

REVIEW

Siddharth Dugar, MD

Department of Critical Care, Respiratory Institute, Cleveland Clinic; Clinical Assistant Professor, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University, Cleveland, OH

Chirag Choudhary, MD, MBA

Department of Critical Care, Respiratory Institute, Cleveland Clinic; Clinical Assistant Professor, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University, Cleveland, OH

Abhijit Duggal, MD, MPH, MSc, FACP

Department of Critical Care, Respiratory Institute, Cleveland Clinic; Assistant Professor, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University, Cleveland, OH



Sepsis and septic shock: Guideline-based management

Сепсис и септический шок: ведение на основе рекомендаций.

Перевод А.А. Науменко.

АБСТРАКТ

Сепсис - это опасная для жизни дисфункция органов, возникающая в результате реакции организма на инфекцию. Это требует быстрого признания, соответствующих антибиотиков, тщательной гемодинамической поддержки и контроля источника инфекции. С тенденцией отойти от протоколизированного лечения в пользу надлежащей обычной терапии, понимание физиологии сепсиса и рекомендаций наилучшей практики имеет решающее значение.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

Такие инструменты, как критерии синдрома системного воспалительного ответа и использование шкалы qSOFA (quick version of the Sequential Organ Failure Assessment), могут помочь в ранней диагностике и сортировке.

Выбор исходного антибиотика широкого спектра действия должен быть основан на локальном паттерне чувствительности с ежедневной оценкой возможности дэскалации и прекращения применения соответствующего антибиотика.

Первоначальная объемная реанимация должна сопровождаться взвешиванием выгод и рисков дополнительного введения жидкости на основе динамически оцениваемого состояния объема, а затем агрессивного удаления жидкости во время восстановления.

Во время реанимации целевое среднее артериальное давление должно составлять 65 мм рт. ст., для достижения которого используют норадреналин (при необходимости в сочетании с вазопрессином).

Глюкокортикоиды не рекомендуются, если объемной реанимации и вазопрессоров достаточно для восстановления гемодинамической стабильности.

СЕПСИС И ОСОБЕННО СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК должны быть признаны неотложными состояниями, при которых время имеет значение, например, как при инсульте и остром инфаркте миокарда. Раннее признание и быстрое проведение реанимационных мероприятий имеют решающее значение. Но признание сепсиса может быть проблемой, в связи с чем продолжают развиваться лучшие методы.

В этой статье дается обзор руководства по диагностике и лечению сепсиса и септического шока с уделением особого внимания максимальному соблюдению положений наилучшей практики и противоречий в определениях, диагностических критериях и лечении.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И УГРОЗА ДЛЯ ЖИЗНИ

Сепсис поражает 750 000 пациентов каждый год в Соединенных Штатах и является основной причиной смертности среди пациентов, находящихся в критическом состоянии, приводя к смерти более чем у 210 000 человек каждый год. [1] Около 15% пациентов с сепсисом страдают от септического шока, который составляет ~ 10% случаев госпитализации в отделения интенсивной терапии с летальностью более 50%.

Частота сепсиса в Соединенных Штатах удвоилась в период с 2000 по 2008 год, [2] возможно, из-за увеличения числа хронических заболеваний в стареющей популяции, наряду с ростом резистентности к антибиотикам и увеличением использования инвазивных процедур, иммунодепрессантов и химиотерапии.

Расходы, связанные с оказанием помощи при сепсисе в Соединенных Штатах, составляют более \$20.3 млрд. в год. [3]

ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗВИВАЮТСЯ

В 1991 году сепсис был впервые определен как синдром системного воспалительного ответа (SIRS) из-за предполагаемой или подтвержденной инфекции с 2 или более из следующих критериев [4]:

- Температура ниже 36°C или выше 38°C
- ЧСС больше 90/мин
- Частота дыхания выше 20/мин или PaCO_2 менее 32 мм рт. ст.
- Количество лейкоцитов менее $4 \times 10^9/\text{л}$ или более $12 \times 10^9/\text{л}$, или более 10% полос.

Тяжелый сепсис определялся как прогрессирование сепсиса до дисфункции органов, гипоперфузии тканей или гипотонии.

Септический шок был описан как гипотензия и дисфункция органов, которая сохранялась, несмотря на объемную реанимацию, требуя вазоактивных препаратов, и с 2 или более критериями SIRS, перечисленными выше.

В 2001 году определения были дополнены клиническими и лабораторными переменными. [5]

В 2004 году рекомендации Кампании по выживанию при сепсисе (SSC - Surviving Sepsis Campaign) – включили эти определения, что привело к разработке протокольной модели лечения сепсиса, используемой во всем мире. [6] Центры США по программам Medicare и Medicaid (CMS) последовали их примеру, определив сепсис как наличие как минимум 2 критериев SIRS плюс инфекция; тяжелый сепсис как сепсис с дисфункцией органов (в том числе сывороточный лактат >2 ммоль/л); и септический шок как гипотензивная резистентность к жидкости, требующая вазопрессоров, или уровень лактата не менее 4 ммоль/л. [7]

В 2016 году комитет «Сепсис-3» выпустил следующие новые определения [8]:

- *Сепсис* - опасное для жизни состояние, вызванное нарушением реакции хозяина на инфекцию, что приводит к дисфункции органов.

- *Септический шок* - нарушение кровообращения, клеточные и метаболические нарушения у пациентов с сепсисом, проявляющееся как рефрактерная к жидкости гипотония, требующая вазопрессорной терапии с ассоциированной гипоперфузией тканей (лактат >2 ммоль/л).

Понятие тяжелого сепсиса было устранено из классификации.

Многочисленные определения создают путаницу

И CMS, и международные согласованные определения в настоящее время используются в клинической практике с четкой терминологией и различными критериями идентификации, включая артериальное давление и точки отсечения лактата. Определение CMS продолжает рекомендовать SIRS для идентификации сепсиса,

в то время как Sepsis-3 использует последовательную оценку недостаточности органов (SOFA) или быструю версию (qSOFA) для определения сепсиса (описано ниже). Это привело к путанице среди врачей и стало спорным фактором при разработке протоколов оказания медицинской помощи.

ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА: SOFA и QSOFA

SOFA громоздка

SOFA - это система объективной оценки для определения основной дисфункции органов, основанная на уровнях кислорода (парциальное давление кислорода и фракция вдыхаемого кислорода), количестве тромбоцитов, шкале комы Глазго, уровне билирубина, уровне креатинина (или темпа мочеиспускания) и среднем артериальном давлении (или необходимости использования вазоактивных агентов). Эта оценочная шкала обычно используется в клинической и исследовательской практике для отслеживания индивидуальной и совокупной недостаточности органов у пациентов, находящихся в критическом состоянии. [9] Но необходимая информация является обременительной для сбора и обычно недоступна у постели больного, чтобы помочь с принятием клинических решений.

qSOFA проще ...

Singer et al [8] сравнили SOFA и SIRS и определили 3 независимых предиктора дисфункции органов, связанных с плохими исходами при сепсисе, для создания упрощенной шкалы qSOFA:

- Частота дыхания не менее 22/мин
- Систолическое артериальное давление 100 мм рт. ст. или ниже
- Измененный психический статус (шкала комы Глазго <15 баллов).

Балл по шкале qSOFA 2 или более с подозрением или подтверждением инфекции был предложен в качестве триггера для инициации агрессивного лечения, включая частый мониторинг и госпитализацию. Преимущество qSOFA состоит в том, что его элементы легко получить в клинической практике.

... но имеет ограничения

Несмотря на то, что qSOFA выявляет тяжелую дисфункцию органов и прогнозирует риск смерти при сепсисе, для определения сепсиса необходима тщательная интерпретация. Одна из проблем заключается в том, что она основана на способности клинициста идентифицировать инфекцию как причину дисфункции органов, которая может не проявляться на раннем этапе, что делает ее менее чувствительной, чем SIRS для диагностики раннего сепсиса. [10] Кроме того, ранее существовавшие хронические заболевания могут влиять на соответствующие точные измерения по шкале qSOFA и SOFA. [11] Необходимо понимать, что шкала qSOFA была утверждена только для использования вне отделений интенсивной терапии, с ограниченной пользой у пациентов, уже поступивших в ОПИТ. [12] Исследования показали, что критерии SIRS следует использовать для выявления сепсиса, тогда как шкалу qSOFA следует использовать только в качестве инструмента для сортировки. [11,13]

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Незамедлительно антибиотики широкого спектра действия

Задержка с назначением соответствующих антибиотиков связана со значительным увеличением смертности. [14–16] Соответствующие антимикробные препараты следует начинать вводить в течение первого часа после

распознавания сепсиса после получения соответствующих образцов для культивирования - при условии, что это не приведет к существенной задержке введения антибиотика. [17] Исходные противомикробные препараты должны быть широкого спектра действия, охватывающие всевозможные патогенные микроорганизмы. Режимы с несколькими лекарственными препаратами предпочтительны для обеспечения достаточного охвата, особенно при септическом шоке. Эмпирический выбор противомикробных препаратов должен учитывать место заражения, предыдущее применение антибиотиков, локальный паттерн восприимчивости, иммуносупрессию и факторы риска для резистентных организмов. Двойной охват грамотрицательных организмов и метициллин-резистентного золотистого стафилококка (*MRSA*) следует рассматривать для пациентов с высокой вероятностью заражения такими патогенами. [18] Двойное грамотрицательное покрытие может быть уместным, если существует высокая степень подозрения на инфекцию микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, такими как *Pseudomonas* или *Acinetobacter*. Если предположить, что причиной сепсиса является внутрибольничный источник инфекции, рекомендуются препараты против *MRSA*. Соответствующая дозировка также важна, так как эффективность зависит от пикового уровня лекарственного средства в крови и от того, как долго уровень в крови остается выше минимальной ингибирующей концентрации для патогена. Первоначальная более высокая нагрузочная доза может быть наилучшей стратегией для достижения терапевтического уровня в крови, при этом дальнейшая дозировка основывается на консультации с врачом или фармацевтом по инфекционным заболеваниям, а также на мониторинге терапевтической концентрации, если это необходимо. [17]

Принять во внимание противогрибковые препараты

За последние несколько десятилетий произошло 200% увеличение заболеваемости сепсисом из-за грибковых организмов. [19] Противогрибковые препараты следует рассматривать для пациентов из группы риска (полное парентеральное питание, недавнее лечение антибиотиками широкого спектра действия, перфорация абдоминального полого органа или состояние с ослабленным иммунитетом, или, когда высоки клинические подозрения на грибковую инфекцию).

Факторы риска грибковой инфекции при септическом шоке должны сопровождаться добавлением эхинокандинов или липосомального амфотерицина В. Азолы считаются подходящими для гемодинамически стабильных пациентов. [20]

Деэскалация и раннее прекращение использования антибиотиков

Антибиотики не безвредны: длительное использование антибиотиков широкого спектра связано с устойчивостью к противомикробным препаратам, инфекцией *Clostridium difficile* и даже со смертью. [21]

Необходима надежная стратегия де-эскалации, чтобы сбалансировать первоначальное применение антибиотиков широкого спектра. Прагматическая стратегия может включать в себя следующее: начинать с противомикробных препаратов широкого спектра действия, особенно в условиях гипотонии, а затем быстро перейти к де-эскалации с использованием противомикробных препаратов с наиболее узким спектром, основанным на локальном паттерне чувствительности. Если клиническое течение предполагает, что болезнь на самом деле не вызвана инфекцией, антибиотики следует немедленно отменить. Было доказано, что быстрое тестирование с использованием назальной ПЦР на *MRSA* для определения де-эскалации является безопасным и значительно снижает эмпирическое использование ванкомицина и линезолида. [22,23]

Де-эскалация антибиотиков должна обсуждаться ежедневно и должна быть важным компонентом ежедневных раундов. [17] Для большинства инфекций может подойти курс в течение 7-10 дней или даже короче, [24,25] хотя может потребоваться более длительный курс, если контроль источника инфекции не может быть достигнут, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, а также при бактериемии *S aureus*, эндокардите или грибковой инфекции.

ВОЛЕМИЧЕСКАЯ РЕАНИМАЦИЯ

Сепсис ассоциируется с вазодилатацией, капиллярной утечкой и снижением эффективного объема циркулирующей крови, что приводит к снижению венозного возврата. Эти гемодинамические эффекты приводят к нарушению перфузии тканей и дисфункции органов. Целью реанимации при сепсисе и септическом шоке является восстановление внутрисосудистого объема, увеличение доставки кислорода к тканям и реверсия органной дисфункции.

