна рутинно использоваться для продолжающегося лечения большинства тяжелых инфекций, включая бактериемию и сепсис без шока (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Примечание: это не исключает возможности использования множественной лекарственной терапии для расширения антимикробной активности.

Примечание. Это не препятствует комбинированной терапии для расширения антимикробной активности.

8. Не рекомендуется комбинированная антимикробная терапия для обычного лечения сепсиса/бактериемии при нейтропении. (сильная рекомендация/умеренное качество доказательности)

Примечание. Это не препятствует комбинированной терапии для расширения антимикробной активности.

9. Если при лечении септического шока первично проводилась комбинированная терапия, рекомендуется деэскалация и прекращения такой терапии в течение нескольких дней при наличии клинического улучшения и данных, свидетельствующих о разрешении инфекционного процесса. Это относится как к таргетной (культурно-положительный результат), так и к эмпирической (культурно-отрицательный результат) антимикробной терапии.



Таблица 6. Терминология антимикробных рекомендаций.

Эмпирическая терапия	Первичная терапия, которая начинается при отсутствии микробиологической идентификации возбудителя. Может осуществляться в виде монотерапии, комбинированной терапии, терапии широкого спектра и множественной лекарственной терапии
Таргетная/определенная терапия	Терапия, направленная на конкретный возбудитель (после его микробиологической идентификации). Может осуществляться в виде монотерапии, комбинированной терапии, но не должна быть терапией широкого спектра
Терапия широкого спектра	Использование одного или нескольких препаратов, обычно во время эмпирической терапии, с целью перекрытия как можно более широкого спектра возможных патогенов (например: пиперациллин/тазобактам, ванкомицин, анидулофунгин, - каждый используется для разных групп патогенов). Такая терапия эмпирична по своей сути, поскольку хотя бы один препарат должен гарантированно подействовать против возможного патогена. Иногда, при выделении разных возбудителей, терапия широкого спектра продолжается и после микробиологической идентификации возбудителя, в фазу таргетной/определенной терапии,
Множественная лекарственная терапия	Применение различных антимикробных препаратов для обеспечения терапии широкого спектра для эмпирической терапии (возбудитель не известен) или для потенциального усиления клиренса в отношении специфических возбудителей, которые либо определены, либо подозреваются. Термин включает в себя понятие комбинированной терапии.
Комбинированная терапия	Использование разных антимикробных препаратов (обычно разных классов) действующих против доказанных или предполагаемых возбудителей с целью усиления клиренса патогена в большей степени, чем расширения спектра действия. Еще одним применением комбинированной терапии является ингибирование бактериальных токсинов (клиндамицин + β -лактамы при стрептококковом токсическом шоке) или потенциальный иммуномодулирующий эффект (макролиды + β -лактамы при пневмококковой пневмонии)



Обоснование. В свете нарастающей частоты резистентности патогенов в различных частях света к антимикробным препаратам, использование множественной лекарственной терапии часто вызвано необходимостью перекрытия как можно более широкого спектра возбудителей для первичной эмпирической терапии. И использование множественной лекарственной терапии в этих целях при тяжелой инфекции легко объяснимо.

Фраза *комбинационная терапия* в контексте этого руководства подразумевает использование двух разных классов антибиотиков (обычно β -лактамы с фторхинолонами, аминогликозидами или макролидами) для одного предполагаемого возбудителя, вероятно чувствительно к обоим препаратам, главным образом с целью усиления клиренса патогена. Этот термин не используется, если целью множественной лекарственной терапии является расширение спектра антимикробной активности (например, ванкомицин и цефтазидим, метронидазол и аминогликозиды, или эхинокандины и β -лактамы)

Анализ массива данных, и мета-анализы/мета-регрессионные анализы показали, что комбинированная терапия приводит к более высокой выживаемости у тяжелых септических больных с высоким риском летальности, особенно при развитии септического шока [167,168]. Мета-регрессионное исследование подтвердило пользу комбинированной терапии у больных с риском летальности более 25% [167]. Несколько обсервационных исследований показали повышение выживаемости у очень тяжелых пациентов [169-172]. Однако вышеуказанный мета-регрессионный анализ также показал увеличение риска летальности при использовании комбинированной терапии у больных низкого риска без септического шока [167]. Одно контролируемое исследование подтвердило это, показав, что при использовании карбапенемов как эмпирической терапии в популяции больных с инфекцией с низким риском резистентности микроорганизмов, добавление фторхинолонов не улучшает исходы [173]. При детальном рассмотрении результатов, эти данные согласуются с данными мета-регрессионных анализов (тенденция к улучшению при септическом шоке, отсутствие пользы без шока). Несмотря на в целом благоприятные данные о комбинированной терапии при септическом шоке, прямые данные из адекватно проведенных рандомизированных клинических испытаний недоступны для того, чтобы сделать такой подход окончательным. Тем не менее, при развитии клинического сценария в виде тяжелого заболевания (особенно в виде септического шока) несколько дней комбинированной терапии биологически приемлемо и вероятно клинически полезно [152,167,168], даже если



данные не показали улучшения исходов при бактериемии и сепсисе без септического шока. Таким образом, мы даем слабую рекомендацию на основании данных низкого уровня доказательности.

Ряд других недавно опубликованных обсервационных исследований и несколько небольших проспективных испытаний также поддерживают первичную комбинированную терапию для определенной группы больных, у которых инфекция вызвана особыми патогенами (например, тяжёлая пневмококковая инфекция, грам-отрицательная инфекция с множественной лекарственной устойчивостью [172, 176–182]).

К сожалению, в большинстве случаев, когда необходимо быстрое прикроватное определение патогена, он остается неизвестным к моменту клинической манифестации. Таким образом, специфическая комбинированная терапия против конкретных выделенных патогенов полезна, если рассматривается длительная таргетная комбинация. К тому же, в отношении микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью и отдельные исследования, и мета-анализы дают разные результаты в зависимости от патогенов и клинических сценариев [179–184]. Если подозревается флора с множественной лекарственной устойчивостью, целесообразна консультация инфектолога. Один из вопросов консенсуса – это комбинированная терапия стрептококкового синдрома токсического шока, где на экспериментальных моделях и в отдельных клинических работах показано повышение выживаемости при комбинации пенициллина и клиндамицина; причем последний выступает в роли транскрипционного ингибитора пирогенных экзотоксиновых суперантигенов [109, 185, 186].

Несмотря на данные, подтверждающие пользу от комбинированной терапии септического шока, такой подход не показал своей эффективности при длительном лечении большинства других тяжелых инфекций, включая бактериемии и сепсис без шока [168, 174, 175]. Термин «длительное лечение» включает как продленную эмпирическую терапию при отсутствии бактериологического результата, так и определенную/таргетную терапию, когда возбудитель идентифицирован. В случаях нейтропении без септического шока, проводимые исследования с использованием современных антибиотиков широкого спектра действия показали, что, несмотря на пользу множественной лекарственной терапии с позиции перекрытия различных возбудителей (в том числе включая и *Candida spp.*), комбинация с целью усиления клиренса патогена (β -



лактамы и аиногликозиды) не имеет преимуществ при менее тяжелых инфекциях [187]. Комбинированная терапия такого сорта даже у нейтропенических больных «высокого риска» (включая гемодинамически нестабильных больных или больных с органной недостаточностью) не нашла однозначной поддержки международных экспертных групп [106, 188]. Данная позиция против комбинированной терапии какого-то одного патогена категорически не препятствует комбинированной терапии с целью расширения спектра антимикробной активности. Также ограничены качественные данные о клинически управляемой де-эскалации антимикробной терапии тяжелой инфекции [189]. Ранняя де-эскалация в контексте описанной комбинированной терапии не исследовалась. Однако наблюдательные данные показали, что ранняя де-эскалация множественной лекарственной терапии ассоциирована либо с эквивалентными, либо с лучшими клиническими результатами при сепсисе и септическом шоке [54, 190–192]; но и несмотря на это, есть как минимум одно исследование, которое показало увеличение частоты суперинфекции и удлинение времени пребывания в ОРИТ [192].

Кроме пользы для учреждения в плане снижения резистентности, де-эскалационная терапия имеет преимущества и для конкретного больного [193–195]. Хотя эти данные не вполне согласуются, но в конечном итоге, тактика де-эскалации является благоприятной при комбинированной терапии. Пока не найден внятный консенсус относительно потребности в де-эскалации, нет и соглашения по поводу точных критериев ее применения. По мнению членов группы, де-эскалация может базироваться: а) на основании клинической динамики (выход из шока, снижение потребности в вазопрессорах и т.д.), б) на основании разрешения инфекции по данным биомаркеров (особенно прокальцитонина), с) на основании относительно фиксированной продолжительности терапии. Отсутствие консенсуса по критериям де-эскалации комбинированной терапии отражает отсутствие убедительных данных посвященных этому вопросу.

10. Продолжительность антимикробной терапии в течение 7 – 10 дней рассматривается как адекватная для большинства тяжелых инфекций, протекающих с сепсисом и септическим шоком (слабая рекомендация, низкое качество данных).

11. Более длительная терапия рассматривается как подходящая для больных с замедленным ответом на лечение, недренированными очагами



инфекции, бактериемией *S. aureus*, некоторых грибковых и вирусных инфекциях, или при иммунодефиците, включая нейтропению (слабая рекомендация, низкое качество данных).

12. Более короткие курсы терапии рассматриваются как подходящие для некоторых больных, особенно при быстром клиническом разрешении вследствие эффективного контроля источников абдоминального и уросепсиса (слабая рекомендация, низкое качество данных).

13. Рекомендуется ежедневная оценка больных с сепсисом и септическим шоком с целью проведения де-эскалации (ЗНП)

Обоснование. Необоснованно пролонгированная назначение антимикробных препаратов пагубно как для общества, так и для конкретного больного. Для общества чрезмерное использование антибиотиков ведет к увеличению и диссеминации резистентности [196]. Для больного она чревата специфичными осложнениями, такими как колит *Clostridium diffiДиле* [195] и повышением летальности в целом [54]. Хотя основа для увеличения летальности в результате необоснованно пролонгированной и расширенной антимикробной терапии продемонстрирована не убедительно, но свой потенциальный вклад вносят кумулятивная токсичность антимикробных препаратов, развитие антибиотик-ассоциированной вторичной инфекции (колит *Clostridium diffiДиле*), селекция патогенов с множественной лекарственной устойчивостью и вызванная ими суперинфекция.

Хотя факторы со стороны больного влияют на продолжительность терапии антибиотиками, лечение в течение 7-10 дней (при отсутствии проблем с дренированием очага) в целом адекватно для большинства серьезных инфекций [103, 197–199]. Настоящее руководство рекомендует 7-дневный курс при нозокомиальной пневмонии (как госпитальной, так и вентилятор-ассоциированной) [103]. Последние данные подтвердили, что при ряде тяжелых инфекций терапия может быть проведена и более короткими курсами, особенно при адекватном хирургическом контроле над источником [200, 201].

Подгрупповой анализ наиболее тяжелых [Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) II более 15 или 20] пациентов с абдоминальным сепсисом в исследовании, проводимом Sawyer и соавторами не выявил разницы в исходах в зависимости от длительности терапии [200, 202]. Продолжительность терапии 3-5 дней и меньше была столь же эффективна как терапия в течение 10 дней. Подобным образом исследования показали, что терапия



продолжительностью менее 7 дней также эффективна, как и более длительные курсы в терапии острого пиелонефрита [201] с бактериемией и без, неосложненного целлюлита [203] и спонтанного бактериального перитонита [204]. При некоторых условиях ситуация может требовать более длительной терапии. Она включает медленный ответ на лечение, недренированные очаги инфекции и бактериемию, вызванную *S. aureus*, особенно MRSA [67, 104], кандидемию, инвазивные кандидозы [105], другие грибковые инфекции, некоторые вирусные инфекции (герпес, ЦМВ), иммунодефицит, включая нейтропению [188]. Оценка необходимой продолжительности антимикробной терапии у больных в критическом состоянии включает факторы макроорганизма, особенно иммунный статус. Например, больные с нейтропенической лихорадкой и сепсисом нуждаются в терапии, пока у них длится нейтропения. Также играет роль и патоген. В частности, неосложненная бактериемия *S. aureus* требует, как минимум 14-дневного курса, в то время как осложненная бактериемия, так и инфекция кровотока требует терапии в течение 6 недель. Неосложненная бактериемия определяется как (1) исключенный эндокардит, (2) отсутствие имплантированных протезов, (3) отрицательный бактериологический результат в следующем через 2-4 дня заборе крови, (4) снижение температуры через 72 часа от начала эффективной антибактериальной терапии и (5) нет данных за инфекционные отсевы [104]. Больные с кандидемией (катетер-ассоциированной и не ассоциированной) и глубокой кандидозной инвазией связанной или несвязанной с сепсисом, требуют более длительной терапии [105, 205]. Другой пример: высоко-резистентная грам-отрицательная флора с крайне низкой чувствительностью к используемым антимикробным препаратам может элиминироваться очень медленно. Характер и место инфекционного процесса также может влиять на продолжительность терапии. Большие абсцессы и остеомиелиты характеризуются низкой лекарственной пенетрацией. Хотя хорошо известно, что эндокардит требует длительной антимикробной терапии, но это тяжелое заболевание типично представляют скорее сердечную недостаточность/кардиогенный шок с эмболиями, чем с сепсис и септический шок [206, 207]. Многие другие факторы могут играть роль в определении оптимальной продолжительности антимикробной терапии, особенно у больных в критическом состоянии. И если клиницист сомневается, то следует обращаться к специалисту по инфекционным болезням.

Немногие исследования были посвящены септическому шоку и сепсису с полиорганной недостаточностью. По мере этого стандартные рекомендации



по длительности терапии таких больных были взяты из опыта лечения менее тяжелых пациентов. Следовательно, решение по уменьшению или прекращению антимикробной терапии сделано на основании клинических умозаключений.

Для необоснованно пролонгированной антимикробной терапии существует много причин. Для осложненных больных в критическом состоянии, поступившим с тяжелой инфекцией, неинфекционная конкурирующая патология может вызывать симптоматику, сопоставимую с активным инфекционным процессом (даже на фоне контроля источника инфекции). Например, легочные инфильтраты и одышка могут быть вызваны отеком легких на фоне пневмонии; лейкоцитоз может быть следствием назначения кортикостероидов или физиологического стресса; лихорадка может быть связана с определенными препаратами, включая β -лактамы и фенитоин. И к тому же имеется естественное желание пролонгировать терапию возможно дольше, чтобы быть уверенным в излечении. Однако антимикробная терапия отнюдь не безобидна, и у больных низкого риска ее побочные эффекты могут перевесить какую-либо пользу.

С учетом потенциального вреда, связанного с необоснованно продленной антимикробной терапией, для больных с сепсисом и септическим шоком рекомендуется ежедневная оценка возможности де-эскалации. Исследования показали, что ежедневная актуализация вопроса о де-эскалации эффективна и может сопровождаться улучшением показателей летальности [55, 208].

14. Рассматривается, что определение уровня прокальцитонина может использоваться для укорочения сроков антимикробной терапии у септических больных (слабая рекомендация, низкое качество данных).

15. Рассматривается, что определение уровня прокальцитонина может использоваться для прекращения эмпирической антимикробной терапии, у больных, которые изначально были расценены как больные с сепсисом, но в дальнейшем имели ограниченные клинические данные в пользу инфекции (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Обоснование. В течение последнего десятилетия активно исследовалась роль биомаркеров в диагностике и ведении инфекции. Стало общепринятым использование галактоманана и β -d-глюкана при диагностике инвазивного аспергиллеза (и широкого спектра грибковых патогенов) [209, 210]. Подобным образом, во многих частях мира широко используется определения



сывороточного прокальцитонина для диагностики острой инфекции и для определения длительности антимикробной терапии. Использовались различные алгоритмы на основе уровня прокальцитонина для управления де-эскалацией при тяжелой инфекции и сепсисе [211–216]. Но непонятно, имеет ли какой-либо алгоритм клинические преимущества перед другим? Большой массив данных литературы подтверждает, что использование таких алгоритмов может ускорить безопасную де-эскалацию в сравнении со стандартными клиническими подходами, со снижением потребления антибиотиков без отрицательного влияния на выживаемость. Недавнее большое рандомизированное исследование показало, что определение уровня прокальцитонина у пациентов в критическом состоянии с предполагаемой инфекцией, продемонстрировало укорочение сроков терапии и снижение DDD антибиотиков [217]. Но, принимая во внимание дизайн исследования, снижение могло быть связано с побуждающим эффектом, как и наблюдалось в других исследованиях [55, 218]. Также, в группе прокальцитонина отмечено значительное снижение летальности. Эти данные соответствуют наблюдательным исследованиям, продемонстрировавшим связь между ранней де-эскалацией антимикробной терапии и выживаемостью при сепсисе и септическом шоке [54, 55]. Тем не менее, польза де-эскалации не определена, так как другой мета-анализ рандомизированных клинических исследований не смог показать подобное положительное влияние на выживаемость [219]. Мета-анализы также подтвердили роль прокальцитонина, как метода помощи в дифференциации инфекционного и неинфекционного процесса [211, 214, 216]. Наиболее сильные данные, по видимому, связаны с дифференциальным диагнозом между пневмонией и неинфекционной легочной патологией [216, 220], где мета-анализ подтверждает, что прокальцитонин может помогать в предсказании наличия бактериемии, особенно у пациентов ОРИТ [221].

На сегодняшний день нет данных, что использование прокальцитонина снижает риск антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *C. Difficile*, но известно, что проявление *C. Difficile*-колита определяется интегральной экспозицией у индивидуального больного [195], поэтому преимущество скорее всего есть. Использование прокальцитонин-теста не показало снижение резистентности к антимикробным препаратам, но следует учесть что выраженность резистентности зависит от потребления антибиотиков в регионе [196]. Важно отметить, что прокальцитонин, как и другие биомаркеры обеспечивает только дополнительные данные к клинической оценке. И решение о начале,



изменении и прекращении антимикробной терапии никогда не должно основываться только на показателях биомаркеров, включая прокальцитонин.

Е. КОНТРОЛЬ ИСТОЧНИКА.

1. Рекомендуется у больных с сепсисом или септическим шоком как можно быстрее подтвердить или исключить специфичный анатомический диагноз инфекции, потребной в неотложном вмешательстве с целью контроля источника, и если такое вмешательство необходимо, оно должно быть выполнено как можно скорее с учетом медицинской практики и логистики (ЗНП)

2. Рекомендуется срочное удаление внутрисосудистых доступов, которые рассматриваются в качестве возможных источников сепсиса или септического шока, после установки других сосудистых доступов (ЗНП)

Обоснование. Принципы контроля источника в ведении сепсиса и септического шока включают в себя быструю диагностику локуса инфекции, определение потребности в мерах контроля (дренирование абсцессов, хирургическая обработка некротизированных тканей, удаление потенциально инфицированных девайсов, надежный контроль над источником микробной контаминации) [222]. Очаги инфекции, которые нуждаются в быстром хирургическом контроле включают в себя внутрибрюшные абсцессы, перфорации ЖКТ, ишемию и заворот кишечника, холангит, холецистит, пиелонефрит, связанный с обструкцией или абсцессами почки, некротизирующую инфекцию мягких тканей, другие глубокие инфекции (эмпиема или септический артрит), инфекции имплантированных устройств. Очаги инфекции, как вероятный источник септического шока, должны дренироваться как можно быстрее, сразу после успешной первичной интенсивной терапии и реанимации [223, 224]. Целевой временной интервал не более 6-12 часов после установления диагноза является достаточным в большинстве случаев [223–229]. Обсервационные исследования в целом показывают увеличение летальности при превышении данного временного интервала. Неспособность отразить преимущества как можно ранее проведенных вмешательств может быть следствием ограниченного числа больных в этих исследованиях. Следовательно, любое вмешательство, контролирующее источник инфекции при сепсисе и септическом шоке в идеале



должно быть выполнено как можно быстрее с медицинской и логистической позиции после установления диагноза.

Выбор оптимального метода контроля источника подразумевает учет пользы и риска вмешательства, риск транспортировки больного для выполнения операции, потенциальную отсрочку, связанную с характером операции и вероятность успеха операции. Вмешательства, направленные на контроль источника, могут приводить к осложнениям, таким как кровотечения, свищи или непреднамеренное повреждение органа. В целом следует добиваться наименьшей инвазивности. Открытые хирургические вмешательства следует рассматривать, когда другие интервенционные подходы или не адекватны или не могут быть выполнены в срок. Эксплоративное вмешательство также может быть показано, когда диагноз остается не ясным, несмотря на радиологические исследования, или когда вероятность успеха при чрезкожном вмешательстве сомнительна, а риск летальности вследствие отсрочки операции высок. В конкретной клинической ситуации следует учитывать доступный выбор, предпочтения больного и опыт клинициста. Также играет роль в принятии решения и индивидуальные для каждого учреждения логистические факторы, такие как доступность хирургического персонала.

Внутрисосудистые устройства могут быть источником для развития сепсиса или септического шока. И те из них, которые рассматриваются в качестве источника сепсиса, должны быть быстро удалены после обеспечения другого сосудистого доступа. При отсутствии как септического шока, так и фунгемии, некоторые инфекции имплантированных или туннелированных устройств могут быть эффективно лечены продленной антибактериальной терапией, если их удаление нежелательно [67]. Однако удаление катетера (на фоне антимикробной терапии) имеет решающее значение и ему, по возможности, надо отдавать предпочтение.

Г. ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

1. При необходимости продолжения инфузионной терапии для улучшения гемодинамических показателей рекомендуется техника инфузионного болюса (ЗНП).



2. Для первичной инфузионной интенсивной терапии и замещения внутрисосудистого объема у больных с сепсисом и септическим шоком рекомендуется кристаллоиды как препараты выбора (сильная рекомендация; умеренное качество данных).

3. Для больных с сепсисом или септическим шоком рассматриваются либо сбалансированные инфузионные растворы, либо изотонический раствор натрия хлорида (слабая рекомендация, низкое качество данных).

4. Для первичной инфузионной интенсивной терапии и замещения внутрисосудистого объема у больных с сепсисом и септическим шоком рассматривается альбумин как дополнительный препарат, если больные нуждаются в значительном количестве кристаллоидов (слабая рекомендация, низкое качество данных).

5. Не рекомендуется использование гидроксиэтилированных крахмалов (ГЭК) для возмещения внутрисосудистого объема у больных с сепсисом и септическим шоком (сильная рекомендация; высокое качество данных).

6. Рассматривается предпочтение кристаллоидных растворов растворам на основе желатина при инфузионной интенсивной терапии больных с сепсисом и септическим шоком (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Обоснование. Внутривенное введение жидкости в процессе интенсивной терапии является краеугольным камнем современной медицины. Но, несмотря на это, имеется лишь ограниченное количество данных из рандомизированных клинических исследований, поддерживающих эту практику. Одной из таких работ было исследование у детей в Африке (преимущественно с малярией) в условиях, когда перевод на ИВЛ и другие методы органной поддержки ограничены [230]. Мы полагаем, что экстраполяция этих данных на страны с лучшими ресурсными показателями не является правильной и рекомендуем, таким образом, что клиницисты восстанавливают эуволемию на начальных этапах путем более интенсивной инфузии, и затем, по мере стабилизации больного, уже с большей осторожностью. Есть данные, что существенный позитивный жидкостный баланс во время пребывания в ОРИТ вреден для больного [231–235]. Следовательно, мы не рекомендуем введение



жидкости за пределами того объема, который необходим для первичной интенсивной терапии, без оценки вероятности положительного ответа на инфузию.

Отсутствие явной пользы от назначения коллоидов в сравнении с кристаллоидами в комбинированных подгруппах больных с сепсисом в комплексе с затратами, связанными с альбумином, поддерживает сильную рекомендацию для использования растворов кристаллоидов для первичной инфузионной интенсивной терапии больных с сепсисом и септическим шоком. Мы не можем рекомендовать какой-то конкретный раствор кристаллоидов в сравнении с другими, ввиду отсутствия прямого сравнения изотонического раствора натрия хлорида и сбалансированных растворов у септических больных. Одно исследование показало, что при использовании хлорид-либеральной стратегии у всех больных в ОРИТ увеличивается частота острого почечного повреждения и случаев ЗПТ в сравнении со стратегией ограничения введения хлорида [236]. Имеются косвенные данные низкого качества из совокупности мета-анализов, подтверждающие улучшение исходов при использовании сбалансированных солевых растворов в сравнении с изотоническим раствором натрия хлорида у больных с сепсисом [237]. Кроме того, нейтральные результаты кластера РКИ SPLIT у больных в ОРИТ хирургического профиля в четырех отделениях Новой Зеландии уменьшили нашу убежденность в предпочтении какого-то одного раствора перед другими [238].

Также нет исследований цена-эффективность, сравнивающих сбалансированные и несбалансированные кристаллоидные растворы. Следовательно, мы рассматриваем положительные и неблагоприятные последствия использования обоих типов растворов как сопоставимые и даем слабую рекомендацию по использованию каждого из них. Однако, следует избегать гиперхлоремии, таким образом, рекомендуется контроль уровня плазменного хлора, независимо от типа раствора.

Исследование SAFE показало, что использование альбумина у больных в ОРИТ, нуждающихся в инфузионной терапии было безопасным и по эффективности сопоставимо с 0,9% раствором натрия хлорида [239]. Мета-анализ, собравший данные 17 рандомизированных исследований (n=1977), сравнивал альбумин с другими инфузионными растворами у больных с сепсисом и септическим шоком [240]; среди 961 больных, леченных альбумином умерло 279 (29%), в то время как среди 1016 больных леченных другими растворами умерло 343 (34%), что свидетельствовало в пользу альбумина (OR 0,82; 95%



ДИ 0,67–1,00). Но когда больных леченных альбумином сравнивали с больными, лечеными кристаллоидами (7 исследований; $n = 144$), отношения шансов летального исхода был значительно ограничен для больных леченных альбумином (OR 0,78; 95% ДИ 0,62–0,99).

Со времени выхода руководства SSC от 2012 года были опубликованы 6 системных обзоров и мета-анализов [237, 241–245], оценивающих использование альбумина при сепсисе и септическом шоке. Каждый мета-анализ включал различные популяции (взрослые/дети, септические больные/не септические больные, острая реанимация/поддерживающая терапия), разные блоки сравнения и разную длительность воздействия (часы, дни), что сделало комбинацию данных сложной задачей.

Xu и соавторы [242] оценивали альбумин в сравнении с кристаллоидом. Было включено 5 исследований, охвативших 3658 больных сепсисом и 2180 больных с септическим шоком. Использование альбумина привело к снижению 90-дневной летальности при септическом шоке (OR 0,81; 95% ДИ 0,67–0,97); и показало тенденцию к снижению 90-дневной летальности при сепсисе (OR 0,88; 95% ДИ 0,76–1,01; $p = 0.08$). Jiang и соавторы оценивали альбумин в смешанной популяции тяжести сепсиса, включающих взрослых и детей. Было включено 3 исследования по септическому шоку, включающих 1931 больного. Использование альбумина привело к снижению летальности (OR 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99) при низкой гетерогенности ($I^2 = 0\%$). Тенденция к снижению летальности при использовании альбумина в сравнении с кристаллоидами была отмечена при введении препарата до 6 часов от идентификации (11 исследований; $n = 5515$; OR 0,94; 95% ДИ 0,86–1,03).

Patel и соавторы [244] оценивали смешанные популяции, включая реанимацию и поддерживающую терапию. Дополнительно в это исследование были включены работы, которые не вошли в другие мета-анализы из-за проблем с точностью [246–248]. Сравнивая кристаллоиды и альбумин, авторы сообщили о комплексном положительном влиянии альбумина на летальность в сравнении с кристаллоидами (7 исследований, $n = 3878$; OR 0,93; 95% ДИ 0,86–1,00), но этого не наблюдалось по отдельным подгруппам в зависимости от тяжести. Использование альбумина при септическом шоке показало положительную тенденцию в отношении летальности (4 исследования; $n = 1949$; OR 0,91; 95% ДИ 0,82–1,01; $p = 0,06$), но при использовании альбумина при сепсисе результаты были не столь очевидные (4 исследования, $n = 1929$; OR 0,96; 95% ДИ



0,83–1,10). Оценка терапии в течение 24 часов также характеризовалась положительным трендом в отношении летальности (4 исследования; $n = 3832$; OR 0,93; 95% ДИ 0,86–1,01). Rochwerg и соавторы [237] в совокупном мета-анализе 14 исследований, включивших 18916 больных, оценивали использование реанимационных инфузионных препаратов. Сравнение альбумина и кристаллоидов не показало достоверное снижение летальности при использовании альбумина (OR 0,82; ДИ 0,65–1,04).

Исследование ALBIOS [249] не показало преимуществ альбумина в комбинации с кристаллоидами в сравнении с одними кристаллоидами в отношении снижения летальности при сепсисе и септическом шоке (RR 0,94; 95% ДИ 0,85–1,05); субгрупповой анализ показал, что в группе альбумина была тенденция к снижению 90-дневной летальности при септическом шоке (RR 0,87; 95% ДИ 0,77–0,99). Инфузионная терапия в течение 28 дней или до выписки больного не рассматривалась как реанимационная. Кроме того, количество 20% альбумина определялось уровнем альбумина плазмы с целевым показателем более 30 г/литр. Эти данные имеют низкий уровень качества ввиду противоречий и неточности.

ГЭКи представляют коллоиды, безопасность которых при сепсисе проблематична. Мета-анализ 9 исследований (3456 больных), сравнивающих 6% раствор ГЭК 130/0,38-0,45 и кристаллоиды или альбумин при сепсисе не продемонстрировал разницы в общей летальности (RR 1,04; 95% ДИ 0,89–1,22) [250]. Но когда отдельно были проанализированы исследования с низким риском ошибки, было показано что использование ГЭК сопряжено с более высоким риском летальности в сравнении с другими растворами (RR 1,11; 95% ДИ 1,01–1,22; высокое качество данных), что составляет на 34 больше смертей на 1000 больных. Более того использование ГЭК приводит к большему риску ЗПТ (RR 1,36; 95% ДИ 1,08–1,72; высокое качество данных) [250]. Более поздний совокупный мета-анализ, сфокусированный на острой реанимации при сепсисе и септическом шоке, показал, что ГЭКи повышают риск летального исхода (10 РКИ; OR 1,13; ДИ 0,99–1,30; высокое качество данных) и потребность в ЗПТ (7 РКИ; OR 1,39; ДИ, 1,17–1,66; высокое качество данных) в сравнении с кристаллоидами. При сравнении ГЭК и альбумина, альбумин показал меньший риск летального исхода (OR 0,73; ДИ, 0,56–0,93; умеренное качество данных) и тенденцию к меньшей потребности в ЗПТ (OR 0,74; ДИ, 0,53–1,04; низкое качество данных) [237]. В целом, неблагоприятные последствия использования ГЭК (повышение риска летального исхода и потребности в ЗПТ)



наряду с данными умеренного и высокого качества привели к сильной рекомендации против использования ГЭК у больных с сепсисом и септическим шоком.

Еще одним синтетическим коллоидом, используемым при инфузионной реанимации, является желатин. Однако нет исследований высокого качества, сравнивающих желатин с другими инфузионными препаратами при сепсисе и септическом шоке. Данные исследований, проведенных у больных в критическом состоянии, были суммированы в недавнем мета-анализе [251]. Применение желатина у данной категории больных не сопровождалось увеличением летальности (RR 1,10; 95% ДИ 0,85–1,43; низкое качество данных) или острого почечного повреждения (RR 1,35; 95% ДИ 0,58–3,14; очень низкое качество данных) в сравнении с альбумином или кристаллоидами. Эти данные носят противоречивый характер и не сфокусированы на больных в критическом состоянии. Вышеупомянутый мета-анализ Rochwerg и соавторов не идентифицировал ни одно РКИ, сравнивающих желатин с кристаллоидами или альбумином; следовательно, оценка была неточной и базировалась на непрямых сопоставлениях [237]. Принимая во внимание низкое качество доступных данных и затраты, связанные с использованием желатина, мы даем слабую рекомендацию о предпочтении кристаллоидов желатину.

Г. ВАЗОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

1. Рекомендуется использование норадреналина как вазопрессора выбора (сильная рекомендация; умеренное качество данных)

2. Рассматривается добавление вазопрессина (до 0,03 ЕД/мин) (слабая рекомендация, умеренное качество данных) или адреналина (слабая рекомендация; низкое качество данных) к норадреналину с целью повышения САД до целевого или добавление вазопрессина вазопрессина (до 0,03 ЕД/мин) (слабая рекомендация, умеренное качество данных) с целью снижения дозы норадреналина.



3. Рассматривается использование дофамина как альтернативного вазопрессора у выборочной группы больных (больные с низким риском тахикардий и абсолютной или относительной брадикардией) (слабая рекомендация; низкое качество данных).

4. Не рекомендуется использование низких доз дофамина для защиты почек (сильная рекомендация, высокое качество данных).

5. Рассматривается использование добутамина при признаках гипоперфузии, сохраняющейся, несмотря на адекватную жидкостную нагрузку и использование вазопрессоров (слабая рекомендация; низкое качество данных)

Примечание. Первично доза вазопрессоров титруется до точки, отражающей перфузию, и доза препарата уменьшается или введения прекращается в условиях прогрессирования гипотонии или при аритмиях

Обоснование. Физиологический эффект вазопрессоров и выбор комбинации инотропов/вазопрессоров при септическом шоке описан в большом количестве обзоров литературы [252–261]. Норадреналин увеличивает САД за счет своих вазоконстрикторных свойств, минимально изменяя ЧСС и еще меньше влияя на сердечный выброс в сравнении с дофамином. Дофамин увеличивает САД и СВ, первично за счет увеличения УО и ЧСС. Норадреналин более мощный, чем дофамин и может эффективно устранять гипотонию у больных с септическим шоком. Дофамин может быть особенно полезным у больных с систолической дисфункцией, но вызывает более выраженную тахикардию и обладает аритмогенным эффектом в сравнении с норадреналином [262]. Он также может влиять на эндокринный ответ через гипоталамо-гипофизарную ось и может обладать иммуносупрессивным эффектом. Однако недавний систематический обзор и мета-анализ, включающий 11 РКИ (n=1710), сравнивающий норадреналин и допамин не поддержал рутинное использование допамина при септическом шоке [264]. И действительно, норадреналин сопряжен с более низкой летальностью (RR 0,89; 95% ДИ 0,81–0,98, (высокое качество данных) в сравнении с дофамином.

