



GUIDELINES



Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026

Hallie C. Prescott^{1,2*}, Massimo Antonelli^{3,4}, Waleed Alhazzanic^{5,6,7}, Morten Hylander Møller^{8,9}, Faye Alshamsi¹⁰, Luciano C. P. Azevedo¹¹, Emilie Belley-Cote^{12,13,14}, Jan De Waele^{15,16}, Lennie Derde^{17,18}, Joanna C. Dionne^{19,20}, Laura Evans²¹, Hayley B. Gershengorn^{22,23}, Carol L. Hodgson^{24,25}, Kimia Honarmand^{26,27}, Jozef Kesecioglu²⁸, Lauralyn McIntyre^{29,30}, Mervyn Mer³¹, Mark E. Nunnally³², Simon J. W. Oczkowski^{20,27}, Bram Rochwerf^{20,27}, Olurotimi Olaolu Akinola³³, Kwame A. Akuamoah-Boateng³⁴, Laura Alberto^{35,36}, Derek C. Angus³⁷, Yaseen M. Arabi³⁸, Elie Azoulay³⁹, Maurizio Cecconi^{40,41}, Pauline F. Convocar^{42,43,44}, Gennaro De Pascale^{3,4}, Kent Doi⁴⁵, Bin Du⁴⁶, Moritoki Egi⁴⁷, Marie-Carmelle Elie-Turenne^{48,49}, Ricard Ferrer^{50,51}, Alison Fox-Robichaud^{52,53}, Craig French^{24,54}, Yonathan Freund^{55,56}, Michelle Ng Gong⁵⁷, Caleb P. Hale⁵⁸, Naomi E. Hammond^{59,60}, Madiha Hashmi⁶¹, Leo Heunks⁶², Theodore J. Iwashyna^{63,64}, Shevin T. Jacob^{65,66}, Michael Klompas^{67,68}, Arthur Kwizera⁶⁹, Murdoch Leeies^{70,71}, Joanna D. Lejniaks⁷², Mitchell M. Levy⁷³, Flavia R. Machado⁷⁴, Marcelo O. Maia^{75,76,77}, Henry Masur⁷⁸, Ryan C. Maves^{79,80}, Steven McGloughlin^{25,81}, Joanne McPeake⁸², Nicholas M. Mohr^{83,84,85}, Sheila Nainan Myatra⁸⁶, Marlies Ostermann^{87,88}, Sandra L. Peake^{89,90,91}, Mathias W. Pletz^{92,93}, Jason A. Roberts^{94,95,96}, Regis G. Rosa^{97,98,99}, Robert G. Sawyer¹⁰⁰, Christa A. Schorr^{101,102}, Steven Q. Simpson¹⁰³, Li Weng¹⁰⁴, W. Joost Wiersinga^{105,106,107}, Andrew Rhodes¹⁰⁸ and Craig M. Coopersmith¹⁰⁹

Кампания по борьбе с сепсисом: международные рекомендации по лечению сепсиса и септического шока 2026 года

Перевод А.А. Науменко, В.С. Гороховский



Кампания по борьбе с сепсисом: международные рекомендации по лечению сепсиса и септического шока 2026 года

Hallie C. Prescott, Massimo Antonelli, Waleed Alhazzanic, Morten Hylander Møller, Fayez Alshamsi, Luciano C. P. Azevedo, Emilie Belley-Cote, Jan De Waele, Lennie Derde, Joanna C. Dionnec, Laura Evans, Hayley B. Gershengorn, Carol L. Hodgson, Kimia Honarmandc, Jozef Kesecioglu, Lauralyn McIntyre, Mervyn Mer, Mark E. Nunnally, Simon J. W. Oczkowski, Bram Rochwerge, Olurotimi Olaolu Akinola, Kwame A. Akuamoah-Boateng, Laura Alberto, Derek C. Angus, Yaseen M. Arabi, Elie Azoulay, Maurizio Cecconi, Pauline F. Convozar, Gennaro De Pascale, Kent Doi, Bin Du, Moritoki Egi, Marie-Carmelle Elie-Turenne, Ricard Ferrer, Alison Fox-Robichaud, Craig French, Yonathan Freund, Michelle Ng Gong, Caleb P. Hale, Naomi E. Hammond, Madiha Hashmi, Leo Heunks, Theodore J. Iwashyna, Shevin T. Jacob, Michael Klompas, Arthur Kwizera, Murdoch Leeies, Joanna D. Lejniaks, Mitchell M. Levy, Flavia R. Machado, Marcelo O. Maia, Henry Masur, Ryan C. Maves, Steven McGloughlin, Joanne McPeake, Nicholas M. Mohr, Sheila Nainan Myatra, Marlies Ostermann, Sandra L. Peake, Mathias W. Pletz, Jason A. Roberts, Regis G. Rosa, Robert G. Sawyer, Christa A. Schorr, Steven Q. Simpson, Li Weng, W. Joost Wiersinga, Andrew Rhodes, Craig M. Coopersmith

Введение

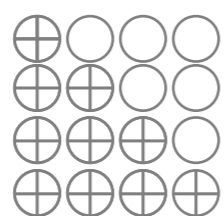
Сепсис, угрожающее жизни острое нарушение функции органов вследствие инфекции [1], является глобальной проблемой здравоохранения [2, 3], ежегодно регистрируется около 49 миллионов случаев и 13 миллионов смертей, связанных с сепсисом [4–6]. Помимо того, что сепсис является смертельно опасным заболеванием, он также способствует возникновению новых и усугублению физических, когнитивных и психических проблем со здоровьем у многих выживших [7, 8].

Ранняя диагностика и лечение имеют решающее значение для улучшения результатов лечения.

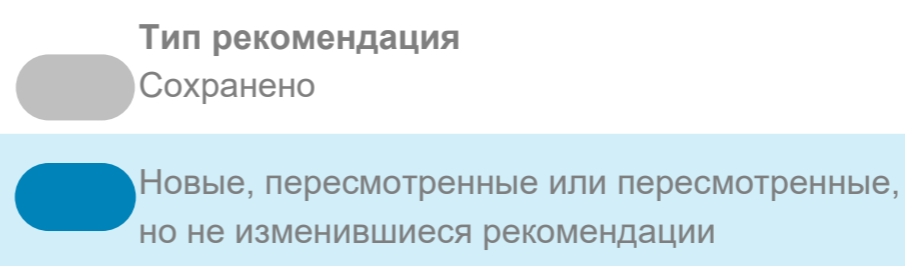
Таблица 1. Таблица рекомендаций

ОБОЗНАЧЕНИЯ СИМВОЛОВ

- Сила рекомендации**
- Сильная рекомендация за
 - Условная рекомендация за
 - Условная рекомендация против
 - Сильная рекомендация против



- Достоверность доказательств**
- Очень низкая
 - Низкая
 - Умеренная
 - Высокая



- Изменение силы рекомендации или изменение достоверности доказательств**
- ↑Повышено
 - ↓Понижено

СКРИНИНГ И РАННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

1

Для больниц и систем здравоохранения мы **рекомендуем** использовать программу повышения эффективности лечения сепсиса, включающую скрининг на сепсис у пациентов в остром состоянии, относящихся к группе высокого риска; стандартные операционные процедуры лечения; и внедрение стратегий повышения качества лечения сепсиса.

- Скрининг
- Стандартная операционная процедура
- Стратегии повышения качества

Примечание: Программы повышения эффективности работы и стратегии повышения качества могут различаться в зависимости от условий и возможностей больницы/ системы здравоохранения по их внедрению.

2021 РЕКОМЕНДАЦИЯ

Для больниц и систем здравоохранения мы **рекомендуем** использовать программу повышения эффективности лечения сепсиса, включающую скрининг на сепсис у пациентов в остром состоянии и из группы высокого риска, а также стандартные операционные процедуры лечения.

- Скрининг
- Стандартная операционная процедура

2

Для больниц и систем здравоохранения мы **предлагаем** использовать протокол «код сепсиса» или «совещание по сепсису».

Примечание: Протоколы «кода сепсиса» или «совещания по сепсису» предполагают совещание многопрофильной команды у постели больного для обсуждения и ускорения диагностики и лечения сепсиса после положительного результата скрининга на сепсис.

3

У взрослых пациентов в остром состоянии, доставляемых в больницу на машине скорой помощи или самолете, мы **предлагаем** использовать стандартный инструмент скрининга сепсиса

4

Для пациентов в стационаре, находящихся в остром состоянии, мы **рекомендуем** использовать NEWS, NEWS2, MEWS или SIRS вместо qSOFA в качестве единственного инструмента для скрининга сепсиса.

5

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ Сепсис — это клинический диагноз, и его нельзя подтверждать или исключать, используя только один биомаркер или диагностический тест.

6

Имеющихся **данных недостаточно** для вынесения рекомендаций относительно использования новых экспресс-методов диагностики иммунных реакций организма.

7

Взрослым пациентам с возможным, вероятным или подтвержденным сепсисом или септическим шоком мы **рекомендуем** как можно скорее, и в идеале до начала антимикробной терапии, взять образцы крови для бактериологического исследования.

8

Взрослым с возможным или вероятным сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** измерять уровень лактата в крови.

Примечание: Введение жидкости следует корректировать индивидуально после первоначального болюсного введения и мониторинга снижения уровня лактата, а не продолжать введение жидкости до достижения нормализации уровня лактата.

9

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ Сепсис и септический шок являются неотложными медицинскими состояниями; лечение и реанимационные мероприятия следует начинать немедленно.

10

Взрослым пациентам с гипоперфузией, вызванной сепсисом, или септическим шоком мы **предлагаем** вводить не менее 30 мл/кг внутривенного кристаллоидного раствора в течение первых 3 часов.

Примечание: При выборе начального объема жидкости следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и контекст.
Примечание: Врачи, назначающие инфузию, должны проводить частую и непрерывную переоценку состояния пациентов и внимательно следить за ними, чтобы избежать вреда от недостаточной или чрезмерной реанимации.
Примечание: Объем жидкости, рассчитанный на основе веса, следует определять исходя из фактического веса тела или скорректированного или идеального веса у пациентов с ИМТ > 30 кг/м².

11

Взрослым с гипотензией, вызванной сепсисом, мы **предлагаем** начинать внутривенное болюсное введение кристаллоидных растворов, а при сохранении гипотензии применять вазопрессорную поддержку.

Примечание: У пациентов с нестабильным септическим шоком в каждом конкретном случае может быть оправдано немедленное одновременное введение вазопрессоров и внутривенное введение кристаллоидных растворов. Наличие нестабильного шока следует определять по результатам физикального обследования. К характерным клиническим признакам нестабильного шока относятся резкое снижение артериального давления, пятнистая кожа, пепельный цвет лица, цианоз/снижение сатурации кислорода, тахикардия и нарушение ментального статуса.

12

У взрослых пациентов с септическим шоком мы **предлагаем** начинать применение вазопрессоров периферически для восстановления среднего артериального давления, а не откладывать начало терапии до обеспечения центрального венозного доступа.

Примечание: Данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать продолжительность применения, дозу или способ введения (размер периферического внутривенного катетера или анатомическое расположение).

13

Для взрослых пациентов с септическим шоком мы **рекомендуем** устанавливать начальный целевой уровень среднего артериального давления (САД) на уровне 65 мм рт. ст. вместо более высоких целевых значений

Примечание: На практике поддерживать среднее артериальное давление (САД) точно на уровне 65 мм рт. ст. не представляется возможным, поэтому следует использовать разумный диапазон (например, в пределах 5 мм рт. ст.). Дозу вазопрессоров следует подбирать таким образом, чтобы поддерживать САД в этом диапазоне.

14

Для взрослых с септическим шоком в возрасте 65 лет и старше мы **предлагаем** начальный диапазон среднего артериального давления (САД) 60-65 мм рт. ст., с возможностью повышения этого диапазона.

15

Взрослым пациентам с сепсисом или септическим шоком, нуждающимся в госпитализации в отделение интенсивной терапии, мы **предлагаем** поместить их в отделение интенсивной терапии в течение 6 часов.