Болюс кристаллоидов 30 мл/кг рекомендуется в течение 3 часов после выявления тяжелого сепсиса или септического шока. [17] Тем не менее, только ограниченные данные подтверждают преимущества этой рекомендации, и растет количество доказательств вреда от устойчивого положительного баланса жидкости.

Некоторые авторы предостерегают от слишком большого количества жидкости, особенно у пациентов с ограниченным кардиореспираторным резервом. [26] Чрезмерное введение жидкости может привести к отеку легких, гипоксической дыхательной недостаточности, отеку органов, внутрибрюшной гипертензии, длительному пребыванию в ОРИТ и увеличению длительности ИВЛ, и даже к повышенному риску смерти. [26,27]

С учетом вышеизложенного, объемная реанимация должна осуществляться следующим образом на последовательных этапах [28]:

- **Спасение:** в течение первых минут или часов требуются болюсы жидкости (от 1 до 2 л кристаллоидов), чтобы обратить вспять гипоперфузию и шок;
- **Оптимизация:** на втором этапе преимущества добавления жидкости для улучшения сердечного выброса и тканевой перфузии должны быть сопоставлены с потенциальным вредом; [27]
- **Стабилизация:** на третьем этапе, обычно через 24 - 48 часов после начала септического шока, следует попытаться достичь нейтрального или слегка отрицательного баланса жидкости;
- **Де-эскалация:** четвертая фаза, отмеченная разрешением шока и восстановлением функции органов, должна инициировать стратегии агрессивного удаления жидкости. [27]

Оцените волемический объем динамическими измерениями

Клиницистам следует отказаться от использования статических мер для оценки состояния объема. Было обнаружено, что ЦВД, статическая мера, наиболее часто используемая для направления реанимации, является точной только в половине случаев, по сравнению с термодилуцией с использованием катетера в легочной артерии для оценки изменения сердечного выброса при введении объема. [29] Мета-анализ 2017 года [30] показал, что использование динамической оценки при целенаправленной терапии ассоциируется с более низким риском смертности, более коротким пребыванием в ОРИТ и меньшей продолжительностью искусственной вентиляции легких.

Динамические измерения используются для оценки влияния дополнительного объема на сердечный выброс. Используются два метода: либо введение жидкостного болюса, либо пассивное поднятие ног. Последний метод возвращает от 200 до 300 мл крови из нижних конечностей в центральное кровообращение

и выполняется, когда пациента переводят в положение полулежачего, затем опускают туловище и пассивно поднимают ноги. В любом из этих методов изменение сердечного выброса измеряется либо напрямую (например, с помощью термодилуции, эхокардиографии или анализа контура пульса), либо с использованием суррогатных оценок (например, изменение пульсового давления).

В качестве альтернативы, изменения сердечного выброса могут быть оценены по взаимодействию сердца и легких у пациента на аппарате искусственной вентиляции легких. Изменения внутригрудного давления оценивают во время вдоха и выдоха для выявления изменений сердечного выброса, используя изменение пульсового давления, изменение ударного объема и изменение размера нижней полой вены.

Динамические измерения, упомянутые выше, более точны, чем статические измерения в прогнозировании чувствительности к преднагрузке, поэтому их рекомендуется использовать для волеического контроля. [31,32] Однако, у них есть ограничения. [33] Хотя введение болюса жидкости остается золотым стандартом для пациентов в критическом состоянии, неизбирательное введение жидкости сопряжено с риском объемной перегрузки жидкостью. Взаимодействие сердца и легких является неточным для пациентов с аритмией, пациентов на ИВЛ со спонтанным дыханием и активной аппаратной поддержкой, и у пациентов с открытой грудной клеткой или животом. Таким образом, использование этих методов ограничено у большинства пациентов, находящихся в критическом состоянии. [34]

В отличие от других динамических тестов, пассивный тест подъема ноги является точным у пациентов со спонтанным дыханием, у пациентов с нарушениями сердечного ритма и пациентов на ИВЛ с низким дыхательным объемом. [35] В связи с отличной чувствительностью и специфичностью рекомендуется использовать пассивный тест подъема ног для определения чувствительности к жидкости. [17,32]

Уровень лактата как руководство к реанимации

Реанимация под руководством лактата может значительно снизить высокую смертность, связанную с повышенным уровнем лактата (> 4 ммоль/л). [36,37] Повышение уровня лактата во время сепсиса может быть связано с гипоксией тканей, ускоренным гликолизом из-за гиперadrenergического состояния, приемом лекарств (адреналина, бета-2-агонистов) или печеночной недостаточностью. Измерение уровня лактата является объективным способом оценки реакции на реанимацию, что лучше, чем при использовании других клинических маркеров, и оно продолжает оставаться неотъемлемой частью определений сепсиса и комплекса оптимальных медицинских мероприятий, пропагандируемого Surviving Sepsis Campaign. [7,8,17] Даже если лактат не является прямым суррогатным маркером гипоперфузии тканей, он является основой для оценки гипоперфузии конечных органов.

Реанимация на основе показателей насыщения кислорода центральной венозной крови (требующая центрального сосудистого доступа) не дает никаких преимуществ перед лактат-ориентированной реанимацией. [38] Приборы для оценки микрососудистого русла являются многообещающими инструментами для ведения реанимации, но их использование все еще ограничено клиническими исследованиями. Хотя оптимальные конечные точки реанимации неизвестны, ключевые переменные, определяющие реанимацию, включают совокупность результатов физического обследования, периферической перфузии, клиренса лактата и динамической реакции на преднагрузку. [17,39]

Сбалансированные кристаллоиды предпочтительнее изотонических растворов

Кристаллоидные растворы (изотонический солевой раствор или сбалансированные кристаллоиды) рекомендуются для объемной реанимации при сепсисе и септическом шоке. Лучшее применение до сих пор обсуждается, но за последнее десятилетие сбалансированные решения стали пользоваться популярностью у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Все больше данных свидетельствуют о том, что сбалансированные кристаллоиды (раствор Рингера с лактатом, Plasma-Lyte) связаны с более низкой частотой повреждения почек, меньшей потребностью в заместительной почечной терапии и более низкой смертностью у реанимационных пациентов. Кроме того, введение изотонического солевого раствора сопровождается развитием гиперхлоремии и метаболического ацидоза, а также уменьшением почечного кортикального кровотока. [40-42]

Не доказана польза от коллоидов

Основанием для использования коллоидов является повышение внутрисосудистого онкотического давления, уменьшение капиллярной утечки и, следовательно, уменьшение количества жидкости, необходимой для объемной реанимации. Но исследования *in vivo* не смогли продемонстрировать это преимущество.