Клинические и экспериментальные исследования показали, что инфузия адреналина может оказывать пагубный эффект на спланхническую циркуляцию и вызывать гиперлактатемию. Но клинические испытания не продемонстрировали неблагоприятного влияния на исход. Одно РКИ, сравнивающее норадреналин и адреналин не продемонстрировало различий в летальности, но



показало увеличение частоты побочных эффектов связанных с введением адреналина [265]. Подобные данные получены и в мета-анализе 4 исследований (n=540), сравнивающих норадреналин и адреналин и не выявивших существенной разницы в летальности (RR 0,96; ДИ 0,77–1,21; низкое качество данных) [264]. Адреналин может увеличивать аэробную продукцию лактата за счет стимуляции β_2 - адренорецепторов скелетной мускулатуры и мешать, таким образом, клиренсу лактата в процессе реанимации

Имеются сообщения что уровень вазопрессина при септическом шоке ниже, чем это можно было ожидать [266]. Низкие дозы вазопрессина могут быть эффективны для подъема давления у больных, рефрактерных к другим вазопрессорам и могут иметь другие потенциальные физиологические положительные эффекты [266–271]. Подобный эффект имеет и терлипрессин, но это долгодействующий препарат [272]. Исследования показали, что концентрация вазопрессина возрастает в раннюю фазу шока и снижается до нормальных значений у большинства больных между 24 и 48 часами, если шок продолжается [273]. Эти данные получили название относительной вазопрессиновой недостаточности, так при наличии гипотонии уровень вазопрессина должен повышаться. Значение этих данных неизвестно. РКИ VASST, сравнивающее только норадреналин и норадреналин в комбинации с вазоперссином (0,03 ЕД/мин) не показало различий в исходах для леченных групп [274]. Заранее оговоренный подгрупповой анализ показал улучшение выживаемости среди больных, получающих менее 15 мкг/мин норадреналина до подключения вазопрессина, однако предварительное объяснение такой стратификации основывалось на изучении потенциальной пользы в популяции больных, требующих более 15 мкг/мин норадреналина. Более высокие дозы вазопрессина чреваты развитием кардиальной и спланхической ишемии, ишемии пальцев и должны быть зарезервированы для ситуаций, когда альтернативные вазопрессоры не срабатывают [275]. В исследовании VANISH 409 больных были распределены на 4 группы и получали вазоперссин + плацебо и вазопрессин + гидрокортизон, норадреналин + плацебо и норадреналин + гидрокортизон. Не было получено достоверных различий по числу дней без почечной недостаточности и по летальности, однако в группе вазопрессина ЗПТ использовалась реже [276]. Мы провели обновленный мета-анализ с целью включения данных VANISH. Данные из 9 исследований (1324 больных в септическом шоке), сравнивающих норадреналин с вазопрессином (или терлипрессин) продемонстрировали отсутствие разницы в летальности (RR 0,89; 95% ДИ 0,79–1,00;



умеренное качество данных) [268, 271, 272, 277–279]. После исключения исследований, где использовалась комбинация норадреналина и вазопрессина, результаты были подобными (RR 0,89; 95% ДИ 0,77–1,02). Больших исследований, сравнивающих вазопрессин с другими вазопрессорами нет; большинство данных по вазопрессину поддерживают его эффект снижения дозы норадреналина, и, таким образом, его влияние на летальность остается неясным. Норадреналин, следовательно, остается вазопрессором первой линии для лечения больных в септическом шоке. Мы не рекомендуем использование вазопрессина как препарата первой линии для поддержания САД и хотели бы призвать к осторожности при его использовании у больных не достигших эуволемии и в дозе более 0,03 ЕД/мин.

Фенилэфрин является чистым α -адренергическим агонистом. Клинические исследования его при сепсисе носят ограниченный характер. Он потенциально вызывает спланхническую вазоконстрикцию [280]. Данные совокупного мета-анализа сравнения фенилэфрина с другими вазопрессорами носят неточный характер (широкий доверительный интервал) [281]. Следовательно, его влияние на клинические исходы не определено и фенилэфрин должен быть ограничен, пока не будут проведены больше исследований.

Большое рандомизированное исследование и мета-анализ, сравнивающий низкие дозы дофамина и плацебо не обнаружили разницы в потребности в ЗПТ, диурезе, времени восстановления функции почек, сроках пребывания в ОРИТ и в стационаре и аритмиях [282, 283].

Таким образом, доступные данные не поддерживают использование низких доз дофамина для поддержания функции почек. У ряда больных с септическим шоком развивается миокардиальная дисфункция, но сердечный выброс у них обычно сохраняется за счет дилатации желудочков, тахикардии и снижения сосудистого сопротивления [284]. Ряд больных имеют сниженный кардиальный резерв, и они не могут достичь сердечный выброс, необходимый для адекватной доставки кислорода. Выявление сниженного кардиального резерва может быть непростой задачей; имиджинговые исследования, показывающие снижение фракции изгнания, не обязательно отражают неадекватный сердечный выброс. Предпочтительно сочетание измерения сердечного выброса с определением адекватности перфузии.

Как было показано в двух больших рандомизированных исследованиях у больных с сепсисом, которым в условиях ОРИТ вводился добутамин, рутинное увеличение сердечного выброса для супранормального уровня у всех



больных не улучшает исходы [285–287]. Хотя у некоторых больных отмечалось улучшение тканевой перфузии на фоне инотропной терапии, проводимой с целью увеличить доставку кислорода. В этой ситуации добутамин является препаратом выбора для больных у которых имеется или подозревается низкий СВ при адекватном конечно-диастолическом давлении в левом желудочке (или адекватной, по клинической оценке, инфузионной терапии) и адекватном САД. Мониторинг перфузионных показателей для определения увеличения сердечного выброса является лучшим способом цель-ориентирования такой терапии [287].

Данные поддерживающие добутамин, носят преимущественно физиологический характер, и показывают улучшение гемодинамики и некоторое улучшение перфузионных индексов, включая клиническое улучшение, снижение уровня лактата и улучшение ScvO₂. РКИ, сравнивающих влияние добутамина и плацебо на клинические исходы нет. Летальность у больных, получающих добутамин дополнительно к норадреналину, не отличалась от летальности при использовании адреналина [287], хотя мощность данного исследования могла быть недостаточной. Добутамин использовался как инотроп первой линии в качестве компонента стандартного протокола в клинических исследованиях, посвященных РЦОТ [16, 19, 288, 289], и не было обнаружено его отрицательного влияния на летальность.

Несмотря на то, что имеется только несколько исследований, в особых ситуациях для повышения СВ могут использоваться и альтернативные инотропы. Ингибиторы фосфодиэстеразы увеличивают цАМФ и обладают инотропным эффектом, независимым от β -адренэргических рецепторов. Ингибитор фосфодиэстеразы милринон показал увеличения СВ в одном небольшом рандомизированном исследовании, которое включало 12 детей, но мощность этого исследования была недостаточной для оценки влияния на исход [290]. Левосимендан увеличивает чувствительность кардиомиоцитов к кальцию, а также открывает АТФ-зависимые калиевые каналы, что придает препарату как инотропные так и вазодилатационные свойства. Принимая во внимание роль нарушенного оборота кальция при сепсис-индуцированной миокардиальной депрессии, левосимендан также был рассмотрен и при септическом шоке. В исследовании, где 35 больных с септическим шоком и ОРДС были распределены в зависимости от применения левосимендана и плацебо, левосимендан улучшал функцию правого желудочка и сатурацию смешанной венозной



крови в сравнении с плацебо [291]. Исследования, сравнивающие левосимендан и добутамин, ограничены, но они не показали явного преимущества левосимендана [292]. Кроме этого, левосимендан более дорогой и не доступен во многих частях мира. 6 маленьких РКИ (всего 116 больных) сравнивали левосимендан с добутамином; объединенная оценка не показала значительного влияния на летальность (RR 0,83; 95% ДИ 0,66–1,05; низкое качество данных) С учетом низкого качества доступных данных и больших затрат, связанных с левосименданом, добутамин остается препаратом предпочтения в этой группе больных. РКИ, включающее 516 больных с септическим шоком, которые получали или левосимендан или плацебо не показало разницы в летальности. При этом левосимендан связан со значительно большим риском суправентрикулярных аритмий в сравнении с плацебо (абсолютная разница, 2,7%; 95% ДИ 0,1–5,3%) [293]. Данные этого исследования ставят под сомнение использование этого препарата у больных с септическим шоком. Следует отметить, что сердечная функция не оценивалась в этом исследовании и инотропная стимуляция может быть полезна у больных с низким СВ, вследствие нарушенной функции сердца.

6. Рассматривается установка артериального катетера как можно скорее больным, нуждающимся в вазопрессорах, если позволяют ресурсы (слабая рекомендация, очень низкое качество данных)

Обоснование. Измерение давления с помощью манжеты, особенно с использованием систем автоматического измерения, при шоке может быть не точным. Использование артериальной канюли обеспечивает более точное и воспроизводимое измерение артериального давления [287, 294], а также позволяет анализировать изменения от сокращения к сокращению; таким образом, решения относительно тактики лечения принимаются на основании немедленной и воспроизводимой информации [295]. Установка катетера в лучевую артерию в целом безопасна; системный обзор обсервационных исследований показал, что частота ишемии конечности или кровотечения составляет менее 1%, а самым частым осложнением является локальная гематома (14%) [296]. Частота осложнений может быть ниже, если используется ультразвуковая навигация [297]. Недавний системный обзор показал более высокий риск инфекционных осложнений при катетеризации бедренной артерии в сравне-



нии с лучевой артерией (RR 1,93; 95% ДИ 1,32–2,84), и общая частота инфекции составляет 3,4 на 1000 катетеризаций [298]. Но большие рандомизированные исследования, сравнивающие инвазивный и неинвазивный мониторинг артериального давления отсутствуют.

С точки зрения низкой частоты осложнений и вероятно более точной оценки артериального давления, но при этом с учетом потенциально ограниченных ресурсов в некоторых странах и отсутствия качественных исследований, польза от установки артериального вероятно перевешивает риск. Таким образом, мы даем слабую рекомендацию в поддержку установки артериального катетера. С целью минимизации риска осложнений артериальный катетер должен быть удален, как только потребность в длительном мониторинге гемодинамики исчезает.

Н. КОРТИКОСТЕРОИДЫ.

1. Не рассматривается внутривенное введение гидрокортизона для лечения септического шока, если адекватная инфузионная реанимация и вазопрессорная терапия привели к восстановлению стабильной гемодинамики. Если это не достигнуто, рекомендуется внутривенный гидрокортизон в дозе 200 мг в день (слабая рекомендация; низкое качество данных).

Обоснование. Реакция больных в септическом шоке на инфузионную и вазопрессорную терапию представляется важным критерием для отбора больных, потребных в адекватной терапии гидрокортизоном. Одно французское многоцентровое РКИ у больных с вазопрессор-рефрактерным септическим шоком (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., несмотря на инфузионную реанимацию и вазопрессоры в течение более 1 часа) показало выраженную регрессию шока и снижение летальности у больных с относительной надпочечниковой недостаточностью (определяемая, если прирост кортизола после введения АКТГ составил ≤ 9 мкг/дл) [299]. Два меньших РКИ также показали значительный противошоковый эффект стероидной терапии [300, 301]. Но большое Европейское многоцентровое исследование (CORTICUS), которое включало больных с систолическим давлением менее 90 мм рт.ст., несмотря на адекватную инфузионную терапию, или потребную в вазопрессорах, не смогло показать положительного влияния стероидов на летальность [302]. Не



было разницы в летальности в группах, стратифицированных по ответу на АКТГ.

Несколько систематических обзоров рассмотрели использование низких доз гидрокортизона при септическом шоке и получили противоречивые результаты. Annapе и соавторы [299] проанализировали результаты 12 исследований и рассчитали значительное снижение 28-дневной летальности при продленной терапии низкими дозами кортикостероидов взрослых с септическим шоком (RR 0,84; 95% ДИ 0,72–0,97; $p = 0.02$). Параллельно Sligl и соавторы [303], используя такую же методику, идентифицировали только 8 исследований для своего мета-анализа, 6 из которых были хорошо организованными РКИ с низким риском погрешности. В отличие от вышеупомянутого исследования, этот анализ не выявил статистически значимой разницы в летальности (RR 1,00; 95% ДИ 0,84–1,18). Оба исследования, тем не менее, подтвердили лучший выход из шока на фоне применения низких доз гидрокортизона. Не так давно Annapе и соавторы включили 33 приемлемых исследования ($n=4268$) в свой новый систематический обзор [304]. 23 из этих исследований имели низкий риск селекционной погрешности, 22 имели низкий риск погрешности в исполнении и регистрации; 27 имели низкий риск отклонения от протокола; 14 имели низкий риск выборочной отчетности.

Кортикостероиды снижали 28 летальность (27 исследование, $n = 3176$; RR 0,87; 95% ДИ 0,76–1,00), а длительная терапия низкими дозами кортикостероидов снижала 28 летальность уже значительно (22 исследования; RR 0,87; 95% ДИ 0,78–0,97). Также кортикостероиды снижали летальность в ОРИТ и общую госпитальную летальность (17 исследований; RR 0,85; 95% ДИ 0,73–0,98). Кортикостероиды увеличивали количество случаев выведения из шока к седьмому дню (12 исследований; RR 1,31; 95% ДИ 1,14–1,51) и к двадцать восьмому дню (семь исследований; $n = 1013$; RR 1,11; 95% ДИ 1,02–1,21).

В конечном итоге был опубликован дополнительный систематический обзор Volbeda и соавторов, включающий 35 исследований, рандомизировавших 4682 больных (все исследования кроме двух, имели высокий уровень погрешности) [305]. И в этом обзоре, не найдено достоверного влияния кортикостероидов в любой дозе на летальность в сравнении с плацебо или в сравнении с больными, которым препарат не применялся. Те два исследования с низким риском погрешности тоже не показали достоверной разницы (RR 0,38;



95% ДИ 0,06–2,42). В подгруппах, стратифицированных по дозе гидрокортизона (или эквиваленты) более 500 мг (высокие дозы) и менее 500 мг (низкие дозы) были получены такие же результаты. Также не были опубликованы статистически достоверные данные по влиянию стероидов на различные не летальные осложнения (RR 1,02; ДИ 0,7–1,48). При отсутствии убедительных данных мы даем слабую рекомендацию против использования кортикостероидов при лечении септического шока, если инфузионной и вазопрессорной терапии достаточно для стабилизации гемодинамики.

Изучение потенциального взаимодействия между назначением кортикостероидов и АКТГ теста, проведенное в одном из исследований, не дало достоверного результата [306]. Более того, по данным недавнего многоцентрового исследования [302] нет доказательств различий между отвечающими и не отвечающими на АКТГ-тест. Определение уровня кортизола остается полезным для диагностики абсолютной надпочечниковой недостаточности, однако при септическом шоке, когда надпочечниковая недостаточность имеет относительный характер, определение уровня кортизола не имеет какой-либо пользы. Определение уровня кортизола иммунохимическим методом может давать как завышенные, так и заниженные показатели, что искажает распределение больных на отвечающих и не отвечающих на тест [307]. Известно, что этомидат, используемый при индукции для интубации, может подавлять гипоталамо-гипофизарно-адреналовый ответ, хотя клиническое значение этого влияния не ясно [308, 309]. В то же время субанализ исследования CORTICUS выявил, что использование этомидата перед применением стероидов в низких лозах связано с увеличением 28-дневной летальности [302]. Не было проведено и сравнительных исследований, сравнивающих фиксированные режимы дозирования и дозирование стероидов в зависимости от клиники, а также постепенное снижение дозы или одномоментное прекращение. В трех РКИ использовался фиксированный режим дозирования [300, 302, 306], и в двух исследованиях терапия была закончена после выхода больных из шока [301, 310]. В четырех исследованиях доза стероидов снижалась в течение нескольких дней [300–302, 310]. Быстрая отмена препарата была выполнена в двух РКИ [306, 311]. Одно перекрестное исследование продемонстрировало эффект гемодинамического и иммунологического рикошета после быстрой отмены кортикостероидов [312]. Но затем, еще одно исследование не выявило разницы в исходах септи-



ческого шока независимо от того, получали ли больные низкие дозы гидрокортизона в течение 3 или 7 дней; таким образом, мы рассматриваем снижение стероидов, когда потребность в вазопрессорах исчезает [313].

Стероиды могут быть показаны при исходном приеме препаратов или надпочечниковой дисфункции, но ответ на вопрос, обладают ли низкие дозы стероидов профилактическим потенциалом в снижении частоты сепсиса и септического шока у критических пациентов, не найден. Недавнее большое многоцентровое РКИ не продемонстрировало снижение развития септического шока у септических больных, которые получали гидрокортизон против плацебо [314]; и стероиды не должны использоваться при сепсисе для профилактики септического шока. Но в настоящее время проводятся исследования, которые могут предоставить дополнительную информацию для клинической практики.

Несколько рандомизированных исследований по использованию низких доз гидрокортизона при септическом шоке выявили достоверное увеличение частоты таких побочных эффектов как гипергликемия и гипернатриемия [306]. Небольшое проспективное исследование показало, что введение препаратов в виде повторных болюсов приводит к значительному повышению уровня глюкозы в крови; во время длительной инфузии такой пиковый эффект не определялся. В дальнейшем наблюдалась значительная индивидуальная вариабельность уровня глюкозы после болюса гидрокортизона [315]. Хотя и влияние гипергликемии и гипернатриемии на исходы не доказано, клиническая практика включает стратегии, направленные на распознавание и профилактику этих побочных эффектов.

I. ПРЕПАРАТЫ КРОВИ

1. Рекомендуется проведение трансфузии только при снижении концентрации гемоглобина менее 70 г/литр у взрослых, при отсутствии таких факторов как ишемия миокарда, тяжелая гипоксемия или острая кровопотеря (сильная рекомендация; высокое качество данных).

Обоснование. Два клинических исследования оценивали трансфузионный порог при сепсисе. Исследование TRISS (The Transfusion Requirements In Septic Shock – потребность в трансфузии при септическом шоке), сравнило трансфузионный порог 70г/литр гемоглобина против 90 г/литр у больных в



септическом шоке после госпитализации в ОРИТ [316]. Результаты показали отсутствие разницы в 90-дневной летальности, в частоте ишемических эпизодов и в частоте использования систем жизнеобеспечения на фоне меньшей частоты трансфузии в группе с трансфузионным порогом 70 г/литр гемоглобина. Целевые показатели гемоглобина в двух из трех группах сравнения исследования ProCESS (Protocol-Based Care for Early Septic Shock – протокол-ориентированная терапия в ранней фазе септического шока), были частью более всеобъемлющей стратегии ведения сепсиса [18]. В группе РЦОТ трансфузия проводилась после первичной инфузионной реанимации при гематокрите менее 30% (гемоглобин 100 г/литр), когда ScvO₂ был менее 70%; в протокол-ориентированной группе трансфузии проводились при снижении гемоглобина менее 75 г/литр. Между двумя группами не было существенной разницы в 60-дневной внутрибольничной летальности и в 90-дневной летальности. И хотя исследование ProCESS в меньшей степени ориентировано на прямую оценку трансфузионной терапии, оно предоставило важную информацию в отношении переливания эритроцитной массы в реанимационную фазу терапии сепсиса. Мы рассматриваем, что доказательства незначительной разницы в летальности очень четкие и если это так, следует отдавать предпочтение более низкому пороговому уровню гемоглобина.

2. Не рекомендуется введение эритропоэтина для лечения анемии, связанной с сепсисом (сильная рекомендация, умеренное качество данных)

Обоснование. Отсутствует информация об использовании эритропоэтина у септических больных. Клинические исследования эритропоэтина у больных в критическом состоянии показали небольшое снижение потребности в трансфузии эритроцитной массы, без влияния на летальность [317, 318]. Вряд ли стоит ожидать, что положительный эффект эритропоэтина будет более значимый, чем при других критических состояниях. Назначение эритропоэтина повышает частоту тромботических эпизодов у критических больных. Но больные с сепсисом и септическим шоком могут иметь сопутствующую патологию, при которой может быть показано введение эритропоэтина или подобных препаратов.



3. Не рекомендуется свежемороженая плазма для лечения нарушений свертывающей системы при отсутствии геморрагического синдрома или предстоящей инвазивной процедуры (слабая рекомендация, очень низкое качество данных)

Обоснование. Нет ни одного РКИ, посвящённого профилактическим трансфузиям СЗП больным с сепсисом или критическими состояниями другого происхождения при наличии нарушений свертывающей системы крови. Настоящие рекомендации базируются преимущественно на мнении экспертов, что трансфузии СЗП должны проводиться при документированном дефиците факторов свертывания (увеличенное ПВ, МНО или АЧТВ) в сочетании с геморрагическим синдромом или перед операцией/инвазивной процедурой [319]. Кроме этого, трансфузии СЗП обычно не способны корригировать ПВ у больных с незначительными отклонениями и без геморрагического синдрома. Что касается более выраженных коагуляционных расстройств, то исследования доказали пользу от введения СЗП больным без геморрагического синдрома отсутствуют.

4. Рассматривается профилактическая трансфузия тромбоцитов при снижении их количества менее $10 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии явного геморрагического синдрома и при снижении их количества менее $20 \times 10^9/\text{л}$, если у больных имеется значительный риск геморрагического синдрома. Более высокий уровень ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) рассматривается для больных с активным кровотечением или нуждающихся в операции или инвазивной процедуре (слабая рекомендация, очень низкое качество данных)

Обоснование. РКИ, посвященных профилактической трансфузии тромбоцитов больным с сепсисом или критическим состоянием другого происхождения не существует. Настоящие рекомендации и руководства основываются на клинических исследованиях профилактических трансфузий тромбоцитов у больных с тромбоцитопенией индуцированной лечением (лейкемия или трансплантация стволовых клеток) [320–327]. Тромбоцитопения при сепсисе имеет иной патофизиологический механизм и связана с нарушением продукции и повышением потребления тромбоцитов. Но у септических больных часто имеются факторы, повышающие риск кровотечений и увеличивающие показания к трансфузии тромбоцитов при более высоком их уровне



Ж. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

1. Не рекомендуется введение внутривенных иммуноглобулинов при сепсисе и септическом шоке (слабая рекомендация, очень низкое качество данных)

Обоснование. Нет новых исследований, посвященных данной рекомендации руководства. Одно большое многоцентровое исследование ($n=624$) у взрослых пациентов не выявило пользы от внутривенных иммуноглобулинов [328]. Самый последний мета-анализ Кохрейновской базы данных дифференцировал стандартные иммуноглобулины (группа IVIgG) и поликлональные иммуноглобулин-М обогащенные внутривенные иммуноглобулины (группа IVIgGM). В 10 исследованиях (1430 больных) летальность в диапазоне 28 и 180 дней при использовании IVIgG составила 29,6% в сравнении с 36,5% в группе плацебо (RR 0,81; 95% ДИ 0,70–0,93), а в 7 исследованиях, где использовался IVIgGM (528 больных), летальность между 28 и 60 днем составила более 24,7% против 37,5% в группе плацебо (RR 0,66; 95% ДИ 0,51–0,85). остоверность исследований IVIg рассматривается как низкая, так как имеется риск погрешности и значительная гетерогенность. Сопоставимые данные были найдены и в других мета-анализах [330]. Но после исключения исследований низкого качества Кохрейновский анализ [329] не выявил пользы от введения иммуноглобулинов.

Эти данные соответствуют данным двух старых мета-анализов [331, 332] других авторов Кохрейновской базы данных. Один систематический обзор [332], включивший 21 исследование показал снижение летальности на фоне терапии иммуноглобулинами (RR 0,77; 95% ДИ 0,68–0,88); однако результаты только исследований высокого качества (всего 763 больных) не показали статистически значимое различие (RR 1,02; 95% ДИ 0,84–1,24).

Подобным образом Laupland и соавторы [331] выявили достоверное снижение детальности при терапии IVIg (OR 0.66; 95% ДИ 0.53–0.83; $p < 0,005$). Но когда были собраны только исследования высокого качества, результат уже не был статистически достоверным. (OR по летальности был 0,96 (95% ДИ 0,71–1,3; $p = 0,78$). Два мета-анализа, в которых использовались менее жёсткие критерии для выявления причин погрешностей или не декларировались критерии оценки качества, показали достоверное улучшение выживания



при использовании иммуноглобулинов [333–335]. В конечном итоге точка отсечения для уровня IgG плазмы у больных сепсисом, при которой заместительная терапия улучшает исходы не найдена [333–335]. Большинство исследований по IVIg небольшие и имеют высокий риск погрешности; только одно большое исследование (n=624) показало отсутствие эффекта [328]. Подгрупповой анализ IgM-обогащенных и небогащенных форм выявил выраженную гетерогенность. Были учтены противоречивость и погрешность. Низкая достоверность данных привела к градации рекомендации по иммуноглобулинам как слабой. Статистические данные исследований высокого качества не подтвердили благоприятного эффекта поликлональных иммуноглобулинов. Мы рекомендуем проведение больших многоцентровых исследований для дальнейшей оценки эффективности других поликлональных иммуноглобулинов у больных с сепсисом.

К. ОЧИЩЕНИЕ КРОВИ

1. Рекомендации по поводу использования методик очищения крови не сделаны.

Обоснование. Очищение крови включает разные технологии, включая высокообъемную гемофильтрацию, гемосорбцию (гемоперфузию), где сорбенты, удаляющие эндотоксины и цитокины находятся в контакте с кровью; плазмообмен или плазмофильтрацию, в ходе которой плазма сепарируется от цельной крови, удаляется и замещается изотоническим раствором натрия хлорида, альбумином или СЗП, гибридные методики: фильтрация и адсорбция плазмы (CPFA), сочетающая фильтрацию плазму и адсорбцию смоляными картриджами, которые убирают цитокины. Но доступные исследования, которые рассматривают использование данных методов против традиционной терапии, в целом небольшие, не ослепленные и имеют высокий риск погрешности. Принцип отбора пациентов не ясен и различается при разных технологиях. Гемосорбция является наиболее исследуемой технологией, особенно сорбция с использованием полимиксина-В, иммобилизованного на полистироловых волокнах. И недавний мета-анализ показал благоприятное влияние метода на летальность в целом [336]. Но составной эффект зависел от серий исследований, выполненных в одной стране (Япония) преимущественно од-



ной группой авторов. Недавнее большое РКИ, выполненное у больных с перитонитом в результате перфорации в течении 12 часов после операции, не показало преимуществ В-полимиксиновой сорбции в отношении летальности и полиорганной недостаточности в сравнении со стандартной терапией [337]. Тяжесть заболевания в исследуемой группе была в целом не выраженной, что делает результаты исследования спорными. В настоящий момент продолжается многоцентровое слепое РКИ, которое может дать более убедительные данные в отношении этого метода [338].

Несколько РКИ оценивали плазмафильтрацию как в моно варианте, так и в комбинации с цитокиновой адсорбцией (CPFA). Недавнее исследование, сравнивающее CPFA и стандартные технологии лечения было прекращено ввиду бесполезности [339]. Почти у половины больных методика была прервана из-за тромбообразования в контуре, что вызывает сомнения в отношении выполнимости CPFA.

Ввиду всех этих ограничений, наша убежденность в отношении доказательств как в пользу, так и против методов очищения крови очень низка; следовательно, мы не даем каких либо рекомендаций. Для прояснения клинической пользы очищения крови требуются дополнительные исследования.

L. АНТИКОАГУЛЯНТЫ

1. Не рекомендуется введение антитромбина для лечения сепсиса и септического шока (сильное рекомендация, умеренное качество данных).

Обоснование. Антитромбин является наиболее распространенным из циркулирующих в плазме антикоагулянтов. И снижение его активности в дебюте сепсиса коррелирует с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) и летальным исходом. Но III фаза клинических испытаний высоких доз антитромбина у взрослых с сепсисом и септическим шоком, также, как и систематические обзоры по применению антитромбина у больных в критическом состоянии, не продемонстрировали его положительного влияния на общую летальность. При этом введение антитромбина было связано с повышенным риском кровотечений [340, 341]. Невзирая на то, что постфактум субгрупповой анализ показал, что, если сепсис сочетается с ДВС, антитромбин



улучшает выживаемость, этот препарат не может быть рекомендован до проведения дальнейших клинических испытаний.

2. Рекомендации в отношении использования тромбомодулина или гепарина для лечения сепсиса или септического шока не сделаны.

Обоснование. Большинство РКИ по рекомбинантному растворимому тромбомодулину нацелены на сепсис, ассоциированный с ДВС, и систематические обзоры подтверждают его положительное влияние на выживаемость без повышения риска кровотечений [342, 343]. В настоящий момент продолжается III фаза исследования тромбомодулина при сепсисе с ДВС. И группа экспертов предпочла не делать никаких рекомендаций до получения этих новых результатов. Два систематических обзора показали потенциальное положительное влияние на выживаемость при применении гепарина без риска кровотечений [344]. Однако общее воздействие препарата остается неясным и гепарин не может быть рекомендован до проведения дальнейших РКИ.

Рекомбинантный активированный протеин С, рекомендованный SSC-руководствами в 2004 и 2008 годах, по данным исследования PROWESS-SHOCK не показал своей эффективности у взрослых с септическим шоком и был изъят из продаж [345].

М. ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ

1. Рекомендуется целевой дыхательный объем 6 мл/кг расчетной массы тела в сравнении с ДО 12 мл/кг массы тела у взрослых больных с сепсис-индуцированным ОРДС (сильная рекомендация, высокое качество данных)

2. Рекомендуется использование верхнего предела давления 30 см водного столба выше верхнего плато давления у взрослых с сепсис-индуцированным ОРДС (сильная рекомендация, умеренное качество данных)

Обоснование. Эти рекомендации остались неизменными со времен выхода предыдущих рекомендаций. Следует отметить, что исследования, которыми руководствовались рекомендации в этом разделе, включали больных на основе критериев Европейского Консенсуса по Определениям Острого Легочного Повреждения и ОРДС [346]. Для настоящего документа мы использовали



Берлинские определение и термины: легкий, средний и тяжелый ОРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, ≤ 200 , and ≤ 100 соответственно) [347]. Для оценки влияния ограниченного давления вдоха за счет сдерживания дыхательного объема было проведено несколько рандомизированных исследований у больных с установленным ОРДС [348–351]. Эти исследования показали разные результаты, которые могли быть вызваны разным давлением в дыхательных путях в основной и контрольной группах [347, 351, 353]. Несколько мета-анализов подтвердили снижение летальности при стратегии ограничения по давлению и по объему при установленном ОРДС. [353, 354].

Самое больше исследование, где изучались стратегии ограничения по объему и по давлению, показало 9% абсолютное снижение летальности у больных ОРДС, при вентиляции дыхательным объемом 6 мл/кг в сравнении с 12 мл/кг и целевым давлением плато ≤ 30 см H_2O [350]. Использование легочно-протективных стратегий при ОРДС поддержано клиническими исследованиями и нашло широкое признание; но прецизионный подбор дыхательного объема у конкретного больного требует корректировки с учетом таких факторов как плато давления, положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), торако-абдоминальный комплайнс и дыхательные усилия больного. Пациенты в глубоком метаболическом ацидозе, большой минутной вентиляцией, а также больные невысокого роста нуждаются в дополнительных настройках дыхательного объема. Некоторые клиницисты полагают, что может быть безопасно вентилировать больного и дыхательным объемом более 6 мл/кг до тех пор, пока давление плато находится в пределах ≤ 30 см H_2O [355, 356]. Валидность этого предельного значения будет зависеть от дыхательных усилий больного, потому что при самостоятельных вдохах у больных возникает более высокое транспульмональное давление, чем у больных, находящихся на полной принудительной вентиляции при одном и том же давлении плато.

Ретроспективные исследования показали, что следует снижать дыхательный объем, даже при давлении плато ≤ 30 см H_2O [357], так как более низкое давление плато связано с уменьшением больничной летальности [358]. Недавний анализ подтвердил, что дыхательный объем, при котором давление драйва (давление плато минус ПДКВ) находится в пределах 15-20 см водного столба может быть выгодным для больных, у которых нет попыток самостоятельного дыхания [359]. Но прежде чем рекомендовать такой подход требуется провести его проспективное подтверждение.



При ОРДС следует избегать высоких дыхательных объемов в сочетании с высоким давлением плато. Клиницисты должны в качестве отправной точки определить цель в виде снижения дыхательного объема в течение более 1-2 часов со своего исходного значения до целевого показателя - 6 мл/кг массы тела в сочетании с давлением плато ≤ 30 см H₂O. Если после снижения дыхательного объема до 6 мл/кг, давление плато превышает 30 см H₂O, дыхательный объем может быть снижен до 4 мл/кг массы. Для поддержания минутной объемной вентиляции частота дыхания увеличивается максимум до 35 в минуту. Вентиляция с ограничением по объему и по давлению может вызывать гиперкапнию, даже при максимально высокой для больного частоте дыхания; но она представляется терпимой для больного и безопасной при отсутствии противопоказаний (высокое внутричерепное давление, серповидно-клеточная анемия)

Было показано, что ни один из режимов вентиляции (с регулировкой по давлению или по объему) не является предпочтительным по сравнению с другим, если учитываются принципы легочно-протективной вентиляции.

3. Рассматривается использование более высокого ПДКВ у больных с сепсис-индуцированным ОРДС средней и тяжелой степени (слабая рекомендация, умеренное качество данных).

Обоснование. Увеличение ПДКВ при ОРДС может вести к раскрытию тех альвеол, которые участвуют в газообмене. Это ведет к увеличению PaO₂ при вентиляции через эндотрахеальную трубку или лицевую маску [360–362]. По данным экспериментальных исследований, уменьшается вентилятор-индуцированное повреждение легких, когда используется относительно высокое давление плато; это происходит благодаря тому, что удается избежать спадение альвеол в конце выдоха, Три больших рандомизированных и одно пилотное исследование, где использовалось высокое ПДКВ против низкого в сочетании с низким дыхательным объемом, не показали ни вреда, ни пользы [363–366]. Мета-анализ не показал положительного влияния у всех больных с ОРДС, но при среднем и тяжелом ОРДС (PaO₂/ FiO₂ ≤ 200 мм рт.ст.) летальность на фоне более высокого уровня ПДКВ снижалась, в то время как при легком ОРДС нет [367]. Анализ больных из двух исследований подтвердил положительное влияние на летальность, если при увеличении ПДКВ отмечалось увеличение PaO₂/ FiO₂ и неблагоприятное влияние, если PaO₂/ FiO₂ снижалось



[368]. Небольшое рандомизированное исследование показало, что регулировка ПДКВ по достижению положительного транспульмонального давления по данным пищеводной манометрии улучшало исходы; и сейчас проводится подтверждающее исследование [369]. Анализ почти всех рандомизированных исследований по применению легочно-протективной вентиляции подтвердил благоприятный эффект высокого ПДКВ, если давление драйва снижалось при увеличении ПДКВ, что предположительно является следствием увеличения легочного комплайенса за счет открытия альвеол [359].