ОБОЗНАЧЕНИЯ СИМВОЛОВ

- Сила рекомендации**
- Сильная рекомендация за
 - Условная рекомендация за
 - Условная рекомендация против
 - Сильная рекомендация против

- Достоверность доказательств**
- Очень низкая
 - Низкая
 - Умеренная
 - Высокая

- Тип рекомендация**
- Сохранено
 - Новые, пересмотренные или пересмотренные, но не изменившиеся рекомендации

- Изменение силы рекомендации или изменение достоверности доказательств**
- Повышено
 - Понижено

ИНФЕКЦИЯ

16 Взрослым пациентам с возможным, вероятным или подтвержденным септическим шоком мы **рекомендуем** немедленно начать антимикробную терапию, в идеале в течение 1 часа после выявления заболевания.

17 Взрослым с вероятным или подтвержденным сепсисом мы **рекомендуем** немедленно начать антимикробную терапию, в идеале в течение 1 часа после выявления заболевания.

18 Взрослым пациентам с подозрением на сепсис без шока мы **предлагаем** провести быстрое обследование в ограниченный по времени период, а при сохранении подозрения на инфекцию – назначить антимикробную терапию в течение 3 часов с момента первого подозрения на сепсис.

19 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ** Врачи должны быстро оценить вероятность инфекционных или неинфекционных причин острого заболевания у взрослых с возможным сепсисом без шока.

20 Для взрослых пациентов с низкой вероятностью инфекции и без шока мы **предлагаем** отложить антимикробную терапию, продолжая при этом тщательное наблюдение за состоянием пациента.

21 Для взрослых с подтвержденным или вероятным сепсисом и гипотонией (т.е. септическим шоком), у которых предполагаемое время до госпитализации для медицинского обследования составляет более 60 минут, мы **предлагаем** проводить антимикробную терапию в машине скорой помощи или самолете.

Примечание: Догоспитальное введение антибиотиков следует осуществлять только после наличия структурированного процесса скрининга на сепсис в машине скорой помощи или самолете, как описано в рекомендации 3.

22 Для взрослых пациентов с возможным или вероятным сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** использовать только клиническое обследование, а не комбинацию прокальцитонина и клинического обследования, чтобы решить, следует ли начинать антимикробную терапию.

23 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ** Взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком следует незамедлительно обследовать для выявления конкретных анатомических диагнозов или источников инфекции, требующих экстренного устранения.

24 Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком и конкретным анатомическим диагнозом или источником инфекции, требующим устранения, мы **предлагаем** раннее устранение источника инфекции, а не позднее, в идеале в течение 6 часов.

2021 РЕКОМЕНДАЦИЯ
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы рекомендуем быстро выявлять или исключать конкретный анатомический диагноз инфекции, требующий экстренного устранения источника инфекции, и внедрять любые необходимые меры по устранению источника инфекции, как только это станет возможным с медицинской и логистической точки зрения.

25 Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, подверженных высокому риску инфицирования мультирезистентным (MDR) патогеном, мы **предлагаем** использовать эмпирическую антимикробную терапию, охватывающую данный MDR-патоген.

Примечание: Факторы риска инфицирования MDR-патогенами включают колонизацию этим патогеном, предшествующую инфекцию этим патогеном, длительное применение антибиотиков широкого спектра действия и длительную госпитализацию в отделении с высокой распространенностью этого патогена.

26 Для взрослых с сепсисом или септическим шоком, имеющих низкий риск инфицирования специфическим мультирезистентным (MDR) патогеном, мы **предлагаем** не использовать эмпирическую антимикробную терапию, охватывающую данный MDR-патоген.

27 Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы не **предлагаем** эмпирическую противогрибковую терапию.

Примечание: Эмпирическую противогрибковую терапию следует рассматривать в каждом конкретном случае у отдельных пациентов с сепсисом или септическим шоком и факторами риска грибковой инфекции, включая иммуносупрессию, длительное применение антибиотиков, длительную госпитализацию и внутрибрюшной источник инфекции.

2021 РЕКОМЕНДАЦИЯ
 Для взрослых с сепсисом или септическим шоком с высоким риском грибковой инфекции мы **предлагаем** использовать эмпирическую противогрибковую терапию вместо отсутствия противогрибковой терапии

Для взрослых с сепсисом или септическим шоком с низким риском грибковой инфекции мы не **предлагаем** эмпирическое применение противогрибковой терапии.

28 Для взрослых с сепсисом или септическим шоком без факторов риска анаэробной инфекции мы **предлагаем** использовать эмпирическую антибиотикотерапию без покрытия антианаэробными антибиотиками.

Примечание: Препараты с анаэробной активностью, необходимые для покрытия возможных мультирезистентных (MDR) патогенов (например, пиперациллин-тазобактам, карбапенемы), целесообразно использовать для обеспечения адекватного покрытия MDR, если альтернативные препараты без покрытия анаэробными антибиотиками неэффективны.

29 Для взрослых с сепсисом или септическим шоком, имеющих специфические факторы риска анаэробной инфекции, мы **рекомендуем** использовать эмпирическую антибиотикотерапию, включающую препараты, эффективные против анаэробов.

Примечание: Факторы риска анаэробной инфекции включают внутрибрюшной или глубоко расположенный гинекологический/акушерский источник инфекции, некротизирующую инфекцию мягких тканей, инфекцию головы и шеи, а также абсцессы или эмпиему центральной нервной системы.

30 Имеющихся **данных недостаточно** для вынесения рекомендации относительно использования образцов микробиологического мониторинга верхних дыхательных путей, взятых в отделении (т.е. в отделении интенсивной терапии), для определения эмпирической антимикробной терапии.

31 Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** использовать специфические экспресс-тесты для диагностики возбудителей в каждом конкретном случае у отдельных пациентов, исходя из клинических особенностей, местных характеристик возбудителей и резистентности, сезонности, доступности тестов и рекомендаций по рациональному использованию антибиотиков.

32 Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы не **рекомендуем** использовать грибковые биомаркеры Candida для определения начала эмпирической противогрибковой терапии.

Примечание: Использование биомаркеров Candida для определения начала эмпирической противогрибковой терапии может рассматриваться в каждом конкретном случае у отдельных пациентов с высоким риском заражения Candida, включая пациентов с иммунодефицитом, длительным применением антибиотиков, длительной госпитализацией и внутрибрюшным источником инфекции.

33 Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы **рекомендуем** использовать длительную инфузию бета-лактамов для поддерживающей терапии (после начальной нагрузочной дозы) вместо болюсного введения.

2021 РЕКОМЕНДАЦИЯ
 Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** использовать длительную инфузию бета-лактамов для поддерживающей терапии (после начальной болюсной дозы) вместо обычной болюсной инфузии.

34 Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** использовать антимикробный терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) в каждом конкретном случае у отдельных пациентов, исходя из клинических особенностей, местных патогенных и резистентных моделей, класса препарата и доступности ТЛМ.

2021 РЕКОМЕНДАЦИЯ
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы рекомендуем оптимизировать стратегии дозирования антимикробных препаратов на основе общепринятых фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) принципов и специфических свойств препарата.

35 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ** Врачи должны постоянно переоценивать состояние пациентов, искать альтернативные диагнозы и прекращать эмпирическую антимикробную терапию, если у взрослых с подозрением на сепсис или септический шок, но с неподтвержденной инфекцией, выявлена или с высокой степенью вероятности подозревается альтернативная причина заболевания.

36 Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы **рекомендуем** де-эскаляцию антимикробной терапии вместо ее отсутствия при наличии подтвержденного микробиологического диагноза и профиля чувствительности к антибиотикам.

2021 РЕКОМЕНДАЦИЯ
 Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** ежедневную оценку необходимости снижения дозы антибиотиков вместо использования фиксированной продолжительности терапии без ежедневной переоценки необходимости снижения дозы.

Примечание: де-эскаляция подразумевает прекращение ненужной антимикробной терапии или расширение спектра антимикробных препаратов, где это целесообразно.

37 У взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** деэскаляцию антимикробной терапии вместо ее отсутствия, если по результатам окончательного посева не выявлены патогенные микроорганизмы.

2021 РЕКОМЕНДАЦИЯ
 Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** ежедневную оценку необходимости снижения дозы антибиотиков вместо использования фиксированной продолжительности терапии без ежедневной переоценки необходимости снижения дозы.

Примечание: Деэскаляция включает в себя прекращение ненужной антимикробной терапии или сужение спектра антимикробных препаратов в соответствующих случаях.

38 Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, получающих эмпирическую противогрибковую терапию, мы не **предлагаем** использовать биомаркеры грибов Candida для определения необходимости прекращения эмпирической противогрибковой терапии.









Примечание: Использование биомаркеров Candida для определения необходимости прекращения эмпирической противогрибковой терапии может рассматриваться в каждом конкретном случае при клиническом улучшении состояния отдельных пациентов с высоким риском развития кандидозной инфекции, включая пациентов с иммунодефицитом, длительным применением антибиотиков, длительной госпитализацией и внутрибрюшным источником инфекции.

39 Для взрослых с первоначальным диагнозом сепсиса или септического шока и адекватным контролем источника инфекции мы **предлагаем** использовать более короткий, а не более длительный курс антимикробной терапии.



40 Для взрослых с первоначальным диагнозом сепсиса или септического шока и адекватным контролем источника инфекции, когда оптимальная продолжительность терапии неясна, мы **предлагаем** использовать прокальцитонин И клиническую оценку для принятия решения о прекращении антимикробной терапии вместо одной лишь клинической оценки.



41 У взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, находящихся на искусственной вентиляции легких в отделениях с низкой распространенностью антимикробной резистентности, мы **предлагаем** использовать селективную деконтаминацию пищеварительного тракта.

ОБОЗНАЧЕНИЯ СИМВОЛОВ



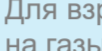
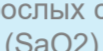
- Сила рекомендации**
-   Сильная рекомендация за
 -   Условная рекомендация за
 -   Условная рекомендация против
 -   Сильная рекомендация против




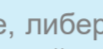
- Достоверность доказательств**
-     Очень низкая
 -     Низкая
 -     Умеренная
 -     Высокая




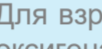
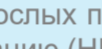
- Тип рекомендация**
-  Сохранено
 -  Новые, пересмотренные или пересмотренные, но не изменившиеся рекомендации




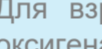
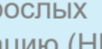
- Изменение силы рекомендации или изменение достоверности доказательств**
-  Повышено
 -  Понижено




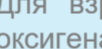
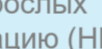
РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА





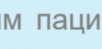
65     Для взрослых с сепсисом мы **предлагаем** измерять оксигенацию либо с помощью пульсоксиметра (SpO₂), либо с помощью анализа артериальной крови на газы (SaO₂) в сочетании с физическим обследованием и клинической оценкой.
Примечание: Измерение газового состава артериальной крови является золотым стандартом для оценки оксигенации; включает в себя другую важную информацию, такую как pH, PaCO₂, лактат и бикарбонат; и предпочтительнее, если доступно. Показатель SpO₂/FiO₂, измеренный с помощью пульсоксиметра, может заменить соотношение SpO₂/FiO₂, но менее точен у пациентов в шоке, с более темным цветом кожи и/или с насыщением кислородом <90% или >97%..

66     Для взрослых пациентов с сепсисом и острой гипоксической дыхательной недостаточностью мы **предлагаем** титровать FiO₂, устанавливая либо более высокие, либеральные уровни кислорода, либо более низкие, консервативные уровни кислорода в зависимости от факторов, связанных с пациентом, и ограничений ресурсов.
Примечание: Хотя в разных исследованиях, лежащих в основе этой рекомендации, наблюдалась вариативность, в большинстве случаев использовался более низкий целевой уровень SpO₂ приблизительно 90-93% и более высокий целевой уровень SpO₂ 96%.
Примечание: В нашей практике эксперты устанавливают целевой уровень SpO₂ от 90% (межквартильный размах 90-92%) до 96% (межквартильный размах 94-98%) для пациентов с сепсисом и острой гипоксической дыхательной недостаточностью.




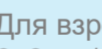

67      Для взрослых пациентов с сепсисом и острой гипоксической дыхательной недостаточностью мы **предлагаем** использовать высокопоточную назальную оксигенацию (HFNC) вместо традиционной кислородной терапии.
Примечание: Данная рекомендация относится к пациентам с соотношением PaO₂/FiO₂ <200 или соотношением SpO₂/FiO₂ <235.

68      Для взрослых с сепсисом и острой гипоксической дыхательной недостаточностью мы рекомендуем использовать высокопоточную назальную оксигенацию (HFNC) в качестве начальной терапии вместо неинвазивной вентиляции с положительным давлением.