Можно рассмотреть возможность использования альбумина при сепсисе, если для восстановления внутрисосудистого объема требуется значительное количество жидкости. [17] Однако сравнение кристаллоидов и альбумина, как для реанимации, так и для увеличения сывороточного альбумина у пациентов в критическом состоянии, не продемонстрировало преимуществ с точки зрения заболеваемости или смертности. [43–45] При рассмотрении вопроса об альбумине для лечения сепсиса или септического шока клиницисты должны помнить о его недостатке и существенной стоимости - в 20–100 раз больше, чем кристаллоиды, при этом дополнительные затраты превышают \$30,000 в случае использования альбумина. [46] Растворы ГЭК также ассоциировались с более высоким уровнем смертности и более высокой частотой почечной недостаточности у пациентов с сепсисом и не должны использоваться для объемной реанимации (Таблица 1). [47]

Таблица 1. Рандомизированные контролируемые исследования объемной реанимации при сепсисе и септическом шоке

Автор и год исследования	Количество пациентов	Основные выводы
Finfer et al, [43] 2004	6 997	Нет снижения смертности от альбумина по сравнению с физиологическим раствором
Perner et al, [47] 2012	804	Более высокий риск смерти и заместительной почечной терапии при использовании ГЭК по сравнению с раствором Рингера
Anpene et al, [45] 2013	2 587	Нет снижения смертности, необходимости в заместительной почечной терапии, продолжительности реанимации или продолжительности пребывания в ОРИТ при использовании коллоидов по сравнению с кристаллоидами

Caironi et al, [44] 2014	1 818	Нет снижения смертности, необходимости в заместительной почечной терапии, продолжительности реанимации или продолжительности пребывания в ОРИТ при использовании альбумина
Young et al, [41] 2015	2 278	Нет различий в частоте острого почечного повреждения, необходимости в заместительной почечной терапии или продолжительности пребывания в ОРИТ при использовании сбалансированных растворов по сравнению с физиологическим раствором
Semler et al, [40] 2018	15 802	Более низкие показатели смертности и потребность в заместительной почечной терапии при использовании сбалансированных растворов по сравнению с физиологическим раствором

РАННИЙ КОНТРОЛЬ ИСТОЧНИКА ИНФЕКЦИИ

Контроль источника инфекции крайне важен при лечении сепсиса и септического шока. Неадекватный контроль источника может привести к ухудшению работы органов и нестабильности гемодинамики, несмотря на соответствующие реанимационные меры. [17] Тщательное обследование и соответствующие визуализационные исследования должны быть выполнены, чтобы определить оптимальный способ контроля над источником инфекции и оценку рисков, связанных с каждым вмешательством. При необходимости, контроль источника инфекции должен быть достигнут в течение 6-12 часов после постановки диагноза после завершения начальной реанимации. [48] Контроль источника инфекции может варьироваться от удаления инфицированных внутрисосудистых устройств до дренирования плевральной полости в случае эмпиемы или до чрескожного или хирургического вмешательства в случаях холецистита и пиелонефрита.

СТАБИЛИЗАЦИЯ АД

Постоянная гипотензия и гипоперфузия тканей после адекватной объемной реанимации вызваны потерей нормального симпатического тонуса сосудов, что приводит к вазодилатации, нейрогормональным дисбалансам, депрессии миокарда, нарушению микроциркуляции и дисфункции митохондрий. Вазопрессоры и инотропы восстанавливают доставку кислорода к тканям, повышая артериальное давление и сердечный выброс соответственно.

Среднее артериальное давление является предпочтительным артериальным давлением для достижения цели во время реанимации. Рекомендуемая начальная цель - 65 мм рт. ст. Более высокое целевое значение - от 80 до 85 мм рт. ст. может потребоваться пациентам с хронической гипертензией, [49] тогда как более низкие цифры могут лучше переноситься пациентами со сниженной систолической функцией сердца, пожилыми пациентами и пациентами с терминальной стадией заболевания печени.

Эти рекомендации основаны на нашем понимании ауторегуляции кровотока в сосудистых руслах центральных органов (мозг, сердце, почки). После того, как артериальное давление падает ниже критического порога, тканевая перфузия линейно уменьшается. Этот критический порог может варьироваться в зависимости от системы органов и у отдельных лиц, в связи с чем, целевые значения могут быть позже персонализированы на основе глобальной и региональной перфузии, которая оценивается с помощью темпа и объема диуреза, психического статуса или клиренса лактата. [50]

Решения по титрованию вазопрессоров для достижения целей среднего артериального давления должны быть сбалансированы с потенциальными побочными эффектами, включая аритмии, сердечно-сосудистые события и ишемию.

Норадреналин является вазопрессором первой линии

Было проведено несколько крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований для определения наиболее эффективных начальных и дополнительных вазоактивных агентов при септическом шоке. Норадреналин показал выживаемость с меньшим риском аритмии, чем дофамин. [51–53] С другой стороны, 2 систематических обзора не выявили различий в клинических исходах и смертности с норадреналином и адреналином, вазопрессином, терлипрессином или фенилэфрином. [53,54]

Не имея убедительных доказательств в поддержку других препаратов в качестве терапии первой линии при септическом шоке, норэпинефрин остается предпочтительным вазопрессором для достижения целевого среднего артериального давления и настоятельно поддерживается рекомендациями Кампании по выживанию при сепсисе, хотя это подтверждается только данными средне качественных доказательств. [17,55]

Добавление второго вазопрессора или инотропа

Другое симпатомиметическое лекарственное средство, такое как вазопрессин или адреналин, можно использовать для достижения целевого среднего артериального давления или для снижения потребности в норэпинефрине. Второй вазопрессор обычно добавляют, когда дозы норэпинефрина превышают 40 или 50 мкг мин.