В то время как исследования умеренного качества показали, что более высокий уровень ПДКВ улучшает исходы, методика выбора уровня ПДКВ остается неясной. Одним из вариантов является титрование в соответствии с прикроватным измерением торакопультмонального комплайенса с целью достижения оптимального комплайенса или наиболее низкого давления драйва, что отражает оптимальный баланс между рекрутированием и перерастяжением легких. Вторым вариантом является титрование ПДКВ, до тех пор, пока давление плато не достигнет 28 см водного столба [365]. Третьим вариантом является комбинированное титрование ПДКВ и FiO_2 , пока не будет достигнута оптимальная оксигенация [350, 363–365, 368]. Во избежание спадания альвеол обычно необходимо ПДКВ более 5 см водного столба [371].

4. Рассматривается выполнение рекрутмент-маневра у взрослых при сепсис-индуцированном ОРДС (слабая рекомендация, умеренное качество данных)

Обоснование. Для лечения рефракторной гипоксемии при ОРДС существует множество стратегий [372]. Временно повышающееся транспульмональное давление может облегчить раскрытие ателектазированных альвеол и улучшить газообмен [371], но может и вызвать перерастяжение аэрируемых участков легких, что ведет к вентилятор-индуцированному легочному повреждению и транзиторной гипотонии. Применение продолжительного постоянного давления в дыхательных путях (CPAP) вероятно улучшает выживаемость (RR 0,84; 95% ДИ 0,74–0,95) и снижает выраженность тяжелой гипоксемии, требующей спасающей терапии (RR 0,76; 95% ДИ 0,41–1,40) у больных с ОРДС. Но несмотря на то, что на начальных этапах рекрутмент-маневр улучшает оксигенацию, этот эффект может быть транзиторным [373]. Польза от рекрутмент маневра в сочетании с повышенным уровнем ПДКВ наблюдается



у определенной категории больных с тяжелой гипоксемией, но лишь незначительное количество данных поддерживает рутинное использование маневра у всех больных с ОРДС [373]. Любой больной, получающий такую терапию, должен тщательно наблюдаться, и при ухудшении клинических показателей проведение рекрутмент-маневра прекращается.

5. При сепсис-индуцированном ОРДС и $PaO_2/FiO_2 < 150$ рекомендуется использование прон-позиции (сильная рекомендация, умеренное качество данных)

Обоснование. У больных с ОРДС и $PaO_2/FiO_2 < 150$ проведение прон-позиции в сравнении с положением на спине в течение первых 36 часов после интубации и более 16 часов в сутки показало повышение выживаемости [374]. Мета-анализ, включивший это исследование, продемонстрировал снижение летальности при использовании прон-позиции в сравнении с положением на спине (RR 0,85; 95% ДИ 0,71–1,01) а также улучшение оксигенации по данным изменений PaO_2/FiO_2 [375]. У большинства больных, отвечающих на прон-позицию улучшением оксигенации, также улучшаются показатели легочного комплайенса [374, 376–379]. Хотя прон-позиция может быть связана с потенциально жизнеугрожающими осложнениями, такими как непреднамеренная экзубация, это не нашло оценки в пулированном анализе (RR 1,09; 95% ДИ 0,85–1,39). Прон-позиция связана с увеличением частоты компрессионно-трофических расстройств (RR 1,37; 95% ДИ 1,05–1,79) [375], и некоторым больным ее проведение противопоказано [374]. При рефрактерной гипоксемии в отделениях имеющих соответствующий опыт могут быть рассмотрены альтернативные стратегии, включая APRV (Airway Pressure Release Ventilation) и экстракорпоральную мембранную оксигенацию [372, 380–383].

3. Не рекомендуется проведение высоко-частотной осцилляторной вентиляции (ВЧОВ) у взрослых с сепсис-индуцированным ОРДС (сильная рекомендация, умеренное качество данных)

Обоснование. ВЧОВ имеет теоретические преимущества, что делает привлекательным этот режим вентиляции у больных с ОРДС. Недавно были опубликованы два больших РКИ, которые оценивали рутинное использование ВЧОВ при среднем и тяжелом ОРДС [384, 385]. Одно из исследований было



прекращено досрочно, так как в группе ВЧОВ летальность была выше [384]. Роль ВЧОВ при ОРДС была изучена в целом в пяти РКИ, включая вышеупомянутые (1580 больных). Объединенный анализ не показал влияния ВЧОВ на летальность (RR 1,04; 95% ДИ 0,83–1,31), параллельно с увеличением продолжительности ИВЛ (в среднем на 1,1 день дольше; 95% ДИ 0,03–2,16). Наблюдалось и увлечение частоты баротравмы у больных, которым проводилась ВЧОВ (RR 1,19; 95% ДИ 0,83–1,72); хотя это и основывалось на данных низкого качества.

Роль ВЧОВ в качестве терапии спасения при рефракторном ОРДС остается неясной, но с учетом того, что польза не продемонстрирована и при этом есть вероятность вредных последствий, применение технологии при среднем и тяжелом ОРДС не рекомендуется.

4. Рекомендации в отношении использования неинвазивной вентиляции (НИВ) при сепсис-индуцированном ОРДС не сделаны.

Обоснование. НИВ может иметь теоретические достоинства у больных с сепсис-индуцированной дыхательной недостаточностью, например возможности для лучшего контакта с больным, сниженная потребность в седации и возможность избежать интубацию трахеи. Однако НИВ может мешать применению низкообъемной вентиляции и ПДКВ и достижению адекватного уровня ПДКВ, - двум респираторным стратегиям, которые показали пользу даже при ОРДС легкой и средней степени тяжести [365, 386]. Также в отличие от таких показаний как кардиогенный отек легких или обострение ХОБЛ, где НИВ применяется непродолжительный период времени, при ОРДС требуется вентиляция в течение дней или недель, и длительная НИВ может вести к таким осложнениям как некрозы кожи лица, нарушение адекватного питания и невозможность отдыха дыхательной мускулатуры.

Несколько небольших РКИ показали благоприятное влияние НИВ при раннем или легком ОРДС или при дыхательной недостаточности *de novo*, но у ограниченной категории больных [387, 388]. Позднее более крупное РКИ у больных с гипоксемической дыхательной недостаточностью сравнило НИВ с традиционной оксигенотерапией или высокопоточной оксигенотерапией через носовые канюли [389]. Это исследование продемонстрировало улучшение 90-дневной выживаемости при высокопоточной оксигенотерапии в сравнении с традиционной и НИВ, но при этом следует учесть отсутствие стандартизации



техники НИВ и то, что опыт применения варьировал в разных отделениях. И хотя применение высокопоточной оксигенации здесь не рассматривается, этот метод в дальнейшем может играть более заметную роль при гипоксемической дыхательной недостаточности и ОРДС.

Принимая во внимание неопределенность в отношении того, смогут ли клиницисты идентифицировать тех больных с ОРДС, кому НИВ будет полезна, мы не сделали рекомендаций ни за, ни против этого вмешательства. Но если НИВ используется при ОРДС, мы поддерживаем тщательный мониторинг дыхательного объема.

8. У взрослых пациентов с ОРДС, вызванным сепсисом и с респираторным индексом (РИ - отношением P_{aO_2}/F_{iO_2}) < 150 мм рт.ст. рассматривается использование миорелаксантов (NMBA) в течение ≤ 48 часов (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).

Обоснование Самым распространенным показанием для назначения миорелаксантов больным в ОРИТ является облегчение механической вентиляции [390]. При их правильном использовании, они способны увеличить податливость грудной клетки, предотвратить рассинхронизацию дыхания пациента с работой аппарата и уменьшить пиковое давление в дыхательных путях [391]. Мышечный паралич может также уменьшить потребление кислорода путем уменьшения работы дыхания и кровоснабжения дыхательных мышц [392]. Однако, плацебо-контролируемые РКИ у пациентов с тяжелым сепсисом показали, что доставка кислорода, потребление кислорода и рН подслизистой оболочки желудка не изменялись во время нейромышечной блокады [393].

Рандомизированные контролируемые исследования непрерывной инфузии цисатракурия у пациентов на ранней стадии развития ОРДС и РИ < 150 мм рт.ст показали увеличение установленного уровня выживаемости и уменьшение органной недостаточности за меньшее количество дней, без увеличения риска приобретения ОРИТ-ассоциированных нарушений по сравнению с пациентами, получающими плацебо [394]. Исследователи использовали высокие заданные дозы цисатракурия без применения ТОФ-мониторинга; половина пациентов в группе, получающей плацебо, хотя бы единожды получали дозу миорелаксантов. Следует отметить, что обе группы пациентов, на которых проводилось исследование, находились на ИВЛ в режиме механической вентиляции с контролем по объему и с ограничением по давлению. И хотя у многих пациентов в этом исследовании встречались признаки сепсиса, остается



неясным, будут ли иметь место похожие результаты у септических пациентов или у пациентов, вентилируемых в других режимах. Обобщенный анализ, включающий в себя три исследования, изучающие роль миорелаксантов при ОРДС, включая упомянутое выше, показал улучшение выживаемости (RR 0,72; 95% ДИ), а также уменьшение частоты баротравмы (RR 0,43; 95% ДИ 0,20-0,90) у тех пациентов, которые получают миорелаксанты [395].

На основе изучения клинических случаев и проспективных обзорных исследований [391, 396-399] у пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, была предположена взаимосвязь между применением миорелаксантов и развитием миопатий и невропатий, однако механизмы, благодаря которым миорелаксанты вызывают, либо способствуют развитию миопатий и невропатий у таких пациентов остаются неизвестными.

Обобщенный анализ данных РКИ не показал увеличения нейромышечной слабости у тех, кто получал миорелаксанты (RR 1,08; 95% ДИ 0,83-1,41); однако, он основан на очень низком уровне доказательности [395].

Отдавая себе отчет, что существует некоторая неопределенность по отношению к исходам и балансу между пользой и возможным вредом, рабочая группа экспертов решила, что правильной будет отнести данную рекомендацию к группе с низким уровнем доказательности. Если миорелаксанты применяются, клиницисты должны быть уверены в адекватной седации и анальгезии у пациентов [400, 401]; для точного ведения пациентов в клинике доступны недавно обновленные практические руководства [402].

9. Для пациентов с установленным ОРДС, вызванным сепсисом, у которых нет признаков гипоперфузии тканей, рекомендуется консервативная стратегия инфузионной терапии (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

Обоснование Механизмы развития отека легких у пациентов с ОРДС включают в себя: увеличенную проницаемость капилляров, увеличенное гидростатическое давление и уменьшенное онкотическое давление [403]. Небольшие проспективные исследования у пациентов в критическом состоянии и с ОРДС позволили предположить, что малый прирост веса ассоциируется с улучшением оксигенации [404] и меньшим количеством дней искусственной вентиляции [405,406]. Консервативная стратегия инфузионной терапии для



минимизации инфузии жидкостей и набора веса у пациентов с ОРДС, основанная либо на величине ЦВД, либо на измерении давления в легочной артерии (давления заклинивания ЛА) посредством ее катетеризации, вместе с клиническими переменными, влияющими на правильное лечение, привела к уменьшению количества дней искусственной вентиляции и уменьшила длительность пребывания в отделении интенсивной терапии (ICU LOS) без изменения частоты развития почечной недостаточности или уровня смертности [407]. Эта стратегия была использована только у пациентов с установленным ОРДС, некоторые из которых находились в состоянии шока во время их пребывания в отделении интенсивной терапии, активные попытки уменьшить объем жидкости были предприняты только после выхода из состояния шока.

10. Не рекомендуется использование β -2 агонистов для лечения пациентов с ОРДС без бронхоспазма, вызванным сепсисом (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

Обоснование. У пациентов с ОРДС, вызванным сепсисом, часто развивается увеличение сосудистой проницаемости; доклинические данные позволяют предположить, что β -адренергические агонисты могут ускорить резорбцию альвеолярного отека [408]. Три РКИ (646 пациентов) оценивали использование β -агонистов у пациентов с ОРДС [408-410]. В двух из этих исследований, сальбутамол (15 мг/кг идеальной массы тела) вводимый внутривенно [408,409] сравнивался с плацебо, в то время как третье исследование сравнивало действие вдыхаемого альбутерола с плацебо [410]. Во всех трех исследованиях было слепое распределение пациентов по группам, и два исследования были остановлены преждевременно по причине своей бесполезности или возможного причинения вреда [409-411]. Больше чем половина пациентов, принявших участие во всех трех исследованиях имели легочный или внелегочный очаг инфекции, приведший к развитию сепсиса, который стал причиной ОРДС.

Обобщенный анализ позволяет предположить, что у пациентов с ОРДС β -агонисты способны уменьшить срок «доживаемости» до выписки из стационара (RR 1,22; 95% ДИ 0,95-1,56), параллельно значительно снижая количество дней, когда пациент уже способен дышать самостоятельно (MD, - 2,19; 95% ДИ - 3,68 до - 0,71) [412]. Использование β -агонистов также приводило к



большому числу случаев аритмий (RR 1,97; 95% ДИ 0,70 – 5,54) и случаев развития тахикардий (RR 3,95; 95% ДИ 1,41 – 11,06).

У больных в критическом состоянии для β -2 агонистов могут быть специфические показания, такие как лечение бронхоспазма и гиперкалиемии. При отсутствии этих условий использование β -агонистов как в форме внутривенных инъекций, так и в аэрозольной форме для лечения пациентов с ОРДС, вызванным сепсисом, не рекомендуется.

11. Не рекомендуется рутинное использование методики катетеризации ЛА у пациентов с ОРДС, вызванным сепсисом (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

Обоснование. Эта рекомендация не изменилась по сравнению с предыдущим руководством. Хотя установка катетера в ЛА позволяет получить полезную информацию, касающуюся величины сердечно-сосудистых объемов и функции сердца, это преимущество может быть нивелировано различиями в интерпретации результатов [413, 414], слабой корреляцией давления заклинивания ЛА с клиническим ответом [415] и недостатками стратегии ведения пациента, основанной на катетеризации ЛА, которая, как было показано, не улучшает исходов заболевания [416]. Обобщенный анализ двух мультицентровых рандомизированных исследований, одного с участием 676 пациентов в шоковом состоянии или с ОРДС [417], и другого, с участием 1000 пациентов с ОРДС [418], не смог выявить каких-либо преимуществ катетеризации ЛА, влияющих на смертность (RR 1,02; 95% ДИ 0,96-1,09) или на длительность пребывания в ПИТ (ICU LOS – разница в среднем составила на 0,15 дней дольше; 95% ДИ 0,74 дней меньше – 1,03 дней дольше) [407,419-421]. Отсутствие выраженных преимуществ должно быть принято к рассмотрению в контексте необходимости увеличения материалов исследования. Несмотря ни на что, у отдельных пациентов с сепсисом может быть проведена катетеризация ЛА, если решение о тактике ведения пациентов зависит от информации, доступной исключительно благодаря измерениям через катетер в ЛА.

12. Рассматривается использование более низких, чем более высоких дыхательных объемов у взрослых пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом без ОРДС (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).



Обоснование Вентиляция низким дыхательным объемом (4-6 мл/кг) была признана выгодной у пациентов с установленным ОРДС [422], ввиду ограничения вентилятор-ассоциированного повреждения легких. Однако, эффект вентиляции с ограничением по объему и давлению менее очевиден у пациентов с сепсисом, у которых не стоит диагноз ОРДС. Мета-анализ демонстрирует пользу вентиляции низким дыхательным объемом пациентов без ОРДС, заключающуюся в уменьшении продолжительности искусственной вентиляции (MD, 0,64 дня меньше; 95% ДИ 0,49-0,79) и вероятности развития ОРДС (RR 0,30; 95% ДИ 0,16-0,57) без влияния на смертность (RR 0,95; 95% ДИ 0,64-1,41). Важно, что надежность этих данных ограничена их косвенностью, потому что вовлеченные исследования значительно отличались в плане включенных в них испытуемых, в большинстве своем они изучали пациентов в периоперационном периоде и очень немногие сосредотачивались на пациентах отделения интенсивной терапии. Использование низких дыхательных объемов у пациентов, которые перенесли абдоминальную операцию, в числе которых могут быть пациенты с сепсисом, продемонстрировало снижение частоты случаев дыхательной недостаточности, уменьшение длительности пребывания в отделении (LOS), результатом чего стало меньшее число эпизодов развития сепсиса в послеоперационном периоде [423]. Анализ только тех исследований, в которых изучались больные в критическом состоянии [424] позволяет предположить схожие плюсы при вентиляции таких пациентов низким дыхательным объемом по отношению к длительности искусственной вентиляции и развитию ОРДС, однако дальнейший анализ ограничен неточностью, связанной с малым количеством включенных в мета-анализ исследований. Несмотря на эти методологические сложности, польза вентиляции низким дыхательным объемом пациентов без ОРДС похоже перевешивает любой потенциальный вред. Запланированные РКИ смогут дать больше информации для использования на практике в будущем.

13. Пациентов с сепсисом, находящихся на искусственной вентиляции легких, рекомендуется вести с приподнятым на 30° - 45° головным концом кровати для ограничения риска аспирации и предотвращения развития ВАП (вентилятор-ассоциированной пневмонии) (высокий уровень доказательности, низкое качество данных).



Обоснование Полулежачее положение показало снижение частоты развития ВАП [425]. Энтеральное питание увеличивало риск развития ВАП; у пациентов, которых кормили энтерально в положении лежа на спине ВАП развилась в 50% случаев, а у тех больных, которых кормили в положении полулежа, она развилась в 9% случаев [425]. Однако положение в постели контролировалось только один раз в день, и пациенты, которым просто не удалось принять требуемое положение в постели с возвышенным головным концом, в анализ включены не были [425]. Одно исследование не показало разницы в частоте развития ВАП между пациентами в положении лежа на спине и полулежачем положении [426]; пациенты, отнесенные к группе находящихся в полулежачем положении, не всегда находились в желательном положении с приподнятым изголовьем постели, а в группе пациентов, которые сначала находились в положении лежа на спине, приподнятое изголовье постели к 7 дню лечения встречалось почти также часто, как и в первой группе [426]. При необходимости, пациенты могли быть уложены ровно во время назначенных процедур, измерения гемодинамики и во время эпизодов гипотензии. Но кормить энтерально больных, находящихся в положении лежа на спине не рекомендуется. Не было опубликовано никаких новых исследований с момента выхода последних рекомендаций, которые бы сообщили какие-то изменения уровня доказательности рекомендации, повторенной в текущем руководстве. Профиль доказательств этой рекомендации показывает низкое качество данных. Нехватка новых доказательств, вместе с незначительным вредом при поднятом головном конце кровати и легкость реализации обеспечивают частое применение методики в практике, результатом которого является высокий уровень доказательности. Существует малая подгруппа пациентов, например, получивших травмы с повреждением позвоночника, для которых эта рекомендации не должна быть применима.

14. У пациентов с сепсисом, находящихся на искусственной вентиляции легких, которые готовы к отлучению от аппарата, рекомендуется использование тренировок спонтанного дыхания (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

Обоснование Варианты тренировок спонтанного дыхания включают в себя низкий уровень поддержки давлением, режим СРАР (≈ 5 см вод.ст.) или использование тройника (Т-piece). Недавно опубликованное клиническое



практическое руководство предлагает использовать повышение инспираторного давления, нежели чем тройник или режим СРАР для начальной тренировки спонтанного дыхания для экстренно госпитализированных взрослых больных, находящихся на искусственной вентиляции более чем 24 часа [427]. Дневные тренировки спонтанного дыхания у правильно отобранных пациентов уменьшают продолжительность искусственной вентиляции и длительность отлучения от аппарата, причем как в отдельных исследованиях, так и при обобщенном анализе индивидуальных исследований [428-430]. Такие дыхательные тренировки должны быть проведены вместе с тренировкой спонтанного пробуждения [431]. Успешное завершение тренировок спонтанного дыхания приводит с высокой вероятностью к успешному раннему прекращению искусственной вентиляции с минимальным доказанным вредом.

15. У пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом и находящихся на искусственной вентиляции в тех случаях, когда они способны вынести отлучение от ИВЛ, рекомендуется использование протоколов отлучения от ИВЛ (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

Обоснование Протоколы принимают во внимание стандартизацию клинической тактики для облегчения требуемого лечения [432]. Эти протоколы могут включать как тренировки спонтанного дыхания, так и постепенное снижение давления поддержки, а также режим отлучения от ИВЛ, заданный компьютером. Обобщенный анализ свидетельствует, что у пациентов, прошедших отлучение от ИВЛ по протоколам, по сравнению с теми, у которых его не применяли, было выявлено укорочение периода отлучения (39 часов; 95% ДИ 67 часов до 11 часов), и укорочение длительности пребывания в отделении интенсивной терапии (9 часов; 95% ДИ 15 до 2). Разницы между группами по уровню смертности в ПИТ (OR 0,93; 95% ДИ 0,58 – 1,48), как и необходимости в реинтубации (OR 0,74; 95% ДИ 0,44 – 1,23) не было [428].



N. СЕДАЦИЯ И АНАЛЬГЕЗИЯ

1. При искусственной вентиляции пациентов с сепсисом рекомендуется минимизация постоянной или перемежающейся седации, нацеленной на конкретные конечные точки титрования (ЗНП).

Обоснование Ограничение седации у больных, находящихся в критическом состоянии на ИВЛ уменьшает продолжительность искусственной вентиляции и продолжительность лечения в отделении интенсивной терапии и стационаре, а также допускает раннюю активизацию пациента [433, 434]. Пока эти данные появляются благодаря исследованиям, выполненным с участием широкого диапазона больных, находящихся в критическом состоянии, едва ли есть причины думать, что у пациентов с сепсисом минимизация седации не принесет такую же пользу.

Были представлены несколько стратегий, цель которых уменьшить применение седации и продолжительность искусственной вентиляции. Протоколы, регламентирующие работу медицинской сестры, которые включают в себя шкалу седации, вероятно приведут к улучшению исходов; однако, приносимая польза зависит от существующей на месте культуры и практики ухода за больными [435, 436]. Другим вариантом для систематического ограничения использования седации является назначение седативных препаратов в перемежающемся режиме, чем на постоянной основе [437,438]. В моно-центровом рандомизированном исследовании по сравнению с обычным режим прекращение седации на день (DSI – daily sedation interruption), сопровождалось улучшением исходов [430]; однако в мультицентровом РКИ не было выявлено преимуществ DSI в тех случаях, когда пациентов вели по протоколу седации и медицинские сестры справлялись с большей нагрузкой [439]. Недавний Кокрейновский мета-анализ не выявил явных доказательств в пользу того, что DSI влияет на продолжительность искусственной вентиляции, лечения в отделении интенсивной терапии или стационаре, смертность, частоту неблагоприятных событий или потребление лекарственных средств у больных в критическом состоянии, находящихся на искусственной вентиляции, по сравнению со стратегиями седации, которые не включают DSI; однако интерпретация результатов ограничена неточностью и клинической гетерогенностью исследований [440]. Другой стратегией является первоочередное использование одних опиоидов и отмена седативных препаратов, что представлялось выполнимым



у большинства вентилируемых пациентов, и было продемонстрировано в моно-центровом исследовании, и сопровождалось более быстрым отучением от ИВЛ [441]. Наконец, использование короткодействующих наркотических лекарственных средств, таких как пропофол и дексмедетомидин может привести к лучшим исходам, нежели использование бензодиазепинов [442-444]. Руководства, посвященные послеоперационной боли, агитации и делирию оговаривают дополнительные детали по применению тактики проведения седации, включая нефармакологические подходы [445].

Вне зависимости от подхода, доступен значительный объем косвенных доказательств, свидетельствующих о пользе ограничения седации (при отсутствии противопоказаний) у пациентов, которым требуется ИВЛ. Эта мера, как таковая, должна быть лучшей практикой в отношении любых пациентов в критическом состоянии, включая тех, у которых установлен диагноз сепсис.

О. КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

1. Рекомендуется подход, с использованием протоколов для контроля изменения уровня глюкозы крови в отделении интенсивной терапии у пациентов с сепсисом, при этом начинать подбор дозировок инсулина следует, если в двух последующих друг за другом анализах уровень глюкозы крови > 180 мг/дл (9,92 ммоль/л). Такой подход должен быть направлен на снижение верхнего значения уровня глюкозы ≤ 180 мг/дл, нежели чем на снижение до ≤ 110 мг/дл (6,06 ммоль/л) (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

2. Рекомендуется, чтобы у пациентов, получающих инсулин, значения глюкозы крови контролировались каждые 1-2 часа до того, как эти значения и доза вводимого инсулина придут к стабильным значениям, а затем, с этого времени, каждые 4 часа (ЗНП).

3. Рекомендуется, чтобы анализ уровня глюкозы, полученный экспресс-методом из капиллярной крови был интерпретирован с осторожностью, потому что такие измерения могут неточно отражать уровень глюкозы в артериальной крови и плазме (ЗНП).

3. В случае, если у пациента есть артериальный катетер, рассматривается использование артериальной крови, чем капиллярной для экспресс-анализа с использованием глюкометра (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).



Обоснование Крупное одноцентровое РКИ в 2001 году показало снижение смертности в отделении интенсивной терапии при интенсивном внутривенном применении инсулина (протокол Leuven) и целевом уровне глюкозы 80-110 мг/дл. [446]. Во втором рандомизированном исследовании интенсивной инсулиновой терапии с использованием протокола Leuven`а принимали участие пациенты трех отделений интенсивной терапии с предполагаемой продолжительностью госпитализации более трех дней; общий показатель смертности не уменьшился [47].

С тех пор, как появились эти исследования [446, 447], были проведены несколько РКИ [448-455] и мета-анализов [456-462] по вопросу интенсивной инсулиновой терапии. РКИ`s изучали пациентов ОРИТ различного профиля: как хирургического, так и терапевтического и выявили, что интенсивная терапия инсулином несущественно снизило смертность, тогда как исследование NICE-SUGAR показало увеличение смертности [451]. Все исследования сообщали о более высокой частоте серьезной гипогликемии (уровень глюкозы ≤ 40 мг/дл) (6-29%) связанной с интенсивной терапия инсулином. Несколько мета-анализов подтвердили, что интенсивная терапия инсулином не была связана с выгодным снижением смертности у пациентов ОРИТ хирургического или терапевтического профиля, так же, как у пациентов со смешанной патологией. В мета-анализе, проведенном Song и соавт. [462] оценивались только пациенты с сепсисом, при этом он выявил, что интенсивная терапия инсулином не изменила значение летальности в течение 28 и 90 дней, но была связана с более частыми случаями гипогликемии. Полученной благодаря исследованию NICE-SUGAR, отправной точкой для назначения инсулина по протоколу является уровень глюкозы крови > 180 мг/дл с верхним целевым уровнем глюкозы < 180 мг/дл, именно эти величины использовались в исследовании для начала и окончания терапии. Учитывая, что исследование NICE-SUGAR включает анализ работы многих ОРИТ и стационаров, а также пациентов различного профиля, оно является крупнейшим и наиболее убедительным исследованием по контролю уровня глюкозы у пациентов ОРИТ по настоящее время. Несколько медицинских организаций, включая Американскую Ассоциацию Клинических Эндокринологов, Американскую Ассоциацию Диабета, Американскую Кардиологическую Ассоциацию, Американское Общество Врачей и Общество Медицины Критических Состояний опубликовывали консенсусные предложения по контролю гликемического профиля у госпитализированных



пациентов [463, 465]. В этих предложениях уровень глюкозы обычно задавался в интервале между 140-180 мг/дл ($\approx 7,9$ -10 ммоль/л). Поскольку нет доказательств, что целевые величины в промежутке между 140-180 мг/дл отличаются клинически от величин между 110-140 мг/дл (≈ 6 -7,9 ммоль/л), в настоящих рекомендациях верхний целевой уровень глюкозы крови принят за ≤ 180 мг/дл без какого-либо нижнего целевого уровня, если только он не достигает гипогликемических величин [463, 465]. Более строгий интервал, такой как 110-140 мг/дл может быть приемлемым для отдельных пациентов, если он может быть достигнут без значительной гипогликемии [463, 465]. При лечении нужно избегать гипергликемии (>180 мг/дл), гипогликемии и значительных колебаний уровня глюкозы, которые были ассоциированы с более высокой смертностью [466-471]. Продолжение инфузий инсулина, особенно с прекращением питания, было определено как фактор риска гипогликемии [454]. Сбалансированное питание может сопровождаться снижением риска гипогликемии [472]. Гипергликемия и меняющийся уровень глюкозы, похоже, не связаны с повышенным уровнем смертности больных диабетом, по сравнению с теми пациентами, кто им не болеет [473-475]. У пациентов с диабетом и хронической гипергликемией, конечной стадией почечной недостаточности, у пациентов ОРИТ как терапевтического, так и хирургического профиля может потребоваться повышение диапазона целевых величин глюкозы крови [476, 477].

На точность и репродуктивность взятого у постели больного анализа капиллярной крови на уровень глюкозы могут повлиять несколько факторов, включая тип и модель использованного устройства, опыт специалиста, а также факторы со стороны пациента, в том числе гематокрит (его ложный подъем при анемии), PaO_2 и лекарства [478]. Величина глюкозы плазмы, полученная путем взятого у постели больного анализа капиллярной крови, как было выявлено, является потенциально неточной, с частыми ложными подъемами [479-481] выше интервала реального уровня глюкозы, особенно при гипогликемическом и гипергликемическом профилях [482] и у пациентов в состоянии шока (получающих вазопрессоры) [478-480]. Обзор исследований выявил, что при измерении глюкозы в артериальной крови с помощью газоанализаторов и глюкометров точность показателей значительно выше, чем при измерении уровня глюкозы с помощью глюкометров в капиллярной крови [480].

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США заявило, что у больных в критическом состоянии глюкометры для взятия анализов применяться не должны, из-за возможно неточных



результатов. Центры, которые предоставляют медицинские услуги пациентам с государственными страховками, такие как «Medicare» и «Medicaid» планируют добиться запрета нерегламентированного применения у больных в критическом состоянии приборов мониторинга уровня глюкозы в капиллярной крови, используемых у постели больного [483]. Некоторые медицинские эксперты, в свою очередь, заявили о необходимости наложить мораторий на этот план [484]. Несмотря на попытки защитить пациентов от вреда, связанного с неточностью анализа при взятии капиллярной крови, такой запрет способен причинить еще больший вред, потому что анализ в основной лаборатории больницы может потребовать значительно больше времени для обработки результатов, чем анализ, взятый у постели больного при помощи глюкометра.

Протоколы, касающиеся инфузий инсулина больным в критическом состоянии, обзор которых был выполнен 12 специалистами, продемонстрировали большую вариабельность рекомендуемых доз и различные методы контроля глюкозы [485]. Отсутствие консенсуса насчет оптимального внутривенного дозирования инсулина, возможно, отражает меняющиеся характеристики состояния пациента (тяжесть заболевания, симптомы хирургической или терапевтической патологии), либо практические подходы (например, к питанию больных, применению декстрозы внутривенно) в тех условиях, в которых эти протоколы были разработаны и протестированы. Другими словами, некоторые протоколы могут быть полезнее, чем другие, и это заключение подтверждается большой разницей в показателях целевого уровня гипогликемии для разных протоколов. Таким образом, применение установленных протоколов по введению инсулина важно не только в области клинического лечения, но также и при проведении клинических испытаний во избежание гипогликемии, неблагоприятных событий и преждевременного завершения испытаний до того, как признаки, характеризующие эффективность работы, если таковые ожидаются, смогут быть определены. Некоторые исследования предполагают, что компьютерные алгоритмы приведут к более точному контролю гликемии и снижению риска гипогликемии [486, 487]. Компьютеризированные системы помощи в принятии решения и полностью автоматизированные системы с обратной связью – осуществимые методы для контроля глюкозы, но они не являются стандартом при ведении больных в настоящее время. Необходимо дальнейшее изучение обоснованных, безопасных и эффективных протоколов и систем с обратной связью для контроля концентрации глюкозы крови и изменчивости этого показателя у пациентов с сепсисом.



Р. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ (ЗПТ)

1. Рассматривается использование либо непрерывной ЗПТ (НЗПТ), либо перемежающейся ЗПТ у пациентов с сепсисом и острым поражением почек (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).

2. Рассматривается использование НЗПТ для облегчения учета водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов с сепсисом (низкий уровень доказательности, очень низкое качество данных).

3. Не рассматривается использование ЗПТ у пациентов с сепсисом и острым поражением почек при повышении креатинина или олигурии без других определяющих показаний для диализа (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Обоснование. Несмотря на многочисленные нерандомизированные исследования, в которых сообщается о незначительной тенденции к улучшению выживаемости при использовании непрерывных методов [488-494], в двух мета-анализах [495, 496] сообщается об отсутствии значительных отличий в госпитальной смертности между пациентами, которые получали НЗПТ и перемежающуюся ЗПТ. Такое отсутствие очевидной выгоды у одного метода воздействия перед другим сохраняется даже когда анализ ограничен материалом РКИ (рандомизированных контролируемых исследований) [496]. К настоящему моменту опубликовано пять проспективных РКИ [497-501]; в четырех из них не обнаружено значительных различий в смертности [497, 498, 500, 501], тогда как в одном установлена значительно более высокая смертность в группе, получающей непрерывное лечение [499]; однако, несбалансированная случайная выборка привела к более высокому базовому уровню тяжести заболеваний в этой группе. Когда была применена многофакторная модель для регулирования тяжести заболевания, очевидной разницы в смертности между группами обнаружено не было. Большинство исследований сравнивая методы ЗПТ у критически больных, включали в себя малое количество исходов и имели высокий риск стать необъективными (например, из-за сбоев при случайном распределении, изменений терапевтического протокола во время периода исследования, комбинации различных типов НЗПТ, малого количества гетерогенных групп включенных в исследование). Самое недавнее и крупное РКИ [501] включало 360 пациентов и не обнаружило значительной разницы в



выживаемости между группами, получающими непрерывное и перемежающееся лечение. Мы считаем в целом качество данных умеренным и не поддерживаем продолжающуюся ЗПТ терапию при сепсисе независимо от необходимости замещения работы почек.

Для настоящего пересмотра рекомендаций не было установлено никаких дополнительных РКИ, оценивающих стабильность гемодинамики при непрерывной или перемежающейся ЗПТ. Таким образом, остаются только ограниченные и противоречивые доказательства. В двух проспективных исследованиях [497, 502] сообщалось о большей стабильности гемодинамики при непрерывном лечении, без улучшения региональной перфузии [502] и без увеличения выживаемости [497]. В четырех других исследованиях не было обнаружено никакой значительной разницы между двумя методами в среднем артериальном давлении (МАР – mean aortic pressure) или снижения систолического давления [498, 500, 501, 503]. В двух исследованиях сообщалось о более успешном достижении поставленной цели относительно коррекции водного баланса при использовании непрерывного метода [497, 498].