69      Для взрослых с сепсисом и острой гипоксической дыхательной недостаточностью мы рекомендуем использовать высокопоточную назальную оксигенацию (HFNC) вместо высокопоточной вентиляции с чередованием с неинвазивной вентиляцией с положительным давлением.

70      Взрослым пациентам с сепсисом и острой гипоксической дыхательной недостаточностью, не находящимся на искусственной вентиляции легких, мы **предлагаем** попробовать прон-позицию в сознании.
Примечание: продолжительность и частота пребывания в положении лежа на животе зависят от переносимости пациентом. Не следует использовать седацию для улучшения переносимости положения лежа на животе у неинтубированных пациентов.

71       Для взрослых пациентов с сепсисом и ОРДС мы **рекомендуем** использовать стратегию вентиляции с низким дыхательным объемом (6 мл/кг) вместо стратегии с высоким дыхательным объемом (> 10 мл/кг).

72      Для взрослых пациентов с сепсисом, острой гипоксической дыхательной недостаточностью без ОРДС мы **предлагаем** использовать дыхательный объем 6–8 мл/кг идеальной массы тела вместо более низкого (4–<6 мл/кг идеальной массы тела) объема.
Примечание: Пациентов следует регулярно обследовать на предмет развития ОРДС, поскольку в клинической практике диагноз ОРДС часто пропускается или ставится с задержкой.




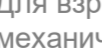

73       Для взрослых пациентов с сепсисом и ОРДС мы **рекомендуем** использовать верхний предельный целевой уровень давления плато (30 см H₂O) вместо более высоких значений давления плато.

74      Для взрослых пациентов с сепсисом и умеренно-тяжелым ОРДС мы **предлагаем** использовать более высокое значение ПДКВ вместо более низкого.

75       Для взрослых пациентов с сепсисом и умеренно-тяжелым ОРДС мы **не рекомендуем** использовать стратегию постепенного титрования ПДКВ

76      Взрослым пациентам с сепсисом и умеренно-тяжелым ОРДС мы **предлагаем** проводить вентиляцию легких в прон-позиции более 12 часов в сутки.

77      Для взрослых пациентов с сепсисом и умеренно-тяжелым ОРДС мы **предлагаем** использовать прерывистые болюсные введения миорелаксантов вместо непрерывной инфузии миорелаксантов.

78      Для взрослых пациентов с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, мы **предлагаем** использовать вено-венозную ЭКМО в тех случаях, когда традиционная механическая вентиляция легких неэффективна в опытных центрах, обладающих необходимой инфраструктурой для ее применения.

ОБОЗНАЧЕНИЯ СИМВОЛОВ

- Сила рекомендации**
- Сильная рекомендация за
 - Условная рекомендация за
 - Условная рекомендация против
 - Сильная рекомендация против

- Достоверность доказательств**
- Очень низкая
 - Низкая
 - Умеренная
 - Высокая

- Тип рекомендация**
- Сохранено
 - Новые, пересмотренные или пересмотренные, но не изменившиеся рекомендации

- Изменение силы рекомендации или изменение достоверности доказательств**
- ↑ Повышено
 - ↓ Понижено

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

79 Взрослым пациентам с септическим шоком мы **предлагаем** внутривенное введение кортикостероидов.

2021 РЕКОМЕНДАЦИЯ

Взрослым пациентам с септическим шоком, нуждающимся в постоянной вазопрессорной терапии, мы **предлагаем** внутривенное введение кортикостероидов.

80 Взрослым пациентам с сепсисом или септическим шоком и лихорадкой мы не **предлагаем** применять жаропонижающую терапию, будь то медикаментозная или поверхностное охлаждение, с целью улучшения клинических результатов.

Примечание: Данная рекомендация не распространяется на использование этих методов для купирования боли или контроля симптомов у пациентов, а также на пациентов с другими показаниями к контролю температуры, например, пациентов нейрореанимации или пациентов после остановки сердца.

81 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** не использовать внутривенное введение витамина С.

82 Взрослым пациентам с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** не использовать внутривенные иммуноглобулины.

83 Взрослым пациентам с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** не использовать методы очищения крови, включая гемоперфузию, высокодозную гемофильтрацию или плазмаферез.

2021 РЕКОМЕНДАЦИЯ

Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** не использовать гемоперфузию полимиксином В.

84 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** не использовать гемоперфузию полимиксином В.

85 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** не использовать терапию витамином D для лечения сепсиса.

Примечание: Данная рекомендация не относится к пациентам, принимающим более низкие дозы витамина D по другим показаниям или получающим его в рамках стандартной диетической практики.

86 Взрослым пациентам с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** не использовать инъекционный препарат СюэБиЦзин за пределами юрисдикций, где он имеет разрешение регулирующих органов. Взрослым пациентам с сепсисом или септическим шоком, имеющим факторы риска желудочно-кишечного кровотечения, мы **предлагаем** профилактику стрессовых язв.

87 Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, имеющих факторы риска желудочно-кишечного кровотечения, мы **предлагаем** использовать профилактику стрессовых язв с применением ингибиторов протонной помпы, а не отказываться от профилактики стрессовых язв.

2021 РЕКОМЕНДАЦИЯ

Взрослым пациентам с сепсисом или септическим шоком, имеющим факторы риска желудочно-кишечного кровотечения, мы **предлагаем** профилактику стрессовых язв.

88 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** не использовать пробиотики.

89 Для взрослых пациентов с септическим шоком после острой фазы реанимации мы **предлагаем** использовать активное удаление жидкости.

Примечание: Острая реанимация подразумевает увеличение доз вазопрессоров, постоянное применение высоких доз вазопрессоров или необходимость постоянного восполнения объема жидкости. Активное удаление жидкости подразумевает применение диуретиков, а если диуретиков недостаточно, то ультрафильтрацию или экстракорпоральное удаление жидкости. Факторы, которые следует учитывать при принятии решения о начале активного удаления жидкости, включают кардиореспираторную функцию; дозу вазопрессоров; клиническое течение; периферические отеки; вес; и водный баланс.

90 Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы **рекомендуем** использовать ограничительную трансфузионную стратегию вместо либеральной.

91 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** ранее (в течение 72 часов) начало энтерального питания.

92 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **рекомендуем** начинать инсулинотерапию при уровне глюкозы 180 мг/дл (10 ммоль/л).

93 Взрослым пациентам с сепсисом или септическим шоком и острым повреждением почек, у которых нет явных показаний для заместительной почечной терапии, мы **предлагаем** не применять заместительную почечную терапию.

94 Для взрослых с сепсисом или септическим шоком и острым повреждением почек, требующим заместительной почечной терапии, мы **предлагаем** либо непрерывную, либо прерывистую заместительную почечную терапию.

95 Для взрослых с септическим шоком и лактацидемией, вызванной гипоперфузией, мы **предлагаем** не использовать терапию бикарбонатом натрия для улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах.

96 Взрослым пациентам с септическим шоком, тяжелым метаболическим ацидозом (pH ≤ 7,2) и острым повреждением почек (оценка по шкале AKIN 2 или 3) мы **предлагаем** терапию бикарбонатом натрия.

97 Взрослым пациентам с сепсисом или септическим шоком мы **рекомендуем** применять фармакологическую профилактику венозной тромбоземболии (ВТЭ), если нет противопоказаний.

98 Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы **рекомендуем** использовать низкомолекулярный гепарин вместо нефракционированного гепарина для профилактики венозной тромбоземболии.

99 Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** использовать только фармакологическую профилактику ВТЭ, а не фармакологическую профилактику ВТЭ в сочетании с механической профилактикой ВТЭ.



Таблица 1. Продолжение

ОБОЗНАЧЕНИЯ СИМВОЛОВ

- Сила рекомендации**
- ✓✓ Сильная рекомендация за
 - ✓ Условная рекомендация за
 - ✗✗ Условная рекомендация против
 - ✗✗ Сильная рекомендация против

- Достоверность доказательств**
- ⊕○○○ Очень низкая
 - ⊕⊕○○ Низкая
 - ⊕⊕⊕○ Умеренная
 - ⊕⊕⊕⊕ Высокая

- Тип рекомендация**
- Сохранено
 - Новые, пересмотренные или пересмотренные, но не изменившиеся рекомендации

- Изменение силы рекомендации или изменение достоверности доказательств**
- ↑ Повышено
 - ↓ Понижено

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

100

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ При лечении взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком врачам следует обсудить с пациентами и/или их семьями цели лечения и прогноз.

101

✓⊕⊕○○○ Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** уделять первостепенное внимание целям лечения на ранних стадиях (в течение 72 часов), а не на поздних (72 часа или позже).

102

Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком **недостаточно доказательств** для вынесения рекомендации относительно использования конкретного стандартизированного критерия для выявления пациентов, которым следует обсудить цели лечения.

103

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ Системы здравоохранения должны внедрять стратегии, обеспечивающие пациентам, выписываемым из больницы после сепсиса или септического шока, возможность оформить предварительные распоряжения относительно медицинского обслуживания.

104

Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком **недостаточно доказательств** для вынесения рекомендации по систематическому составлению предварительных распоряжений о медицинской помощи до выписки из больницы.

105

Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком недостаточно доказательств для вынесения рекомендаций относительно формальных ограниченных по времени проб интенсивной терапии.

Примечание: Ограниченная по времени пробная терапия — это совместный план использования жизнеподдерживающей терапии в течение определенного периода времени, после которого реакция на терапию определяет решение о том, следует ли продолжать или усиливать интенсивную терапию с целью излечения или же сосредоточиться на лечении с другими целями.

106

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ Принципы паллиативной помощи (которые могут включать консультации по паллиативной помощи, основанные на суждении врача) должны быть интегрированы в план лечения, когда это целесообразно, для устранения симптомов и страданий пациента и его семьи.

107

✗⊕⊕○○○ Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** уделять первостепенное внимание целям лечения на ранних стадиях (в течение 72 часов), а не на поздних (72 часа или позже).



Таблица 1. Продолжение

ОБОЗНАЧЕНИЯ СИМВОЛОВ

- Сила рекомендации**
- Сильная рекомендация за
 - Условная рекомендация за
 - Условная рекомендация против
 - Сильная рекомендация против

- Достоверность доказательств**
- Очень низкая
 - Низкая
 - Умеренная
 - Высокая

- Тип рекомендация**
- Сохранено
 - Новые, пересмотренные или пересмотренные, но не изменившиеся рекомендации

- Изменение силы рекомендации или изменение достоверности доказательств**
- Повышено
 - Понижено

СКРИНИНГ И РАННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

108 Для взрослых пациентов с сепсисом и септическим шоком, госпитализированных в ОРИТ, мы **«предлагаем»** использовать программу перевода пациентов из ОРИТ в профильное отделение по сравнению со стандартной практикой. .

109 109. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы **«предлагаем»** использовать процесс передачи критически важной информации на этапах перехода (трансфера) пациента по сравнению с отсутствием такого процесса.

110 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ** Больницы и системы здравоохранения должны проводить скрининг пациентов с сепсисом или септическим шоком на предмет наличия потребностей в экономической и социальной поддержке (включая жилищные условия, питание, финансовую помощь и духовную поддержку) и обеспечивать направление к соответствующим службам при их наличии для удовлетворения этих потребностей.

111 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ** Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком следует проводить комплексную сверку лекарственных препаратов на этапах перехода медицинской помощи, включая выписку из ОРИТ и выписку из стационара

112 Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы **«предлагаем»** проводить комплексную сверку лекарственных препаратов на этапах перехода медицинской помощи с привлечением фармацевта (фармацевтический подход).

113 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ** Клинические бригады должны предоставлять взрослым пациентам, перенесшим сепсис или септический шок, и их семьям возможность участвовать в совместном принятии решений при планировании выписки из ОРИТ и из стационара, чтобы обеспечить приемлемость и выполнимость планов выписки.

114 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ** Для взрослых пациентов, перенесших сепсис или септический шок, и их семей врачи должны предоставлять информацию о пребывании в стационаре, сепсисе и связанных с ним диагнозах, проведенном лечении, а также о типичных нарушениях (последствиях) после перенесенного сепсиса в письменной и устной форме в рамках выписного эпикриза

115 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ** Для взрослых пациентов, перенесших сепсис или септический шок, у которых развились новые нарушения (функциональные дефициты), планы выписки должны включать последующее наблюдение у врачей, способных обеспечить поддержку и лечение новых и долгосрочных последствий.