Вазопрессин. Септический шок связан с дефицитом вазопрессина. Было показано, что добавление вазопрессина в качестве заместительного гормона оказывает слабое действие на норэпинефрин, что приводит к снижению необходимой дозы. Рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее монотерапию вазопрессином с норэпинефрином и вазопрессином, не продемонстрировало какого-либо эффекта выживания или снижения частоты развития почечной недостаточности. [56,57] Доказательства в поддержку использования вазопрессина над норадреналином в качестве агента первой линии остаются ограниченными, но вазопрессин остается предпочтительным дополнением к норадреналину. [56,57]

Адреналин рекомендуется в соответствии с рекомендациями Кампании выживания при сепсисе в качестве вазопрессора второй линии. Он обладает мощной альфа- и бета-адренергической активностью, что приводит к увеличению среднего артериального давления за счет увеличения сердечного выброса и вазомоторного тонуса. Использование адреналина ограничено значительным риском тахикардии, аритмии и преходящего лактоацидоза. [58]

Использование допамина не рекомендуется при сепсисе из-за его склонности вызывать тахикардию и значительно ухудшать результаты в этой ситуации. [51,52]

Фенилэфрин является чистым альфа-адренергическим агонистом, который обычно используется при септическом шоке, хотя и с ограниченными данными об его эффективности и безопасности. Vail et al [59] обнаружили увеличение смертности, связанной с использованием фенилэфрина при септическом шоке, в многоцентровом когортном исследовании, проведенном во время нехватки норэпинефрина. Использование фенилэфрина должно быть ограничено септическим шоком, осложненным значительной тахикардией или дополнением к рефрактерному вазодилатационному шоку, пока не появятся больше доказательств его пользы. [17]

Ангиотензин II недавно был одобрен в качестве вазопрессора для применения при септическом шоке. Он активирует рецепторы ангиотензина типа 1a и 1b, что приводит к увеличению внутриклеточного кальция в гладких мышцах, способствуя вазоконстрикции. Клинические данные, связанные с его

применением, ограничены недавним исследованием, которое показало, что добавление ангиотензина II улучшало артериальное давление у пациентов с рефрактерным вазодилататорным шоком, получающих высокие дозы вазопрессоров. [60] До сих пор нет данных о его безопасности, и его точная роль в алгоритмах лечения рефрактерного шока еще не определена.

Инотропные средства могут потребоваться пациентам с недостаточным сердечным выбросом после объемной реанимации из-за вызванной сепсисом кардиомиопатии или комбинированного шока. Данные ограничены, что свидетельствует об оптимальном инотропном действии при септическом шоке, но наиболее часто используются адреналин и добутамин. [61,62] Сравнение норэпинефрина и добутамина с адреналином при септическом шоке не выявило различий в смертности, побочных эффектах или продолжительности шока. [62] Милринон и левосимендан (не одобрен в Соединенных Штатах) были изучены с ограниченными данными в поддержку их использования по сравнению с добутамином. [63,64] Реакция на использование инотропов должна контролироваться путем измерения изменений сердечного выброса, насыщения кислородом центральной венозной крови, или другие показатели тканевой перфузии (**Таблица 2**).

Таблица 2. РКИ вазопрессоров и инотропов при септическом шоке

Автор и год исследования	Количество пациентов	Основные выводы
Annane et al, [62] 2007	330	Нет различий в смертности при использовании адреналина против норэпинефрина ± добутамин; более высокий уровень лактата и более низкий уровень pH в группе адреналина
Russell et al, [57] 2008	780	Отсутствие снижения смертности при добавлении вазопрессина к норэпинефрину Преимущества в выживании у пациентов с септическим шоком, требующих доз норадреналина <15 мкг/мин Вазопрессин оказывал норэпинефринсберегающее действие
De Backer et al, [51] 2010	1 679	Более высокие показатели смертности и частоты развития аритмии при использовании дофамина в сравнении с норэпинефрином
Gordon et al, [56] 2016	409	Нет изменений в отношении дней без почечной недостаточности, частоте заместительной почечной терапии или смертности при использовании вазопрессина
Khanna et al, [60] 2017	344	Ангиотензин II повышенное артериальное давление при рефрактерном вазодилататорном шоке

РОЛЬ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПОД ВОПРОСОМ

Кортикостероиды подавляют неадекватную воспалительную реакцию, наблюдаемую при сепсисе, и помогают справиться с относительной недостаточностью надпочечников, вызванной супрессией надпочечников или глюкокортикоидной тканевой резистентностью. [65] При септическом шоке они играют роль в отношении вазопрессора и сокращают продолжительность шока, использования ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ. Тем не менее, нет убедительных доказательств того, что применение кортикостероидов при сепсисе улучшает клинические исходы или выживаемость, [66–71] и поэтому их не рекомендуется применять при сепсисе или тяжелом сепсисе, если объемной реанимации и вазопрессоров достаточно для восстановления гемодинамической стабильности. Скорее, они могут быть добавлены в качестве дополнительной терапии для пациентов, которым требуются более высокие дозы вазопрессоров. [17,65]

Неблагоприятные события в исследованиях кортикостероидов были ограничены гипергликемией, гипернатриемией и гипертонией без увеличения частоты суперинфекций. [71] Ограниченные побочные эффекты, наряду с равномерной демонстрацией более короткой продолжительности шока, продолжительности ИВЛ и продолжительности пребывания в ОРИТ, позволяют предположить, что стероиды могут играть определенную роль в управлении рефрактерным септическим шоком. [66-69]

Если кортикостероиды используются при септическом шоке, современные руководства рекомендуют вводить гидрокортизон по 200 мг в сутки внутривенно в виде непрерывной инфузии или болюса по 50 мг в 4 приема в течение не менее 3 дней, на основе систематического обзора, показывающего, что более длительный курс приема низких доз стероидов связан с более низким уровнем смертности. [72] Нет четкого консенсуса относительно того, следует ли постепенно отменять стероиды или целесообразно резкое прекращение, поскольку в более крупных рандомизированных клинических исследованиях не использовалась стратегия постепенного снижения дозы и не было обнаружено различий в рецидиве шока. [66,67] В большинстве случаев введение стероидов прекращается после отмены вазопрессоров. [65]

Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на правильном выборе времени начала приема глюкокортикоидов после начала шока и сравнении режима фиксированной продолжительности с клинически управляемым режимом.