При настоящем обзоре литературы были обнаружены дополнительно два РКИ, в которых сообщалось о влиянии доз НЗПТ на исходы заболеваний у пациентов с острой почечной недостаточностью [504, 505]. Оба исследования включали в себя пациентов с острым повреждением почек и сепсисом и не доказали какой-либо разницы в смертности, связанной с большей дозой ЗПТ. Два крупных мультицентровых рандомизированных исследования, сравнивающие дозы при заместительной почечной терапии (Acute Renal Failure Trial Network in the United States и RENAL Study in Australia and New Zealand) также не смогли представить доказательства в пользу более агрессивного дозирования почечной заместительной терапии [506, 507]. Мета-анализ, включающий все актуальные РС-исследования ($n = 1505$) не доказал какой-либо значительной связи между дозой и смертностью; однако, точечная оценка говорит в пользу доз НЗПТ > 30 мл/кг/ч. Из-за риска погрешности, противоречивости и неточности уверенность в такой оценке очень низкая; требуются дальнейшие исследования. Обычная доза для НЗПТ должна составлять 20-25 мл/кг/ч профильтрованных продуктов.

Одно небольшое исследование 2002 года [504] оценивало раннее и позднее, либо отложенное начало ЗПТ; оно включало только четырех пациентов с сепсисом и не представило никаких плюсов ранней НЗПТ. С того времени, были опубликованы два актуальных РС-исследования [508, 509] в 2016 году.



Результаты предполагают возможность либо роста [508], либо уменьшения [509] уровня смертности, увеличение частоты случаев применения диализа и увеличение числа катетер-ассоциированных инфекций при использовании ранней ЗПТ. Критерии включения в исследования и время начала ЗПТ отличались в двух исследованиях. Результаты были оценены как имеющие низкий доказательный уровень, на основании косвенности данных (много не септических пациентов) и неточности данных касательно смертности. Возможность нанесения вреда пациенту (например, развития катетер-ассоциированных инфекций) смещает баланс между таким риском и пользой для больного не в сторону раннего начала ЗПТ. К тому же нежелательные эффекты и стоимость метода, похоже, перевешивают желаемые последствия; таким образом, использование ЗПТ у пациентов с сепсисом и острым поражением почек ради повышения креатинина или при олигурии без других определяющих показаний для диализа не рассматривается.

Q. ТЕРАПИЯ БИКАРБОНАТОМ

1. Не рассматривается применение терапии бикарбонатом натрия для улучшения гемодинамики или для снижения потребностей в вазопрессорах у пациентов с лактат-ацидезией, вызванной гипоперфузией с $\text{pH} \geq 7.15$ (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных)

Обоснование Хотя терапия бикарбонатом натрия может быть полезной в некоторых ситуациях при пермиссивной гиперкапнии для ограничения дыхательного объема при ОРДС, нет доказательств, закрепляющих место терапии бикарбонатом натрия в лечении лактат-ацидемии, вызванной гипоперфузией у пациентов с сепсисом. Два слепых, перекрестных РС-исследования, которые сравнивали применение физиологического раствора и бикарбоната натрия у пациентов с лактат-ацидозом не выявили какой-либо разницы в гемодинамических переменных или в потребностях в вазопрессорах [510, 511]. Количество пациентов в этих исследованиях с $\text{pH} < 7,15$ было небольшим, и мы снизили на порядок качество данных из-за серьезных неточностей; более того, у этих пациентов не было исключительно септического шока, у них развивались и другие состояния, например, мезентериальная ишемия. Назначение бикарбоната сопровождалось перегрузкой организма жидкостью и натрием, увеличением лактата и PaCO_2 , а также снижением ионизированного кальция



плазмы крови, однако прямое влияние этих переменных на исходы является неопределенным. При назначении бикарбоната натрия оказываемое им воздействие на гемодинамику и потребность в вазопрессорах при пониженном рН, равно как и воздействие на клинические исходы при любом уровне рН остается неизвестным. Нет никаких исследований, изучивших влияние назначения натрия бикарбоната на исходы. Данная рекомендация не изменилась с протоколов 2012 года.

R. ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

1. Рекомендуются фармакологическая профилактика венозной тромбоземболии (VTE – venous thromboembolism ВТЭ) (нефракционированным гепарином [UFH – unfractionated heparin НФГ] или низкомолекулярным гепарином [LMWH – low-molecular weight heparin НМГ]) при отсутствии противопоказаний для использования этих средств (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

2. Рекомендуются НМГ нежелательнее чем НФГ для профилактики ВТЭ при отсутствии противопоказаний к использованию НМГ (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

3. Рассматривается комбинация фармакологической и механической профилактики ВТЭ, когда это возможно (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

4. Рассматривается применение механической профилактики ВТЭ, когда фармакологическая профилактика ВТЭ противопоказана (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Обоснование Пациенты ОРИТ находятся в группе риска по развитию тромбоза глубоких вен (DVT – deep vein thrombosis ТГВ), равно как и по развитию легочной эмболии (PE – pulmonary embolism ТЭЛА). Частота ТГВ, приобретенного в ОРИТ может достигать величины в 10% [512]; частота приобретенной ТЭЛА может быть 2-4% [513, 514]. Пациенты с сепсисом и септическим шоком, вероятно подвержены большему риску таких осложнений. Применение вазопрессоров, что часто практикуется у таких пациентов, как было обнаружено, является независимым фактором риска для ТГВ, приобретенного в ОРИТ.



Мета-анализ фармакологической профилактики с использованием НФГ или НМГ у больных, находящихся в критическом состоянии, представил значительное снижение как ТГВ, так и ТЭЛА, без значительного увеличения осложнений, связанных с риском кровотечения. У пациентов, получающих профилактику, смертность была ниже, хотя ее снижение не было статистически значимым [514]. Все исследования, включая мета-анализ были процитированы в руководстве 2012 года, в котором рекомендовалась фармакологическая профилактика. С того времени, когда был опубликован мета-анализ и предыдущее руководство, не было обнаружено никаких дополнительных проспективных рандомизированных исследований, касающихся этого вопроса (ESM 12). Данные, подтверждающие необходимость фармакологической профилактики отчасти рассматриваются как косвенные. За исключением крупного проспективного рандомизированного контролируемого исследования, в котором при лечении ВТЭ дротекотином альфа пациенты согласно случайной выборке получали либо плацебо, либо НФГ, либо НМГ [515], все подобные исследования проводились на не дифференцированных группах больных, находящихся в критическом состоянии. В целом, мы предполагаем высокий уровень доказательности рекомендации в пользу фармакологической профилактики ВТЭ у больных в критическом состоянии, основываясь на общей эффективности этого назначения, хотя качество данных было снижено до умеренного из-за косвенного характера данных, полученных в группе исследуемых больных.

В ряде исследований также сравнивалось применение НМГ и НФГ для предупреждения необходимости профилактики ВТЭ у пациентов в критическом состоянии. Четыре исследования были включены в мета-анализ Alhazzani и соавт. [514]. Мы не обнаружили каких-либо новых исследований с того времени. В этом мета-анализе, общая частота ТГВ была ниже у пациентов, получающих НМГ по сравнению с НФГ и общая смертность была снижена до 7%; однако, эти отклонения не стали статистически значимыми. В исследованиях, оценивающих ТЭЛА, частота этого осложнения была значительно меньше у пациентов, получающих НМГ. Наряду со всеми исследованиями по фармакологической профилактике ВТЭ, только в одном исследовании [515] не принимали участие пациенты с сепсисом, где все пациенты получали дротекотин альфа. Дополнительный мета-анализ установил, что НМГ был более эффективен, чем НФГ относительно уменьшения частоты ТГВ и ТЭЛА у больных в критическом состоянии [516]. Однако, авторы этого мета-анализа включили в



него исследования, проведенные на травматологических больных, находящихся в критическом состоянии.

Все исследования НМГ сравнивали действие этих веществ с НФГ, который назначался дважды в день. Никакие исследования высокого уровня, проведенные на больных в критическом состоянии не сравнивали напрямую НМГ и НФГ, назначаемый три раза в день. Косвенное сравнение данных в мета-анализе, опубликованном в 2011 году не смогло определить значительную разницу в эффективности при назначении гепарина больным дважды или же трижды в день [517]. Однако, другой обзор и мета-анализ (также с использованием метода непрямого сравнения) позволили предположить большую эффективность, но и большую частоту кровотечений при назначении НФГ трижды в день [518].

Кокрейновский обзор показал значительное снижение частоты гепарин-индуцированной тромбоцитопении (НИТ – heparin-induced thrombocytopenia ГИТ) у пациентов в послеоперационном периоде, получающих НМГ по сравнению с теми, кто получал НФГ [519], хотя исследования и не были специфичны ни к пациентам с сепсисом, ни к находящимся в критическом состоянии. Наконец, анализ соотношения цена-качество, основанный на одном из исследований, сравнивающих НМГ и НФГ [520] позволяет предположить, что использование НМГ приводит к общему снижению стоимости ухода, несмотря на высокую стоимость лекарства [521]. В целом, желательные последствия при использовании НМГ (как-то: снижение ТЭЛА, ГИТ, экономия стоимости лечения и простота при назначении) явно перевешивают нежелательные; поэтому говорится о высоком уровне доказательности в пользу применения НМГ, чем НФГ, когда это возможно. Однако, качество этих данных было все же признано только умеренным в связи с их косвенностью, но также и в знак уважения к изученной когорте больных, и еще потому, что НМГ систематически сравнивались только с НФГ, назначаемыми дважды, а не трижды в день.

НМГ обычно применяют с осторожностью у пациентов с почечной дисфункцией. При предварительном исследовании во время лечения пациентов далтепарином с подсчитанным клиренсом креатинина < 30 мл/мин увеличения уровня анти-Ха фактора не было доказано [522]. Эти пациенты были включены в исследование PROTECT [520]. В этом современном исследовании проанализировано 118 пациентов с почечной недостаточностью, 60 из которых,



согласно случайной выборке, получали далтепарин и 58 НФГ. Признаков неблагоприятных реакций у пациентов, получающих далтепарин, по сравнению с НФГ, зафиксировано не было. Однако, далтепарин не был более эффективен, чем НФГ у такого маленького количества пациентов. Авторы этого исследования предположили, что другие типы НМГ могут быть безопасны для применения у пациентов с почечной недостаточностью, но не получили никаких других данных высокого качества в пользу этой теории. Таким образом, использование НМГ у пациентов с сепсисом и почечной недостаточностью может быть возможным вариантом, но данных в пользу этого все еще весьма немного.

Комбинированная фармакологическая и механическая профилактика вместе с перемежающейся пневмокомпрессией (IPC – Intermittent Pneumatic Compression) и/или компрессионными изделиями разной степени плотности (GSC – graduated compression stockings) являются возможным вариантом выбора у больных в критическом состоянии с сепсисом и септическим шоком. Никаких высококачественных исследований этого подхода у пациентов с сепсисом или даже у больных в критическом состоянии не существует; однако, ведутся дальнейшие исследования [523]. Кокрейновский обзор [524] 11 исследований среди пациентов хирургического профиля позволил предположить, что комбинированная профилактика была более эффективной, чем каждый способ по отдельности. Однако, качество данных было низким из-за опосредованного отношения исследуемой группы к ОРИТ и из-за неточности в подсчетах. Таким образом, комбинированная по способам воздействия терапия, направленная на профилактику ВТЭ у пациентов в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком может иметь только низкий уровень доказательности. Недавнее руководство Американской коллегии врачей, специалистов в области торакальной медицины (АССР) не дало никаких рекомендаций, относительно применения комбинированных способов воздействия у больных в критическом состоянии, но предлагает рассмотреть использование комбинированной механической и фармакологической профилактики у пациентов хирургического профиля из высокой группы риска [525, 526].

У значительного числа пациентов с сепсисом могли быть относительные противопоказания к использованию фармакологической профилактики. Эти пациенты могут быть кандидатами для механической профилактики с использованием IPC и/или GCS. Однако, существует сравнительно мало данных от-



носителем этого подхода у больных в критическом состоянии. Были опубликованы два мета-анализа, сравнивающих применение механической профилактики с отсутствием профилактики в смешанных группах пациентов, главным образом тех, которым проводились ортопедические операции [527, 528]. Первый мета-анализ из упомянутых был сфокусирован на применении GCS, а второй – на применении IPC. В этих анализах, оба способа явились более эффективными, чем отсутствие механической профилактики, но так как некоторое количество пациентов получали фармакологическую профилактику, это сделало полученные данные опосредованными. Когортное исследование 798 пациентов, с применением коэффициента склонности для установки рисков позволило заключить, что IPC был единственным эффективным способом для механической профилактики ВТЭ у больных в критическом состоянии; однако, во всех группах проводилась серьезная фармакологическая профилактика [529]. В целом, основываясь на этих данных, можно сказать, что применение механической профилактики у больных в критическом состоянии с сепсисом, имеющих противопоказания к фармакологической профилактике имеет низкий уровень доказательности. Очень ограниченное количество данных указывает на то, что IPC может быть более эффективным методом, чем сам по себе метод GCS у больных в критическом состоянии, что делает последний более предпочтительным способом воздействия для механической профилактики.

S. ПРОФИЛАКТИКА СТРЕССОВЫХ ЯЗВ

- 1. Рекомендуется проведение профилактики образования стрессовых язв пациентам с сепсисом или септическим шоком, у которых имеются факторы риска гастроинтестинального кровотечения (высокий уровень доказательности, низкое качество данных).**
- 2. Когда профилактика стрессовых язв показана, рассматривается использование либо ингибиторов протонной помпы (PPI – proton pump inhibitors ИПП), либо антагонистов гистаминовых H-2 рецепторов (АН2ГРs – histamine-2 receptor antagonists) (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).**
- 3. Не рекомендуется проведение профилактики стрессовых язв у пациентов без факторов риска желудочно-кишечного кровотечения (ЗНК).**



Обоснование Стрессовые язвы ЖКТ развиваются у больных в критическом состоянии и могут сопровождаться значительной заболеваемостью и смертностью [530]. Точный механизм понятен не полностью, но полагают, что он связан с разрушением защитных механизмов желудочным соком, гипоперфузией слизистой желудка, увеличением продукции желудочного сока и окислительным повреждением пищеварительного тракта [531]. Самыми существенными клиническими предикторами риска ЖКК у больных, находящихся в критическом состоянии являются искусственная вентиляция > 48 часов и коагулопатия [532]. Недавнее международное когортное исследование показало, что независимыми предикторами риска GI кровотечения являются развившиеся ранее болезни печени, нуждающиеся в ЗПТ и усиление органических расстройств, вычисленное по шкалам [533]. Мультицентровое проспективное когортное исследование позволило обнаружить, что частота клинически значимого ЖКК у больных, находящихся в критическом состоянии составляет 2,6% (95% ДИ 1,6-3,6%) [533]; однако, другие обзорные исследования представили более низкую величину GI кровотечения [534-537].

В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе 20 РКИ изучалась эффективность и безопасность профилактики стрессовых язв [538]. Данные умеренного качества показали, что профилактика с применением АН2ГPs или ИПП снизила риск ЖКК по сравнению с ее отсутствием (RR 0,44; 95% ДИ 0,28-0,68); данные низкого качества показали незначительное увеличение риска пневмонии (RR 1,23; 95% ДИ 0,86-1,78)[538]. Крупное ретроспективное когортное исследование недавно изучило эффекты профилактики стрессовых язв у пациентов с сепсисом и не обнаружило значительной разницы в риске развития инфекции, вызываемой *C.difficile* по сравнению с отсутствием профилактики [539] (ESM 13). Выбор профилактических средств должен зависеть от характеристик пациента, платежеспособности пациента, его предпочтений, и от местной частоты развития инфекций и пневмоний, вызываемых *C.difficile*.

Хотя опубликованные РКИ не включают исключительно пациентов с сепсисом, у пациентов с сепсисом и септическим шоком зачастую присутствуют факторы риска ЖКК [532]; поэтому использование результатов этих исследований для формирования данной рекомендации допустимо. Основанные на доступных доказательствах, желательные последствия профилактики стрессовых язв перевешивают нежелательные последствия; следовательно,



проведение профилактики стрессовых язв у пациентов с факторами риска является рекомендацией с высоким уровнем доказательности. У пациентов, не имеющих факторов риска, развитие клинически значимого ЖКК кровотечения во время их нахождения в ОРИТ маловероятно [532]; поэтому профилактика стрессовых язв должна быть назначена только при наличии факторов риска, и состояние пациентов должно периодически переоцениваться относительно последующей необходимости в профилактике.

В то время как в мировой практике существуют вариации, несколько исследований показали, что ИПП являются наиболее часто применяемыми средствами в Северной Америке, Австралии и Европе, после чего идут АН2ГР [540-544]. Недавний мета-анализ, включающий 19 РКИ ($n = 2177$) показал, что ИПП были более эффективны, чем АН2ГР в предотвращении клинически значимых кровотечений из ЖКТ (RR 0,39; 95% ДИ 0,21 – 0,71; $p = 0.002$; умеренное качество), но они ведут к незначительному увеличению риска развития пневмонии (RR 1,17; 95% ДИ 0,88 – 1,56; $p = 0,28$; низкое качество) [544], предшествующий мета-анализ пришел к похожему выводу [545, 546]. Ни одно из РС-исследований не сообщило о риске инфицирования *C.difficile*; тем не менее, крупное, ретроспективное когортное исследование доказало малое увеличение риска инфицирования *C.difficile* при использовании ИПП по сравнению с АН2ГР (2,2 vs. 3,8%; $p < 0,001$; очень низкое качество данных). Исследования, касающиеся эффективности и безопасности этих средств и сообщающие их стоимость для пациента и предпочтения являются, в сущности, недостаточными. Более того, анализ соотношения цена-качество привел к различным выводам [547, 548].

Вследствие этого, преимущество предотвращения ЖКК (умеренное качество данных) должно быть соизмеримо с возможным увеличением инфекционных осложнений (очень низкое – низкое качество данных). Выбор средства для профилактики во многом будет зависеть от индивидуальных характеристик пациента; стоимости для пациента, а также локальной распространенности GI кровотечения, пневмонии и инфекции *C.difficile*. Из-за неопределенности данных не рекомендуется применение одного средства вместо другого. Продолжающиеся исследования преследуют цель изучить преимущества и возможный вред при отказе от профилактики стрессовых язв (клинические исследования, гос. регистрация NCT022900327, NCT02467621). Результаты этих исследований сформируют рекомендации в будущем.



Т. ПИТАНИЕ

1. Не рекомендуется раннее назначение только парентерального питания или парентерального питания в комбинации с энтеральным питанием пациентам с сепсисом или септическим шоком, которых можно кормить энтерально (лучше начать с раннего энтерального питания) (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

Обоснование Парентеральное питание способно обеспечить доставку предназначенного для больного количества калорий. Это можно представить как преимущество перед энтеральным питанием, особенно когда пациенты могут быть недокормлены из-за снижения перистальтики ЖКТ, которая имеет место в первые дни ухода за больными в ОРИТ. Однако, парентеральная доставка является более инвазивным методом и сопровождается увеличенным риском инфицирования. Кроме того, предполагаемые с точки зрения физиологии плюсы ассоциируются именно с энтеральным питанием, что делает эту стратегию основой ухода за пациентом [549]. Чтобы обратиться к вопросу превосходства парентерального питания для пациентов с сепсисом и септическим шоком, мы оценили данные тех пациентов, у которых можно было начать раннее энтеральное питание и тех, для кого раннее парентеральное питание было невозможным.

Наш первый систематический обзор исследовал влияние стратегии только раннего парентерального питания или же в комбинации с энтеральным питанием и сравнивал ее с влиянием стратегии только энтерального питания на смертность у тех пациентов, которых можно было кормить энтерально. Всего мы обнаружили 10 исследований с участием 2888 пациентов, которых вели как пациентов в критическом состоянии, связанном с разными причинами и как пациентов хирургического профиля, в том числе с травмами и черепно-мозговой травмой, а также с тяжелым острым панкреатитом [550-559]. Данных о том, что раннее парентеральное питание снижает смертность (RR 0,97; 95% ДИ 0,87 – 1,08; n = 2745) или риск инфицирования (RR 1,52; 95% ДИ 0,88 – 2,62; n = 2526) представлено не было, но длительность пребывания пациентов в ОРИТ увеличилась (MD, 0,90; 95% ДИ 0,38 – 1,42; n = 46). Качество данных было оценено от умеренного до очень низкого. В крупнейшем рандомизированном исследовании, которое обратилось к этому вопросу (CALORIES, n = 2400), в группе, получающей раннее парентеральное питание,



было меньше эпизодов гипогликемии и рвоты, но разницы в количестве смертей между исследуемыми группами не было [553, 560]. Ввиду недостаточного снижения смертности, дополнительных расходов на парентеральное питание при отсутствии клинических преимуществ [550, 551, 555, 560] и учитывая потенциальные плюсы при назначении энтерального питания с точки зрения физиологии [549, 561, 562], рекомендуется раннее энтеральное питание как предпочтительный путь назначения питания у пациентов с сепсисом или септическим шоком, которых можно кормить энтерально.

2. Не рекомендуется назначение только парентерального питания или парентерального питания в комбинации с энтеральным питанием (лучше начать с внутривенного введения глюкозы и продвинутого энтерального питания по мере усвояемости) в течение первых 7 дней у пациентов с сепсисом или септическим шоком, находящихся в критическом состоянии, для которых раннее энтеральное питание недопустимо (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

Обоснование У некоторых пациентов с сепсисом или септическим шоком, раннее энтеральное питание может быть недопустимо из-за противопоказаний, связанных с операцией или неусвоением пищи. Эти пациенты представляют собой другую подгруппу больных в критическом состоянии, о котором клиницисты могут спросить: начинать ли раннее парентеральное питание с или без некоторого энтерального питания для достижения нутриционных целей, либо же назначать только питательное/гипокалорическое энтеральное кормление, или не назначать ничего, кроме как раствора глюкозы/декстрозы внутривенно для обеспечения некоторого количества калорий. Обращаясь к этому вопросу, мы провели систематический обзор, который включил в себя четыре исследования и 6087 пациентов [563-566]. Два исследования насчитывали 98,5% пациентов включенных в обзор, а в двух других более чем 65% пациентов были хирургического профиля и находились в критическом состоянии [564, 567]. Семь (20%) пациентов из последних двух исследований были приняты во внимание как септические, а пациенты с недоеданием были либо исключены, либо представлены очень маленькой фракцией ($n = 46$, 3,3%) среди всех включенных пациентов. В трех включенных исследованиях парентеральное питание было начато, если энтеральное питание не усваивалось после первых 7 дней ухода [564, 566, 567]. Наш обзор обнаружил, что раннее



парентеральное питание дополненное энтеральным питанием или без него не сопровождалось снижением смертности (RR 0,96; 95% ДИ 0,79 – 1,16; n = 6087; умеренное качество данных), но сопровождалось увеличенным риском инфицирования (RR 1,12; 95% ДИ 1,02 – 1,24; 3 исследования; n = 6054; умеренное качество данных) (ESM 14). Исходы вентиляции по продолжительности были описаны совершенно по-разному в двух крупных исследованиях, одно предполагало увеличение [567], а другое снижение [564] времени вентиляции, связанного с ранним началом парентерального питания. В одном исследовании также сообщалось о меньшей потере мышечной массы и жира, согласно Субъективной Глобальной Оценочной Шкале в группе, получающей раннее парентеральное питание [564]. В целом, из-за недостаточных преимуществ по влиянию на смертность, повышенного риска инфицирования и дополнительных затрат на парентеральное питание при отсутствии клинической целесообразности [568], настоящие доказательства свидетельствуют против раннего начала парентерального питания в течение первых 7 дней ухода за пациентами с противопоказаниями к энтеральному питанию и у кого оно не усваивается. В этой связи у отдельных групп пациентов раннее начало парентерального питания может принести либо большую пользу, либо большой вред. Для характеристики этих подгрупп и планирования рандомизированных исследований в дальнейшем, мы поддерживаем будущие исследования, проводимые в соответствии с индивидуальным для каждого пациента уровнем мета-анализа. Важно заметить, что пациентов, которых недокармливали были либо исключены, либо были редко представлены во включенных в наш систематический обзор исследованиях. Поскольку пациентов с недоеданием было включено так немного, доказательств, оправдывающих и такой подход, не хватает. Пациенты с недоеданием могут представлять собой подгруппу больных в критическом состоянии, для которых клиницисты могут рассматривать раннее начало парентерального питания в случае невозможности проведения энтерального питания.

3. У пациентов с сепсисом или септическим шоком, которых можно кормить энтерально, рассматривается раннее начало энтерального питания, нежели чем быстрое внутривенное введение только глюкозы (низкий уровень доказательности, низкое качество данных)



4. У пациентов в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком рассматривается раннее нормотрофическое/гипокалорийное или раннее полное энтеральное питание; если нормотрофическое/гипокалорийное питание является первоначальной стратегией, тогда необходимо обеспечить продвинутое питание в соответствии с его переносимостью пациентом (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).

Обоснование Раннее назначение энтерального питания у пациентов с сепсисом и септическим шоком имеет потенциальные физиологические преимущества, связанные с поддержанием интегральной работы кишечника и предотвращением повышения проницаемости кишечной стенки, уменьшением воспалительного ответа, а также такой модуляцией метаболического ответа, который способен уменьшить резистентность к инсулину [561, 562]. Для исследования доказательств такой стратегии питания, мы узнали, улучшаются ли в нашем исследовании исходы у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Мы сравнивали полное раннее кормление (начатое в течение первых 48 часов при условии достижения необходимых целей кормления через 72 часа после поступления в ОРИТ или получения травмы) и стратегию отсроченного питания (кормление откладывалось как минимум на 48 часов). В нашем систематическом обзоре, мы обнаружили в общем 11 исследований, проведенных среди пациентов гетерогенного профиля, находящихся в критическом состоянии (n = 412 пациентов) [569–579]. Только одно исследование было специально проведено среди пациентов с сепсисом (n = 43 пациента) [577]. Риск смерти между группами отличался незначительно (RR 0,75; 95% ДИ 0,43–1,31; n = 188 пациентов), а риск инфицирования уменьшился незначительно (RR 0,60; 95% ДИ 0,34–12,07; n = 122 пациента). Другие недавние систематические обзоры больных в критическом состоянии особенно фокусировались на травме (три исследования, 126 пациентов) или на более гетерогенных группах больных в критическом состоянии (6 исследований, n = 234 пациента) и обнаружили, что раннее энтеральное питание уменьшает уровень смертности и шансы заболеть пневмонией [580, 581]. Однако, в отличие от нашего систематического обзора, эти более поздние обзоры не включают исследований, в которых энтеральное питание в группе больных, перенесших оперативное вмешательство, было ранним и адекватным, а в контрольной группе питание было отложено как минимум на первые 48 часов. Мы также



исследовали, является ли обеспечение ранним нормотрофическим/гипокалорийным питанием (определенное как энтеральное питание, начатое в первые 48 часов и обеспечивающее 70% целевой калорийности пищи в течение как минимум 48 часов) лучшей стратегией по сравнению с стратегией отсроченного энтерального питания. В двух исследованиях, которые подходят под эти критерии, не было выявлено статистической разницы в уровне смертности (RR 0,67; 95% ДИ 0,35–1,29; n = 229 пациентов; низкое качество данных) или инфицирования (RR 0,92; 95% ДИ 0,61–1,37; n = 229 пациентов; очень низкое качество данных) между группами [582, 583]. Поскольку настоящие доказательства не предполагают причинение вреда при раннем либо отсроченном назначении энтерального питания, и в связи с тем, что существуют возможные преимущества (согласно физиологическим данным) заключающиеся в снижении проницаемости стенки кишечника, снижение риска воспаления и инфицирования, комитет сообщил рекомендации по назначению раннего питания у пациентов с сепсисом и септическим шоком низкой уровень доказательности.

Некоторые доказательства предполагают, что раннее намеренное недокармливание по сравнению с ранним адекватным питанием у пациентов в критическом состоянии может привести к иммунной гипореактивности и увеличению риска инфекционных осложнений [549]. Более того, в связи с тем, что критическое состояние сопровождается потерей массы скелетной мускулатуры, вероятно, что назначение неадекватного количества белка может привести к трудностям при отлучении от аппарата ИВЛ и приведет к более выраженной общей слабости пациента. Однако, биологическое обоснование для стратегии нормотрофического/гипокалорийного либо просто гипокалорийного питания существует, как минимум как для начального подхода к питанию больных в критическом состоянии по сравнению со стратегией полностью адекватного питания. Ограничение потребляемых калорий стимулирует аутофагию, которая считается защитным механизмом против внутриклеточных организмов и, следовательно, увеличивает возможность, что этот подход сможет снизить риск инфицирования [584, 585].

Мы говорим о питании как о нормотрофическом/гипокалорийном если оно составляет 70% и меньше от стандартного количества калорий за, как минимум, 48-часовой период времени, прежде чем калории будут оттитрованы до целевых цифр. Наш систематический обзор определил семь рандомизированных исследований и 2665 обследованных пациентов [584, 586–591]. Сово-



купность пациентов включала в себя гетерогенную группу больных в критическом состоянии и тех, кто получил острое повреждение легких или/и ОРДС. Пациенты, которых недокармливали, были исключены из четырех исследований [588–591] и индекс массы тела в оставшихся трех исследованиях варьировался от 28 до 30 [584, 586, 587]. Целевые значения для групп, получающих нормотрофическое/гипокалорийное питание меняются от 10 до 20 ккал/ч вплоть до 70% от обычных целевых потребностей. Изучаемые периоды после вмешательства колебались от 6 до 14 дней (либо до выписки из ОРИТ). В трех исследованиях, белок (0,8–1,5 г/кг/день) был назначен пациентам из группы, получающей нормотрофическое/гипокалорийное питание чтобы покрыть потребность в нем [584, 586, 587]. В целом, не было разницы в уровне смертности (RR 0,95; 95% ДИ 0,82–1,10; n = 2665; высокое качество данных), риске инфицирования (RR 0,96; 95% ДИ 0,83–1,12; n = 2667; умеренное качество данных) или продолжительности пребывания в ОРИТ (MD, -0,27 дней; 95% ДИ -1,40 до 0,86, n = 2567; умеренное качество данных между изучаемыми группами) (ESM 15). Одно исследование, которое практиковало гипокалорийное питание (его цель – 40-60% от контрольных цифр калорий питания на срок вплоть до 14 дней) сообщило о подгруппе из 292 человек с сепсисом; в ней также не было заметной разницы в смертности за период в 90 дней между изучаемыми группами (RR 0,95; 95% ДИ 0,71–1,27; p = 0,82 при взаимодействии) [584]. Недавно опубликованный систематический обзор нормокалорийного и гипокалорийного питания также не обнаружил разницы между изучаемыми группами в уровне госпитальной смертности, инфицирования, длительности пребывания в РАО или в количестве дней, прошедших после отлучения от ИВЛ [585]. Некоторые данные также позволяют предположить отсутствие неблагоприятных последствий даже в долгосрочном периоде после исхода заболевания. Исследование нормотрофического/гипокалорийного питания, включающее 525 пациентов, у которых отмечались самые значительные ограничения по энтеральному питанию (20% от целевых калорий) на протяжении до 6 дней, не обнаружило различий в мышечной силе, мышечной массе, и тесте 6-минутной ходьбы в течение 6 месяцев или 1 года, хотя пациенты в группе, получающей нормотрофическое/гипокалорийное питание с большей долей вероятности были направлены в реабилитационные учреждения в течение первых 12 месяцев наблюдения [592]. Базис настоящих доказательств позволяет предположить, что стратегия нормотрофического/гипокалорийного питания или ран-



него полного энтерального питания является подходящей. Однако, у пациентов с сепсисом или септическим шоком, которые не усваивают энтеральное питание, нормотрофическое/гипокалорийное питание может быть предпочтительным с условием его титрования со временем согласно усваиваемости пациентом. Недостаточно доказательств, подтверждающих, что стратегия нормотрофического/гипокалорийного питания эффективна и безопасна у пациентов с недоеданием (ИМТ <18,5), это произошло потому, что такие пациенты либо исключались, либо были редко представлены в клинических исследованиях из нашего систематического обзора. Пока формируются дальнейшие клинические данные для этой подгруппы, клиницисты могут рассчитывать титрование энтерального питания более агрессивно в соответствии с его усвояемостью пациентом, контролируя при этом возможность развития синдрома возобновленного кормления. Текущие доказательства специально не обращены к пациентам с потребностью в высокой дозе вазопрессоров, поэтому решение об ограничении питания таких больных должно приниматься индивидуально.

5. Не рекомендуется применение омега-3 жирных кислот в качестве иммунно-корректирующей терапии у пациентов в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком (высокий уровень доказательности, низкое качество данных).

Обоснование Применение омега-3 жирных кислот в контексте клинических исследований у больных в критическом состоянии было темой, вызывающей интерес в течение последних нескольких лет из-за их иммуномодулирующего потенциала [593]. Однако, систематические обзоры по добавлению омега-3 жирных кислот парентеральному и энтеральному питанию у больных в критическом состоянии и пациентам с ОРДС не подтвердили их терапевтические преимущества [594, 595]. Более того, недавнее рандомизированное исследование, включающее 272 пациента с острым поражением легких, обнаружило чрезмерный вред, связанный с увеличением смертности, с недостаточной вентиляцией и меньшим количеством дней после выписки из ОРИТ, наносимый группе больных, которая получала омега-3 кислоты, в отличие от контрольной группы [596]. Ограниченность этого исследования, так же как и других исследований, связанных с омега-3 кислотами в том, что опытная группа также получала витамины и минеральные вещества, что делает затруднительной попытку говорить об омега-3 жирных кислотах отдельно, как о причине



вреда или выгоды. В связи с этим, мы провели систематический обзор клинических исследований, в которых опытной группе были назначены только омега-3 кислоты. Среди всех 16 исследований ($n = 1216$ пациентов), не было обнаружено значительного снижения смертности (RR 0,86; 95% ДИ 0,71–1,03; низкое качество данных); однако, продолжительность пребывания в ОРИТ было значительно снижено в группе, получающей омега-3 кислоты (MD, -3,84 дня; 95% ДИ -5,57 до 2,12, очень низкое качество данных). В общем, качество данных было оценено как низкое. В связи с неопределенностью преимуществ, возможностью причинения вреда, а также в связи с дополнительными затратами и непостоянной доступностью омега-3 жирных кислот, мы говорим о высоком уровне доказательности рекомендуя не применять омега-3 жирные кислоты у пациентов с сепсисом и септическим шоком, если только это не проводится в рамках рандомизированных контролируемых исследований.

6. Рутинное мониторирование остаточного объема желудка (GRVs – gastric residual volume ООЖ) не рассматривается у больных в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком (низкий уровень доказательности, низкое качество данных). Однако, у пациентов с нарушением усвоения пищи или же у тех, у кого есть высокий риск аспирации, измерение желудочных объемов наоборот рассматривается.