116 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ** Системы здравоохранения должны внедрять стратегии, обеспечивающие предоставление пациентам, их семьям и врачам первичного звена достаточной информации для успешного прохождения этапа перехода из стационара в амбулаторные условия

117 Для взрослых пациентов, выживших после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, недостаточно доказательств для формулирования рекомендации в отношении какого-либо конкретного структурированного многокомпонентного процесса планирования выписки

118 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ** Для взрослых пациентов, перенесших сепсис или септический шок, и их семей врачи должны предоставлять информацию о пребывании в стационаре, сепсисе и связанных с ним диагнозах, проведенном лечении, а также о типичных нарушениях (последствиях) после перенесенного сепсиса в письменной и устной форме в рамках выписного эпикриза

119 Для взрослых пациентов с сепсисом и септическим шоком и их семей мы **«предлагаем»** предоставлять письменную и устную информацию (обучение) по вопросам сепсиса (диагностика, лечение, постреспираторный синдром и или синдром после сепсиса) перед выпиской из стационара и на этапе последующего наблюдения.

120 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ** Системы здравоохранения должны внедрять стратегии, обеспечивающие наличие у клиницистов знаний и компетенций, необходимых для поддержки пациентов, перенесших сепсис, и их семей на этапе восстановления после выписки из стационара.

121 Недостаточно доказательств для формулирования рекомендации относительно предоставления врачам первичного звена образовательных материалов, посвященных сепсису, по сравнению со стандартной практикой.

122 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ** Системы здравоохранения должны внедрять стратегии, направленные на поддержку пациентов, перенесших сепсис, и их семей на этапе восстановления после выписки из стационара.

123 Недостаточно доказательств для формулирования рекомендации относительно раннего последующего наблюдения после выписки из стационара по сравнению с рутинным (обычным) последующим наблюдением



Таблица 1. Продолжение

ОБОЗНАЧЕНИЯ СИМВОЛОВ

- Сила рекомендации**
- Сильная рекомендация за
 - Условная рекомендация за
 - Условная рекомендация против
 - Сильная рекомендация против

- Достоверность доказательств**
- Очень низкая
 - Низкая
 - Умеренная
 - Высокая

- Тип рекомендация**
- Сохранено
 - Новые, пересмотренные или пересмотренные, но не изменившиеся рекомендации

- Изменение силы рекомендации или изменение достоверности доказательств**
- ↑ Повышено
 - ↓ Понижено

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ИСХОДЫ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

124

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ Системы здравоохранения должны обеспечивать оценку и последующее наблюдение за физическими, когнитивными и эмоциональными нарушениями после выписки из стационара у пациентов, перенесших сепсис или септический шок.

125



Для взрослых пациентов, выживших после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, мы **«предлагаем»** предоставлять услуги по последующему наблюдению после перенесенного критического состояния. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)
Примечание: Формат, интенсивность и продолжительность услуг по последующему наблюдению могут варьировать в зависимости от доступных локальных ресурсов и потребностей пациента.

2021 РЕКОМЕНДАЦИЯ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, у которых развились новые нарушения, мы **рекомендуем** включать в план выписки из больницы последующее наблюдение у врачей, способных оказывать поддержку и лечение как новых, так и долгосрочных последствий заболевания.

126



Для взрослых пациентов, выживших после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, которые находились на инвазивной ИВЛ более 48 часов, мы **«предлагаем»** предоставлять услуги по физической реабилитации после выписки из стационара. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)
Примечание: Формат, интенсивность и продолжительность услуг по физической реабилитации могут варьировать в зависимости от доступных локальных ресурсов и потребностей пациента.

2021 РЕКОМЕНДАЦИЯ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ Взрослым пациентам, пережившим сепсис или септический шок и находящимся на искусственной вентиляции легких более 48 часов или в отделении интенсивной терапии более 72 часов, мы **предлагаем** направление в программу послебольничной реабилитации.

127



Для взрослых пациентов, выживших после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, мы **«предлагаем»** предоставлять услуги, направленные на поддержку психического здоровья после выписки из стационара.
Примечание: Формат, интенсивность и продолжительность услуг по поддержке психического здоровья могут варьировать в зависимости от доступных локальных ресурсов и потребностей пациента.

128

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРЕДОВОЙ ПРАКТИКЕ Взрослые пациенты, выжившие после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, у которых выявлены клинические симптомы психических расстройств, должны быть направлены к соответствующим специалистам в области здравоохранения для оценки состояния и лечения.

129

Для взрослых пациентов, выживших после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, «недостаточно доказательств» для формулирования рекомендации относительно применения терапии, направленной на улучшение когнитивных функций, по сравнению со стандартной практикой.
Примечание: В тех случаях, когда терапия, направленная на улучшение когнитивных функций, применяется, ее продолжение является разумным, поскольку она, вероятно, приемлема и выполнима.



Рекомендации Кампании по выживанию при сепсисе (SSC) призваны помочь врачам, оказывающим помощь взрослым пациентам с сепсисом, уделяя особое внимание ведению пациентов в стационаре, в догоспитальных условиях и в послегоспитальных условиях. Эти рекомендации включают принципы рационального использования антибиотиков посредством ответственного применения антибиотиков, правильных диагностических стратегий и снижения интенсивности антимикробной терапии. Рекомендации отражают научно обоснованную передовую практику, обобщая большой объем исследований в практические рекомендации.

Методы

Подробная информация о сфере действия рекомендаций, их связи с комплексами рекомендаций SSC, истории и спонсорстве; отборе, характеристиках и организации комитета; управлении конфликтами интересов; выборе вопросов PICO (пациент, вмешательство, сравнение, результат); приоритизации результатов; синтезе доказательств; оценке достоверности доказательств; формулировании рекомендаций; консенсусном голосовании; и последствиях сильных и условных рекомендаций представлена в Дополнительном цифровом контенте 1. Мы выделяем здесь ключевые аспекты методологии.

Рекомендации SSC были полностью профинансированы Обществом интенсивной терапии (SCCM) и Европейским обществом интенсивной терапии (ESICM) при методологической поддержке группы «Руководства по интенсивной терапии, разработка и оценка». Профессиональные общества-спонсоры поддержали участие своих представителей. Промышленной поддержки не было. Комитет по разработке рекомендаций, состоящий из 69 человек, отличался широким географическим разнообразием, представляя 23 страны, при этом 38% членов комитета в настоящее время или ранее работали в странах с низким или средним уровнем дохода. Комитет также отличался широким разнообразием клинических профессий и дисциплин, как подробно описано в Дополнительном цифровом контенте 1. Мы создали консультативный совет пациентов и их семей, который сотрудничал с



комитетом на протяжении всего процесса разработки рекомендаций, чтобы обеспечить учет ценностей и предпочтений пациентов.

Комитет по разработке рекомендаций был организован в шесть подгрупп по клиническим областям: скрининг и раннее лечение; инфекции; гемодинамика; респираторная поддержка; вспомогательные и дополнительные методы лечения; и цели лечения, переходы между этапами лечения и долгосрочные результаты, а также рабочая группа по удобству использования, которая разрабатывала материалы для поддержки распространения и внедрения рекомендаций. В каждой подгруппе был как минимум один член комитета, в настоящее время работающий в стране с низким или средним уровнем дохода.

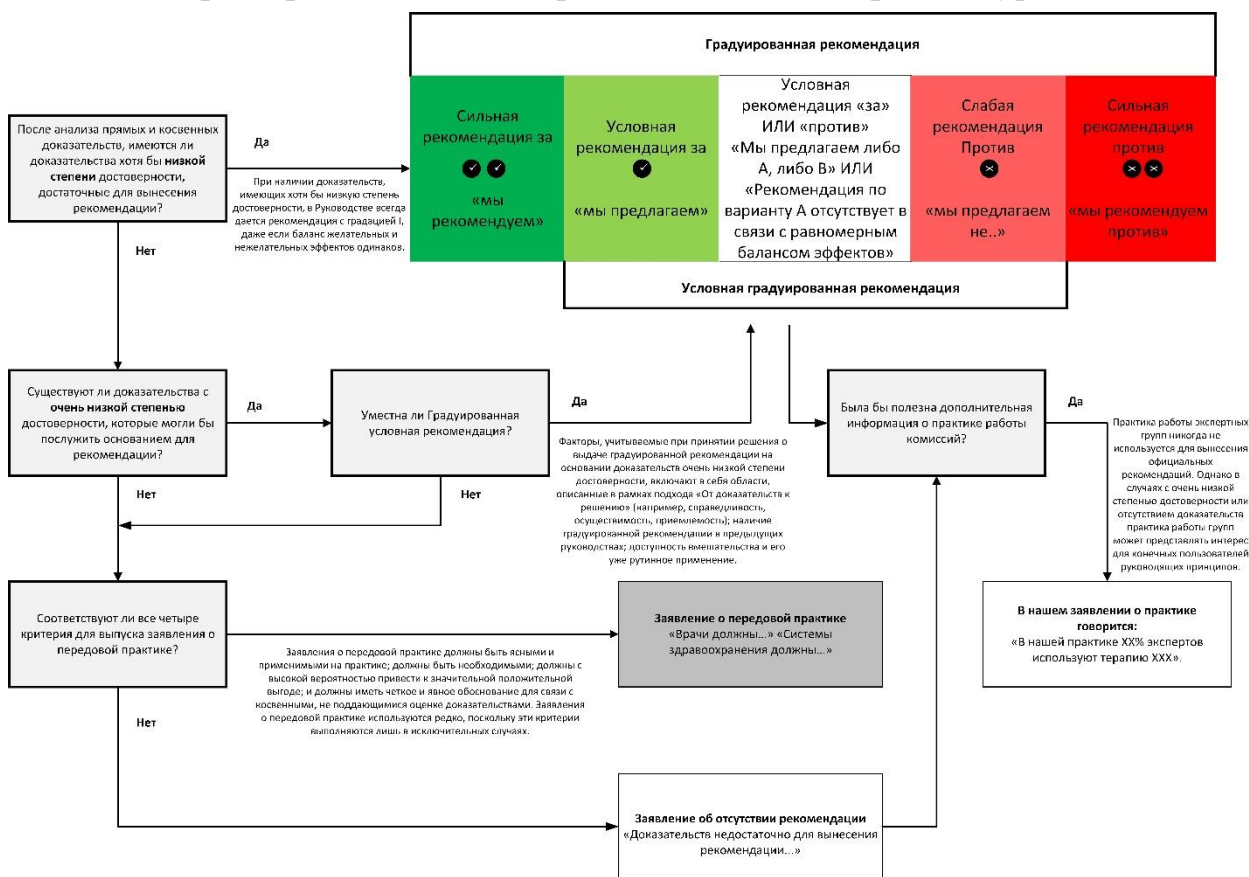


Рисунок 1. Процесс выбора типа рекомендации

Синтез доказательств

Процесс выбора вопросов PICO и завершения синтеза доказательств подробно описан в Дополнительном цифровом контенте 1. Приоритетные результаты, ориентированные на пациента, были выбраны априори для каждого вопроса. Вопросы PICO, рассматриваемые в данном обновлении руководства, представлены в Дополнительном цифровом контенте 2.



Синтез доказательств проводился в соответствии с методологией GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations). Профили доказательств для каждого вопроса PICO представлены в Дополнительном цифровом контенте 3, Дополнительном цифровом контенте 4, Дополнительном цифровом контенте 5, Дополнительном цифровом контенте 6, Дополнительном цифровом контенте 7 и Дополнительном цифровом контенте 8. Достоверность доказательств оценивалась как высокая, средняя, низкая или очень низкая в соответствии с методологией GRADE.

Мы использовали структуру «От доказательств к решению» (EtD) [9] для обеспечения последовательной, прозрачной и структурированной формулировки утверждений в рамках руководства. Структура EtD учитывает баланс эффектов, достоверность доказательств, а также ценности пациентов, интенсивность использования ресурсов, справедливость и экономическую эффективность [9]. Сводка оценок EtD для каждого вопроса PICO представлена в Дополнительных цифровых материалах 3, 4, 5, 6, 7 и 8. Мы использовали стандартизированный язык для обобщения результатов синтеза доказательств на основе величины эффекта (т.е. точечной оценки) и достоверности доказательств, как рекомендовано методологией GRADE [10].