Этомидат в качестве индукционного агента для интубации ассоциируется с подавлением синтеза кортизола и снижением реакции на экзогенные стероиды. Влияет ли это на результаты, неясно. Тем не менее, клиницисты должны соблюдать особую осторожность при использовании этомидата при септическом шоке (Таблица 3). [73]

Таблица 3. Рандомизированные контролируемые исследования кортикостероидов при септическом шоке

Автор и год исследования	Количество пациентов	Основные выводы
Annane et al, [68] 2002	300	Более низкая смертность и более короткая продолжительность шока при использовании кортикотропинов, не отвечающих на лечение гидрокортизон + флюдкортизон, но не у всех пациентов
Sprung et al, [69] 2008	499	Нет различий в уровне смертности, но более короткая продолжительность шока и нет повышенного риска суперинфекции при использовании гидрокортизона
Keh et al, [70] 2016	380	Нет преимущества от использования гидрокортизона в профилактике септического шока или снижении смертности при тяжелом сепсисе
Annane et al, [66] 2018	1 241	Снижение смертности и сокращение продолжительности шока и искусственной вентиляции легких при добавлении гидрокортизона + флюдкортизон
Venkatesh et al, [67] 2018	3 800	Не отмечено снижение смертности при добавлении гидрокортизона, но есть сокращение продолжительности шока, искусственной вентиляции легких и продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии

БИОМАРКЕРЫ

Биомаркеры облегчают раннюю диагностику, выявляют пациентов с высоким риском и отслеживают прогрессирование заболевания для определения целей реанимации и индивидуального управления.

СРБ и СОЭ использовались в прошлом, но с ограниченным успехом. [74]

Прокальцитонин появился как метод, помогающий на раннем этапе выявлять бактериальные инфекции и направляющий де-эскалацию или отмену антибиотиков. [75,76] Де-эскалация антибиотиков под контролем прокальцитонина сокращает продолжительность воздействия антибиотиков с тенденцией к снижению смертности. [77,78]

Галактоманнан и бета-D-глюкан могут быть использованы для выявления инфекций грибами, особенно *Aspergillus*. Бета-d-глюкан более чувствителен к инвазивному аспергиллезу, в то время как галактоманнан более специфичен. [79]

Цитокины, такие как интерлейкины (например, IL-6, IL-8, IL-10), фактор некроза опухоли альфа, белки острой фазы и молекулы рецептора в настоящее время изучаются для определения их полезности при лечении сепсиса.

Ограниченная чувствительность и специфичность отдельных биомаркеров может быть преодолена с помощью комбинации биомаркеров, которая является в настоящее время предметом исследований. [80] На данный момент решение о начале, эскалации и де-эскалации должно основываться на клинической оценке, причем прокальцитонин или другие биомаркеры используются в качестве дополнения к другим клиническим факторам. [17]

ОБЫЧНАЯ ПОМОЩЬ В СРАВНЕНИИ С ПРОТОКОЛ-НАПРАВЛЕННОЙ ПЕРВОНАЧАЛЬНОЙ РЕАНИМАЦИЕЙ

В 2001 году Rivers et al. [61] сравнили обычную помощь при тяжелом сепсисе или септическом шоке с протоколируемым нацеливанием на физиологические конечные точки в качестве целей реанимации за 6 часов до поступления в ОРИТ в одном центре. Они обнаружили значительно более низкий уровень смертности в целевой группе терапии. Этот поиск сильно повлиял на целевую стратегию управления, основанную на оптимальных методах терапии, рекомендованную Кампанией по выживанию при сепсисе в 2004 году. [81]

Тем не менее, с тех пор протоколируемый подход был поставлен под сомнение: 3 крупных многоцентровых исследования показали, что обычная помощь не уступает протокол-ориентированной помощи при сепсисе, без различий в смертности или продолжительности пребывания в ОРИТ. [82–84] Кроме того, обычный подход был связан со значительным снижением потребности в центральном сосудистом доступе, переливаниях крови и добутамине. Мета-анализ, в котором приняли участие около 4000 пациентов в 138 стационарах в 7 странах, показал, что обычная помощь с упором на раннее выявление сепсиса и быстрое проведение соответствующей антимикробной терапии и адекватной объемной реанимации не только эквивалентна протокольному лечению, но и является более рентабельной. [85] (Таблица 4).

Таблица 4. РКИ, оценивающие раннюю целенаправленную терапию при септическом шоке

Автор и год исследования	Количество пациентов	Основные выводы
Rivers et al, [61] 2001	268	Значительно более низкий уровень смертности при протокол-целенаправленной терапии
Peake et al, [82] 2014	1 600	Отсутствие снижения смертности, необходимость в продвинутой респираторной или почечной поддержке, большая длительность пребывания в отделении интенсивной терапии при протокол-целенаправленной терапии
Rowan et al, [85] 2014	1 351	Отсутствие снижения смертности, необходимость в продвинутой респираторной или почечной поддержке, большая длительность пребывания в отделении интенсивной терапии при протокол-целенаправленной терапии

Mouncey et al, [83] 2015	1 260	Отсутствие снижения смертности, необходимость в продвинутой респираторной, кардиоваскулярной или почечной поддержке, большая длительность пребывания в отделении интенсивной терапии при протокол-целенаправленной терапии
-------------------------------------	-------	--

Подходит ли SEP-1?

В январе 2013 года штат Нью-Йорк обязал все больницы штата начать процессы раннего выявления и лечения сепсиса. В октябре 2015 года Национальный форум качества и CMS внедрили эти процессы по всей стране. [7] Полученный показатель качества CMS SEP-1 стандартизирует раннее ведение тяжелого сепсиса и септического шока с целью улучшения результатов. Его элементы основаны на рекомендациях Кампании по выживанию при сепсисе и состоят из серии шагов, которые необходимо выполнить в течение 3 и 6 часов после распознавания сепсиса.