Примечание. Эта рекомендация относится к пациентам в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком не хирургического профиля.

Обоснование. Пациенты в критическом состоянии подвержены значительному риску нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, которое предрасполагает к регургитации или рвоте, аспирации и развитию аспирационной пневмонии. Обоснованием для измерения ООЖ служит снижение риска развития аспирационной пневмонии путем либо приостановки, либо корректировки стратегии питания, основанной на обнаружении избыточного желудочного остаточного объема. Связанные с этой методикой споры обусловлены тем, что исследования, основанные на наблюдениях в целом, и исследование каждого конкретного случая в отдельности не всегда согласованно подтверждают взаимосвязь между измерением ООЖ (показатели варьируют от не поддающихся мониторингу до 200 мл) и последующей рвотой, аспирацией или пневмонией [597–603]. В нашем систематическом обзоре, мы установили одно



многоцентровое сопоставимое по эффективности и безопасности исследование, проведенное среди 452 пациентов в критическом состоянии, у которых согласно случайной выборке либо не измеряли ООЖ, либо делали это с 6-часовым интервалом [602]. Неусваиваемость пищи определялась рвотой в опытной группе при ООЖ > 250 мл, просто рвотой, либо и тем и другим в контрольной группе. Хотя рвота случалась чаще (39,6 против 27%; разница по медиане, 12,6; 95% ДИ 5,4–19,9) в группе, в которой измерение ООЖ не проводилось, стратегия когда ООЖ не мониторировалось показала не меньшую результативность по сравнению с мониторингом с 6-часовым интервалом в отношении к основному исходу – вентилятор-ассоциированной пневмонии (16,7 против 15,8% ретроспективно; разница, 0,9%; 95% ДИ –4,8 до 6,7%). Не было представлено никакой поддающейся обнаружению разницы в смертности между исследуемыми группами на 28 и 90 день. Пациенты, у которых в срок до 1 месяца перед исследованием была операция, были правомерно исключены из данного исследования, так что эти результаты не должны быть применимы к пациентам хирургического профиля, находящимся в критическом состоянии. Однако, результаты этого исследования заставляют усомниться в необходимости измерения ООЖ как в методе, снижающем риск развития аспирационной пневмонии у больных в критическом состоянии. Для предотвращения вероятного вреда и из-за возможного снижения усилий медицинских сестер, необходимых для мониторинга пациентов, мы не рассматриваем рутинный мониторинг ООЖ у всех пациентов с сепсисом, если только у пациента не наблюдались нарушения усвояемости пищи (например, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс) или же, если у пациентов имелся высокий риск аспирации (например, после операции, при гемодинамической нестабильности). Для определения точки отсчета когда должны контролироваться ООЖ и с какой частотой, особенно у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство или находящихся в шоковом состоянии, мы рекомендуем проведение в будущем рандомизированных контролируемых исследований, нацеленных на таких пациентов группы более высокого риска, что приведет к получению дальнейших данных.

7. Рассматривается применение прокинетиков у пациентов, находящихся в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком и непереносимостью пищи (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).



Обоснование Непереносимость пищи определяется рвотой, аспирацией содержимого желудка или высокими ООЖ. По многим причинам, непереносимость пищи обыкновенно развивается у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Пациенты с предварительно развившимся гастропарезом или диабетом, либо же те, кто получает седативные препараты и вазопрессоры, находятся в группе риска. Прокинетики, включая метоклопрамид и домперидон, эритромицин часто применяются в ОРИТ. Каждое из этих средств имеет разные фармакодинамические и фармакокинетические свойства; однако, применение этих средств может сопровождаться удлинением интервала QT и желудочковыми аритмиями. Крупное исследование типа случай-контроль у пациентов вне ОРИТ показало увеличение риска внезапной сердечной смерти втрое при приеме домперидона в дозах >30 мг/день [604]. Другое ретроспективное когортное исследование показало, что амбулаторное применение эритромицина сопровождалось увеличением риска внезапной сердечной смерти вдвое, особенно при одновременном приеме с другими СYP3A ингибиторами [605]. Влияние на желудочковые аритмии у пациентов ОРИТ понято в меньшей степени.

Недавний систематический обзор и мета-анализ, включившие 13 РКИ среди 1341 пациента в критическом состоянии показали, что применение прокинетиков сопровождалось понижением риска непереносимости пищи (RR 0,73; 95% ДИ 0,55–0,97; умеренное качество данных). Это равноценно снижению абсолютного риска на 17%. Применение прокинетиков не увеличивает смертность в значительной степени (RR 0,97; 95% ДИ 0,81–1,1; низкое качество данных); однако, частота смертельных или несмертельных сердечных аритмий была описана непосредственно в разных исследованиях. Значительного влияния на риск развития пневмонии или рвоты отмечено не было. Большинство исследований изучало эффекты метоклопрамида или эритромицина; анализ по подгруппам согласно классу лекарственных средств был недостаточно качественным для обнаружения важных различий среди подгрупп [606]. Мы рассмотрели желательные последствия (более низкий риск пищевой непереносимости) и низкое качество данных, которые не представили разницы в смертности или в риске развития пневмонии, и предложили низкий уровень доказательности для применения прокинетиков (метоклопрамида) или эритромицина в качестве лечения пищевой непереносимости у пациентов с сепсисом.



Для определения сравнительной эффективности и безопасности различных лекарственных средств необходимо проведение крупных сравнительных исследований в будущем.

Контроль интервала QT путем последовательного снятия серии электрокардиограмм необходим тогда, когда эти средства используются в ОРИТ, особенно если они используются одновременно с другими лекарствами, которые могут удлинять интервал QT [607]. Необходимость в прокинетиках должна оцениваться ежедневно, и применение их должно быть прекращено, если для них нет клинических показаний.

8. У пациентов с сепсисом или септическим шоком, находящихся в критическом состоянии с непереносимостью пищи или у имеющих высокий риск аспирации рассматривается установка пост-пилорических питательных трубок (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Обоснование Непереносимость пищи определяется рвотой, вздутием живота или высокими ООЖ, которые приводят к временному прекращению энтерального питания. Пациенты в критическом состоянии находятся в группе риска по развитию гастропареза и пищевой непереносимости; доказательства отсроченного опорожнения желудка обнаруживаются приблизительно у 50% пациентов в критическом состоянии [608]. Пропорция пациентов, у которых развитие клинических симптомов будет прогрессировать, понятна в меньшей степени. Пищевая непереносимость может привести к временному прекращению нутриционной поддержки, рвоте, аспирации желудочного содержимого или пневмонии [609]. Патофизиология процесса понятна еще не полностью и похоже является многофакторной. Гастропарез может быть вызван фармакологическими средствами, которые часто применяются в ОРИТ (например, седативными, опиоидными средствами, миорелаксантами), пониженным кровоснабжением желудка в рамках шока, гипергликемии или использования вазопрессоров [610–612].

Пост-пилорические трубки имеют теоретическое преимущество, заключающееся в уменьшении пищевой непереносимости у пациентов с гастропарезом вследствие улучшения доставки пищи в кишечник. Пост-пилорические питательные трубки, хотя и являются безопасными, не всегда доступны и требуют технических навыков для успешной установки. Инсуффляция желудка



воздухом и использование прокинетиков являются одинаково эффективными стратегиями для облегчения установки пост-пилорической трубки у пациентов в критическом состоянии [613]. Эндоскопические устройства и внешнее магнитное устройство для наведения могут быть также использованы для установки пост-пилорической трубки, но они не всегда доступны, дороги и требуют большей компетентности.

Мы провели систематический обзор и мета-анализ рандомизированных исследований для изучения оказываемого эффекта пост-пилорического питания (по сравнению с гастральным) на исходы, важные для пациента. Мы обнаружили 21 подходящее РКИ, включающее 1579 пациентов. Кормление через пост-пилорическую трубку снизило риск развития пневмонии по сравнению с кормлением через гастральную трубку (RR 0,75; 95% ДИ 0,59–0,94; низкое качество данных). Это можно интерпретировать как снижение абсолютного риска развития пневмонии на 2,5% (95% ДИ 0,6–4,1%). Однако, не отмечалось значительного эффекта, влияющего на риск смерти, аспирации или рвоты (ESM 16). Это согласуется с результатами прежних мета-анализов [614, 615]. Хотя применение пост-пилорических трубок снизило риск пневмонии, качество данных было низким, значительность приносимой пользы была небольшой, а также существовала неопределенность, связанная с влиянием на другие исходы, важные для пациента. Исследований «стоимость-качество», которые описывают экономические последствия использования пост-пилорического кормления, не хватает. Таким образом, мы решили, что баланс между желательными и нежелательными последствиями у пациентов из группы низкого риска был неясен; однако, применение пост-пилорических питательных трубок может быть оправдано у пациентов с высоким риском аспирации (то есть, у пациентов с периодической аспирацией в анамнезе, тяжелым гастропарезом, непереносимостью пищи или устойчивостью к медикаментозному лечению).

9. Не рекомендуется внутривенное введение селена для лечения сепсиса и септического шока (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

Обоснование Селен обычно назначали в надежде на то, что он сможет скорректировать известное снижение концентрации селена у пациентов с сепсисом и обеспечить фармакологический эффект посредством антиоксидантной защиты. И хотя имеются некоторые РС-исследования, доказательства в



пользу внутривенного введения селена неубедительны. Два недавних мета-анализа предположили возможные преимущества добавления селена при сепсисе, подкрепив это слабыми данными [616, 617]. Однако, недавнее крупное РС-исследование изучило также влияние селена на уровень смертности [618]. И в целом, коэффициент суммарной вероятности позволяет предположить отсутствие его значительного влияния на смертность при сепсисе. Также не было обнаружено отличий во вторичных исходах при развитии нозокомиальной пневмонии или по продолжительности пребывания в ОРИТ. При обновлении нашего мета-анализа для включения результатов этого недавнего исследования, разницы в смертности между обеими группами обнаружено также не было (ESM 17).

10. Применение аргинина для лечения сепсиса и септического шока не рассматривается (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Обоснование Количество доступного аргинина в организме при сепсисе снижено, что может привести к уменьшению синтеза оксида азота, ухудшению регуляции микроциркуляции и увеличению продукции супероксида и пероксинитрита. Однако, добавление аргинина может привести к нежелательной вазодилатации и гипотензии [619, 620]. Исследования на людях по добавлению L-аргинина в целом, были небольшими и сообщали о неоднозначном влиянии на смертность [621-624]. Единственное исследование у пациентов с сепсисом продемонстрировало улучшение выживаемости, но имело ограничения в дизайне исследования [623]. Другие исследования не предполагают преимуществ или возможного вреда по отношению к подгруппе пациентов с сепсисом [621, 624, 625]. Некоторые авторы обнаружили улучшения во вторичных исходах у пациентов с сепсисом, такие как: уменьшение инфекционных осложнений и продолжительности пребывания в стационаре – но значимость этих данных перед лицом возможного вреда остается неясной.

11. Применение глутамин для лечения сепсиса и септического шока не рекомендуется (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных)



Обоснование Уровень глутамина также снижается при развитии критического состояния. Его экзогенное добавление может уменьшить атрофию слизистой кишечника и проницаемость его стенки, вероятно приводя к снижению бактериальной транслокации. Другими возможными преимуществами являются улучшение функции иммунных клеток, снижение продукции провоспалительных цитокинов и увеличение уровней глутатиона и антиоксидантных свойств [619, 620]. Однако, клиническое значение этих данных установлено не полностью.

Хотя предыдущий мета-анализ продемонстрировал снижение смертности [626], несколько других мета-анализов такого не показали [627-630]. Четыре недавних исследований с качественным дизайном также не смогли обнаружить преимуществ по влиянию на смертность при первичном анализе, хотя они не были специально сфокусированы на пациентах с сепсисом [631-634]. Два небольших исследования среди пациентов с сепсисом не обнаружили преимуществ по влиянию на уровень смертности [635, 636], но показали значительное снижение инфекционных осложнений [636] и более быстрое восстановление органной дисфункции.

12. По применению карнитина при сепсисе и септическом шоке нельзя дать никаких рекомендаций.

Обоснование Массивное нарушение метаболизма энергии вносит свой вклад в тяжесть сепсиса и конечные стадии органной недостаточности. Величина энергетических нарушений и, что вероятно более важно, способность организма пациента адаптировать метаболические процессы к энергетическим нарушениям, вероятно, влияет на выживаемость пациентов. Карнитин, образующийся эндогенно из лизина и метионина, необходим для транспортировки длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии и для образования энергии. Соответственно, распад карнитина является необходимым для активации перехода с пути метаболизма глюкозы на путь метаболизма жирных кислот во время энергетического кризиса при сепсисе. Это является базисом для обоснования использования L-карнитина в качестве терапии при сепсисе. Одно небольшое рандомизированное исследование, проведенное среди пациентов с сепсисом, сообщило о возможном снижении уровня смертности на 28 день у пациентов с септическим шоком, которые получали L-карнитин внутривенно



в качестве терапии в пределах 24 часов с момента развития шока; однако, исследование было бессильно обнаружить такую разницу [637]. Более крупные исследования идущие в настоящее время, должны обеспечить большее количество данных, доказывающих полезность добавления карнитина.

U. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ ПО УХОДУ ЗА ПАЦИЕНТОМ

1. Задачи по уходу за пациентом и прогноз его состояния рекомендуется обсуждать с пациентом и его семьей (ЗНП).

2. Рекомендуется внедрение задач по уходу за пациентом в план его лечения и планирование ухода за неизлечимыми больными с использованием принципов паллиативной помощи (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

3. Рассматривается возможной постановка задач по уходу настолько рано, насколько возможно, но не позже 72 часов от момента поступления в ОРИТ (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Обоснование У пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью уровень смертности обычно высокий; некоторые не выживают или же обречены на плохое качество жизни. Хотя исходы при проведении интенсивной терапии у пациентов в критическом состоянии может быть трудно предсказать точно, установление реалистичных задач по лечению в ОРИТ является первостепенным шагом [638], особенно из-за неправильных ожиданий касающихся прогноза, что является широко распространенным среди обычных людей [639]. Продвинутое поддерживающее жизнь лечение в ОРИТ, при этом не преследующее выгоды для пациента, не согласуется с поставленными задачами по уходу за пациентом [640, 641]. Модели для формирования инициатив по повышению уровня ухода в ОРИТ подчеркивают важность внедрения (вместе с прогнозом) задач по уходу за пациентом в план лечения [642]. Проведение упреждающих встреч с семьей посвященных уходу за пациентом для определения предварительных указаний и задач по лечению в пределах 72 часов от поступления в ОРИТ продемонстрировало улучшение общения и понимания между семьей пациента и командой врачей; повышение удовлетворенности лечением среди членов семьи; уменьшение стресса, тревоги и депрессии у род-



ственников выжившего; облегчение принятия решения об отключении от аппаратов жизнеобеспечения; уменьшение длительности пребывания в ОРИТ пациентов, которые умирают в ОРИТ [643, 644]. Продвижение решений, принятых сообща с пациентом и его семьей является выгодным при обеспечении подходящего ухода в ОРИТ и позволяет избежать ненужных для данного больного мер по уходу [641, 645, 646].

Паллиативный уход все больше и больше принимается как существенный компонент комплексного ухода для пациентов в критическом состоянии, независимо от их состояния или прогноза [642, 647]. Применение мер по паллиативному уходу в ОРИТ повышает возможность распознать боль и стресс; позволяет выяснить пожелания пациента, его убеждения, его моральные ценности и их влияние на принятие решений; разработать гибкую стратегию общения; провести встречи с семьей и установить задачи по уходу; позволяет обеспечить семейную поддержку во время процесса умирания; помогает разрешить коллективные конфликты и установить разумные задачи по поддержке жизни и реанимации [648].

Недавний систематический обзор результатов паллиативных вмешательств и продвинутого планирования ухода, которые имеют место в ОРИТ, обнаружил, что, несмотря на обширные вариации в типах исследований и в их качестве, среди девяти рандомизированных контролируемых исследований и 13 не рандомизированных контролируемых исследований среди пациентов с продвинутым планированием ухода и после паллиативных вмешательств были представлены согласующиеся друг с другом примеры с тенденцией к снижению количества поступивших в ОРИТ и длительности пребывания в ОРИТ [649].

Однако значительные внутрибольничные отличия в оценке и обеспечении паллиативной помощи согласуются с предыдущими исследованиями, демонстрирующими различия в тщательности подходов к уходу за пациентами к концу их жизни [650]. Несмотря на отличия по географическому положению, действующим законам, в религии и культуре существует мировой консенсус по ключевым методикам ухода за умирающими больными в ОРИТ [651].

Распространение мер по уходу, ориентированных на пациента и его семью в настоящее время получило приоритет и включает в себя реализацию ранних и повторяющихся обсуждений мер по уходу для снижения стресса внутри семьи и улучшения взаимопонимания при общении; открытые и свободные посещения; присутствие членов семьи во время клинических обходов,



реанимационных мероприятий и инвазивных процедур; и внимание к культурной и духовной поддержке пациента [652-655].



Приложение 1

Рекомендации и заявления наилучшей практики

А. ПЕРВООЧЕРЕДНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

1. Сепсис и септический шок являются медицинскими чрезвычайными ситуациями, поэтому рекомендуется немедленное начало лечения и интенсивной терапии (ЗНП).
2. При проведении интенсивной терапии для борьбы с гипоперфузией, вызванной сепсисом, рекомендуется внутривенное введение как минимум 30 мл/кг кристаллоидного раствора в пределах первых 3 часов (высокий уровень доказательности, низкое качество данных).
3. Рекомендуется следом за первоначальной инфузионной терапией назначать дополнительную инфузию, основываясь на частой повторной оценке гемодинамического статуса (ЗНП).

Примечание: Повторная оценка должна включать тщательный клинический осмотр и оценку доступных физиологических переменных (частоты сердечных сокращений, артериального давления, сатурации артериальной крови кислородом, частоты дыхания, температуры, диуреза и других по их доступности), равно как и другой неинвазивный или инвазивный мониторинг по возможности.

4. Рекомендуется дальнейшая оценка гемодинамики (такая как, например, оценка функции сердца) для определения типа шока в случае, если клинический осмотр не привел к постановке ясного диагноза (ЗНП).
5. Рассматривается использование скорее динамических, нежели статических переменных для прогнозирования ответа на инфузионную терапию, когда это возможно (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).
6. Рекомендуется начальное целевое значение среднего артериального давления в 65 мм.рт.ст. у пациентов с септическим шоком, нуждающихся в вазопрессорах (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).
7. Рассматривается проведение интенсивной терапии до нормализации лактата у пациентов с повышенным уровнем лактата как маркера тканевой гипоперфузии (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

В. СКРИНИНГ СЕПСИСА И УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

1. Рекомендуется наличие в больницах и в ее подразделениях плана по улучшению показателей по сепсису, включая скрининг сепсиса среди остро заболевших больных, пациентов высокой группы риска (ЗНП).

С. ДИАГНОЗ

1. Рекомендуется получение принятых рутинных микробиологических культур (включая кровь) до начала антимикробной терапии у пациентов с подозрением на сепсис или септический шок, если только это не приведет к существенной задержке начала курса антибиотиков (ЗНП).



Примечание: Принятые рутинные микробиологические культуры всегда включают хотя бы два образца культуры крови (аэробную и анаэробную).

Д. АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

1. Рекомендуется выполнение внутривенного назначения антибиотиков как можно скорее после распознавания, как сепсиса, так и септического шока в пределах одного часа (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).
2. Рекомендуется проведение эмпирической терапии одним или несколькими антибиотиками широкого спектра пациентам с сепсисом или септическим шоком, чтобы покрыть все возможные патогены (охватывая бактериальные и возможные грибковые или вирусные патогены) (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).
3. Рекомендуется сужение эмпирической антимикробной терапии, когда патоген обнаружен и установлена его чувствительность и/или отмечено адекватное клиническое улучшение (ЗНП).
4. Не рекомендуется длительная системная антибиотикопрофилактика у пациентов с тяжелыми воспалительными процессами неинфекционного происхождения (например, тяжелый панкреатит, ожоговая травма)
5. Рекомендуется оптимизация стратегии дозирования антибиотиков, основанная на общепринятых фармакокинетических и фармакодинамических принципах и специфических лекарственных у пациентов с сепсисом и септическим шоком (ЗНП).
6. Рассматривается комбинированная эмпирическая терапия (с использованием хотя бы двух антибиотиков из разных классов), нацеленная на наиболее возможные бактериальные патогены на начальном этапе ведения пациентов с септическим шоком (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Примечание: Читатели должны ознакомиться с Таблицей 6, где указаны определения эмпирической целевой/окончательной терапии, терапии широкого спектра, комбинированной терапии и терапии с использованием многих лекарственных средств перед прочтением этого раздела.

7. Рассматривается запрет на рутинное использование комбинированной терапии для продолжения лечения большинства других тяжелых инфекций, включая бактериемию и сепсис без шока (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Примечание: это не должно помешать использовать терапию большим количеством антибиотиков

для увеличения антимикробной активности.

8. Не рекомендуется применение комбинированной терапии для рутинного лечения сепсиса с нейтропенией/ бактериемии (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).
9. Если комбинированная терапия применяется при лечении септического шока, рекомендуется ее деэскалация с прекращением комбинированной терапии в пределах первых нескольких дней в ответ на клиническое улучшение и/или признаки разрешения инфекционного процесса. Это применимо как для целевой (для инфекций с выявленным возбудителем), так и для эмпирической (для инфекций с невыявленным возбудителем) комбинированной терапии (ЗНП).



10. Для большинства тяжелых инфекций, сопровождающихся развитием сепсиса и септического шока, рассматривается адекватная продолжительность антибактериальной терапии длиной 7-10 дней (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

11. Рассматриваются более длинные курсы терапии, допустимые у пациентов с медленным клиническим ответом, недренированным очагом инфекции, бактериемией вызванной *Staphylococcus aureus*, некоторыми грибковыми и вирусными инфекциями или иммунологическим дефицитом, включая развитие нейтропении (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

12. Рассматриваются более короткие курсы терапии, допустимые у некоторых пациентов, в частности, у тех, у кого наблюдается быстрое клиническое разрешение заболевания, сопровождающееся эффективным влиянием на очаг интраабдоминального или уросепсиса, а также у пациентов с анатомически неосложненным пиелонефритом (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

13. Рекомендуется ежедневная оценка возможности деэскалации антимикробной терапии у пациентов с сепсисом или септическим шоком (ЗНП).

14. Рассматривается использование измерения уровня прокальцитонина для подтверждения сокращения продолжительности антимикробной терапии у пациентов с сепсисом (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

15. Рассматривается использование уровня прокальцитонина для подтверждения прекращения эмпирической терапии антибиотиками у пациентов, у которых первоначально, судя по всему, был сепсис, но у которых впоследствии были ограниченные клинические доказательства инфекционного процесса (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Е. ЛИКВИДАЦИЯ ОЧАГА

1. Рекомендуется как можно более быстрая постановка или исключение специфического анатомического диагноза инфекционного процесса, требующего срочной ликвидации очага инфекции у пациентов с сепсисом или септическим шоком, кроме того, после постановки диагноза, любое необходимое вмешательство, связанное с ликвидацией очага, должно быть выполнено так быстро, как только это будет целесообразно с медицинской точки зрения и точки зрения (ЗНП).

2. Рекомендуется незамедлительное удаление всех приспособлений, обеспечивающих внутривенный доступ, которые могут быть возможными источниками сепсиса или септического шока, после того, как будет установлен другой сосудистый доступ (ЗНП).

Г. ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

1. Методика введения провокационной дозы инфузионного раствора рекомендуется к проведению там, где планируется продолжение проведения инфузии так долго, как долго будет продолжаться улучшение гемодинамических факторов (ЗНП).

2. Кристаллоидные растворы как инфузионные растворы выбора рекомендуются для начальной интенсивной терапии с последующим замещением ими внутрисосудистого



объема у пациентов с сепсисом и септическим шоком (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

3. Рассматривается применение либо сбалансированных кристаллоидных либо физиологического раствора для инфузионной интенсивной терапии у пациентов с сепсисом или септическим шоком (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

4. Рассматривается применение альбумина в дополнение к кристаллоидам для начальной интенсивной терапии, с последующим замещением внутрисосудистого объема у пациентов с сепсисом и с септическим шоком, когда пациентам требуются существенные объемы кристаллоидных растворов (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

5. Не рекомендуется применение растворов ГЭК для замещения внутрисосудистого объема у пациентов с сепсисом или септическим шоком (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

6. Рассматривается предпочтительное использование кристаллоидных растворов, нежели растворов желатина при проведении интенсивной терапии у пациентов с сепсисом или септическим шоком (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

G. ВАЗОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1. Рекомендуется применение норадреналина в качестве вазопрессорного препарата первого выбора (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

2. Рассматривается добавление или вазопрессина (вплоть до 0,03 ЕД/мин) (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных) или адреналина (низкий уровень доказательности, низкое качество данных) к норадреналину с намерением повысить среднее артериальное давление до целевого, или добавление вазопрессина (вплоть до 0,03 ЕД/мин) (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных) для снижения дозы норадреналина.

3. Только у пациентов, прошедших тщательный отбор (например, у пациентов с низким риском тахикардий и абсолютной или относительной брадикардии), рассматривается применение допамина как альтернативного вазопрессорного препарата в дополнение к норадреналину (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

4. Не рекомендуется применение низких доз допамина для защиты почек (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

5. Рассматривается применение добутамина у пациентов, у которых есть признаки сохраняющейся гипоперфузии, несмотря на адекватную инфузионную нагрузку и использование вазопрессорных средств (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).



Примечание: В этом случае, доза препарата должна титроваться до конечной точки отражающей перфузию, и должна быть снижена или вообще отменена перед лицом ухудшения гипотензии или аритмий.

6. Рекомендуется установка артериального катетера всем пациентам, потребным в вазопресорах, так быстро, как только это будет осуществимо, если доступны соответствующие ресурсы (низкий уровень доказательности, очень низкое качество данных).

Н. КОРТИКОСТЕРОИДЫ

1. Не рекомендуется внутривенное применение гидрокортизона для лечения пациентов с септическим шоком, если доступны меры по адекватной инфузионной и вазопресорной интенсивной терапии для восстановления гемодинамической стабильности. Если все это не достижимо, рассматривается внутривенное применение гидрокортизона в дозе 200 мг в день (низкий уровень доказательности, низкое качество данных)

И. ПРЕПАРАТЫ КРОВИ

1. Рекомендуется, чтобы переливание препаратов красных клеток крови происходило только когда концентрация гемоглобина снижается $< 7,0$ г/дл (< 70 г/л) у взрослых при отсутствииотягчающих обстоятельств, таких как ишемия миокарда, тяжелая гипоксемия или острая кровопотеря (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

2. Не рекомендуется использование эритропоэтина для лечения анемии, ассоциированной с сепсисом (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

3. Использование свежезамороженной плазмы для коррекции нарушений тромбообразования при отсутствии кровотечения или запланированных инвазивных процедур не рассматривается (низкий уровень доказательности, очень низкое качество данных).

4. Рекомендуется переливание тромбоконцентрата когда количество тромбоцитов $< 10,000/\text{мм}^3$ ($10 \cdot 10^9/\text{л}$) при отсутствии видимого кровотечения и когда количество тромбоцитов $< 20,000/\text{мм}^3$ ($20 \cdot 10^9/\text{л}$) если у пациента есть значительный риск кровотечения. Более высокое число тромбоцитов ($50,000/\text{мм}^3$ [$50 \cdot 10^9/\text{л}$]) служит показанием к переливанию при продолжающемся кровотечении, проведении операции или инвазивных процедур (низкий уровень доказательности, очень низкое качество данных).

Ж. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ



1. Внутривенное использование иммуноглобулинов у пациентов с сепсисом или септическим шоком не рассматривается (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

К. ОЧИЩЕНИЕ КРОВИ

1. По использованию методик очищения крови нельзя дать никаких рекомендаций.

Л. АНТИКОАГУЛЯНТЫ

1. Не рекомендуется использование антитромбина для лечения сепсиса или септического шока (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

2. По использованию тромбомодулина или гепарина для лечения сепсиса или септического шока нельзя дать никаких рекомендаций.

М. ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ

1. Рекомендуется использовать целевой дыхательный объем величиной 6 мл/кг на расчетную массу тела в сравнении с 12 мл/кг у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), вызванным сепсисом (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

2. У взрослых пациентов с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом рекомендуется использовать целевую границу для давления плато на 30 см вод.ст. больше, чем принятые высокие давления плато (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

3. У взрослых пациентов с умеренно тяжелым или тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом рассматривается использование более высоких величин положительного давления в конце выдоха (ТЭЛАЕР), нежели чем более низких (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).

4. У взрослых пациентов с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, рассматривается использование маневра мобилизации альвеол (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).

5. У взрослых пациентов с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом и респираторным индексом (РИ–отношение P_{aO_2}/F_{iO_2}) < 150 мм.рт.ст. рекомендуется использование пропозиции, нежели положения на спине (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

6. У взрослых пациентов с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом не рекомендуется использование высокочастотной осцилляторной вентиляции (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

7. Касательно использования неинвазивной вентиляции для пациентов с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом нельзя дать никаких рекомендаций.



8. У взрослых пациентов с ОРДС, вызванным сепсисом и с респираторным индексом (РИ - отношение P_{aO_2}/F_{iO_2}) < 150 мм.рт.ст. рассматривается использование миорелаксантов (NMBA) в течение ≤ 48 часов (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).

9. Для пациентов с установленным ОРДС, вызванным сепсисом, у которых нет признаков гипоперфузии тканей, рекомендуется консервативная стратегия инфузионной терапии (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

10. Не рекомендуется использование β -2 агонистов для лечения пациентов с ОРДС без бронхоспазма, вызванным сепсисом (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

11. Не рекомендуется рутинное использование методики катетеризации ЛА у пациентов с ОРДС, вызванным сепсисом (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

12. Рассматривается использование более низких, нежели более высоких дыхательных объемов у взрослых пациентов с дыхательной недостаточностью вызванной сепсисом без ОРДС (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

13. Пациентов с сепсисом, находящихся на искусственной вентиляции легких, рекомендуется вести с приподнятым на $30^\circ - 45^\circ$ головным концом кровати для ограничения риска аспирации и предотвращения развития ВАП (вентилятор-ассоциированной пневмонии) (высокий уровень доказательности, низкое качество данных).

14. У пациентов с сепсисом, находящихся на искусственной вентиляции легких, которые готовы к отучению от аппарата, рекомендуется использование тренировок спонтанного дыхания (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

15. У пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом и находящихся на искусственной вентиляции в тех случаях, когда они способны вынести отучение от ИВЛ, рекомендуется использование протоколов отучения от ИВЛ (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

N. СЕДАЦИЯ И АНАЛЬГЕЗИЯ



1. При искусственной вентиляции пациентов с сепсисом рекомендуется минимизация постоянной или перемежающейся седации, нацеленной на конкретные конечные точки титрования (ЗНП).

О. КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

1. Рекомендуется подход с использованием протоколов для контроля изменения уровня глюкозы крови в ОРИТ у пациентов с сепсисом, при этом начинать подбор дозировок инсулина следует, если в двух последующих друг за другом анализах уровень глюкозы крови > 180 мг/дл (9,92 ммоль/л). Такой подход должен быть направлен на снижение верхнего значения уровня глюкозы ≤ 180 мг/дл, чем на снижение до ≤ 110 мг/дл (6,06 ммоль/л) (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

2. Рекомендуется, чтобы у пациентов, получающих инсулин, значения глюкозы крови контролировались каждые 1-2 часа до того, как эти значения и доза вводимого инсулина придут к стабильным значениям, а затем, с этого времени, каждые 4 часа (ЗНП).

3. Рекомендуется, чтобы анализ уровня глюкозы, полученный экспресс-методом из капиллярной крови был интерпретирован с осторожностью, потому что такие измерения могут неточно отражать уровень глюкозы в артериальной крови и плазме (ЗНП).

4. В случае, если у пациента есть артериальный катетер, рассматривается использование артериальной крови, чем капиллярной для экспресс-анализа с использованием глюкометра (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Р. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

1. Рассматривается использование либо непрерывной, либо перемежающейся заместительной почечной терапии у пациентов с сепсисом и острым поражением почек (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).

2. Рассматривается использование НЗПТ для облегчения учета водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов с сепсисом (низкий уровень доказательности, очень низкое качество данных).

3. Не рассматривается использование ЗПТ у пациентов с сепсисом и острым поражением почек при повышении креатинина или олигурии без других определяющих показаний для диализа (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Q. ТЕРАПИЯ БИКАРБОНАТОМ



1. Не рассматривается применение терапии бикарбонатом натрия для улучшения гемодинамики или для снижения потребностей в вазопрессорах у пациентов с лактат-ацидезией, вызванной гипоперфузией с $\text{pH} \geq 7,15$ (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных)

R. ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

1. Рекомендуется фармакологическая профилактика венозной тромбозной эмболии нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином при отсутствии противопоказаний для использования этих средств (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

2. Рекомендуется НМГ нежелательнее чем НФГ для профилактики ВТЭ при отсутствии противопоказаний к использованию НМГ (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

3. Рассматривается комбинация фармакологической и механической профилактики ВТЭ, когда это возможно (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

4. Рассматривается применение механической профилактики ВТЭ, когда фармакологическая профилактика ВТЭ противопоказана (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

S. ПРОФИЛАКТИКА СТРЕССОВЫХ ЯЗВ

1. Рекомендуется проведение профилактики образования стрессовых язв пациентам с сепсисом или септическим шоком, у которых имеются факторы риска желудочно-кишечного кровотечения (высокий уровень доказательности, низкое качество данных).

2. Когда профилактика стрессовых язв показана, рассматривается использование либо ингибиторов протонной помпы, либо антагонистов гистаминовых H-2 рецепторов (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

3. Не рекомендуется проведение профилактики стрессовых язв у пациентов без факторов риска GI кровотечения (ЗНП).

T. ПИТАНИЕ

1. Не рекомендуется раннее назначение только парентерального питания или парентерального питания в комбинации с энтеральным питанием, пациентам с сепсисом или септическим шоком, которых можно кормить энтерально (лучше начать с раннего энтерального питания) (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

2. Не рекомендуется назначение только парентерального питания или парентерального питания в комбинации с энтеральным питанием (лучше начать с внутривенного



введения глюкозы и продвинутого энтерального питания по мере усвояемости) в течение первых 7 дней у пациентов с сепсисом или септическим шоком, находящихся в критическом состоянии, для которых раннее энтеральное питание недопустимо (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

3. У пациентов с сепсисом или септическим шоком, которых можно кормить энтерально, рассматривается раннее начало энтерального питания, нежели чем быстрое внутривенное введение только глюкозы (низкий уровень доказательности, низкое качество данных)

4. У пациентов в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком рассматривается раннее нормотрофическое/гипокалорийное или раннее полное энтеральное питание; если нормотрофическое/гипокалорийное питание является первоначальной стратегией, тогда необходимо обеспечить продвинутое питание в соответствии с его переносимостью пациентом (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).