Процесс определения типа утверждения

На рисунке 1 представлен пошаговый процесс, который мы использовали для определения типа утверждения для каждого вопроса PICO. В отличие от многих других руководств, мы всегда давали градуированную рекомендацию, когда имелись доказательства как минимум низкой степени достоверности, подтверждающие рекомендацию. Для большинства вопросов PICO мы в основном полагались на баланс желательных и нежелательных эффектов при формировании рекомендаций. Однако, когда баланс эффектов был эквивалентен, мы опирались на другие области в рамках EtD для определения типа рекомендации и использовали утверждения типа «или/или», когда баланс всех областей EtD для двух различных подходов или методов лечения был эквивалентен. Однако в случаях, когда в качестве компаратора использовалось только обычное лечение, мы применяли формулировку «мы не даем никаких рекомендаций в связи с равным балансом эффектов», поскольку предложения



об использовании или неиспользовании той или иной терапии рассматривались как потенциально вводящие в заблуждение и бесполезные.

Типы градуированных рекомендаций

Используя подход GRADE, мы классифицировали каждую градуированную рекомендацию как «сильную» или «условную» (в предыдущих руководствах SSC она называлась «слабой»). Мы использовали формулировку «мы рекомендуем» для сильных рекомендаций и «мы предлагаем» для условных рекомендаций, в соответствии с рекомендациями GRADE.

Смысл градуированных рекомендаций

Сильная рекомендация указывает на то, что большинству, если не всем, лицам в соответствующей клинической ситуации следует получить или избежать данного вмешательства. В отличие от этого, условная рекомендация признает, что баланс между желательным и нежелательным может варьироваться в зависимости от ценностей пациента, клинических обстоятельств или наличия ресурсов. Условные рекомендации могут быть не универсально применимы и с меньшей вероятностью подойдут для жестких показателей эффективности или принудительного исполнения. Гибкость и местный контекст должны определять их адаптацию к политике. Более подробная информация о последствиях сильных и условных рекомендаций представлена в Таблице 2 и Дополнительном цифровом контенте 1.

Заявления о передовой практике

Мы следовали рекомендациям GRADE для определения заявлений, которые лучше классифицировались как заявления о передовой практике (ранее называемые «заявлениями о лучшей практике» в предыдущих руководствах SSC) [11, 12]. Эти заявления представляли собой рекомендации, которые не опирались на формальный профиль доказательств. Мы использовали эту классификацию в ситуациях, когда получение доказательств высокой степени достоверности было нецелесообразным. Чтобы считаться заявлением о передовой практике, рекомендация должна была соответствовать всем следующим критериям: (1) она была ясной и применимой на практике, (2) она



касались необходимой практики, (3) чистая выгода (или вред) была однозначной, (4) доказательства было трудно или невозможно количественно обобщить, (5) обоснование было четким, и (6) методы GRADE не подходили для формальной оценки достоверности доказательств.

Примечания

Формальные примечания были включены для обеспечения дополнительного контекста в тех случаях, когда одного заявления было недостаточно для полного отражения важных соображений, повлиявших на рекомендацию. Примечания использовались для уточнения или разъяснения рекомендаций — часто в ситуациях, когда доказательства были слабыми, противоречивыми или неполными.

Заявления из практики

Мы заранее решили включить в раздел «Наша практика» заявления, описывающие практику экспертной группы в областях, где доказательств было недостаточно для вынесения официальной рекомендации или где доказательства были оценены как имеющие низкую или очень низкую степень достоверности, и группа определила, что заявление «наша практика» будет полезно для конечных пользователей руководства. Заявления «наша практика» не являются руководством или одобрением конкретного вмешательства. Вместо этого они документируют, как эксперты в настоящее время подходят к ситуациям, характеризующимся неопределенностью, отсутствием данных или контекстно-специфической клинической изменчивостью. Цель этих заявлений — предоставить некоторую информацию о текущей практике даже при отсутствии строгих доказательств.

Сохраненные положения

Мы сохранили несколько положений из рекомендаций SSC 2021 года, которые остаются клинически значимыми, точными и важными для комплексного лечения сепсиса. Эти положения, как правило, касались тем, по которым не было существенных новых доказательств или где дальнейшие исследования вряд ли могли изменить предыдущие рекомендации SSC. Эти сохраненные



положения не подвергались обновленному анализу доказательств, поскольку, по мнению экспертной группы, они вряд ли содержали достаточно новых доказательств, чтобы оправдать изменение рекомендаций, исходя из знаний группы о литературе. Тем не менее, экспертная группа рассмотрела и проголосовала за каждое сохраненное положение на предмет его актуальности и точности.

Голосование на основе консенсуса

Для окончательного утверждения рекомендации (и связанных с ней официальных замечаний) мы требовали как минимум 75% отклика и не менее 80% согласия среди имеющих право голоса членов экспертной группы. Для новых или обновленных утверждений, которые не достигли порога консенсуса при первом голосовании, мы разрешили два дополнительных раунда голосования для достижения консенсуса. Между раундами утверждения дорабатывались на основе отзывов экспертов перед повторным голосованием. Утверждения, оставшиеся от предыдущего голосования, допускали только один раунд голосования. Мы достигли уровня отклика более 98% в каждом раунде голосования.

Терминология сепсиса

В данных рекомендациях сепсис определяется как угрожающая жизни острая органная дисфункция вследствие инфекции, а септический шок — как подгруппа пациентов с нарушением кровообращения, которое повышает риск смертности, в соответствии с третьим Международным консенсусным определением сепсиса и септического шока (Sepsis-3) [1]. В клинической практике диагностика сепсиса и септического шока должна основываться на целостной клинической оценке, которая может варьироваться в зависимости от местных ресурсов, таких как доступность лабораторных исследований.

Рекомендации в руководстве SSC предназначены для прагматического применения к пациентам с диагнозом сепсис и септический шок в соответствии с местной практикой. Кроме того, мы не ограничивали поиск литературы или синтез доказательств исследованиями, использующими



определение Sepsis-3, поскольку исследования, использующие более ранние определения сепсиса, все еще информативны для текущей практики.

Поскольку в клинической практике диагноз сепсиса может быть неопределенным, мы разработали стандартизированную терминологию для обозначения определенного, вероятного, возможного и маловероятного сепсиса, которая используется во всех рекомендациях SSC (таблица 3).

Таблица 2. Значение сильных и условных рекомендаций.

Заинтересованные стороны	Настоятельно рекомендуется.	Условная рекомендация
Пациенты и их семьи	Все или большинство пациентов хотели бы пройти лечение.	Большинство пациентов хотели бы пройти лечение, но значительная часть отказалась бы.
Врачи	Лечение следует проводить всем или большинству пациентов. Нет особой необходимости в совместном принятии решений для адаптации к контексту.	Лечение следует проводить для большинства пациентов, но врачам следует учитывать совместное принятие решений, клинический контекст и имеющиеся ресурсы.
Разработчики политики	Часто более целесообразно для целей политики или оценки эффективности.	Может быть менее целесообразным для целей политики или оценки эффективности.
Исследователи	Исследовательские ресурсы лучше потратить на другие темы.	Может потребоваться дополнительное исследование, которое может изменить будущие рекомендации

СКРИНИНГ И РАННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Программы повышения эффективности

1. Для больниц и систем здравоохранения мы «рекомендуем» использовать программу повышения эффективности лечения сепсиса, включающую скрининг на сепсис у пациентов в остром состоянии и высокого риска; стандартные операционные процедуры лечения; и внедрение стратегий повышения качества лечения сепсиса	Новая рекомендация (программа повышения качества лечения сепсиса); Сохраненная рекомендация
--	--



<p>(сильная рекомендация, доказательства умеренной достоверности для скрининга) (сильная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности для стандартных операционных процедур) (сильная рекомендация, доказательства умеренной достоверности для стратегий повышения качества).</p> <p>Примечания: Программы повышения эффективности и стратегии повышения качества могут различаться в зависимости от условий и в соответствии со способностью больницы/системы здравоохранения их внедрять.</p>	<p>(программа повышения эффективности с использованием скрининга и стандартных операционных процедур).</p>
---	--

Рекомендации по скринингу сепсиса и стандартные операционные процедуры были сохранены, поэтому формальное обновление анализа доказательств не проводилось. Однако с момента публикации рекомендаций SSC 2021 года было опубликовано несколько соответствующих рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), дополнительно подтверждающих эти рекомендации.

Одно РКИ с участием 872 пациентов оценивало внедрение комплекса мер в первый час в отделении неотложной помощи и показало, что эта стандартная операционная процедура связана с сокращением времени до начала антибиотикотерапии (на 73 мин раньше; 95% ДИ, 93–53 мин раньше) и неопределенным влиянием на смертность, при этом точечная оценка предполагает возможное значительное снижение (скорректированное отношение рисков [aRR] 0,81; 95% ДИ, 0,48–1,39) [13]. Во-вторых, в крупном кластерном рандомизированном контролируемом исследовании SCREEN, охватившем 60 055 пациентов, внедрение электронной системы оповещения, обучение персонала и обратная связь были связаны с более низкой 90-дневной внутрибольничной смертностью у пациентов с сепсисом и без него (скорректированный относительный риск 0,85; 95% доверительный интервал, 0,77–0,93) [14].



Была добавлена новая рекомендация по использованию стратегий повышения качества (QI). QI — это систематические и непрерывные усилия по улучшению процессов оказания медицинской помощи, основанных на доказательствах, таких как своевременное назначение антибиотиков, с целью улучшения клинических результатов. Стратегии QI представляют собой потенциально масштабируемое вмешательство для улучшения работы систем и ухода за пациентами. В метаанализе 50 наблюдательных исследований инициативы по улучшению качества лечения сепсиса были связаны с улучшением предоставления рекомендуемых методов лечения и снижением смертности (отношение шансов [ОШ] 0,66; 95% ДИ, 0,61–0,72) [15]. Кроме того, многочисленные исследования типа «до и после» и «различия в различиях» показали улучшение как процессов оказания медицинской помощи, так и клинических результатов в больницах, участвующих в многоцентровых инициативах по улучшению качества лечения сепсиса [16–18]. Хотя большинство исследований, оценивающих влияние инициатив по улучшению качества, являются наблюдательными, мы выявили одно недавнее РКИ, тестирующее вмешательство по улучшению качества, включающее отображение флага, срабатывающего при использовании системы раннего предупреждения о сепсисе, в электронной медицинской карте в сочетании с уведомлением фармацевта отделения неотложной помощи на основе электронной медицинской карты [19]. У пациентов, рандомизированных в группу, получавшую данное вмешательство по улучшению качества медицинской помощи, наблюдалось сокращение времени до начала антимикробной терапии (2,3 против 3,0 ч, $p = 0,04$) и увеличение количества дней жизни вне больницы через 28 дней (медиана, 24,1 против 22,5 дн, $p = 0,01$) [19].

Комиссия рассмотрела баланс эффектов, затрат и осуществимости и пришла к выводу, что желаемые эффекты мероприятий по улучшению качества, вероятно, перевешивают нежелательные эффекты в большинстве случаев. Наша рекомендация по использованию программы повышения эффективности лечения сепсиса, включающей скрининг, стандартные операционные процедуры и стратегии улучшения качества, соответствует руководству Центров по контролю и профилактике заболеваний США по основным



элементам программы лечения сепсиса в больницах [20, 21]. Основные элементы суммируют ключевые особенности эффективных программ повышения эффективности лечения сепсиса в больницах или системах здравоохранения [20, 21]. Недавние исследования указывают на возможности улучшения программ лечения сепсиса в больницах для поддержки внедрения научно обоснованного лечения [22–24]. Большинство исследований проводилось в условиях высокого уровня ресурсов, но инициативы по улучшению качества, особенно те, которые сосредоточены на соблюдении элементов комплекса мер по лечению сепсиса и обратной связи по данным, могут быть применимы и в условиях ограниченных ресурсов при соответствующей адаптации к контексту. Однако важно начать с понимания системы и конкретных ограничений, которые снижают качество лечения сепсиса. Кроме того, будущие исследования должны уточнить, какие элементы улучшения качества приводят к наблюдаемым эффектам и как лучше всего поддерживать улучшения.