Шаги, которые должны быть выполнены в течение 3 часов, включают измерение уровня лактата в сыворотке, взятие посевов крови и инициация соответствующих антибиотиков, объемную реанимацию и вазопрессорную поддержку, если это необходимо. Уровень лактата повторяется в течение 6 часов, и необходимо провести статическую и динамическую оценку перфузии, чтобы определить потребность в дополнительном объеме жидкости или вазопрессорах для улучшения перфузии конечных органов.

Общие результаты работы стационара с использованием SEP-1 общедоступны на веб-сайте CMS (medicare.gov/hospitalcompare/search.html?) и могут быть использованы для финансовых стимулов, ориентированных на показатели соответствия требованиям SEP-1. [86]

Хотя SEP-1 был принят в качестве меры качества, некоторые ставят под сомнение его клиническую значимость, поскольку многие из основных рекомендаций не подтверждаются убедительными доказательствами. [86,87] В трех основных исследованиях было установлено, что уровень смертности при комплексном лечении сепсиса был не ниже, чем при обычном лечении. [82–84] Seymour et al [28] собрали данные Департамента здравоохранения штата Нью-Йорк по 49 331 пациенту с сепсисом и септическим шоком и обнаружили, что более быстрое завершение 3-часового пакета - особенно начало введения антибиотиков, но не жидкости - было связано со снижением летальности. Многоцентровое ретроспективное когортное исследование [88] показало, что несоответствие критериям SEP-1 для любого этапа, кроме введения антибиотиков, не приводит к плохим результатам.

Основная проблема, связанная с введением SEP-1, заключается в том, что жидкость и антибиотики широкого спектра действия будут чрезмерно прописаны, так как системы здравоохранения будут пытаться выполнить предписанные CMS меры качества. Неизбирательное использование этих методов лечения может причинить вред и чрезмерно напрягать ресурсы здравоохранения. [89]

Призыв к уточнению руководства

Сепсис является многоплановым заболеванием, и его лечение является сложным. Требуются упрощенные рекомендации и показатели качества, основанные на надежных доказательствах. Электронные системы медицинской документации обещают помочь в раннем и точном обнаружении сепсиса и могут сыграть важную роль. [90,91] Контрольные списки, которые позволяют лицам, осуществляющим лечение больных, осуществлять свою клиническую хватку, являются еще одним подходом. Успех инициатив по оптимальному лечению требует постоянного совместного улучшения качества по различным специальностям в медицине, сестринском деле и больничной администрации. [92]

REFERENCES

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7):1303–1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002
2. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief* 2011; (62):1–8. pmid:22142805
3. Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: where have we been and where are we going? *Cleve Clin J Med* 2015; 82(4):237–244. doi:10.3949/ccjm.82gr.15001
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6):1644–1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31(4):1250–1256. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
6. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 2015; 43(1):3–12. doi:10.1097/CCM.0000000000000723
7. National Quality Forum (NQF). NQF revises sepsis measure. www.qualityforum.org/NQF_Revises_Sepsis_Measure.aspx. Accessed December 11, 2019.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287
9. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7):707–710. pmid:8844239
10. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, et al. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection. *Ann Intern Med* 2018; 168(4):266–275. doi:10.7326/M17-2820
11. Gül F, Arslantas MK, Cinel I, Kumar A. Changing definitions of sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2017; 45(3):129–138. doi:10.5152/TJAR.2017.93753
12. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288
13. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection. *Chest* 2017; 151(3):586–596. doi:10.1016/j.chest.2016.10.057
14. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136(5):1237–1248. doi:10.1378/chest.09-0087
15. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(6):1589–1596. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
16. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42(8):1749–1755. doi:10.1097/CCM.0000000000000330
17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3):304–377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6
18. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(5):1742–1748. doi:10.1128/AAC.01365-09
19. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16):1546–1554. doi:10.1056/NEJMoa022139
20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4):e1–e50. doi:10.1093/cid/civ933
21. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoreca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40(1):32–40. doi:10.1007/s00134-013-3077-7
22. Paonessa JR, Shah RD, Pickens CI, et al. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in BAL. *Chest* 2019; 155(5):999–1007. doi:10.1016/j.chest.2019.02.007
23. Parente DM, Cunha CB, Mylonakis E, Timbrook TT. The clinical utility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal screening to rule out MRSA pneumonia: a diagnostic meta-analysis with antimicrobial stewardship implications. *Clin Infect Dis* 2018; 67(1):1–7. doi:10.1093/cid/ciy024

24. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290(19):2588–2598. doi:10.1001/jama.290.19.2588
25. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10):CD007577. doi:10.1002/14651858.CD007577.pub2
26. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfi s K, et al; Intensive Care Over Nations Investigators. Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: results from a large international audit. *Crit Care Med* 2017; 45(3):386–394. doi:10.1097/CCM.0000000000002189
27. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46(5):361–380. doi:10.5603/AIT.2014.0060
28. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376(23):2235–2244. doi:10.1056/NEJMoa1703058
29. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008; 134(1):172–178. doi:10.1378/chest.07-2331.
30. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, et al. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2017; 45(9):1538–1545. doi:10.1097/CCM.0000000000002554
31. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37(9):2642–2647. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a590da
32. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42(12):1935–1947. doi:10.1007/s00134-015-4134-1
33. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40(12):1795–1815. doi:10.1007/s00134-014-3525-z
34. Mahjoub Y, Lejeune V, Muller L, et al. Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicentre point-prevalence study. *Br J Anaesth* 2014; 112(4):681–685. doi:10.1093/bja/aet442
35. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, et al. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med* 2016; 44(5):981–991. doi:10.1097/CCM.0000000000001556
36. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(6):752–761. doi:10.1164/rccm.200912-1918OC
37. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43(3):567–573. doi:10.1097/CCM.0000000000000742
38. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303(8):739–746. doi:10.1001/jama.2010.158
39. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(7):654–664. doi:10.1001/jama.2019.0071
40. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378(9):829–839. doi:10.1056/NEJMoa1711584
41. Young P, Bailey M, Beasley R, et al; SPLIT Investigators; ANZICS CTG. 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* 2015; 314(16):1701–1710. doi:10.1001/jama.2015.12334
42. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg* 2015; 102(1):24–36. doi:10.1002/bjs.9651
43. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350(22):2247–2256. doi:10.1056/NEJMoa040232
44. Caironi P, Gattinoni L. The clinical use of albumin: the point of view of a specialist in intensive care. *Blood Transfus* 2009; 7(4):259–267. doi:10.2450/2009.0002-09
45. Annane D, Siami S, Jaber S, et al; CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310(17):1809–1817. doi:10.1001/jama.2013.280502
46. Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(12):e114666. doi:10.1371/journal.pone.0114666
47. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2):124–134. doi:10.1056/NEJMoa1204242