5. Не рекомендуется применение омега-3 жирных кислот в качестве иммунокорректирующей терапии у пациентов в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком (высокий уровень доказательности, низкое качество данных).

6. Рутинное мониторирование остаточного объема желудка (ООЖ – gastric residual volume) не рассматривается у больных в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком (низкий уровень доказательности, низкое качество данных). Однако, у пациентов с нарушением усвояемости пищи или же у тех, у кого есть высокий риск аспирации, измерение желудочных объемов наоборот рассматривается.

Примечание Эта рекомендация относится к пациентам в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком не хирургического профиля.

7. Рассматривается применение прокинетики у пациентов, находящихся в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком и непереносимостью пищи (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

8. У пациентов с сепсисом или септическим шоком, находящихся в критическом состоянии с непереносимостью пищи или у имеющих высокий риск аспирации рассматривается установка пост-пилорических питательных трубок (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

9. Не рекомендуется внутривенное введение селена для лечения сепсиса и септического шока (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

10. Применение аргинина для лечения сепсиса и септического шока не рассматривается (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

11. Применение глутамина для лечения сепсиса и септического шока не рекомендуется (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных)

12. По применению карнитина при сепсисе и септическом шоке нельзя дать никаких рекомендаций.

U. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ ПО УХОДУ ЗА ПАЦИЕНТОМ

1. Задачи по уходу за пациентом и прогноз его состояния рекомендуется обсуждать с пациентом и его семьей (ЗНП).



2. Рекомендуется внедрение задач по уходу за пациентом в план его лечения и планирование ухода за неизлечимыми больными с использованием принципов паллиативной помощи когда это допустимо (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

3. Рассматривается приемлемой постановка задач по уходу настолько рано, насколько возможно, но не позже 72 часов от момента поступления в ОРИТ (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).



Приложение 2
Сравнение рекомендаций от 2012 и 2016 года

РЕКОМЕНДАЦИИ 2012 ГОДА	РЕКОМЕНДАЦИИ 2016 ГОДА
<p style="text-align: center;">А. ПЕРВООЧЕРЕДНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>1. Регистрируемая в протоколе, количественная интенсивная терапия пациентов с тканевой гипоперфузией, вызванной сепсисом (которая определяется в данном документе как гипотензия, сохраняющаяся после начальной провокационной дозы инфузионного раствора или концентрации лактата ≥ 4 ммоль/л). Задачи в течение первых 6 часов интенсивной терапии:</p> <p style="margin-left: 20px;">а) Центральное венозное давление 8-12 мм.рт.ст.</p> <p style="margin-left: 20px;">б) Среднее артериальное давление ≥ 65 мм.рт.ст.</p> <p style="margin-left: 20px;">в) Темп диуреза ≥ 0.5 мл/кг/час</p> <p style="margin-left: 20px;">д) Сатурация кислородом центральной венозной (верхняя полая вена) или смешанной венозной крови 70% или 65% соответственно (уровень 1С)</p> <p>2. У пациентов с увеличенным уровнем лактата, задача интенсивной терапии нормализовать лактат (уровень 2С)</p>	<p style="text-align: center;">А. ПЕРВООЧЕРЕДНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>1. Сепсис и септический шок являются медицинскими чрезвычайными ситуациями, поэтому рекомендуется немедленное начало лечения и интенсивной терапии (ЗНП).</p> <p>2. При проведении интенсивной терапии для борьбы с гипоперфузией, вызванной сепсисом, рекомендуется внутривенное введение как минимум 30 мл/кг кристаллоидного раствора в пределах первых 3 часов (высокий уровень доказательности, низкое качество данных).</p> <p>3. Рекомендуется следом за первоначальной инфузионной терапией назначать дополнительную инфузию, основываясь на частой повторной оценке гемодинамического статуса (ЗНП).</p> <p><i>Примечание:</i> Повторная оценка должна включать тщательный клинический осмотр и оценку доступных физиологических переменных (частоты сердечных сокращений, артериального давления, сатурации артериальной крови кислородом, частоты дыхания, температуры, объема выде-</p>



	<p>лившейся мочи и других по их доступности), равно как и другой неинвазивный или инвазивный мониторинг по возможности.</p> <p>4. Рекомендуется дальнейшая оценка гемодинамики (такая как, например, оценка функции сердца) для определения типа шока в случае, если клинический осмотр не привел к постановке ясного диагноза (ЗНП).</p> <p>5. Рассматривается использование скорее динамических, нежели статических переменных для прогнозирования ответа на инфузионную терапию, когда это возможно (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p> <p>6. Рекомендуется начальное целевое значение среднего артериального давления в 65 мм.рт.ст. у пациентов с септическим шоком, нуждающихся в вазопрессорах (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p> <p>7. Рассматривается проведение интенсивной терапии до нормализации лактата у пациентов с повышенным уровнем лактата как маркера тканевой гипоперфузии (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p>
<p>В. СКРИНИНГ СЕПСИСА И УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ</p>	<p>В. СКРИНИНГ СЕПСИСА И УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ</p>



<p>1. Установленный скрининг потенциально инфицированных тяжелобольных пациентов на предмет тяжелого сепсиса для раннего применения терапии (уровень 1С).</p> <p>2. Основанные на больничных условиях усилия, направленные на улучшение показателей при тяжелом сепсисе (UG).</p>	<p>1. Рекомендуется наличие в больницах и в ее подразделениях плана по улучшению показателей по сепсису, включая скрининг сепсиса среди остро заболевших больных, пациентов высокой группы риска (ЗНП).</p>
<p>С. ДИАГНОЗ</p> <p>1. Клинически подходящие культуры, взятые перед антимикробной терапией, если это не приведет к значительной задержке (> 45 мин.) в назначении антибиотиков (уровень 1С). Как минимум 2 образца (колбы с аэробной и анаэробной средами) должны быть получены до антимикробной терапии, 1 образец, полученный перкутанно, по одному, полученному через каждое приспособление, обеспечивающее венозный доступ, если только оно не было установлено недавно (< 48 часов) (уровень 1С).</p> <p>2. Использование пробы с 1,3-β-D-глюканом (уровень 2В), проб с маннаном и анти-маннанными антителами (2С), если они доступны, и дифференциальный диагноз причины инфекции с инвазивным кандидозом.</p> <p>3. Исследования с визуализацией должны выполняться сразу же для подтверждения потенциального источника инфекции (UG).</p>	<p>С. ДИАГНОЗ</p> <p>1. Рекомендуется получение принятых рутинных микробиологических культур (включая кровь) до начала антимикробной терапии у пациентов с подозрением на сепсис или септический шок, если только это не приведет к существенной задержке начала курса антибиотиков (ЗНП).</p> <p>Примечание: Принятые рутинные микробиологические культуры всегда включают хотя бы два образца культуры крови (аэробную и анаэробную).</p>



D. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

1. Внутривенное назначение эффективных антибиотиков в пределах первого часа после распознавания септического шока (уровень 1В) и тяжелого сепсиса без септического шока (уровень 1С) как задача терапии.

2. Начальная эмпирическая антиинфекционная терапия одним или большим количеством ЛС, которые активны против всех возможных патогенов (бактериальных и/или грибковых или вирусных) и которые способны в адекватных концентрациях проникать в ткани, являющиеся предполагаемым очагом сепсиса (уровень 1В).

3. Режим антибактериальной терапии должен быть ежедневно оценен заново для возможной деэскалации (уровень 1В).

4. Использование низкого уровня прокальцитонина или похожих биомаркеров для помощи клиницистам в прекращении эмпирической антибиотикотерапии у пациентов с первоначально вероятным сепсисом, но не имеющим в последующем признаков инфекции (уровень 2С).

5. Комбинированная эмпирическая терапия используется у пациентов с тяжелым сепсисом и нейтропенией (уровень 2В) и у пациентов, у которых инфекция вызвана трудно поддающимися лечению, устойчивыми ко многим ЛС, патогенами, такими,

D. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

1. Рекомендуется выполнение внутривенного назначения антибиотиков как можно скорее после распознавания, как сепсиса, так и септического шока в пределах одного часа (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

2. Рекомендуется проведение эмпирической терапии одним или несколькими антибиотиками широкого спектра пациентам с сепсисом или септическим шоком, чтобы покрыть все возможные патогены (охватывая бактериальные и возможные грибковые или вирусные патогены) (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

3. Рекомендуется сужение эмпирической антимикробной терапии, когда патоген обнаружен и установлена его чувствительность, и/или отмечено адекватное клиническое улучшение (ЗНП).

4. Не рекомендуется длительная системная антибиотикопрофилактика у пациентов с тяжелыми воспалительными процессами неинфекционного происхождения (например, тяжелый панкреатит, ожоговая травма).

5. Рекомендуется оптимизация стратегии дозирования антибиотиков, основанная на общепринятых фармакокинетических и фармакодинамических принципах и специ-



как виды *Adinetobacter* и *Pseudomonas* (уровень 2B). У пациентов с тяжелыми инфекциями, сопровождающимися дыхательной недостаточностью и септическим шоком, используется комбинированная терапия с β -лактамым антибиотиком расширенного спектра и либо с аминогликозидом, либо с фторхинолоном против бактериемии, вызванной *Streptococcus pneumoniae* (уровень 2B). Комбинация β -лактам и макролида используется у пациентов с септическим шоком против инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*, способной привести к бактериемии (уровень 2B).

6. Эмпирическая комбинированная терапия не должна назначаться больше, чем на 3-5 дней. Дезэскалация до наиболее подходящей терапии единственным антибиотиком, должна быть проведена как только станет известен профиль чувствительности (уровень 2B).

7. Продолжительность терапии обычно составляет 7-10 дней; более длинные курсы могут быть допустимы у пациентов с медленным клиническим ответом, недренированным очагом инфекции, бактериемией вызванной *Staphylococcus Aureus*, некоторыми грибковыми и вирусными инфекциями или иммунологическим дефицитом, включая нейтропению (уровень 2C).

8. У пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком вирусной природы противовирусная терапия должна быть

фических лекарственных свойствах у пациентов с сепсисом и септическим шоком (ЗНП).

6. Рассматривается комбинированная эмпирическая терапия (с использованием хотя бы двух антибиотиков из разных классов), нацеленная на наиболее возможные бактериальные патогены на начальном этапе ведения пациентов с септическим шоком (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Примечание: Читатели должны ознакомиться с Таблицей 6, где указаны определения эмпирической, целевой/окончательной терапии, терапии широкого спектра, комбинированной терапии и терапии с использованием многих лекарственных средств перед прочтением этого раздела.

7. Рассматривается запрет на рутинное использование комбинированной терапии для продолжения лечения большинства других тяжелых инфекций, включая бактериемии и сепсис без шока (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Примечание: это не должно помешать использовать терапию большим количеством антибиотиков для увеличения антимикробной активности.

8. Не рекомендуется применение комбинированной терапии для рутинного лечения сепсиса с нейтропенией/бактериемии (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).



начата так рано, как только возможно (уровень 2C).

9. Антимикробные средства не должны быть использованы у пациентов с тяжелыми воспалительными процессами, неинфекционного происхождения (UG).

9. Если комбинированная терапия применяется при лечении септического шока, рекомендуется ее деэскалация с прекращением комбинированной терапии в пределах первых нескольких дней в ответ на клиническое улучшение и/или признаки разрешения инфекционного процесса. Это применимо как для целевой (для инфекций с выявленным возбудителем), так и для эмпирической (для инфекций с невыявленным возбудителем) комбинированной терапии (ЗНП).

10. Для большинства тяжелых инфекций, сопровождающихся развитием сепсиса и септического шока рассматривается адекватная продолжительность антибактериальной терапии длиной 7-10 дней (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

11. Рассматриваются более длинные курсы терапии, допустимые у пациентов с медленным клиническим ответом, недренированным очагом инфекции, бактериемией вызванной *Staphylococcus aureus*, некоторыми грибковыми и вирусными инфекциями или иммунологическим дефицитом, включая развитие нейтропении (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

12. Рассматриваются более короткие курсы терапии, допустимые у некоторых пациентов, в частности, у тех, у кого наблюдается быстрое клиническое разрешение заболевания, сопровождающееся эффективной



	<p>ликвидацией очага интраабдоминального или уросепсиса, а также у пациентов с анатомически неосложненным пиелонефритом (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p> <p>13. Рекомендуется ежедневная оценка возможности деэскалации антимикробной терапии у пациентов с сепсисом или септическим шоком (ЗНП).</p> <p>14. Рассматривается использование измерения уровня прокальцитонина для подтверждения сокращения продолжительности антимикробной терапии у пациентов с сепсисом (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p> <p>15. Рассматривается использование уровня прокальцитонина для подтверждения прекращения эмпирической терапии антибиотиками у пациентов, у которых первоначально, судя по всему, был сепсис, но у которых впоследствии были ограниченные клинические признаки инфекционного процесса (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p>
<p>Е. ЛИКВИДАЦИЯ ОЧАГА</p> <p>1. Специфический анатомический диагноз инфекции, требующий рассмотрения для срочной ликвидации очага должен быть найден и выставлен или же исключен так быстро, как только возможно, а вмешательство, направленное на ликвидацию очага должно быть применено в пределах 12 часов</p>	<p>Е. ЛИКВИДАЦИЯ ОЧАГА</p> <p>1. Рекомендуется как можно более быстрая постановка или исключение специфического анатомического диагноза инфекционного процесса, требующего срочной ликвидации очага инфекции у пациентов с сепсисом или септическим шоком; кроме</p>



после постановки диагноза, если это выполнимо (уровень 1С).

2. Когда инфицированная зона перипанкреатического некроза определяется как потенциальный источник инфекции, радикальное вмешательство лучше отложить до того, как произойдет достаточная демаркация жизнеспособных и нежизнеспособных тканей (уровень 2В).

3. В случае, когда необходима ликвидация очага у тяжелобольных пациентов с сепсисом, должно быть проведено эффективное вмешательство с как можно физиологически малым повреждением (например, перкутанное, нежели чем хирургическое дренирование абсцесса) (UG).

4. Если приспособления, обеспечивающие внутрисосудистый доступ являются возможным источником тяжелого сепсиса или септического шока, они должны быть незамедлительно удалены после того, как будет установлен другой сосудистый доступ (UG).

того, после постановки диагноза, любое необходимое вмешательство, связанное с ликвидацией очага, должно быть выполнено так быстро, как только это будет целесообразно с медицинской точки зрения и точки зрения логики (ЗНП).

2. Рекомендуется незамедлительное удаление всех приспособлений, обеспечивающих внутривенный доступ, которые могут быть возможными источниками сепсиса или септического шока, после того, как будет установлен другой сосудистый доступ (ЗНП).

Г. ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

1. Кристаллоиды, как начальные растворы выбора применяются при интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока (уровень 1В).

Г. ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

1. Методика введения провокационной дозы инфузионного раствора рекомендуется к проведению там, где планируется продолжение проведения инфузии так долго, как долго будет продолжаться улучшение гемодинамических факторов (ЗНП).



2. Растворы ГЭК не используются для интенсивной инфузионной терапии тяжелого сепсиса и септического шока (уровень 1B).

3. Альбумин используется в интенсивной инфузионной терапии при тяжелом сепсисе и септическом шоке, когда пациенты становятся потребны в существенном количестве кристаллоидных растворов (уровень 2C).

4. Начальная провокационная доза инфузионного раствора используется у пациентов с тканевой гипоперфузией, вызванной сепсисом, с подозрением на гиповолемию, достигая 30 мл/кг кристаллоидного раствора (часть этого количества может быть равноценно заменена альбумином). У некоторых пациентов может понадобиться более быстрое назначение больших количеств инфузионных сред (уровень 1C).

5. Методика провокационной дозы инфузионного раствора применима, когда планируется продолжение проведения инфузии так долго, как долго будет продолжаться гемодинамическое улучшение, основанное либо на динамических (например, изменения пульсового давления, меняющийся ударный объем) либо на статических (например, АД, ЧСС) переменных (UG).

2. Кристаллоидные растворы, как инфузионные растворы выбора рекомендуются для начальной интенсивной терапии с последующим замещением внутрисосудистого объема у пациентов с сепсисом и септическим шоком (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

3. Рассматривается применение либо сбалансированных кристаллоидных, либо физиологического раствора для инфузионной интенсивной терапии у пациентов с сепсисом или септическим шоком (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

4. Рассматривается применение альбумина в дополнение к кристаллоидам для начальной интенсивной терапии, с последующим замещением внутрисосудистого объема у пациентов с сепсисом и септическим шоком, когда пациентам требуются существенные объемы кристаллоидных растворов (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

5. Не рекомендуется применение растворов ГЭК для замещения внутрисосудистого объема у пациентов с сепсисом или септическим шоком (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

6. Рассматривается предпочтительное использование кристаллоидных растворов, чем растворов желатина при проведении интенсивной терапии у пациентов с сепсисом



	или септическим шоком (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).
<p>Г. ВАЗОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</p> <p>1. Терапия с использованием вазопрессоров первоначально нацелена на среднее артериальное давление (МАР – mean arterial pressure) 65 мм.рт.ст. и выше (уровень 1С).</p> <p>2. Норадреналин – вазопрессорный препарат первого выбора (уровень 1В).</p> <p>3. Адреналин используется (добавленный к чему-либо/способный заменить норадреналин) как дополнительное средство, при необходимости поддерживать адекватное артериальное давление (уровень 2В).</p> <p>4. Вазопрессин, в дозе 0,03 ЕД/мин, может быть добавлен к норадреналину с намерением либо повысить МАР, либо снизить дозы норадреналина (UG).</p> <p>5. Низкие дозы вазопрессина не рекомендуются в качестве единственного первоначального вазопрессора для лечения гипотензии, вызванной сепсисом, а дозы вазопрессина выше, чем 0,03-0,04 ЕД/мин должны быть оставлены для терапии спасения (при невозможности достичь адекватного МАР с другими вазопрессорными препаратами) (UG).</p>	<p>Г. ВАЗОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</p> <p>1. Рекомендуется применение норадреналина в качестве вазопрессорного препарата первого выбора (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p> <p>2. Рассматривается добавление или вазопрессина (вплоть до 0,03 ЕД/мин) (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных) или адреналина (низкий уровень доказательности, низкое качество данных) к норадреналину с намерением повысить среднее артериальное давление до целевого, или добавление вазопрессина (вплоть до 0,03 ЕД/мин) (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных) для снижения дозы норадреналина.</p> <p>3. Только у пациентов, прошедших тщательный отбор (например, у пациентов с низким риском тахикардий и абсолютной или относительной брадикардии) рассматривается применение допамина как альтернативного вазопрессорного препарата в дополнение к норадреналину (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p>



6. Допамин в качестве альтернативного вазопрессорного средства может быть добавлен к норадреналину только у пациентов, прошедших тщательный отбор (например, у пациентов с низким риском тахикардий и абсолютной или относительной брадикардией) (уровень 2C).

7. Мезатон не рекомендуется для лечения септического шока, исключая случаи, когда (а) норадреналин ассоциирован с серьезными аритмиями, (b) сердечный выброс вырастает, а давление крови остается постоянно низким, или (с) в качестве терапии спасения, когда комбинация инотропных/вазопрессорных препаратов и низкие дозы вазопрессина не помогла достичь целевого MAP (уровень 1C).

8. Низкие дозы допамина не должны использоваться для защиты почек (уровень 1A).

9. Всем пациентам, потребным в вазопрессорах, необходимо установить артериальный катетер, как только это будет осуществимо, если доступны соответствующие ресурсы (UG).

10. Пробная доза инфузии добутамина вплоть до 20 мг/кг/мин, может быть назначена или добавлена к вазопрессорам (если они используются), при наличии: (а) дисфункции миокарда, которая рассматривается при повышенном давлении наполнения сердца и низком сердечном выбросе или (b) постоянных признаков гипоперфузии, не-

4. Не рекомендуется применение низких доз допамина для защиты почек (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

5. Рассматривается применение добутамина у пациентов, у которых есть признаки сохраняющейся гипоперфузии, несмотря на адекватную инфузионную нагрузку и использование вазопрессорных средств (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

Примечание: В этом случае, доза препарата должна титроваться до конечной точки отражающей перфузию, и должна быть снижена или вообще отменена перед лицом ухудшения гипотензии или аритмий.



<p>смотря на достижение адекватного внутрисосудистого объема и адекватного МАР (уровень 1С).</p> <p>11. Стратегия увеличения сердечного индекса до заданного уровня выше нормальных значений, не используется (уровень 1В).</p>	
<p>Н. Кортикостероиды</p> <p>1. Внутривенное введение гидрокортизона не используется для лечения взрослых пациентов с септическим шоком, если адекватная инфузионная интенсивная терапия и терапия вазопрессорами способны восстановить гемодинамическую стабильность (см. задачи по первоочередной интенсивной терапии). В случае, если это недостижимо, рассматривается внутривенное введение одного гидрокортизона в дозе 200 мг/день (уровень 2С).</p> <p>2. Тест стимуляции адренокортикотропного гормона для определения тех взрослых пациентов с септическим шоком, которые должны получать гидрокортизон, не используется (уровень 2В).</p> <p>3. У пациентов, получающих лечение, снижение дозы гидрокортизона начинают, когда вазопрессоры больше не требуются (уровень 2D).</p> <p>4. Кортикостероиды не назначаются для лечения сепсиса, при отсутствии шока (уровень 1D).</p>	<p>Н. Кортикостероиды</p> <p>1. Не рекомендуется внутривенное применение гидрокортизона для лечения пациентов с септическим шоком, если доступны меры по адекватной инфузионной и вазопрессорной интенсивной терапии для восстановления гемодинамической стабильности. Если все это не достижимо, рассматривается внутривенное применение гидрокортизона в дозе 200 мг в день (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p>



<p>5. Используйте метод непрерывного введения при назначении гидрокортизона (уровень 2D).</p>	
<p>I. ПРЕПАРАТЫ КРОВИ</p> <p>1. Когда гипоперфузия тканей разрешилась и отсутствуют отягчающие обстоятельства, такие как ишемия миокарда, тяжелая гипоксемия, продолжающееся кровотечение или ишемическая болезнь сердца, и только когда концентрация гемоглобина снижается до 7,0 г/дл (70 г/л) рекомендуется переливание препаратов красных клеток крови до целевой концентрации гемоглобина 7,0-9,0 г/дл у взрослых (уровень 1B).</p> <p>2. Эритропоэтин, как специфическое лечение анемии, ассоциированной с тяжелым сепсисом, не используется (уровень 1B).</p> <p>3. Свежезамороженная плазма не используется для коррекции установленных лабораторно нарушений тромбообразования при отсутствии кровотечения или запланированных инвазивных процедур (уровень 2D).</p> <p>4. Антитромбин для лечения тяжелого сепсиса и септического шока не используется (уровень 1B).</p> <p>5. У пациентов с тяжелым сепсисом, назначают переливание тромбоконцентрата, когда количество тромбоцитов <</p>	<p>I. ПРЕПАРАТЫ КРОВИ</p> <p>1. Рекомендуется, чтобы переливание препаратов красных клеток крови происходило только тогда, когда концентрация гемоглобина снижается < 7.0 г/дл (< 70 г/л) у взрослых, при отсутствии отягчающих обстоятельств, таких как ишемия миокарда, тяжелая гипоксемия или острая кровопотеря (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).</p> <p>2. Не рекомендуется использование эритропоэтина для лечения анемии, ассоциированной с сепсисом (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p> <p>3. Использование свежемороженой плазмы для коррекции нарушений тромбообразования, при отсутствии кровотечения или запланированных инвазивных процедур не рассматривается (низкий уровень доказательности, очень низкое качество данных).</p> <p>4. Рекомендуется переливание тромбоконцентрата когда количество тромбоцитов < 10,000/мм³ (10 * 10⁹/л) при отсутствии видимого кровотечения и когда количество тромбоцитов < 20,000/мм³ (20 * 10⁹/л), если у пациента есть значительный риск кровотечения. Более высокое число тромбоцитов (50,000/мм³ [50 * 10⁹/л])</p>



<p>10.000/мм³ ($10 * 10^9/л$) при отсутствии явного кровотечения. Рассматривается переливание тромбоконцентрата при показателях $< 20,000/мм^3$ ($20 * 10^9/л$), если у пациента есть значительный риск кровотечения. Более высокое число тромбоцитов ($50,000/мм^3$ [$50 * 10^9/л$]) служит показанием к переливанию при продолжающемся кровотечении, проведении операции или инвазивных процедур (уровень 2D).</p>	<p>служит показанием к переливанию при продолжающемся кровотечении, проведении операции или инвазивных процедур (низкий уровень доказательности, очень низкое качество данных).</p>
<p>Ж. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ</p> <p>1. Внутривенное использование иммуноглобулинов у взрослых пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком не применяется (уровень 2B).</p>	<p>Ж. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ</p> <p>1 Внутривенное использование иммуноглобулинов у пациентов с сепсисом или септическим шоком не рассматривается (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p>
	<p>К. ОЧИЩЕНИЕ КРОВИ</p> <p>1. По использованию методик очищения крови нельзя дать никаких рекомендаций.</p>
	<p>Л. АНТИКОАГУЛЯНТЫ</p>



	<p>1. Не рекомендуется использование антитромбина для лечения сепсиса или септического шока (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p> <p>2. По использованию тромбомодулина или гепарина для лечения сепсиса или септического шока нельзя дать никаких рекомендаций.</p>
<p>М. ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ</p> <p>1. Используется целевой дыхательный объем 6 мл/кг на расчетную массу тела у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), вызванным сепсисом (уровень 1А в сравнении с 12 мл/кг).</p> <p>2. Необходимо измерять давление плато у пациентов с ОРДС и установить начальную верхнюю целевую величину для давления плато ≤ 30 см. вод.ст. при пассивно раздутом легком (уровень 1В).</p> <p>3. Положительное давление в конце выдоха (ТЭЛАЕР) должно применяться во избежание спадания альвеол в конце выдоха (ателектотравма) (уровень 1В).</p> <p>4. Для пациентов с умеренно тяжелым или тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, используется стратегия, основанная на более высоких, нежели низких уровнях ТЭЛАЕР.</p>	<p>М. ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ</p> <p>1. Рекомендуется использовать целевой дыхательный объем величиной 6 мл/кг на расчетную массу тела в сравнении с 12 мл/кг у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), вызванным сепсисом (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).</p> <p>2. У взрослых пациентов с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом рекомендуется использовать верхнюю целевую границу для давления плато на 30 см вод.ст. больше, чем принятые высокие давления плато (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p> <p>3. У взрослых пациентов с умеренно тяжелым или тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, рассматривается использование более высоких величин положительного</p>



5. Маневр мобилизации альвеол должен использоваться у пациентов с сепсисом и с тяжелой рефрактерной гипоксемией (уровень 2С).

6. В учреждениях, которые имеют опыт в подобной практике, у пациентов с ОРДС, вызванным сепсисом, и РИ (коэффициентом P_{aO_2}/F_{iO_2}) < 100 мм.рт.ст. используется прон-позиция (уровень 2В).

7. Пациентов с сепсисом, находящихся на искусственной вентиляции легких, нужно вести с приподнятым на $30^\circ - 45^\circ$ головным концом кровати для ограничения риска аспирации и предотвращения развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) (уровень 1В).

8. Неинвазивная масочная вентиляция (NIV) должна использоваться у того меньшинства пациентов с ОРДС, вызванным сепсисом, у которых преимущества NIV были тщательно рассмотрены и сочтены перевешивающими риски (уровень 2В).

9. Должен быть разработан протокол по отучению от ИВЛ, кроме того, пациенты с тяжелым сепсисом, находящиеся на ИВЛ должны регулярно переносить тренировки спонтанного дыхания для оценки их способности дышать без использования искусственной вентиляции, причем их состояние должно удовлетворять следующим критериям: а) пациент в сознании, б) гемодинамически стабилен (без вазопрессорной поддержки), с) нет иных потенциально тяжелых состояний, d) установлены низкие значения

давления в конце выдоха (ТЭЛАЕР), чем более низких (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).

4. У взрослых пациентов с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, рассматривается использование маневра мобилизации альвеол (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).

5. У взрослых пациентов с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом и респираторным индексом (РИ – отношением P_{aO_2}/F_{iO_2}) < 150 мм.рт.ст. рекомендуется использование прон-позиции, чем положение на спине (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

6. У взрослых пациентов с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом не рекомендуется использование высокочастотной осцилляторной вентиляции (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

7. Касательно использования неинвазивной вентиляции для пациентов с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом нельзя дать никаких рекомендаций.

8. У взрослых пациентов с ОРДС, вызванным сепсисом и с респираторным индексом (РИ - отношением P_{aO_2}/F_{iO_2}) < 150 мм.рт.ст. рассматривается использование миорелаксантов (NMBA) в течение ≤ 48 часов (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).

9. Для пациентов с установленным ОРДС, вызванным сепсисом, у которых нет



показателей принудительной вентиляции и давления в конце выдоха и е) низкое значение FiO_2 , которое может быть безопасно обеспечено при использовании лицевой маски или назальной канюли. Если тренировки спонтанного дыхания успешны, должны быть рассмотрены показания к экстубации (уровень 1A).

10. У пациентов с ОРДС, вызванным сепсисом, рутинное использование катетеризации легочной артерии не рекомендуется (уровень 1A).

11. У пациентов, с установленным ОРДС, вызванным сепсисом, у которых нет признаков тканевой гипоперфузии, более предпочтительна консервативная, нежели либеральная стратегия инфузионной терапии (уровень 1C).

12. β_2 -агонисты не используются для лечения ОРДС, вызванного сепсисом при отсутствии специфических показаний, таких как бронхоспазм (уровень 1B).

признаков гипоперфузии тканей, рекомендуется консервативная стратегия инфузионной терапии (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

10. Не рекомендуется использование β_2 агонистов для лечения пациентов с ОРДС, вызванным сепсисом, без бронхоспазма (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).

11. Не рекомендуется рутинное использование методики катетеризации ЛА у пациентов с ОРДС, вызванным сепсисом (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).

12. Рассматривается использование более низких, чем более высоких дыхательных объемов у взрослых пациентов с дыхательной недостаточностью вызванной сепсисом без ОРДС (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

13. Пациентов с сепсисом, находящихся на искусственной вентиляции легких, рекомендуется вести с приподнятым на 30° - 45° головным концом кровати для ограничения риска аспирации и предотвращения развития ВАП (вентилятор-ассоциированной пневмонии) (высокий уровень доказательности, низкое качество данных).

14. У пациентов с сепсисом, находящихся на искусственной вентиляции легких, которые готовы к отучению от аппарата, рекомендуется использование тренировок



	<p>спонтанного дыхания (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).</p> <p>15. У пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом и находящихся на искусственной вентиляции в тех случаях, когда они способны вынести отлучение от ИВЛ, рекомендуется использование протоколов отлучения от ИВЛ (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p>
<p>Н. СЕДАЦИЯ И АНАЛЬГЕЗИЯ</p> <p>1. Постоянная или перемежающаяся седация у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, должна быть минимизирована и нацелена на конкретные конечные точки титрования (уровень 1В).</p> <p>2. По возможности нужно избегать применения миорелаксантов (NMBA) у пациентов без ОРДС из-за риска пролонгированной нейромышечной блокады после их отмены. Если миорелаксанты должны быть применены, то для контроля глубины блокады должен использоваться ТОФ мониторинг (train-of-four – четырехтактная «пакетная» стимуляция), независимо от способа их введения: путем ли непрерывной инфузии, либо перемежающимся болюсным способом (уровень 1С).</p>	<p>Н. СЕДАЦИЯ И АНАЛЬГЕЗИЯ</p> <p>1. При искусственной вентиляции пациентов с сепсисом рекомендуется минимизация постоянной или перемежающейся седации, нацеленной на конкретные конечные точки титрования (ЗНП).</p>



<p>3. У пациентов с ранним ОРДС, вызванным сепсисом и с респираторным индексом (РИ - отношением P_{aO_2}/F_{iO_2}) < 150 мм.рт.ст. используется короткий курс миорелаксантов (NMBA) в течение не более 48 часов (уровень 2C).</p>	
<p>О. КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ</p> <p>1.Используется подход с использованием протоколов для контроля изменения уровня глюкозы крови в ОРИТ у пациентов с тяжелым сепсисом, при этом начинать подбор дозировок инсулина следует, если в двух последующих друг за другом анализах уровень глюкозы крови > 180 мг/дл (9,92 ммоль/л). Такой подход, основанный на протоколе, должен быть направлен на снижение верхнего значения уровня глюкозы ≤ 180 мг/дл, нежели чем на снижение до ≤ 110 мг/дл (6,06 ммоль/л) (уровень 1A).</p> <p>2. Значения глюкозы крови должны контролироваться каждые 1-2 часа до того, как эти значения и доза вводимого инсулина придут к стабильным значениям, а затем, с этого времени, каждые 4 часа (уровень 1C).</p> <p>3. Анализ уровня глюкозы, полученный экспресс-методом капиллярной крови должен быть интерпретирован с осторожностью, потому</p>	<p>О. КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ</p> <p>1. Рекомендуется подход с использованием протоколов для контроля изменения уровня глюкозы крови в ОРИТ у пациентов с сепсисом, при этом начинать подбор дозировок инсулина следует, если в двух последующих друг за другом анализах уровень глюкозы крови > 180 мг/дл (9,92 ммоль/л). Такой подход должен быть направлен на снижение верхнего значения уровня глюкозы ≤ 180 мг/дл, нежели чем на снижение до ≤ 110 мг/дл (6,06 ммоль/л) (высокий уровень доказательности, высокое качество данных).</p> <p>2. Рекомендуется, чтобы у пациентов, получающих инсулин, значения глюкозы крови контролировались каждые 1-2 часа до того, как эти значения и доза вводимого инсулина придут к стабильным значениям, а затем, с этого времени, каждые 4 часа (ЗНП).</p> <p>3. Рекомендуется, чтобы анализ уровня глюкозы, полученный экспресс-методом из капиллярной крови был интерпретирован с осторожностью, потому что такие</p>



<p>что такие измерения могут неточно отражать уровень глюкозы в артериальной крови и плазме (UG).</p>	<p>измерения могут неточно отражать уровень глюкозы в артериальной крови и плазме (ЗНП).</p> <p>4. В случае, если у пациента есть артериальный катетер, рассматривается использование артериальной крови, нежели чем капиллярной для экспресс-анализа с использованием глюкометра (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p>
<p>Р. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>1. Непрерывная заместительная почечная терапия и перемежающийся гемодиализ эквиваленты друг другу у пациентов с тяжелым сепсисом и острым повреждением почек (уровень 2B).</p> <p>2. Непрерывная терапия используется для облегчения учета водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов с сепсисом (уровень 2B).</p>	<p>Р. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>1. Рассматривается использование либо непрерывной (НЗПТ – continuous renal replacement therapy), либо перемежающейся заместительной почечной терапии у пациентов с сепсисом и острым поражением почек (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p> <p>2. Рассматривается использование НЗПТ для облегчения учета водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов с сепсисом (низкий уровень доказательности, очень низкое качество данных).</p> <p>3. Не рассматривается использование ЗПТ у пациентов с сепсисом и острым поражением почек при повышении креатинина или олигурии без других определяющих показаний для диализа (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p>



<p>Q. ТЕРАПИЯ БИКАРБОНАТОМ</p> <p>1. Терапия бикарбонатом натрия не используется для улучшения гемодинамики или снижения потребностей в вазопрессорах у пациентов с лактат-ацидезией, вызванной гипоперфузией с $\text{pH} \geq 7,15$ (уровень 2В).</p>	<p>Q. ТЕРАПИЯ БИКАРБОНАТОМ</p> <p>1. Не рассматривается применение терапии бикарбонатом натрия для улучшения гемодинамики или для снижения потребностей в вазопрессорах у пациентов с лактат-ацидезией, вызванной гипоперфузией с $\text{pH} \geq 7,15$ (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных)</p>
<p>R. ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ</p> <p>1. Пациенты с тяжелым сепсисом должны получать ежедневную фармакопрофилактику венозной тромбоземболии (ВТЭ) (уровень 1В). Она достигается ежедневным введением низкомолекулярного гепарина (НМГ – low-molecular weight heparin) подкожно (уровень 1В в сравнении с использованием нефракционированного гепарина [НФГ – unfractionated heparin] дважды в день, уровень 2С в сравнении с использованием НФГ трижды в день). Если клиренс креатинина < 30 мл/мин, используется дальтепарин (уровень 1А) или другая форма НМГ с меньшим почечным метаболизмом (уровень 2С) или НФГ (уровень 1А).</p> <p>2. Пациенты с тяжелым сепсисом должны получать в комбинации, как фарма-</p>	<p>R. ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ</p> <p>1. Рекомендуется фармакологическая профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ – venous thromboembolism) (нефракционированным гепарином [НФГ – unfractionated heparin] или низкомолекулярным гепарином [НМГ – low-molecular weight heparin]) при отсутствии противопоказаний для использования этих средств (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p> <p>2. Рекомендуется НМГ нежелательно чем НФГ для профилактики ВТЭ при отсутствии противопоказаний к использованию НМГ (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p>



кологическую терапию, так и перемежающуюся механическую компрессию когда это возможно (уровень 2C).