Таблица 3. Терминология сепсиса в данном руководстве.

Подтвержденный сепсис	Сепсис подтверждается на основании анамнеза, клинического осмотра и диагностических исследований. Альтернативный диагноз крайне маловероятен.
Вероятный сепсис	Высокая вероятность сепсиса. Сепсис является наиболее вероятным диагнозом на основании анамнеза, клинического осмотра и диагностических исследований. Альтернативный диагноз менее вероятен.
Возможный сепсис	Умеренная вероятность сепсиса. Сепсис является возможным диагнозом; однако альтернативный диагноз также вероятен на основании анамнеза, клинического осмотра и диагностических исследований.
Маловероятный сепсис	Низкая вероятность сепсиса. Клиническая оценка не соответствует сепсису, или альтернативный диагноз более вероятен на основании анамнеза, клинического осмотра и диагностических исследований.

В заключение, инициативы по улучшению качества, вероятно, улучшают процессы лечения сепсиса и могут оказывать небольшое влияние на смертность. Они рекомендуются как часть системного подхода к улучшению лечения сепсиса. Кроме того, интеграция программы повышения эффективности лечения сепсиса, включая скрининг пациентов высокого риска и стандартизированные протоколы лечения, в существующие программы



рационального использования антибиотиков может улучшить общие результаты лечения пациентов и оптимизировать использование противомикробных препаратов [25].

Стратегии внедрения

<p>2. Для больниц и систем здравоохранения мы «предлагаем» использовать протокол «код сепсиса» или «совещание по сепсису» вместо отказа от такого протокола (условная рекомендация, доказательства низкой достоверности).</p> <p>Примечание: Протоколы «код сепсиса» или «совещание по сепсису» предполагают совещание многопрофильной команды у постели больного для обсуждения и ускорения диагностики и лечения сепсиса после положительного результата скрининга на сепсис.</p>	<p>Новая рекомендация</p>
--	--------------------------------------

«Код сепсиса» — это междисциплинарный процесс оказания помощи, направленный на ускорение диагностики и лечения сепсиса. Хотя протоколы «кода сепсиса» различаются, общие элементы включают в себя инструмент скрининга для отслеживания клинических индикаторов сепсиса, механизм запуска оповещения о подозрении на сепсис либо врачом у постели больного, либо автоматизированным алгоритмом, а также группу реагирования, которая обеспечит немедленную оценку состояния пациента и лечение у постели больного [26–29]. Состав групп реагирования значительно варьируется. Например, группа реагирования может быть специализированной междисциплинарной группой реагирования на сепсис, общей группой быстрого реагирования с опытом работы в области сепсиса или специальной группой лиц, уже участвующих в лечении пациента с сепсисом (например, медсестра, врач, клинический фармаколог, заведующий отделением). Аналогично, процесс скрининга на сепсис и активации «кода сепсиса» также варьируется и может включать ручной скрининг, автоматизированный



скрининг или проактивный обход. Наконец, реализация оценки и лечения сепсиса варьируется и может включать протоколы ускоренного реагирования, алгоритмы или контрольные списки. Как и в случае с системами быстрого реагирования, внедрение «кода сепсиса» требует институциональной приверженности и назначенного руководства для контроля за его выполнением и эффективностью [26].

В качественном обзоре были выявлены многочисленные интервенционные и наблюдательные исследования с глобальным представительством, посвященные «коду сепсиса», с неоднозначными результатами. Несколько исследований сообщили об улучшении процессов и результатов лечения при вмешательстве, включая снижение смертности [26–28,30–34], снижение вероятности механической вентиляции [26, 28], сокращение времени до введения антибиотиков [29, 32, 35–42] и жидкостей [37, 40, 42–44], снижение доли пациентов, получающих вазопрессоры [43], и более раннюю эскалацию лечения [33, 37, 45]. Кроме того, в крупном кластерном рандомизированном исследовании с поэтапным внедрением, охватившем 60055 пациентов, внедрение электронной системы оповещения, обучение персонала и обратная связь были связаны с более низкой 90-дневной внутрибольничной смертностью у пациентов с сепсисом и без него (скорректированный относительный риск 0,85; 95% доверительный интервал, 0,77–0,93) [14]. Между тем, некоторые исследования показали отсутствие различий во времени распознавания сепсиса [41, 46], назначении антибиотиков [19, 31, 43–45, 47, 48], инфузионной терапии [41], эскалации лечения [19, 27, 42, 48, 49], использовании вазопрессоров [26] и смертности [19, 29, 36–39, 42, 43, 48, 49]. В целом, экспертная группа пришла к выводу, что совокупность доказательств свидетельствует в пользу внедрения междисциплинарного реагирования «код сепсиса» для улучшения результатов лечения пациентов с сепсисом. Польза распространяется и на пациентов, у которых сепсис не был выявлен, за счет снижения заболеваемости и смертности благодаря раннему выявлению пациентов, подверженных риску клинического ухудшения и худших исходов. Внедрение протокола «код сепсиса» возможно в большинстве случаев за счет использования существующего персонала и существующих систем быстрого реагирования. Недавнее исследование по лечению сепсиса в 66 больницах в 24



странах с низким и средним уровнем дохода показало, что почти треть (28%) использовали выездную службу интенсивной терапии [50], которая потенциально может быть использована в качестве группы реагирования «код сепсиса». Поэтому экспертная группа выпустила условную рекомендацию по использованию междисциплинарного реагирования «код сепсиса» для лечения сепсиса. Преимущества внедрения протокола оказания помощи при сепсисе, вероятно, различаются в зависимости от больницы и системы здравоохранения, а также от качества оказываемой медицинской помощи; он может принести больше пользы в учреждениях с менее развитой инфраструктурой для распознавания и лечения сепсиса, но относительно меньшую дополнительную пользу в учреждениях, где уже существуют надежные системы для быстрого выявления и лечения сепсиса.

Скрининг на сепсис во время транспортировки в стационар

3. У взрослых пациентов в остром состоянии, доставляемых в больницу на машине скорой помощи или самолете, мы «предлагаем» использовать стандартный инструмент скрининга на сепсис вместо того, чтобы не использовать инструмент скрининга (условная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности).	Новая рекомендация
---	---------------------------

Лечение сепсиса является критически важным по времени, и для половины пациентов с сепсисом, доставленных в больницы на машине скорой помощи, догоспитальный период является благоприятным для выявления сепсиса и начала уведомления и лечения в больнице [51–53].

Использование инструментов догоспитального скрининга на сепсис для выявления пациентов с высоким риском развития сепсиса и смерти, связанной с сепсисом, может сократить время до начала лечения и улучшить клинические результаты. Догоспитальное оповещение улучшило своевременность оказания помощи при других острых состояниях, а диагностический импульс, инициированный с помощью скрининга в машине скорой помощи и



предварительного оповещения, может улучшить эффективность лечения сепсиса [54, 55].

В обзоре литературы и отдельном систематическом обзоре инструментов догоспитального скрининга сепсиса продемонстрирована их умеренную способность выявлять пациентов с сепсисом в догоспитальных условиях [56–58]. В сравнительном исследовании 221429 медицинских карт, полученных на догоспитальном этапе, с использованием следующих шкал раннего предупреждения: Национальная шкала раннего предупреждения (NEWS), Национальная шкала раннего предупреждения 2 (NEWS2), Модифицированная шкала раннего предупреждения (MEWS), синдром системного воспалительного ответа (SIRS) и быстрая оценка органной недостаточности, связанной с сепсисом (qSOFA), шкала NEWS2 показала наилучшие абсолютные показатели эффективности среди изученных инструментов скрининга (чувствительность 73,1%; 95% ДИ, 71,8–74,4%; площадь под кривой рабочей характеристики приемника [AUC] 0,77; 95% ДИ, 0,71–0,83). Однако из-за более низкой специфичности (81,6%, 95% ДИ, 80,4–82,7%), высокого уровня ложноположительных результатов скрининга (положительная прогностическая ценность 6,5%, 95% ДИ, 5,8–7,3%) и предполагаемой сложности использования в догоспитальных условиях, экспертная группа воздержалась от рекомендации конкретного инструмента скрининга [59]. Шкала qSOFA имела самую низкую чувствительность при догоспитальной диагностике сепсиса (23,1%, 95% ДИ, 21,8–24,3%) [59].

Эти результаты в значительной степени соответствуют характеристикам этих инструментов в отделении неотложной помощи, предполагая, что стандартизированный скрининг может улучшить раннее распознавание сепсиса [60].

Несколько исследований в отдельных центрах оценили влияние внедрения догоспитальной системы оповещения о сепсисе на процесс лечения и клинические результаты. Три из этих исследований показали, что время до начала лечения по показателям качества оказания помощи при сепсисе или время до начала антибиотикотерапии были короче при догоспитальном уведомлении о сепсисе, но только в одном исследовании сообщалось о снижении смертности от сепсиса [44, 61–63].



На основании имеющихся данных экспертная группа пришла к выводу, что баланс эффектов, вероятно, склоняется в пользу догоспитального скрининга на сепсис с участием бригад скорой помощи для выявления пациентов с сепсисом и повышения своевременности оказания помощи при сепсисе.

Скрининг, вероятно, наиболее эффективен в сочетании со стандартными протоколами предварительного уведомления в больнице и процедурами, применяемыми в отделениях неотложной помощи, для обеспечения быстрой оценки, стратификации риска и лечения.

Использование инструмента догоспитального скрининга, вероятно, осуществимо и адаптируемо во всех географических условиях и должно стать приоритетным направлением исследований в условиях ограниченных ресурсов.

Скрининг на сепсис в условиях стационара

4. Для пациентов в критическом состоянии в стационаре мы «рекомендуем» использовать NEWS, NEWS2, MEWS или SIRS вместо qSOFA в качестве единственного инструмента для скрининга на сепсис (сильная рекомендация доказательства умеренной достоверности)	Пересмотренная рекомендация
--	------------------------------------

Третья международная консенсусная конференция по определению сепсиса (Sepsis-3) определила qSOFA как предиктор смерти или длительного пребывания в отделении интенсивной терапии у пациентов с известной или предполагаемой инфекцией, но на тот момент не проводился анализ, подтверждающий его использование в качестве инструмента скрининга [1, 64]. В рекомендациях SSC 2021 года qSOFA не рекомендовался в качестве единственного инструмента скрининга на сепсис [65, 66].

С тех пор многочисленные исследования изучали его использование в качестве инструмента скрининга с последовательными результатами [67–69]. Четыре систематических обзора и метаанализа показали, что шкалы раннего предупреждения, включая NEWS, NEWS2, MEWS и SIRS, были более



чувствительны для диагностики сепсиса, чем qSOFA [70–73]. Аналогичные результаты были получены в странах с низким и средним уровнем дохода [74]. Не существует идеального инструмента для скрининга сепсиса, который обладал бы одновременно высокой чувствительностью и специфичностью. Инструменты скрининга должны обладать высокой чувствительностью, чтобы ограничить количество ложноотрицательных результатов. Крупное когортное исследование более чем 221000 пациентов показало, что NEWS2 обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с MEWS, SIRS и qSOFA [59].

Шкалы раннего предупреждения были разработаны для выявления пациентов, подверженных риску клинического ухудшения по различным причинам, и поэтому они хорошо помогают в выявлении сепсиса. Врачи, работающие непосредственно у постели больного, должны понимать ограничения каждого инструмента. Положительный результат qSOFA должен насторожить врачей и указать на возможность сепсиса в любых условиях, но, учитывая низкую чувствительность qSOFA к диагностике сепсиса, экспертная группа настоятельно рекомендовала использовать NEWS, NEWS2, MEWS или SIRS вместо qSOFA в качестве единственного инструмента скрининга. Однако недавно опубликованное исследование с поэтапным внедрением показало, что электронный скрининг qSOFA с активацией системы оповещения, запускающей последующую оценку и вмешательства медсестер и врачей, привел к улучшению показателей внутрибольничной смертности в течение 90 дней [14]. Это преимущество распространилось и на несептических пациентов [14]. Это показывает, что qSOFA, несмотря на более низкую чувствительность к сепсису, чем другие инструменты, все же полезен для выявления клинического ухудшения.

Использование искусственного интеллекта (ИИ) привлекает все больше внимания как инструмент для раннего скрининга и прогнозирования сепсиса [75, 76]. Дальнейшие исследования могут повлиять на практику в этой области и должны включать сравнительные исследования.