48. Jimenez MF, Marshall JC; International Sepsis Forum. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27(suppl 1):S49–S62. pmid:11307370
49. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al; SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370(17):1583–1593. doi: 10.1056/NEJMoa1312173
50. Leone M, Asfar P, Radermacher P, Vincent JL, Martin C. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Crit Care* 2015; 19:101. doi:10.1186/s13054-015-0794-z
51. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362(9):779–789. doi:10.1056/NEJMoa0907118
52. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2012; 40(3):725–730. doi:10.1097/CCM.0b013e31823778ee.
53. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2015; 10(8):e0129305. doi:10.1371/journal.pone.0129305
54. Gamper G, Havel C, Arrich J, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD003709. doi:10.1002/14651858.CD003709.pub4
55. Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D, et al. Current use of vasopressors in septic shock. *Ann Intensive Care* 2019; 9(1):20. doi:10.1186/s13613-019-0498-7
56. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al; VANISH Investigators. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(5):509–518. doi:10.1001/jama.2016.10485
57. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358(9):877–887. doi:10.1056/NEJMoa067373
58. Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 2011; 39(3):450–455. doi:10.1097/CCM.0b013e3181ffe0eb
59. Vail E, Gershengorn HB, Hua M, Walkey AJ, Rubenfeld G, Wunsch H. Association between US norepinephrine shortage and mortality among patients with septic shock. *JAMA* 2017; 317(14):1433–1442. doi:10.1001/jama.2017.2841
60. Khanna A, English SW, Wang XS, et al; ATHOS-3 Investigators. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2017; 377(5):419–430. doi:10.1056/NEJMoa1704154
61. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1368–1377. doi:10.1056/NEJMoa010307
62. Annane D, Vignon P, Renault A, et al; CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370(9588):676–684. doi:10.1016/S0140-6736(07)61344-0
63. Chang W, Xie JF, Xu JY, Yang Y. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* 2018; 8(3):e019338. doi:10.1136/bmjopen-2017-019338
64. Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109(5):1302–1312. doi:10.1378/chest.109.5.1302
65. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med* 2017; 45(12):2078–2088. doi:10.1097/CCM.0000000000002737
66. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al; CRICS-TRIGGERSEP Network. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378(9):809–818. doi:10.1056/NEJMoa1705716
67. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al; ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378(9):797–808. doi:10.1056/NEJMoa1705835
68. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288(7):862–871. doi:10.1001/jama.288.7.862
69. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358(2):111–124. doi:10.1056/NEJMoa071366
70. Keh D, Trips E, Marx G, et al; SepNet–Critical Care Trials Group. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(17):1775–1785. doi:10.1001/jama.2016.14799
71. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018; 46(9):1411–1420. doi:10.1097/CCM.0000000000003262
72. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12):CD002243. doi:10.1002/14651858.CD002243.pub3

73. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D, et al. The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35(11):1868–1876. doi:10.1007/s00134-009-1603-4
74. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, Moyano S. Sepsis: a review of advances in management. *Adv Ther* 2017; 34(11):2393–2411. doi:10.1007/s12325-017-0622-8
75. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38(6):940–949. doi:10.1007/s00134-012-2563-7
76. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7):819–827. doi:10.1016/S1473-3099(16)00053-0
77. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7):819–827. doi:10.1016/S1473-3099(16)00053-0
78. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic review and metaanalysis of procalcitonin-guidance versus usual care for antimicrobial management in critically ill patients: focus on subgroups based on antibiotic initiation, cessation, or mixed strategies. *Crit Care Med* 2018; 46(5):684–690. doi:10.1097/CCM.0000000000002953
79. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, et al; PCRAGA Study Group; Spanish Stem Cell Transplantation Group; Study Group of Medical Mycology of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. 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* 2015; 60(3):405–414. doi:10.1093/cid/ciu833
80. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013; 50(1):23–36. doi:10.3109/10408363.2013.764490
81. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2):580–637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af
82. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group; Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371(16):1496–1506. doi:10.1056/NEJMoa1404380
83. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al; ProMISE Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372(14):1301–1311. doi:10.1056/NEJMoa1500896
84. ProCESS Investigators; Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370(18):1683–1693. doi:10.1056/NEJMoa1401602
85. PRISM Investigators; Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med* 2017; 376(23):2223–2234. doi:10.1056/NEJMoa1701380
86. Pepper DJ, Jaswal D, Sun J, Welsh J, Natanson C, Eichacker PQ. Evidence underpinning the Centers for Medicare & Medicaid Services' severe sepsis and septic shock management bundle (SEP-1): a systematic review. *Ann Intern Med* 2018; 168(8):558–568. doi:10.7326/M17-2947
87. Klompas M, Rhee C. The CMS sepsis mandate: right disease, wrong measure. *Ann Intern Med* 2016; 165(7):517–518. doi:10.7326/M16-0588
88. Rhee C, Filbin MR, Massaro AF, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program. Compliance with the national SEP-1 quality measure and association with sepsis outcomes: a multicenter retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2018; 46(10):1585–1591. doi:10.1097/CCM.0000000000003261
89. Marik PE, Malbrain MLNG. The SEP-1 quality mandate may be harmful: how to drown a patient with 30 mL per kg fluid! *Anaesthesiol Intensive Ther* 2017; 49(5):323–328. doi:10.5603/AIT.a2017.0056
90. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM. Identifying patients with sepsis on the hospital wards. *Chest* 2017; 151(4):898–907. doi:10.1016/j.chest.2016.06.020
91. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(6):680–686. doi:10.1164/rccm.201101-0037OC
92. Scheer CS, Fuchs C, Kuhn SO, et al. Quality improvement initiative for severe sepsis and septic shock reduces 90-day mortality: a 7.5-year observational study. *Crit Care Med* 2017; 45(2):241–252. doi:10.1097/CCM.0000000000002069.