3. Пациенты с сепсисом, имеющие противопоказания к использованию гепарина (например, тромбоцитопению, тяжелую коагулопатию, продолжающееся кровотечение, недавнее нарушение мозгового кровообращения), не получают фармакопрофилактику (уровень 1B), но должны получать механическую профилактику, такую, как компрессионные колготки разной степени плотности или приспособления для переменной пневмокомпрессии (уровень 2C), если и они не противопоказаны. Когда степень риска снижается, назначается фармакопрофилактика (уровень 2C).

3. Рассматривается комбинация фармакологической и механической профилактики ВТЭ, когда это возможно (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

4. Рассматривается применение механической профилактики ВТЭ, когда фармакологическая профилактика ВТЭ противопоказана (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).

S. ПРОФИЛАКТИКА СТРЕССОВЫХ ЯЗВ

1. Профилактика стрессовых язв должна проводиться пациентам с тяжелым сепсисом или септическим шоком, у которых есть факторы риска кровотечения, используются либо гистаминовые H-2 блокаторы, либо ингибиторы протонной помпы (уровень 1B).

2. При проведении профилактики стрессовых язв предпочтение отдается ингибиторам протонной помпы, нежели чем антагонистам H-2 рецепторов (уровень 2D).

S. ПРОФИЛАКТИКА СТРЕССОВЫХ ЯЗВ

1. Рекомендуется проведение профилактики образования стрессовых язв пациентам с сепсисом или септическим шоком, у которых имеются факторы риска гастроинтестинального (GI – gastrointestinal) кровотечения (высокий уровень доказательности, низкое качество данных).

2. Когда профилактика стрессовых язв показана, рассматривается использование либо ингибиторов протонной помпы (PPI – proton pump inhibitors), либо антагонистов гистаминовых H-2 рецепторов (АН2ГРs –



<p>3. Пациенты без факторов риска не получают медикаментозную профилактику стрессовых язв (уровень 2B).</p>	<p>histamine-2 receptor antagonists) (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p> <p>3. Не рекомендуется проведение профилактики стрессовых язв у пациентов без факторов риска GI кровотечения (ЗНП).</p>
<p>Т. ПИТАНИЕ</p> <p>1. Предпочтительнее назначение орального или энтерального (если это необходимо) питания, если оно усваивается, нежели чем полное голодание или обеспечение только введения глюкозы внутривенно в течение первых 48 часов после постановки диагноза тяжелого сепсиса или септического шока (уровень 2C).</p> <p>2. Нужно избегать питания с принудительно полноценным калоражем в первую неделю и скорее рассмотреть низкокалорийное питание (например, до 500 калорий в день), увеличивая порции, только если еда усваивается (уровень 2B).</p> <p>3. В течение первых 7 дней после того, как диагноз тяжелого сепсиса или септического шока поставлен, предпочтительней использование вводимой в/в глюкозы и энтерального питания, нежели чем полностью парентерального питания или же парентерального питания вместе с энтеральным питанием (уровень 2B).</p>	<p>Т. ПИТАНИЕ</p> <p>1. Не рекомендуется раннее назначение только парентерального питания или парентерального питания в комбинации с энтеральным питанием пациентам с сепсисом или септическим шоком, которых можно кормить энтерально (лучше начать с раннего питания) (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p> <p>2. Не рекомендуется назначение только парентерального питания или парентерального питания в комбинации с энтеральным питанием (лучше начать с в/в введения глюкозы и продвинутого энтерального питания по мере усвояемости) в течение первых 7 дней у пациентов с сепсисом или септическим шоком, находящихся в критическом состоянии, для которых раннее энтеральное питание недопустимо (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p> <p>3. У пациентов с сепсисом или септическим шоком, которых можно кормить энтерально, рассматривается раннее начало</p>



4. У пациентов с тяжелым сепсисом предпочтительней использование питания без специфических иммуномодулирующих добавок, нежели чем питания с такими добавками (уровень 2C).

5. Для лечения тяжелого сепсиса внутривенное введение селена не используется (уровень 2C).

энтерального питания, по сравнению с быстрым внутривенным введением только глюкозы (низкий уровень доказательности, низкое качество данных)

4. У пациентов в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком рассматривается раннее нормотрофическое/гипокалорийное или раннее полное энтеральное питание; если нормотрофическое/гипокалорийное питание является первоначальной стратегией, тогда необходимо обеспечить продвинутое питание в соответствии с его переносимостью пациентом (низкий уровень доказательности, умеренное качество данных).

5. Не рекомендуется применение омега-3 жирных кислот в качестве иммунокорректирующей терапии у пациентов в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком (высокий уровень доказательности, низкое качество данных).

6. Рутинное мониторирование остаточного объема желудка (ООЖ – gastric residual volume) не рассматривается у больных в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком (низкий уровень доказательности, низкое качество данных). Однако, у пациентов с нарушением усвояемости пищи или же у тех, у кого есть высокий риск аспирации, измерение желудочных объемов наоборот рассматривается.

Примечание Эта рекомендация относится к пациентам в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком не хирургического профиля.



	<p>7. Рассматривается применение прокинетиков у пациентов, находящихся в критическом состоянии с сепсисом или септическим шоком и непереносимостью пищи (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p> <p>8. У пациентов с сепсисом или септическим шоком, находящихся в критическом состоянии с непереносимостью пищи или у имеющих высокий риск аспирации рассматривается установка пост-пилорических питательных трубок (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p> <p>9. Не рекомендуется внутривенное введение селена для лечения сепсиса и септического шока (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p> <p>10. Применение аргинина для лечения сепсиса и септического шока не рассматривается (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p> <p>11. Применение глутамина для лечения сепсиса и септического шока не рекомендуется (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных)</p> <p>12. По применению карнитина при сепсисе и септическом шоке нельзя дать никаких рекомендаций.</p>
<p>U. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ ПО УХОДУ ЗА ПАЦИЕНТОМ</p>	<p>U. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ ПО УХОДУ ЗА ПАЦИЕНТОМ</p>



<p>1. Нужно обсуждать задачи по уходу за пациентом и прогноз его состояния с пациентом и его семьей (уровень 1В).</p> <p>2. Нужно внедрять задачи по уходу за пациентом в план его лечения и планировать уход за неизлечимыми больными с использованием принципов паллиативной помощи, когда это допустимо (уровень 1В).</p> <p>3. Постановка задач по уходу должна осуществляться настолько рано, насколько возможно, но не позже 72 часов от момента поступления в ОРИТ (уровень 2С).</p>	<p>1. Задачи по уходу за пациентом и прогноз его состояния рекомендуется обсуждать с пациентом и его семьей (ЗНП).</p> <p>2. Рекомендуется внедрение задач по уходу за пациентом в план его лечения и планирование ухода за неизлечимыми больными с использованием принципов паллиативной помощи, когда это допустимо (высокий уровень доказательности, умеренное качество данных).</p> <p>3. Рассматривается приемлемой постановка задач по уходу настолько рано, насколько возможно, но не позже 72 часов от момента поступления в ОРИТ (низкий уровень доказательности, низкое качество данных).</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Список литературы

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):801–810
2. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al (2016) 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* 315(8):775–787
3. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):762–774
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, CarCillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of inCIdeNce, outcome, and assoCIated costs of care. *Crit Care Med* 29(7):1303–1310
5. Dellinger RP (2003) Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 31(3):946–955
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348(16):1546–1554
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31(4):1250–1256
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39(2):165–228
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580–637
10. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32(3):858–873
11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36(1):296–327
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36(1):296–327
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deCIiding on important outcomes. *J Clin. Epidemiol* 64(4):395–400
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336(7650):924–926
15. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA (2015) Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 68(5):597–600



16. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345(19):1368–1377
17. Peake SL, Delaney A, Bailey M et al (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371(16):1496–1506
18. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370(18):1683–1693
19. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372(14):1301–1311
20. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al (2010) The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 38(2):367–374
21. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS et al (2015) Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 43(1):3–12
22. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M et al (2014) Consensus on Circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40(12):1795–1815
23. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A (2016) Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 42(3):324–332
24. Monnet X, Marik P, Teboul JL (2016) Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 42(12):1935–1947
25. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL et al (2015) Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study. *Intensive Care Med* 41(9):1529–1537
26. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28(8):2729–2732
27. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33(4):780–786
28. Thooft A, Favory R, Salgado DR et al (2011) Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 15(5):R222
29. Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370(17):1583–1593
30. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC et al (2016) Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicenter pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 42(4):542–550
31. Levy B (2006) Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 12(4):315–321
32. Casserly B, Phillips GS, Schorr C et al (2015) Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 43(3):567–573



33. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ et al (2010) Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182(6):752–761
34. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S et al (2010) Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303(8):739–746
35. Lyu X, Xu Q, Cai G, Yan J, Yan M (2015) Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 95(7):496–500
36. Tian HH, Han SS, Lv CJ et al (2012) The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 24(1):42–45
37. Yu B, Tian HY, Hu ZJ et al (2013) Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 25(10):578–583
38. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J (2015) Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 41(10):1862–1863
39. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, Badgett RG (2016) Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a living systematic review. *J Crit Care* 36:43–48
40. Dellinger RP (2015) Foreword. The future of sepsis performance improvement. *Crit Care Med* 43(9):1787–1789
41. Murphy DJ, Ogbu OC, Coopersmith CM (2015) ICU director data: using data to assess value, inform local change, and relate to the external world. *Chest* 147(4):1168–1178
42. Black MD, Schorr C, Levy MM (2012) Knowledge translation and the multifaceted intervention in the intensive care unit. *Crit Care Med* 40(4):1324–1328
43. Gatewood MO, Wemple M, Greco S, Kritek PA, Durvasula R (2015) A quality improvement project to improve early sepsis care in the emergency department. *BMJ Qual Saf* 24(12):787–795
44. Hayden GE, Tuuri RE, Scott R et al (2016) Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED. *Am J Emerg Med* 34(1):1–9
45. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L et al (2015) Reductions in sepsis mortality and costs after design and implementation of a nurse-based early recognition and response program. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 41(11):483–491 363
46. Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP et al (2004) Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 32(11 Suppl):S595–S597
47. Damiani E, Donati A, Serafini G et al (2015) Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 10(5):e0125827



48. Rhodes A, Phillips G, Beale R et al (2015) The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 41(9):1620–1628
49. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R et al (2013) Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 56(6):790–797
50. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS (2001) Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 108(5):1169–1174
51. Pollack LA, van Santen KL, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JR, Srinivasan A (2016) Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care hospitals: findings from the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis*. 63(4):443–449
52. Cardoso T, Carneiro A, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A (2010) ReduCIing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACIUCI study). *Crit Care* 14(3):R83
53. De Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GPD et al (2008) The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. *Einstein*. 6(3):323–327
54. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A et al (2013) De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 40(1):32–40. doi:[10.1007/s00134-013-3077-7](https://doi.org/10.1007/s00134-013-3077-7)
55. Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG, Baker DW (2012) Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res*. 12(1):1
56. Ferrer R, Artigas A, Suarez D et al (2009) Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180(9):861–866
57. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34(6):1589–1596
58. Vaughn VM, Chopra V (2016) Revisiting the panculture. *BMJ Qual Saf*. doi:[10.1136/bmjqs-2015-004821](https://doi.org/10.1136/bmjqs-2015-004821) (**Epub ahead of print**)
59. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA (1983) The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 5(1):35–53
60. Li J, Plorde JJ, Carlson LG (1994) Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 32(11):2829–2831
61. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP et al (2013) A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations



by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis* 57(4):e22–e121

62. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA et al (2011) Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 52(9):e162–e193

63. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G et al (1998) Earlier positivity of central venous versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 36(1):105–109

64. Kaasch AJ, Rieg S, Hellmich M, Kern WV, Seifert H (2014) Differential time to positivity is not predictive for central line-related *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in routine clinical care. *J Infect* 68(1):58–61

65. Malgrange VB, Escande MC, Theobald S (2001) Validity of earlier positivity of central venous blood cultures in comparison with peripheral blood cultures for diagnosing catheter-related bacteremia in cancer patients. *J Clin Microbiol* 39(1):274–278

66. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG et al (2008) Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 36(4):1330–1349

67. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al (2009) Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49(1):1–45

68. Boyce JM, Nadeau J, Dumigan D et al (2013) Obtaining blood cultures by venipuncture versus from central lines: impact on blood culture contamination rates and potential effect on central line-associated bloodstream infection reporting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(10):1042–1047

69. Beekmann SE, Diekema DJ, Huskins WC et al (2012) Diagnosing and reporting of central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33(9):875–882

70. Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J et al (2015) Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control* 43(11):1222–1237

71. Vincent JL, Brealey D, Libert N et al (2015) Rapid diagnosis of infection in the critically ill, a multicenter study of molecular detection in bloodstream infections, pneumonia, and sterile site infections. *Crit Care Med* 43(11):2283–2291

72. Makristathis A, Riss S, Hirschl AM (2014) A novel fluorescence in situ hybridization test for rapid pathogen identification in positive blood cultures. *Clin Microbiol Infect* 20(10):O760–O763

73. Tissari P, Zumla A, Tarkka E et al (2010) Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study. *Lancet* 375(9710):224–230

74. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al (2014) 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* 42(8):1749–1755



75. Zhang D, Micek ST, Kollef MH (2015) Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis. *Crit Care Med* 43(10):2133–2140
76. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S et al (2009) Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 35(5):871–881
77. IsCImen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M et al (2008) Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med* 36(5):1518–1522
78. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C et al (2006) Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care* 10(4):R111
79. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, Larone DH, Eachempati SR (2005) Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect.* 6(1):41–54
80. Barochia AV, Cui X, Vitberg D et al (2010) Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 38(2):668–678
81. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA et al (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38(4):1045–1053
82. Kumar A (2016) Systematic bias in meta-analyses of time to antimicrobial in sepsis studies. *Crit Care Med* 44(4):e234–e235
83. Shirakura Y, Kuriyama A (2016) Timing of antibiotic administration in sepsis and septic shock: the impact that a meta-analysis does not depict. *Crit Care Med* 44(10):e1004
84. Kaasch AJ, Rieg S, Kuetscher J et al (2013) Delay in the administration of appropriate antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a prospective multicenter hospital-based cohort study. *Infection* 41(5):979–985
85. Corona A, Bertolini G, Lipman J, Wilson AP, Singer M (2010) Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the BActeraemia Study in Intensive Care (BASIC). *J Antimicrob Chemother* 65(6):1276–1285
86. Giner AM, Kuster SP, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, Weber R (2011) Initial management of and outcome in patients with pneumococcal bacteremia: a retrospective study at a Swiss university hospital, 2003–2009. *Infection* 39(6):519–526
87. Lin MY, Weinstein RA, Hota B (2008) Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 52(9):3188–3194
88. Amaral AC, Fowler RA, Pinto R et al (2016) Patient and organizational factors associated with delays in antimicrobial therapy for septic shock. *Crit Care Med* 44(12):2145–2153
89. Funk DJ, Kumar A (2011) Antimicrobial therapy for life-threatening infections: speed is life. *Crit Care Clin* 27(1):53–76



90. Petitpas F, Guenezan J, Vendevre T, Scepti M, Oriot D, Mimoz O (2016) Use of intra-osseous access in adults: a systematic review. *Crit Care* 20(1):102
91. Buck ML, Wiggins BS, Sesler JM (2007) Intraosseous drug administration in children and adults during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Pharmacother* 41(10):1679–1686
92. Romanelli G, Cravarezza P, Group IIMS (1995) Intramuscular meropenem in the treatment of bacterial infections of the urinary and lower respiratory tracts. *J Antimicrob Chemother* 36(suppl A):109–119
93. Cormio L, Berardi B, Callea A et al (2002) Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a prospective study of Ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. *BJU Int* 90(7):700–702
94. Barbhuiya RH, Knupp CA, Tenney J, Martin RR, Weidler DJ, Pittman KA (1990) Safety, tolerance, and pharmacokinetics of cefepime administered intramuscularly to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 30(10):900–910
95. Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al (2009) Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a five-fold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 136(5):1237–1248
96. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 118(1):146–155
97. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L (2010) Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 54(11):4851–4863
98. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR (1980) Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 68(3):344–355
99. Mermel LA, Maki DG (1993) Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 119(4):270–272
100. Bow EJ, Evans G, Fuller J et al (2010) Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 21(4):e122–e150
101. Connolly S (2011) *Clinical Practice Guidelines: Burn Patient Management*. ACI Statewide Burn Injury Service. Chatswood, NSW, Australia: NSW Agency for Clinical Innovation
102. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T et al (2012) ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 18(Suppl 7):19–37
103. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al (2016) Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 63(5):e61–e111
104. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al (2011) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52(3):e18–e55



105. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al (2016) Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 62(4):e1–e50
106. Penack O, Becker C, Buchheidt D et al (2014) Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 93(7):1083–1095
107. Penack O, Buchheidt D, Christopeit M et al (2011) Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Oncol* 22(5):1019–1029
108. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect* 11(1):79–109
109. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al (2014) Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 59(2):147–159
110. Micek ST, Welch EC, Khan J et al (2010) Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome in gram-negative sepsis: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 54(5):1742–1748
111. Pittet D, Monod M, Suter PM et al (1994) Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 220(6):751–758
112. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al (2001) Risk factors for candida bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 33(2):177–186
113. Green DL (2005) Selection of an empiric antibiotic regimen for hospital-acquired pneumonia using a unit and culture-type specific antibiogram. *J Intensive Care Med* 20(5):296–301
114. Kaufman D, Haas CE, Edinger R, Hollick G (1998) Antibiotic susceptibility in the surgical intensive care unit compared with the hospital-wide antibiogram. *Arch Surg* 133(10):1041–1045
115. Kerremans JJ, Verbrugh HA, Vos MC (2012) Frequency of microbiologically correct antibiotic therapy increased by infectious disease consultations and microbiological results. *J Clin Microbiol* 50(6):2066–2068
116. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L (2008) Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 36(4):283–290
117. Bai AD, Showler A, Burry L et al (2015) Impact of infectious disease consultation on quality of care, mortality, and length of stay in *Staphylococcus aureus* bacteremia: results from a large multicenter cohort study. *Clin Infect Dis* 60(10):1451–1461
118. Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S (2016) De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Heart Lung* 45(5):454–459



119. Bernard GR, Vincent JL, Laterre P et al (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344(10):699–709
120. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA et al (2015) Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care* 19:319
121. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines (2013) IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 13(4):e1–e15
122. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R (2011) Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 46(3):261–270
123. Avni T, Levkovich A, Ad-El DD, Leibovici L, Paul M (2010) Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340:c241
124. Barajas-Nava LA, Lyppez-Alcalde J, Roqu i Figuls M, Sola I, Bonfill Cosp X (2013) Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD008738
125. Chelluri L, Jastremski MS (1987) Inadequacy of standard aminoglycoside loading doses in acutely ill patients. *Crit Care Med* 15(12):1143–1145
126. Pletz M, Bloos F, Burkhardt O et al (2010) Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med* 36(6):979–983
127. Van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, van der Meer GY, Schouten MA, Girbes AR (2008) Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care* 23(3):422–430
128. Blot S, Koulenti D, Akova M et al (2014) Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care* 18(3):1–12
129. Moore RD, Smith CR, Lietman PS (1984) Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 77(4):657–662
130. Men P, Li HB, Zhai SD, Zhao RS (2016) Association between the AUC₀₋₂₄/MIC ratio of vancomycin and its clinical effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 11(1):e0146224
131. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ (2004) Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 43(13):925–942
132. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R et al (2013) Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 41(3):255–260
133. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ (1993) Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 37(5):1073–1081
134. Preston SL, Drusano GL, Berman AL et al (1998) Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 279(2):125–129



135. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, Corrado M, Weisinger B, Kahn J (2004) Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis* 189(9):1590–1597
136. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr (1999) Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 43(3):623–629
137. Schentag JJ, Smith IL, Swanson DJ et al (1984) Role for dual individualization with cefmenoxime. *Am J Med* 77(6A):43–50
138. Crandon JL, Bulik CC, Kuti JL, Nicolau DP (2010) Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 54(3):1111–1116
139. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ (2008) Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 31(4):345–351
140. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS et al (2016) Continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis. a meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 194(6):681–691
141. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J (1996) Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 312(7027):338–344
142. Hatala R, Dinh T, Cook DJ (1996) Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124(8):717–725
143. Zelenitsky SA, Ariano RE (2010) Support for higher Ciprofloxacin AUC₂₄/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection. *J Antimicrob Chemother* 65(8):1725–1732
144. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP et al (2003) High-dose, shortcourse levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 37(6):752–760
145. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J et al (2009) Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 49(3):325–327
146. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N et al (2013) Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*. 19(3):365–380
147. Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, Leibovici L, Yahav D (2015) Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 21(7):665–673
148. Mohamed AF, Karaikos I, Plachouras D et al (2012) Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother* 56(8):4241–4249



149. Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M (2003) Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother* 51(4):971–975
150. Pea F, Viale P (2009) Bench-to bedside review: appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock—does the dose matter? *Crit Care* 13(3):214
151. Wang JT, Fang CT, Chen YC, Chang SC (2001) Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 47(2):246
152. Kumar A (2014) An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 5(1):80–97
153. Rhodes NJ, MacVane SH, Kuti JL, Scheetz MH (2014) Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes. *Clin Infect Dis* 59(6):905–907
154. Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL (2007) Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 44:357–363
155. Yost RJ, Cappelletty DM, Bennett JH et al (2011) The retrospective cohort of extended-infusion piperacillin-tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy*. 31(8):767–775
156. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ (2013) Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 56(2):272–282
157. Yusuf E, Spapen H, Piñrard D (2014) Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. *J Crit Care* 29(6):1089–1095
158. Mah GT, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH (2012) Evaluating outcomes associated with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother* 46(2):265–275
159. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al (2014) Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 14(6):498–509
160. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM (2012) Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents* 39(5):420–423
161. Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ (2015) Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: a focus on antibiotics. *Pharmacotherapy*. 35(11):1063–1075
162. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M et al (2012) Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 142(1):30–39
163. Blot S, Koulenti D, Akova M et al (2014) Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care* 18(3):R99



164. Roberts JA, Paul SK, Akova M et al (2014) DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58(8):1072–1083
165. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H et al (2010) Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 14(2):R53
166. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H (2008) Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 30(6):674–681
167. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D (2010) A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a metaanalytic/ meta-regression study. *Crit Care Med* 38(8):1651–1665
168. Kumar A, Zarychanski R, Light B et al (2010) Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 38(9):1773–1785
169. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD et al (2009) Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*.53(4):1386–1394
170. Delannoy PY, Boussekey N, Alfandari S et al (2012) Impact of combination therapy with aminoglycosides on the outcome of ICU-acquired bacteraemias. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31(9):2293–2299
171. Diaz-Martin A, Martinez-Gonzalez ML, Ferrer R et al (2012) Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care* 16(6):R223
172. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A et al (2010) Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 36(4):612–620
173. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G et al (2012) Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 307(22):2390–2399
174. Safdar N, Handelsman J, Maki DG (2004) Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A metaanalysis. *Lancet Infect Dis*. 4(8):519–527
175. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L (2006) Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003344
176. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM et al (2007) Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 35(6):1493–1498
177. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP et al (2004) Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 170:440–444
178. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR (1989) Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 87(5):540–546



179. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C et al (2012) Predictors of mortality in bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 55(7):943
180. Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW (2015) Impact of combination antimicrobial therapy on mortality risk for critically ill patients with carbapenem-resistant bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 59(7):3748–3753
181. Poulidakos P, Tansarli G, Falagas M (2014) Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33(10):1675–1685
182. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS (2014) Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 58(2):654–663
183. Hu Y, Li L, Li W et al (2013) Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents* 42(6):492–496
184. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, Falagas ME (2013) β -lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 41(4):301–310
185. Stevens DL, Tanner MH, Winship J et al (1989) Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 321(1):1–7
186. Zimbelman J, Palmer A, Todd J (1999) Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J*. 18(12):1096–1100
187. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L (2003) β -lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 326(7399):1111–1118
188. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52(4):e56–e93
189. Gomes Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R (2010) De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD007934
190. Morel J, Casotto J, Jospin R et al (2010) De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 14(6):R225
191. Joung MK, Lee JA, Moon SY et al (2011) Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 15(2):R79
192. Leone M, Bechis C, Baumstarck K et al (2014) De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 40(10):1399–1408



193. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T et al (2014) Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect*. 15(4):417–424
194. Aarts MA, Brun-Buisson C, Cook DJ et al (2007) Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: does prolonged empiric therapy improve outcome? *Intensive Care Med* 33(8):1369–1378
195. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, Van Wijngaarden E (2011) Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 53(1):42–48
196. Goossens H (2009) Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 15(Suppl 3):12–15
197. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290(19):2588–2598
198. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Chalmers JD, Hill AT (2011) Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 17(12):1852–1858
199. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G (2015) Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD007577
200. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB et al (2015) Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 372(21):1996–2005
201. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L (2013) Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 68(10):2183–2191
202. Rattan R, Allen CJ, Sawyer RG et al (2016) Patients with complicated intra-abdominal infection presenting with sepsis do not require longer duration of antimicrobial therapy. *J Am Coll Surg* 222(4):440–446
203. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC (2004) Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 164(15):1669–1674
204. Chaudhry ZI, Nisar S, Ahmed U, Ali M (2000) Short course of antibiotic treatment in spontaneous bacterial peritonitis: a randomized controlled study. *J Coll Physicians Surg Pak* 10(8):284–288
205. Jack L, Bal AM, Harte S, Collier A (2016) International guidelines: the need to standardize the management of candidaemia. *Infect Dis (Lond)*. 48(11–12):779–781
206. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al (2015) Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 132(15):1435–1486



207. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 36(44):3075–3128
208. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA et al (2011) Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med* 184(6):680
209. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M et al (2015) Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 60(3):405–414
210. Hou TY, Wang SH, Liang SX, Jiang WX, Luo DD, Huang DH (2015) The screening performance of serum 1,3-beta-D-glucan in patients with invasive fungal diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 10(7):e0131602
211. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M et al (2012) Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 55(5):651–662
212. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G (2012) An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 38(6):940–949
213. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P (2013) Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17(6):R291
214. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P et al (2015) Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 19(96):v–xxv, 1–236
215. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 13(5):426–435
216. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL et al (2013) Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 8(9):530–540
217. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 16(7):819–827
218. Lesprit P, Landelle C, Girou E, Brun-Buisson C (2010) Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling. *J Antimicrob Chemother* 65(4):789–795
219. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A (2016) Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and metaanalysis. *Clin Microbiol Infect* 22(12):960–967
220. Schuetz P, Kutz A, Grolmund E et al (2014) Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. *Int J Cardiol* 175(3):464–472



221. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld AB (2015) The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 21(5):474–481
222. Jimenez MF, Marshall JC (2001) Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 27:S49–S62
223. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D et al (2014) Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 18(3):R87
224. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H et al (2014) Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18(2):1
225. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM (1996) Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 31(8):1142–1146
226. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO (2003) Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 85(8):1454–1460
227. Chao WN, Tsai CF, Chang HR et al (2013) Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 206(1):32–39
228. Buck DL, Vester-Andersen M, Müller MH, Danish Clinical Register of Emergency Surgery (2013) Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 100(8):1045–1049
229. Karvellas CJ, Abraldes JG, Zepeda-Gomez S et al (2016) The impact of delayed biliary decompression and antimicrobial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 44(7):755–766
230. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO et al (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364(26):2483–2495
231. Acheampong A, Vincent JL (2015) A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 19:251
232. Brotfain E, Koyfman L, Toledano R et al (2016) Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. *Am J Emerg Med* 34(11):2122–2126
233. Mitchell KH, Carlbohm D, Caldwell E, Leary PJ, Himmelfarb J, Hough CL (2015) Volume overload: prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock. *Ann Am Thorac Soc*. 12(12):1837–1844
234. De Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM et al (2015) Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 30(1):97–101
235. Malbrain ML, Marik PE, Witters I et al (2014) Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 46(5):361–380
236. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M (2012) Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308(15):1566–1572



237. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A et al (2014) Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 161(5):347–355
238. Young P, Bailey M, Beasley R et al (2015) Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 314(16):1701–1710
239. Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J (2004) The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang* 87(Suppl 2):123–131
240. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S (2011) The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 39(2):386–391
241. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A et al (2015) Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 41(9):1561–1571
242. Xu JY, Chen QH, Xie JF et al (2014) Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* 18(6):702
243. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG (2014) Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18(1):R10
244. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ (2014) Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 349:g4561
245. Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y (2014) Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 9(12):e114666
246. Boldt J, Heesen M, Muller M, Pabsdorf M, Hempelmann G (1996) The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg* 83(2):254–261
247. Boldt J, Heesen M, Welters I, Padberg W, Martin K, Hempelmann G (1995) Does the type of volume therapy influence endothelial-related coagulation in the critically ill? *Br J Anaesth* 75(6):740–746
248. Boldt J, Muller M, Heesen M, Heyn O, Hempelmann G (1996) Influence of different volume therapies on platelet function in the critically ill. *Intensive Care Med* 22(10):1075–1081
249. Caironi P, Tognoni G, Masson S et al (2014) Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370(15):1412–1421
250. Haase N, Perner A, Hennings LI et al (2013) Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 346:f839
251. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D et al (2016) How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 35:75–83



252. Day NP, Phu NH, Bethell DP et al (1996) The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 348(9022):219–223
253. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL (2003) Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 31(6):1659–1667
254. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F (1993) Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 103(6):1826–1831
255. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X (2000) Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28(8):2758–2765
256. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, Lambert H, Larcan A (1990) Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen-metabolism in dopamineresistant septic shock. *Chest* 98(4):949–953
257. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C et al (1997) Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 23(3):282–287
258. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, Yang Y, Zheng RQ (2002) Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 23(7):654–658
259. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, Armstrong IR, Grant IS (1991) Adrenaline in treatment of septic shock: effects on hemodynamics and oxygen-transport. *Intensive Care Med* 17(1):36–39
260. Moran JL, O’Fathartaigh MS, Peisach AR, Chapman MJ, Leppard P (1993) Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med* 21(1):70–77
261. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, Oshumi H, Takezawa J, Yoshiya I (1982) Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 10(7):432–435
262. Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A (1977) Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 3(2):47–53
263. Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C et al (2004) Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care* 8(6):485–491
264. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A (2015) Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 10(8):e0129305
265. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A et al (2008) A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34(12):2226–2234
266. Landry DW, Levin HR, Gallant EM et al (1997) Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95(5):1122–1125
267. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96(3):576–582



268. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al (2003) Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 107(18):2313–2319
269. Lauzier F, Levy B, Lamarre P, Lesur O (2006) Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 32(11):1782–1789
270. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA (2001) The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 27(8):1416–1421
271. Malay MB, Ashton RC, Landry DW, Townsend RN (1999) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47(4):699–703
272. O'Brien A, Clapp L, Singer M (2002) Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 359(9313):1209–1210
273. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D (2003) Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 31(6):1752–1758
274. Russell JA, Walley KR, Singer J et al (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358(9):877–887
275. Dunser MW, Mayr AJ, Tur A et al (2003) Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* 31(5):1394–1398
276. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N et al (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316(5):509–518
277. Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C (2005) Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 33(9):1897–1902
278. Morelli A, Ertmer C, Lange M et al (2008) Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 100(4):494–503
279. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S et al (2009) Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 13(4):R130
280. Zhou F, Mao Z, Zeng X et al (2015) Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 11:1047–1059
281. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL (2012) Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 40(3):725–730
282. De Backer D, Biston P, Devriendt J et al (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362(9):779–789
283. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100:483–490



284. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 333(16):1025–1032
285. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330(24):1717–1722
286. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D et al (2004) Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 32(9):1928–1948
287. Annane D, Vignon P, Renault A et al (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370(9588):676–684
288. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370(18):1683–1693
289. ARISE Investigators, Anzics Clinical Trials Group, Peake SL et al (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371(16):1496–1506
290. Barton P, Garcia J, Kouatli A et al (1996) Hemodynamic effects of IV milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 109(5):1302–1312
291. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM et al (2006) Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 34(9):2287–2293
292. Morelli A, De Castro S, Teboul JL et al (2005) Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 31(5):638–644
293. Gordon AC, Perkins GD, Singer M et al Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med*. doi: [10.1056/NEJMoa1609409](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609409)
294. Cohn JN (1967) Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 199(13):118–122
295. Hollenberg SM, Parrillo JE (1997) Shock. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD et al (eds) *Harrison's principles of internal medicine*, 14th edn. McGraw-Hill, New York, pp 214–222
296. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ (2002) Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 6(3):199–204
297. Gu WJ, Wu XD, Wang F, Ma ZL, Gu XP (2016) Ultrasound guidance facilitates radial artery catheterization: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Chest* 149(1):166–179
298. O'Horo JC, Maki DG, Krupp AE, Safdar N (2014) Arterial catheters as a source of bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 42(6):1334–1339
299. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE et al (2009) Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 301(22):2362–2375



300. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcen A (1998) Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26(4):645–650
301. Briegel J, Forst H, Haller M et al (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, doubleblind, single-center study. *Crit Care Med* 27(4):723–732
302. Sprung CL, Annane D, Keh D et al (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358(2):111–124
303. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR (2009) Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 49(1):93–101
304. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y (2015) Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD002243
305. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst IC, Keus F (2015) Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 41(7):1220–1234
306. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288(7):862–871
307. Briegel J, Sprung CL, Annane D et al (2009) Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 35(12):2151–2156
308. Allolio B, Dorr H, Stuttmann R, Knorr D, Engelhardt D, Winkelmann W (1985) Effect of a single bolus of etomidate upon 8 major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol* 22(3):281–286
309. Jabre P, Combes X, Lapostolle F et al (2009) Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 374(9686):293–300
310. Oppert M, Schindler R, Husung C et al (2005) Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 33(11):2457–2464
311. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Gьven M, Kelestimur F, Tutuы A (2002) Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 6(3):251–259
312. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S et al (2003) 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* 167(4):512–520
313. Huh JW, Choi H-S, Lim C-M et al (2011) Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: a pilot study comparing 3 days with 7 days. *Respirology* 16(7):1088–1095
314. Keh D, Trips E, Marx G et al (2016) Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS randomized clinical trial. *JAMA* 316(17):1775–1785



315. Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S et al (2007) Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Med* 33(4):730–733
316. Holst LB, Haase N, Wetterslev J et al (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371(15):1381–1391
317. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 288(22):2827–2835
318. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM et al (1999) Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 27(11):2346–2350
319. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A et al (2009) Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus.* 7(2):132–137
320. British Committee for Standards in Haematology (2003) Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 122(1):10–23
321. Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, Svahn BM, Ringdén O (2005) A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10×10^9 per L versus 30×10^9 per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion.* 45(7):1064–1072
322. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T et al (2015) Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 162(3):205–213
323. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL et al (2001) Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19(5):1519–1538
324. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Llewelyn CA, Murphy MF, Wood EM, TOPPS Study Investigators (2014) Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial. *Transfusion.* 54(10):2385–2393
325. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G et al (2013) A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 368(19):1771–1780
326. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K et al (2012) Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with hematological malignancies: an open-label, multicentre, randomized study. *Lancet* 380(9850):1309–1316
327. Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF et al (2002) A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: $10,000/L$ versus $20,000/microL$ trigger. *Biol Blood Marrow Transplant* 8(10):569–576
328. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P et al (2007) Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 35(12):2693–2701
329. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd (2013) Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD001090



330. Soares MO, Welton NJ, Harrison DA et al (2012) An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicentre randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and septic shock): incorporating a systematic review, meta-analysis and value of information analysis. *Health Technol Assess* 16(7):1–186
331. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A (2007) Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 35(12):2686–2692
332. Pildal J, Gotzsche PC (2004) Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 39(1):38–46
333. Kreyrnann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S (2007) Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 35(12):2677–2685
334. Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B et al (2015) Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 41(8):1393–1401
335. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA et al (2007) Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 146(3):193–203
336. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA (2013) Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9):2209–2220
337. Payen DM, Guilhot J, Launey Y et al (2015) Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 41(6):975–984
338. Klein DJ, Foster D, Schorr CA, Kazempour K, Walker PM, Dellinger RP (2014) The EUPHRATES trial (evaluating the use of polymyxin B hemoperfusion in a randomized controlled trial of adults treated for endotoxemia and septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 15:218
339. Livigni S, Bertolini G, Rossi C et al (2014) Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*. 4(1):e003536
340. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Moller AM, Afshari A (2016) Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD005370
341. Warren BL, Eid A, Singer P et al (2001) High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286(15):1869–1878
342. Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D et al (2013) A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 41(9):2069–2079
343. Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S et al (2013) Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med* 39(4):644–652



344. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S et al (2015) The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 43(3):511–518
345. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS et al (2012) Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 366(22):2055–2064
346. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al (1994) The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical-trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149(3):818–824
347. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307(23):2526–2533
348. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338(6):347–354
349. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158(6):1831–1838
350. Brower RG, Matthay MA, Morris A et al (2000) 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* 342(18):1301–1308
351. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE et al (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27(8):1492–1498
352. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui XZ, Natanson C (2002) Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 166(11):1510–1514
353. Burns KEA, Adhikari NK, Slutsky AS et al (2011) Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 6(1):e14623
354. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P (2009) Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 151(8):566–576
355. Marini JJ, Gattinoni L (2004) Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* 32(1):250–255
356. Tobin MJ (2000) Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1360–1361
357. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, ARDS Clinical Trials Network (2005) Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 172(10):1241–1245
358. Checkley W, Brower R, Korpak A, Thompson BT, Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators (2008) Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 177(11):1215–1222
359. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS et al (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 372(8):747–755



360. Gattinoni L, Marcolin R, Caspani ML, Fumagalli R, Mascheroni D, Pesenti A (1985) Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 21(3):275–279
361. Marini JJ, Ravenscraft SA (1992) Mean airway pressure: physiological determinants and clinical importance—Part 1: physiological determinants and measurements. *Crit Care Med* 20(10):1461–1472
362. Pesenti A, Marcolin R, Prato P, Borelli M, Riboni A, Gattinoni L (1985) Mean airway pressure vs positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 13(1):34–37
363. Brower RG, Lanken PN, MaCIntyre N et al (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351(4):327–336
364. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive endexpiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):637–645
365. Mercat A, Richard JC, Vielle B et al (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):646–655
366. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 34(5):1311–1318
367. Briel M, Meade M, Mercat A et al (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303(9):865–873
368. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD et al (2014) Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med* 190(1):70–76
369. Talmor D, Sarge T, Malhotra A et al (2008) Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* (20):2095–2104
370. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1995) Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152(6):1835–1846
371. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354(17):1775–1786
372. Pipeling MR, Fan E (2010) Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 304(22):2521–2527
373. Fan E, Wilcox ME, Brower RG et al (2008) Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 178(11):1156–1163



374. Guerin C, Reignier J, Richard JC et al (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(23):2159–2168
375. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB et al (2014) Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 40(3):332–341
376. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC (1998) Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26(12):1977–1985
377. Lamm WJE, Graham MM, Albert RK (1994) Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150(1):184–193
378. Stocker R (1997) Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 111(4):1008
379. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S et al (2004) Effect of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 292(19):2379–2387
380. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374(9698):1351–1363
381. Sud S, Sud M, Friedrich JO et al (2010) High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340:c2327 371
382. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ et al (2011) Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *JAMA* 306(15):1659–1668
383. Checkley W (2011) Extracorporeal membrane oxygenation as a first-line treatment strategy for ARDS: is the evidence sufficiently strong? *JAMA* 306(15):1703–1704
384. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH et al (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(9):795–805
385. Young D, Lamb SE, Shah S et al (2013) High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(9):806–813
386. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive endexpiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):637–645
387. Antonelli M, Conti G, Rocco M et al (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339(7):429–435
388. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A (2003) Noninvasive respiratory ventilation in severe hypoxemic failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168(12):1438–1444



389. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372(23):2185–2196
390. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, Coursin DB (1992) A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle-relaxants. *Crit Care Med* 20(9):1341–1345
391. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H et al (2002) Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 30(1):142–156
392. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanke PN (1991) Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA*. 266(20):2870–2875
393. Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, Young RJ, Joynt GM (1997) Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 25(1):72–77
394. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363(12):1107–1116
395. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R et al (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17(2):R43
396. Forel JM, Roch A, Marin V et al (2006) Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34(11):2749–2757
397. Shapiro BA, Warren J, Ego AB et al (1995) Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: an executive summary. *Society of Critical Care Medicine*. *Crit Care Med* 23(9):1601–1605
398. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, Coursin DB (1994) Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 78(4):772–774
399. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ (1998) Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 21(5):610–617
400. Johnson KL, Cheung RB, Johnson SB, Roberts M, Niblett J, Manson D (1999) Therapeutic paralysis of critically ill trauma patients: perceptions of patients and their family members. *Am J Crit Care* 8(1):490–498
- 401.** Ballard N, Robley L, Barrett D, Fraser D, Mendoza I (2006) Patients' recollections of therapeutic paralysis in the intensive care unit. *Am J Crit Care* 15(1):86–94 (**quiz 5**)
402. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B et al (2016) Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 44(11):2079–2103
403. Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, Cunningham DG, Cheung H (1985) Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients.



Intravascular Starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 87(5):585–592

404. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR (2002) Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 30(10):2175–2182

405. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP (1992) Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary-artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 145(5):990–998

406. Schuller D (1991) Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 100(4):1068

407. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354(24):2564–2575

408. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F (2006) The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 173(3):281–287

409. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S et al (2012) Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 379(9812):229–235

410. Matthay MA, Brower RG, Carson S et al (2011) Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta(2)-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 184(5):561–568

411. Matthay MA, Brower RG, Carson S et al (2011) Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta(2)-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 184(5):561–568

412. Singh B, Tiwari AK, Singh K et al (2014) Beta2 agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care.* 59(2):288–296

413. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV et al (1996) The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA.* 276(11):889–897

414. Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, Panacek EA, Silverstein JH, Albertson TE (1990) A multicenter study of physiCians knowledge of the pulmonary artery catheter. *JAMA* 264(22):2928–2932

415. Osman D, Ridel C, Ray P et al (2007) Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 35(1):64–68

416. Richard C, Warszawski J, Anguel N et al (2003) Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 290(20):2713–2720

417. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT et al (2006) Pulmonary artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 354(21):2213–2224

418. Harvey S, Harrison DA, Singer M et al (2005) Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 366(9484):472–477



419. Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED (2002) A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med* 28(3):256–264
420. Sandham JD, Hull RD, Brant RF et al (2003) A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 348(1):5–14
421. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW et al (2005) Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 294(13):1664–1670
422. PetrucCI N, De Feo C (2013) Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003844
423. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C et al (2013) A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 369(5):428–437
424. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegrave D, Friedman G (2010) Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care* 14(2):R39
425. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer N (1999) Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 354(9193):1851–1858
426. Van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH et al (2006) Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med* 34(2):396–402
427. Ouellette DR, Patel S, Girard TD et al (2016) Liberation from mechanical ventilation: an official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society clinical practice guideline: inspiratory pressure augmentation during spontaneous breathing trials, protocols minimizing sedation, and non-invasive ventilation immediately after extubation. *Chest* 151(1):166–180. doi:[10.1016/j.chest.2016.10.036](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.036)
428. Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, O'Halloran P (2014) Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD006904
429. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP et al (1996) Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 335(25):1864–1869
430. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342(20):1471–1477
431. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD et al (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371(9607):126–134
432. Sevransky JE, Checkley W, Herrera P et al (2015) Protocols and hospital mortality in critically ill patients: the United States Critical Illness and Injury Trials Group Critical Illness Outcomes Study. *Crit Care Med* 43(10):2076–2084



433. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 373(9678):1874–1882
434. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC et al (2012) Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 186(8):724–731
435. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R et al (1999) Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 27(12):2609–2615
436. Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ (2008) A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med* 36(5):1444–1450
437. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G (1998) The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114(2):541–548
438. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE et al (2006) A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 34(5):1326–1332
439. Mehta S, Burry L, Cook D et al (2012) Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 308(19):1985–1992
440. Jansen JP, NaCI H (2013) Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med* 11:159
441. Strom T, Martinussen T, Toft P (2010) A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 375(9713):475–480
442. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R et al (2014) Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 189(11):1383–1394
443. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP et al (2013) Benzodiazepine versus non-benzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9 Suppl 1):S30–S38
444. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R et al (2016) Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA* 315(14):1460–1468
445. Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al (2013) Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 41(1):263–306
446. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345(19):1359–1367
447. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354(5):449–461



448. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM et al (2008) Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 36(12):3190–3197
449. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358(2):125–139
450. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH et al (2008) Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 12(5):R120
451. Finfer S, Blair D, Bellomo R et al (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360(13):1283–1297
452. Annane D, Cariou A, Maxime V et al (2010) Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 303(4):341–348
453. Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C et al (2014) Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 40(2):171–181
454. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al (2009) A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 35(10):1738–1748
455. Zhang RH, W; Li, T et al (2008) Evaluation of optimal goal of glucose control in critically ill patients. *Chin J Clin Nutr* 16:204–208
456. Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK (2010) Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 14(5):324
457. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM et al (2009) Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 180(8):821–827
458. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M (2011) Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 154(4):268–282
459. Marik PE, Preiser JC (2010) Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 137(3):544–551
460. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ (2008) Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 300(8):933–944
461. Ling Y, Li X, Gao X (2012) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med*. 23(6):564–574
462. Song F, Zhong LJ, Han L et al (2014) Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2014:698265
463. American Diabetes Association (2014) Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* 37(Suppl 1):S14–S80
464. Marvin MR, Inzucchi SE, Besterman BJ (2013) Computerization of the Yale insulin infusion protocol and potential insights into causes of hypoglycemia with intravenous insulin. *Diabetes Technol Ther*. 15(3):246–252



465. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL (2014) Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Inpatient glycemic control: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Med Qual* 29(2):95–98
466. Siegelaar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM et al (2010) Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Crit Care* 14(6):R224
467. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zuckerman IH (2012) Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med* 40(12):3180–3188
468. Finfer S, Liu B, Chittock DR et al (2012) Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 367(12):1108–1118
469. Kalfon P, Le Manach Y, Ichai C et al (2015) Severe and multiple hypoglycemic episodes are associated with increased risk of death in ICU patients. *Crit Care* 19:153
470. Krinsley JS (2008) Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 36(11):3008–3013
471. Todi S, Bhattacharya M (2014) Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian J Crit Care Med.* 18(5):285–290
472. Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM et al (2011) Provision of balanced nutrition protects against hypoglycemia in the critically ill surgical patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 35(6):686–694
473. Egi M, Bellomo R, Stachowski E et al (2008) Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 36(8):2249–2255
474. Krinsley JS (2009) Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes SCI Technol.* 3(6):1292–1301
475. Krinsley JS, Preiser JC (2015) Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl > 80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit Care* 19:179
476. Egi M, Bellomo R, Stachowski E et al (2011) The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med* 39(1):105–111
477. Sandler V, Misiasz MR, Jones J, Baldwin D (2014) Reducing the risk of hypoglycemia associated with intravenous insulin: experience with a computerized insulin infusion program in 4 adult intensive care units. *J Diabetes SCI Technol.* 8(5):923–929
478. Pereira AJ, Correa TD, de Almeida FP et al (2015) Inaccuracy of venous point-of-care glucose measurements in critically ill patients: a cross-sectional study. *PLoS ONE* 10(6):e0129568
479. Hoedemaekers CWE, Gunnewiek JMTK, Prinsen MA, Willems JL, Van der Hoeven JG (2008) Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med* 36(11):3062–3066



480. Inoue S, Egi M, Kotani J, Morita K (2013) Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care* 17(2):R48
481. Kanji S, Buffie J, Hutton B et al (2005) Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 33(12):2778–2785
482. Khan AI, Vasquez Y, Gray J, Wians FH Jr, Kroll MH (2006) The variability of results between point-of-care testing glucose meters and the central laboratory analyzer. *Arch Pathol Lab Med* 130(10):1527–1532
483. Rice MJ, Coursin DB (2016) Glucose meters: here today, gone tomorrow? *Crit Care Med* 44(2):e97–e100
484. Klonoff DC, Draznin B, Drincic A et al (2015) PRIDE Statement on the need for a moratorium on the CMS plan to Cite hospitals for performing point-of-care capillary blood glucose monitoring on critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 100(10):3607–3612
485. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW (2007) Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* 30(4):1005–1011
486. Dortch MJ, Mowery NT, Ozdas A et al (2008) A computerized insulin infusion titration protocol improves glucose control with less hypoglycemia compared to a manual titration protocol in a trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 32(1):18–27
487. Newton CA, Smiley D, Bode BW et al (2010) A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med* 5(8):432–437
488. Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, Palmer J, Swartz RD, Port FK (1986) Continuous arteriovenous hemofiltration: improved survival in surgical acute renal failure. *Surgery* 100(2):400–408
489. Bellomo R, Farmer M, Parkin G, Wright C, Boyce N (1995) Severe acute renal failure: a comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron* 71(1):59–64
490. Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, Shapiro J, Parkin G, Boyce N (1992) Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. *ASAIO J* 38(3):M654–M657
491. Kierdorf H (1991) Continuous versus intermittent treatment: clinical results in acute renal failure. In: Sieberth HG, Mann H, Stummvoll HK (eds) *Continuous hemofiltration*. Karger, Basel, pp 1–12
492. Mauritz W, Sporn P, Schindler I, Zadrobilek E, Roth E, Appel W (1986) Acute renal failure in abdominal infection. Comparison of hemodialysis and continuous arteriovenous hemofiltration. *Anasth Intensivther Notfallmed* 21(4):212–217
493. Guerin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L (2002) Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 28(10):1411–1418
494. Van Bommel E, Bouvy ND, So KL et al (1995) Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 15(3):192–200



495. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al (2002) Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28(1):29–37
496. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D (2002) Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 40(5):875–885
497. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP (2004) A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 44(6):1000–1007
498. Gasparovic V, Filipovic-GrCic I, Merkler M, Pisl Z (2003) Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)—What is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 25(5):855–862
499. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB et al (2001) A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60(3):1154–1163
500. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P et al (2005) Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 20(8):1630–1637
501. Vinsonneau C, Camus C, Combes A et al (2006) Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 368(9533):379–385
502. John S, Griesbach D, Baumgartel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H (2001) Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 16(2):320–327
503. Misset B, Timsit JF, Chevret S, Renaud B, Tamion F, Carlet J (1996) A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 22(8):742–746
504. Bouman CSC, Oudemans-van Straaten HM, Tijssen JGP, Zandstra DF, KesseCIoglu J (2002) Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 30(10):2205–2211
505. Ronco C, Bellomo R, Homel P et al (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356(9223):26–30
506. Bellomo R, Cass A, Cole L et al (2009) Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361(17):1627–1638
507. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ et al (2008) Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 359(1):7–20
508. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F et al (2016) Initiation strategies for renal replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 375(2):122–133



509. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C et al (2016) Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 315(20):2190–2199
510. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112(7):492–498
511. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F (1991) Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 19(11):1352–1356
512. Cook D, Crowther M, Meade M et al (2005) Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 33(7):1565–1571
513. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al (2012) Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e195S–e226S
514. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ (2013) Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9):2088–2098
515. Levi M, Levy M, Williams MD et al (2007) Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 176(5):483–490
516. Beitland S, Sandven I, Kjaervik LK, Sandset PM, Sunde K, Eken T (2015) Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with metaanalysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 41(7):1209–1219
517. Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH (2011) Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest* 140(2):374–381
518. Mahan CE, Pini M, Spyropoulos AC (2010) Venous thromboembolism prophylaxis with unfractionated heparin in the hospitalized medical patient: the case for thrice daily over twice daily dosing. *Intern Emerg Med* 5(4):299–306
519. Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG (2012) Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD007557
520. Cook D, Meade M, Guyatt G et al (2011) Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 364(14):1305–1314
521. Fowler RA, Mittmann N, Geerts W et al (2014) Cost-effectiveness of dalteparin vs unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in critically ill patients. *JAMA* 312(20):2135–2145
522. Douketis J, Cook D, Meade M et al (2008) Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med* 168(16):1805–1812



523. Arabi YM, Alsolamy S, Al-Dawood A et al (2016) Thromboprophylaxis using combined intermittent pneumatic compression and pharmacologic prophylaxis versus pharmacologic prophylaxis alone in critically ill patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 17:390
524. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Stansby GP, Reddy DJ (2008) Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005258
525. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al (2012) Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e278S–e325S
526. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al (2012) Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e227S–e277S
527. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA et al (2016) Effectiveness of intermittent pneumatic compression devices for venous thromboembolism prophylaxis in high-risk surgical patients: a systematic review. *J Arthroplasty* 31(2):524–532
528. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T (2014) Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD001484
529. Arabi YM, Khedr M, Dara SI et al (2013) Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incidence of VTE in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis. *Chest* 144(1):152–159
530. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD et al (2001) The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 5(6):368–375
531. Bardou M, Quenot JP, Barkun A (2015) Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 12(2):98–107
532. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al (1994) Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 330(6):377–381
533. Krag M, Perner A, Wetterslev J et al (2015) Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 41(5):833–845
534. Andersson B, Nilsson J, Brandt J, Høglund P, Andersson R (2005) Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Br J Surg* 92(3):326–333
535. Bruno JJ, Canada TW, Wakefield CD, Nates JL (2009) Stress-related mucosal bleeding in critically ill oncology patients. *J Oncol Pharm Pract*. 15(1):9–16
536. D'Ancona G, Baillet R, Poirier B et al (2003) Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 30(4):280–285



537. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, IftimoviCI E, Fagon JY (2003) Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 29(8):1306–1313
538. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Moller M (2014) Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with metaanalysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 40(1):11–22
539. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Yasunaga H (2016) Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis for patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 44(7):e464–e469
540. Eastwood GM, Litton E, Bellomo R et al (2014) Opinions and practice of stress ulcer prophylaxis in Australian and New Zealand intensive care units. *Crit Care Resusc* 16(3):170–174
541. Krag M, Perner A, Wetterslev J et al (2015) Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 59(5):576–585
542. Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, Fish DN, MacLaren R (2014) A survey of prescriber perceptions about the prevention of stress-related mucosal bleeding in the intensive care unit. *J Clin Pharm Ther* 39(6):658–662
543. Shears M, Alhazzani W, Marshall JC et al (2016) Stress ulcer prophylaxis in critical illness: a Canadian survey. *Can J Anaesth* 63(6):718–724
544. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D et al (2016) Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 20(1):120
545. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ (2013) Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 41(3):693–705
546. Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M (2012) Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 107(4):507–520 (**quiz 21**)
547. Barkun AN, Adam V, Martel M, Bardou M (2013) Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. *Value Health*. 16(1):14–22
548. MacLaren R, Campbell J (2014) Cost-effectiveness of histamine receptor-2 antagonist versus proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Med* 42(4):809–815
549. Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD et al (2005) Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*. 24(4):502–509
550. Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ, Oreskovich MR, Simonowitz D, Johansen K (1986) Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. *J Trauma* 26(10):882–891



551. Borzotta AP, Pennings J, Papisadero B et al (1994) Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *J Trauma* 37(3):459–468
552. Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, Wiles C, Cushing B, Grant Z (1994) Gut failure—predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients? *J Trauma* 37(1):30–34
553. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA et al (2014) Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 371(18):1673–1684
554. Justo Meirelles CM, de Aguilar-Nascimento JE (2011) Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomised trial. *Nutr Hosp* 26(5):1120–1124
555. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA (1997) Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 84(12):1665–1669
- 556.** Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM (1989) TEN versus TPN following major abdominal trauma—reduced septic morbidity. *J Trauma* 29(7):916–922 (**discussion 22–23**)
557. Peterson VM, Moore EE, Jones TN et al (1988) Total enteral nutrition versus total parenteral nutrition after major torso injury: attenuation of hepatic protein repletion. *Surgery*. 104(2):199–207
558. Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY (2013) Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 19(6):917–922
559. Wang G, Wen J, Xu L et al (2013) Effect of enteral nutrition and ecoinmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 183(2):592–597
560. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA et al (2016) A multicentre, randomized controlled trial comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early nutritional support via the parenteral versus the enteral route in critically ill patients (CALORIES). *Health Technol Assess* 20(28):1–144
561. Kudsk KA (2002) Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 183(4):390–398
562. McClave SA, Heyland DK (2009) The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 24(3):305–315
563. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al (2011) Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 365(6):506–517
564. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA et al (2013) Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 309(20):2130–2138
565. Rapp RP, Donaldson ES, Bivins BA (1983) Parenteral nutrition in a patient with familial type IV hypertriglyceridemia: a dilemma. *Drug Intell Clin Pharm*. 17(6):458–460
566. Young B, Ott L, Haack D et al (1987) Effect of total parenteral nutrition upon intracranial pressure in severe head injury. *J Neurosurg* 67(1):76–80



567. Sadique Z, Grieve R, Harrison D, Rowan K (2015) Cost-effectiveness of early parenteral versus enteral nutrition in critically ill patients. *Value Health*. 18(7):A532
568. Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, Baggio B, Valerio A, Mazzoleni F (1990) Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 51(6):1035–1039
569. Dvorak MF, Noonan VK, Břilanger et al (2004) Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury: a pilot study. *Spine (Phila Pa 1976)* 29(9):E175–E180
570. Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN et al (1993) Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 34(5):639–644
571. Graham TW, Zadrozny DB, Harrington T (1989) The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. *Neurosurgery*. 25(5):729–735
572. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU et al (1995) Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 19(6):437–443
573. Minard G, Kudsk KA, Melton S, Patton JH, Tolley EA (2000) Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 24(3):145–149
574. Moore EE, Jones TN (1986) Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal-trauma—a prospective, randomized study. *J Trauma* 26(10):874–881
575. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK et al (2008) The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 36(5):1469–1474
576. Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao GX (2001) Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. *Burns*. 27(2):145–149
577. Singh G, Ram RP, Khanna SK (1998) Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 187(2):142–146
578. Chuntrasakul C, Chinswangwatanakul V, Chockvivatanavanit S, Siltharm S, Pongprasobchai T, Bunnak A (1996) Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 79(1):21–26
579. Chourdakis M, Kraus MM, Tzellos T et al (2012) Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 36(1):108–116
580. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA (2011) Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury*. 42(1):50–56
581. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR (2009) Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 35(12):2018–2027
582. Malhotra A, Mathur AK, Gupta S (2004) Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. *J Postgrad Med* 50(2):102–106



583. Pupelis G, Austrums E, Jansone A, Sprucs R, Wehbi H (2000) Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: preliminary report. *Eur J Surg* 166(5):383–387
584. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH et al (2015) Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med* 372(25):2398–2408
585. Marik PE, Hooper MH (2016) Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 42(3):316–323
586. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS et al (2011) Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 93(3):569–577
587. Charles EJ, Petroze RT, Metzger R et al (2014) Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 100(5):1337–1343
588. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D et al (2002) Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26(3):174–181
589. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP et al (2012) Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 307(8):795–803
590. Petros S, Horbach M, Seidel F, Weidhase L (2016) Hypocaloric vs normocaloric nutrition in critically ill patients: a prospective randomized pilot trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 40(2):242–249
591. Rice TW, Mogan S, Hays MA, Bernard GR, Jensen GL, Wheeler AP (2011) Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 39(5):967–974
592. Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ et al (2013) One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomised trial. *BMJ* 346:f1532
593. GarCía de ACÍlu M, Leal S, Caralt B, Roca O, Sabater J, Masclans JR (2015) The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Biomed Res Int* 2015:653750
594. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK (2014) Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 38(1):20–28
595. Zhu D, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie W (2014) Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 40(4):504–512
596. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P (2011) Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 306(14):1574–1581



597. McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH et al (2002) North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient: consensus statement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26(6 Suppl):S80–S85
598. McClave SA, Lukan JK, Stefater JA et al (2005) Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *CritCare Med* 33(2):324–330
599. Metheny NA, Schallom L, Oliver DA, Clouse RE (2008) Gastric residual volume and aspiration in critically ill patients receiving gastric feedings. *Am J Crit Care* 17(6):512–519 (**quiz 20**)
600. Montejo JC, Minambres E, Bordeje L et al (2010) Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 36(8):1386–1393
601. Poulard F, Dimet J, Martin-Lefevre L et al (2010) Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 34(2):125–130
602. Reignier J, MerCIer E, Le Gouge A et al (2013) Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA* 309(3):249–256
603. Elke G, Felbinger TW, Heyland DK (2015) Gastric residual volume in critically ill patients: a dead marker or still alive? *Nutr Clin Pract*. 30(1):59–71
604. Van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC (2010) Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 33(11):1003–1014
605. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM (2004) Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 351(11):1089–1096
606. Lewis K, Alqahtani Z, McIntyre L et al (2016) The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 20(1):259
607. Freeman BD, Dixon DJ, Coopersmith CM, Zehnbaauer BA, Buchman TG (2008) Pharmacoevidence of QT-interval prolonging drug administration in critically ill patients. *Pharmacoevidence Drug Saf* 17(10):971–981
608. Fruhwald S, Kainz J (2010) Effect of ICU interventions on gastrointestinal motility. *Curr Opin Crit Care*. 16(2):159–164
609. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G (2001) Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 29(10):1955–1961
610. Dive A, Foret F, Jamart J, Bulpa P, Installe E (2000) Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive Care Med* 26(7):901–907
611. Dive A, Miesse C, Jamart J, Evrard P, Gonzalez M, Installe E (1994) Duodenal motor response to continuous enteral feeding is impaired in mechanically ventilated critically ill patients. *Clin Nutr*. 13(5):302–306



612. Zaloga GP, Marik P (2000) Promotility agents in the intensive care unit. *Crit Care Med* 28(7):2657–2659
613. Tiancha H, Jiyong J, Min Y (2015) How to promote bedside placement of the postpyloric feeding tube: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 39(5):521–530
614. Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R et al (2013) Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 17(4):R127
615. Deane AM, Dhaliwal R, Day AG, Ridley EJ, Davies AR, Heyland DK (2013) Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17(3):R125
616. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A et al (2013) The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 41(6):1555–1564
617. Valenta J, Brodska H, Drabek T, Hendl J, Kazda A (2011) High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 37(5):808–815
618. Bloos F, Trips E, Nierhaus A et al (2016) Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA Int Med.* 176(9):1266–1276
619. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al (2003) Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29(5):834–840
620. Suchner U, Kuhn KS, Furst P (2000) The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc.* 59(4):553–563
621. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B et al (1995) Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 23(3):436–449
622. Caparros T, Lopez J, Grau T (2001) Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 25(6):299–309
623. Galban C, Montejo JC, Mesejo A et al (2000) An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28(3):643–648
624. Santora R, Kozar RA (2010) Molecular mechanisms of pharmacconutrients. *J Surg Res* 161(2):288–294
625. Kieft H, Roos AN, van Drunen JDE, Bindels A, Bindels JG, Hofman Z (2005) Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 31(4):524–532
626. Marik PE, Zaloga GP (2001) Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 29(12):2264–2270



627. Avenell A (2006) Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc.* 65(3):236–241
628. Avenell A (2009) Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc.* 68(3):261–268
629. Jiang H, Chen W, Hu W, Cai B, Liao RJ (2009) The impact of glutamine-enhanced enteral nutrition on clinical outcome of patients with critical illness: a systematic review of randomized controlled trials. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 25(5):325–330
630. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su XY (2002) Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30(9):2022–2029
631. Grau T, Bonet A, Minambres E et al (2011) The effect of L-alanyl-l-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 39(6):1263–1268
632. Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P et al (2009) A large-bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. *Shock.* 32(2):140–146
633. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B et al (2011) Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 55(7):812–818
634. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE et al (2013) A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 368(16):1489–1497
635. Beale RJ, Sherry T, Lei K et al (2008) Early enteral supplementation with key pharmac nutrients improves sequential organ failure assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 36(1):131–144
636. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, Gonzalez-Ojeda A et al (2004) L-alanyl-l-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr.* 23(1):13–21
637. Puskarich MA, Kline JA, Krabill V, Claremont H, Jones AE (2014) Preliminary safety and efficacy of L-carnitine infusion for the treatment of vasopressor-dependent septic shock: a randomized control trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 38(6):736–743
638. White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, Lo B, Curtis JR (2010) The language of prognostication in intensive care units. *Med DeCIs Making* 30(1):76–83
639. Chiarchiaro J, Buddadhumaruk P, Arnold RM, White DB (2015) Quality of communication in the ICU and surrogate’s understanding of prognosis. *Crit Care Med* 43(3):542–548
640. Downar J, You JJ, Bagshaw SM et al (2015) Nonbeneficial treatment Canada: definitions, causes, and potential solutions from the perspective of healthcare practitioners. *Crit Care Med* 43(2):270–281



641. Kon AA, Shepard EK, Sederstrom NO et al (2016) Defining futile and potentially inappropriate interventions: a policy statement from the Society of Critical Care Medicine Ethics Committee. *Crit Care Med* 44(9):1769–1774
642. Nelson JE, Curtis JR, Mulkerin C et al (2013) Choosing and using screening criteria for palliative care consultation in the ICU: a report from the Improving Palliative Care in the ICU (IPAL-ICU) Advisory Board. *Crit Care Med* 41(10):2318–2327
643. Detering KM, Hancock AD, Reade MC, Silvester W (2010) The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomized controlled trial. *BMJ* 340:c1345. doi:[10.1136/bmj.c1345](https://doi.org/10.1136/bmj.c1345)
644. Scheunemann LP, McDevitt M, Carson SS, Hanson LC (2011) Randomized, controlled trials of interventions to improve communication in intensive care: a systematic review. *Chest* 139(3):543–554
645. Bosslet GT, Pope TM, Rubenfeld GD et al (2015) An official ATS/AACN/ACCP/ESICM/SCCM policy statement: responding to requests for potentially inappropriate treatments in intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med* 191(11):1318–1330
646. Kon AA, Davidson JE, Morrison W, Danis M, White DB (2016) Shared decision making in ICUs: an American College of Critical Care Medicine and American Thoracic Society policy statement. *Crit Care Med* 44(1):188–201
647. Aslakson R, Cheng J, Vollenweider D, Galusca D, Smith TJ, Pronovost PJ (2014) Evidence-based palliative care in the intensive care unit: a systematic review of interventions. *J Palliat Med*. 17(2):219–235
648. Schulz V, Novick RJ (2013) The distinct role of palliative care in the surgical intensive care unit. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 17(4):240–248
649. Khandelwal N, Kross EK, Engelberg RA, Coe NB, Long AC, Curtis JR (2015) Estimating the effect of palliative care interventions and advance care planning on ICU utilization: a systematic review. *Crit Care Med* 43(5):1102–1111
650. DeCato TW, Engelberg RA, Downey L et al (2013) Hospital variation and temporal trends in palliative and end-of-life care in the ICU. *Crit Care Med* 41(6):1405–1411
651. Sprung CL, Truog RD, Curtis JR et al (2014) Seeking worldwide professional consensus on the principles of end-of-life care for the critically ill. The Consensus for Worldwide End-of-Life Practice for Patients in Intensive Care Units (WELPICUS) study. *Am J Respir Crit Care Med* 190(8):855–866
652. Davidson JE (2013) Family presence on rounds in neonatal, pediatric, and adult intensive care units. *Ann Am Thorac Soc*. 10(2):152–156
653. Flanders SA, Strasen JH (2014) Review of evidence about family presence during resuscitation. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 26(4):533–550
654. Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, Fox-Robichaud AE (2015) The offering of family presence during resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 3:41
655. Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, Fox-Robichaud AE (2015) Canadian Critical Care Society: family presence during resuscitation: A Canadian Critical Care Society position paper. *Can Respir J* 22(4):201–205