Биомаркеры и экспресс-тесты для диагностики сепсиса

5. Сепсис — это клинический диагноз, и его нельзя подтвердить или исключить, используя один биомаркер или диагностический тест (рекомендация по передовой практике).	Новая рекомендация
6. Существует «недостаточно доказательств» для того, чтобы дать рекомендацию относительно использования новых экспресс-тестов для диагностики реакции организма.	Новая рекомендация

Несколько новых диагностических тестов для оценки реакции организма одобрены регулирующими органами и доступны в качестве диагностических средств для сепсиса. Диагностика сепсиса может быть простой, когда инфекция очевидна и дисфункция органов явно связана с ней; однако диагностика может быть затруднена, когда инфекция не подтверждена и могут существовать альтернативные причины острой дисфункции органов. Новые диагностические тесты на сепсис направлены на классификацию пациентов с подозрением на сепсис по категориям риска: например, низкий, средний и высокий.

Диагностические тесты на сепсис используют несколько подходов для оценки вероятности сепсиса. Некоторые тесты используют характеристики лейкоцитов, например, ширину распределения моноцитов (MDW) и IntelliSep, которые оценивают размерные характеристики циркулирующих моноцитов и деформируемость нейтрофилов соответственно [77–80]. SeptiCyte Rapid и TriVerity оценивают транскрипты мРНК, связанные с инфекцией и сепсисом [81, 82]. TriVerity также стремится различать вирусные и бактериальные инфекции [82]. Sepsis ImmunoScore использует ИИ для объединения данных электронных медицинских карт со специфическими измерениями биомаркеров и цитокинов [83]. Дополнительные тесты оценивают отдельные сывороточные биомаркеры, такие как белок панкреатических камней, для оценки риска сепсиса [84].



Ни один из этих новых методов диагностики реакции организма не дает «положительного» или «отрицательного» результата. Вместо этого они классифицируют посттестовый риск сепсиса по категориям, от низкого риска до очень высокого риска. Однако коэффициенты вероятности сепсиса после проведения теста, связанные с этими категориями, не являются одинаковыми для разных тестов, и врачам следует ознакомиться с характеристиками каждого отдельного теста, прежде чем его использовать. Ни один из тестов не следует считать окончательным; все они должны использоваться в сочетании с полным клиническим обследованием. За исключением MDW, врачи должны заподозрить сепсис, прежде чем назначать этот тест. MDW, после активации на соответствующем гематологическом анализаторе, доступен для всех анализов крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов. Таким образом, повышенные значения MDW могут послужить поводом для повторного обследования пациентов с неклассическими клиническими проявлениями, в частности, для повторной оценки наличия сепсиса. Наконец, у пациентов с явным сепсисом при поступлении, например, у тех, у кого вероятность сепсиса после первоначального обследования превышает 90%, эти тесты мало что добавляют в диагностическое или подтверждающее значение.

Каждый из этих новых методов диагностики реакции организма разработан для того, чтобы помочь врачам оценить вероятность наличия или развития сепсиса у пациента с потенциально большей точностью, чем при стандартной клинической оценке, особенно у пациентов с неклассическими проявлениями. Повышение точности диагностики может привести к улучшению результатов лечения пациентов; однако ни одно исследование не оценивало клинические результаты диагностической стратегии, включающей эти тесты. Из-за стоимости этих диагностических средств и отсутствия доказательств того, что они улучшают результаты лечения, ориентированные на пациента, или использование ресурсов, экспертная группа не рекомендовала использовать какие-либо конкретные диагностические средства для сепсиса. Исследования, оценивающие влияние диагностических средств на результаты лечения пациентов и использование ресурсов, являются приоритетным направлением исследований. Таким образом, для систем здравоохранения и врачей целесообразно использовать эти новые методы диагностики реакции



организма, когда это возможно, а не изучать их влияние на результаты лечения пациентов и использование ресурсов.

Большинство из этих новых биомаркеров реакции организма пока недоступны в условиях ограниченных ресурсов [85, 86].

Посев крови

7. Взрослым с возможным, вероятным или подтвержденным сепсисом или септическим шоком мы «рекомендуем» как можно скорее, в идеале до начала антимикробной терапии, взять образцы крови для посева (сильная рекомендация, доказательства низкой достоверности).	Новая рекомендация
---	---------------------------

Выявление возбудителя сепсиса помогает оптимизировать антимикробную терапию, обеспечить лечение возбудителя, поддержать рациональное использование антибиотиков и улучшить результаты лечения пациентов. Возбудитель выявляется примерно у 60–70% пациентов с сепсисом, хотя посевы крови дают положительный результат только примерно у 10–20% пациентов [87]. Существует ограниченное количество прямых доказательств, оценивающих клиническую пользу тестирования посевов крови. Однако, учитывая высокую смертность и заболеваемость, связанные с сепсисом, и важность адекватного антимикробного лечения, экспертная группа выпустила сильную рекомендацию по взятию образцов крови для посева. Посев крови следует проводить как можно скорее, чтобы избежать задержки в начале антимикробной терапии.

На эффективность посева крови влияют несколько факторов, включая предварительную вероятность бактериемии, количество собранных образцов, объем собранной крови, использование анаэробных флаконов и предшествующее применение антибиотиков [88, 89]. Группа экспертов изучила множество руководств и недавний обзор литературы, в котором вероятность бактериемии оценивалась в зависимости от имеющихся заболеваний, при этом септический шок имел эффективность более или равную 50% [90–94]. Посев крови обычно проводят из двух разных мест [91],



используя 10 мл крови на пробирку [95]. Сбор образцов из нескольких мест часто рекомендуется на основании (а) возможности отличить патогены от контаминантов при использовании разных мест венепункции и (б) потенциального повышения чувствительности обнаружения патогенов при использовании двух наборов культур (например, одно исследование показало, что чувствительность обнаружения бактериемии увеличилась с 91,5 до 99,3% при сборе двух наборов культур крови по сравнению с одним [89, 96]). Однако в немецких национальных рекомендациях 2025 года [93] рекомендуется сбор культур крови из одного места на основе систематического обзора 7 исследований (18 901 пациент, 24 955 образцов крови для посева), проведенного в 2025 году, который показал, что посев из одного места может привести к большей доле культур, имеющих рекомендуемые 10 мл, улучшенному обнаружению патогенов, меньшему загрязнению и необходимости меньшего количества венепункций [89].

Количество посевов крови и использование анаэробных флаконов следует определять индивидуально, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Небольшой процент (приблизительно 15% посевов крови с положительным ростом) показывает рост только в анаэробных флаконах [97, 98]. Однако в большинстве случаев этот результат не требует изменения эмпирической антибиотикотерапии, поскольку истинные анаэробные инфекции кровотока обычно возникают в клинических ситуациях, где эмпирическое лечение уже включает анаэробную терапию [92, 99, 100].

Таким образом, использование только аэробных флаконов может быть оправдано, поскольку анаэробные посева могут не давать существенной дополнительной пользы, если нет серьезных подозрений на наличие анаэробных патогенов. В условиях ограниченных ресурсов сбор одного набора образцов крови для посева может быть оправдан на основании систематического обзора 2025 года, показавшего аналогичную эффективность при использовании одного и нескольких наборов образцов крови для посева [89].

Внимание к техническим аспектам сбора образцов крови для посева важно для ограничения контаминации, ненужных диагностических и терапевтических вмешательств и дополнительных затрат. Клиницисты должны помнить, что



назначение антимикробной терапии до сбора образцов крови для посева может снизить их эффективность. В многоцентровом исследовании 325 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с гипотензией или гипоперфузией, вызванными сепсисом (систолическое артериальное давление [САД] < 90 мм рт. ст. или лактат ≥ 4 ммоль/л), положительный результат посева крови снизился с 31,4% до начала антимикробной терапии до 19,4% в среднем через 70 мин (межквартильный размах [МКР], 50–110 мин) после начала антимикробной терапии, что соответствует абсолютному снижению на 12,0% и относительному снижению чувствительности посева крови на 38,2% [101]. По возможности, посев крови следует проводить до начала антимикробной терапии, но это не должно задерживать начало антимикробной терапии, особенно у пациентов с гипотензией.

Повторные посева рекомендуются для подтверждения элиминации бактериемии или фунгемии, вызванной *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis* и видами *Candida* [92, 102, 103].

Хотя опрос PICO был сосредоточен конкретно на посевах крови, следует рассмотреть дополнительные посевы для выяснения источника инфекции (например, посев перитонеальной жидкости) в зависимости от предполагаемого места инфекции.

Начальная инфузионная терапия

9. Сепсис и септический шок являются неотложными состояниями; лечение и реанимация должны начинаться немедленно (рекомендация о передовой практике).	Не изменено
10. Взрослым с гипоперфузией, вызванной сепсисом, или септическим шоком мы «предлагаем» вводить не менее 30 мл/кг внутривенного кристаллоидного раствора в течение первых 3 часов (условная рекомендация, доказательства низкой достоверности).	Пересмотренная рекомендация



Примечание: При выборе начального объема жидкости следует учитывать индивидуальные характеристики пациента и контекст.

Примечание: Врачи, назначающие инфузию, должны проводить частую и непрерывную переоценку состояния пациентов и тщательно наблюдать за ними, чтобы избежать вреда от недостаточной или чрезмерной инфузионной терапии.

Примечание: Объем жидкости, рассчитанный на основе веса, должен определяться исходя из фактического веса тела или скорректированного или идеального веса тела у пациентов с индексом массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$ (Таблица 4).

Таблица 4. 30 мл/кг в литрах, в зависимости от веса и роста.

Вес (кг/ф)	Рост (м) (фт, дюймы)		
	1,5 м (4'11")	1,7 м (5'7")	1,99 м (6'3")
50 (110)	1,5	1,5	1,5
60 (132)	1,8	1,8	1,8
70 (154)	2,1	2,1	2,1
80 (176)	1,9	2,4	2,4
90 (200)	2,0	2,4	2,7
100 (220)	2,1	2,5	3,0
110 (242)	2,2	2,6	3,3
120 (264)	2,3	2,7	3,0
130 (287)	2,5	2,8	3,1
140 (309)	2,6	3,0	3,2
150 (331)	2,7	3,1	3,3
160 (353)	2,8	3,2	3,4

Инфузия у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $\leq 30 \text{ кг/м}^2$ указано как 30 мл/кг, исходя из фактической массы тела. Курсивом выделены значения у пациентов с ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, которые указаны как 30 мл/кг, исходя из скорректированной массы тела. Скорректированная масса тела рассчитывалась как идеальная масса тела $+ 0,4 \times$ (фактическая масса тела – скорректированная масса тела), где идеальная масса тела рассчитывалась по формуле Девайна (как представлено в Devine BJ, 1974 Gentamicin therapy. Drug Intell Clin Pharm 8:650) для мужчин.

Своевременная и эффективная инфузионная терапия имеет решающее значение для стабилизации вызванной сепсисом гипоперфузии тканей при сепсисе и септическом шоке. Как рекомендовалось в предыдущих



руководствах SSC, инфузионную терапию следует начинать немедленно после выявления сепсиса или септического шока, и врачи должны иметь низкий порог для начала инфузионной терапии у пациентов с возможным сепсисом [65, 66, 104, 105]. Хотя доказательства в поддержку 30 мл/кг получены в результате наблюдательных исследований и включают исследования, оценивающие 30 мл/кг как часть комплекса мер по уходу, нет новых данных, указывающих на необходимость изменения предыдущих руководств SSC.

В соответствии с рекомендациями SSC 2016 и 2021 годов мы предлагаем вводить не менее 30 мл/кг внутривенных кристаллоидных растворов для начальной инфузионной терапии пациентам с гипоперфузией, вызванной сепсисом, или септическим шоком [65, 66, 104, 105]. Гипоперфузия, вызванная сепсисом, может быть выявлена по гипотензии (например, САД < 65 мм рт. ст., АДс < 90 мм рт. ст.), относительной гипотензии (например, АДс значительно ниже известного базового уровня) или повышенному уровню лактата. Хотя уровень лактата ≥ 4 ммоль/л исторически считался пороговым значением для инфузионной терапии, умеренное повышение уровня лактата (> 2 до < 4 ммоль/л) часто встречается у пациентов с сепсисом [106] и связано с повышенной смертностью [106, 107]; оно соответствует пороговому значению лактата для определения септического шока по Sepsis-3 (> 2 ммоль/л) [1, 107] и также может способствовать проведению инфузионной терапии для предотвращения прогрессирования до явной гипоперфузии или шока [108]. Таким образом, врачам следует учитывать инфузионную терапию у пациентов с умеренным повышением уровня лактата, особенно при отсутствии противопоказаний к введению жидкости.

Фиксированный объем 30 мл/кг основан на данных наблюдений [16–18, 108], при этом в большинстве исследований используется фактическая масса тела. Отсутствуют проспективные интервенционные исследования, сравнивающие различные объемы для начальной реанимации при сепсисе или септическом шоке. Ретроспективный анализ взрослых пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с сепсисом или септическим шоком, показал, что неспособность получить 30 мл/кг кристаллоидной жидкости в течение 3 часов после начала сепсиса была связана с повышенной вероятностью внутрибольничной смертности, замедленным разрешением гипотензии и



увеличением продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, в том числе у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и сердечной недостаточностью [109]. Обсервационное исследование 612 больниц в Соединенных Штатах продемонстрировало сниженный риск внутрибольничной смертности у пациентов с сепсисом, получавших реанимационные мероприятия с умеренным объемом жидкости (4,0 л; МКР, 2,4–5,1 л), по сравнению с реанимационными мероприятиями с очень низким объемом жидкости (1,6 л; МКР, 1,0–2,5 л) или очень высоким объемом жидкости (6,1 л; МКР, 4,0–9,0 л) $p < 0,01$ [110]. В исследованиях ARISE [111], ProCESS [112] и PROMISE [113] средний объем жидкости, полученный до рандомизации, также находился в диапазоне 30 мл/кг, что свидетельствует о том, что этот объем жидкости был принят в рутинной клинической практике [114]. Недавний систематический обзор и метаанализ, посвященный влиянию ранней реанимации на смертность при сепсисе, показал, что улучшение выживаемости наблюдалось, когда введение 30 мл/кг было завершено в течение 3 часов (низкая степень достоверности) [115].

Из-за потенциальных опасений по поводу введения очень больших объемов кристаллоидных растворов пациентам с ожирением, экспертная группа определила, что объемы жидкости могут быть рассчитаны с использованием скорректированной или идеальной массы тела у пациентов с высоким индексом массы тела [116–118]. В условиях ограниченных ресурсов, где доступность респираторной поддержки может быть ограничена, риски перегрузки жидкостью более выражены, поэтому при назначении инфузионной терапии следует учитывать клинический контекст [119, 120]. Однако в предыдущих исследованиях, предполагающих вред от инфузионной терапии в условиях ограниченных ресурсов, обычно использовались объемы, значительно превышающие 30 мл/кг. Например, в исследовании SSSP-2 пациенты, рандомизированные в протокол реанимации, получали в среднем 3,5 л жидкости в первые 6 часов (≥ 70 мл/кг на основе веса, определяемого по окружности руки) против 2,0 л (~ 50 мл/кг) в группе стандартного лечения [121]. Важно, чтобы регидратация была адаптирована к фактической массе тела у истощенных или пациентов с недостаточным весом, чтобы избежать переизбытка жидкости [122]. Группа экспертов подчеркнула необходимость



клинической переоценки во время и после начальной регидратации для снижения риска как недостаточной, так и избыточной регидратации.

В таблице 4 показано значение 30 мл/кг в литрах для пациентов разного роста и веса.

Условная рекомендация руководства SSC по введению более или равного 30 мл/кг начальной регидратации отличается от клинических рекомендаций ESCIM, которые «предлагают введение до 30 мл/кг внутривенных кристаллоидов на начальном этапе» [123]. Группа экспертов SSC признает, что потребность в объеме жидкости варьируется у разных пациентов, и призывает к частой переоценке, чтобы избежать недостаточной или чрезмерной реанимации. Однако большинству пациентов с гипотензией и гипоперфузией, вызванными сепсисом, полезна реанимация с объемом жидкости, равным или превышающим 30 мл/кг, а вред, связанный с жидкостью, обычно возникает при гораздо больших объемах (например, > 50 мл/кг).

Время начала применения вазопрессоров относительно инфузионной терапии

<p>11. Взрослым с гипотензией, вызванной сепсисом, мы «предлагаем» начальную внутривенную болюсную инфузию кристаллоидных растворов с последующей поддержкой вазопрессорами, если гипотензия сохраняется (условная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности).</p> <p><i>Примечание:</i> У пациентов с нестабильным септическим шоком немедленное одновременное применение вазопрессоров вместе с внутривенным введением кристаллоидных растворов может быть оправдано в каждом конкретном случае.</p> <p>Наличие нестабильного шока следует определять по результатам физикального обследования. К характерным клиническим признакам нестабильного шока относятся: резко сниженное артериальное давление, пятнистая кожа, пепельный цвет лица,</p>	<p>Новая рекомендация</p>
---	--------------------------------------



цианоз/снижение сатурации кислорода, тахикардия и нарушение психического состояния.	
---	--

Гипотензия, вызванная сепсисом, является критическим состоянием, требующим незамедлительного и адекватного вмешательства для восстановления перфузии и снижения риска поражения органов-мишеней. Время начала применения вазопрессоров — немедленно, одновременно или после инфузионной терапии — остается предметом дискуссий. Обоснование более раннего начала применения вазопрессоров при септическом шоке включает более быстрое восстановление артериального давления и предотвращение перегрузки жидкостью [124, 125]. Стойкая гипотензия в наблюдательных исследованиях ассоциируется с худшими исходами [126].

Недавние исследования предоставляют противоречивые данные о времени применения вазопрессоров при гипотензии, вызванной сепсисом.

Было выявлено четыре соответствующих систематических обзора и метаанализа [124, 127–129]. Два небольших одноцентровых рандомизированных контролируемых исследования предполагают, что раннее введение фиксированной низкой дозы норадреналина связано со снижением потребности в жидкости и более низкой краткосрочной смертностью [125, 130]. Однако эти исследования были ограничены длительным временем до разрешения шока, составляющим несколько часов в обеих группах [125, 130]. Тем не менее, результаты этих исследований были аналогичны результатам наблюдательных исследований, предполагающих, что раннее применение вазопрессоров может быть связано с более низкой смертностью [131, 132]. Однако многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование CLOVERS не выявило различий в 90-дневной смертности, количестве дней без поддержки функции органов или необходимости инвазивной вентиляции между алгоритмами реанимации с ранним и отложенным началом применения вазопрессоров [133]. Недавние наблюдательные исследования показали, что периферическое введение вазопрессоров является как осуществимым, так и безопасным [134, 135], поэтому раннее введение вазопрессоров адаптируется ко всем условиям.

Группа экспертов основывала свои рекомендации на тщательном обзоре имеющихся данных, сопоставляя потенциальные преимущества раннего



введения вазопрессоров пациентам с угрожающей жизни гипоперфузией органов с отсутствием четких доказательств, подтверждающих его применение у всех пациентов, а также потенциальный вред от ненужного воздействия катехоламинов на пациентов, чья гипотензия может быть быстро скорректирована с помощью инфузионной терапии.

Важно отметить, что исследования часто исключают пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или в критическом состоянии, что может ограничивать обобщаемость имеющихся данных. Кроме того, большинство исследований не учитывали местные различия в практике лечения сепсиса, которые могут влиять на результаты.

Для подтверждения оптимального времени начала применения вазопрессоров при гипотензии, вызванной сепсисом, необходимы дальнейшие многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования с большим размером выборки. В настоящее время проводятся пять географически распределенных рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых, вероятно, предоставят дополнительные доказательства по этому вопросу: NCT05179499, NCT04569942, NCT06709573, NCT05836272, NCT05931601.

Способ введения вазопрессоров

<p>12. У взрослых с септическим шоком мы «предлагаем» начинать введение вазопрессоров периферически для восстановления среднего артериального давления, а не откладывать начало до обеспечения центрального венозного доступа (условная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности).</p> <p>Примечание: Данных недостаточно для рекомендации продолжительности применения, дозы или способа доступа (размер периферической внутривенной линии или анатомическое расположение). Срединные катетеры не рассматривались.</p>	Пересмотренная рекомендация
---	-----------------------------



Традиционно вазопрессоры вводились исключительно через центральные венозные катетеры из-за опасений по поводу некроза тканей, связанного с экстравазацией из периферических внутривенных линий [136]. Недавние данные свидетельствуют о том, что врачи [137] и больничная политика [138] более лояльны к введению вазопрессоров через периферические катетеры, чем к отложенному началу применения вазопрессоров при отсутствии центрального доступа.

Группа экспертов рассмотрела 1 РКИ [139] с участием 263 пациентов общего отделения интенсивной терапии (из которых 70% нуждались в вазопрессорах), рандомизированных на немедленную установку центрального венозного катетера против отсутствия установки катетера, которое выявило неопределенное влияние на смертность (отношение рисков [ОР] 1,30; 95% ДИ, 0,84–2,01, доказательства очень низкой степени достоверности). Мы также рассмотрели наблюдательные исследования, которые при оценке с помощью метаанализа выявили неопределенное влияние периферического введения вазопрессоров на смертность (2 исследования [139, 140] с 611 пациентами, 28-дневная смертность aRR: 0,85; 95% ДИ, 0,63–1,14; 3 исследования [141–143] с 1868 пациентами, 90-дневная смертность aRR: 0,89; 95% ДИ, 0,73–1,08; в обоих случаях очень низкая степень достоверности). В 7 исследованиях [139, 141–146] (1657 пациентов) объединенная частота осложнений при периферическом введении вазопрессоров составила 5,97% (95% ДИ, 1,17–14,09%, очень низкая степень достоверности).

Комиссия пришла к выводу, что баланс эффектов и использования ресурсов, вероятно, благоприятствует первоначальному применению периферических вазопрессоров; однако достоверность доказательств была очень низкой. Таким образом, мы предлагаем начинать применение вазопрессоров периферически для восстановления артериального давления, а не откладывать начало до обеспечения центрального венозного доступа, в соответствии с рекомендациями SSC 2021 года [65, 66]. Существующие исследования, демонстрирующие безопасность применения периферических вазопрессоров, как правило, проводились в рамках протокола безопасности, обеспечивающего высокое качество периферического внутривенного доступа, частый мониторинг на предмет экстравазации и лечение экстравазации при ее



наличии, но конкретные детали протоколов безопасности различаются [147]. В условиях ограниченных ресурсов, где невозможен частый мониторинг адекватности периферических внутривенных доступов и наличия экстравазации, периферические вазопрессоры следует применять с осторожностью.

Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных протоколов безопасности использования периферических вазопрессоров, включая безопасную продолжительность применения периферических вазопрессоров, конкретные вазопрессорные препараты и максимальные дозы, размер периферического внутривенного доступа и анатомическое расположение периферического внутривенного доступа. Кроме того, приоритетным направлением исследований является понимание эффективности и безопасности срединных катетеров [148] для введения вазопрессоров при септическом шоке у взрослых.

«В нашей практике» 86,6% членов экспертной группы используют периферические вазопрессоры хотя бы в некоторых случаях. Из этих членов 12,1% делают это только до установки центрального венозного доступа. Почти половина (46,6%) используют периферические вазопрессоры до 6 часов, 13,8% — до 24 часов, а у 27,6% нет установленной продолжительности использования.

Доза вазопрессора (79,3% членов экспертной группы), место периферического доступа (70,7%) и конкретный вазопрессор (48,3%) являются распространенными факторами, влияющими на решение членов экспертной группы о переходе на центральный доступ; некоторые члены экспертной группы также учитывают клиническую траекторию, количество вазопрессоров, дополнительные показания для центрального доступа и наличие расходных материалов для центрального доступа при принятии решения о переходе на центральное введение.

Целевые значения среднего артериального давления (САД)

13. Для взрослых с септическим шоком мы «рекомендуем» начальное целевое значение САД 65 мм рт. ст. вместо более высоких целевых значений САД	Сохраненная рекомендация с новой ремаркой
--	--



<p>(сильная рекомендация, доказательства умеренной достоверности).</p> <p>Примечание: На практике невозможно поддерживать САД точно на уровне 65 мм рт. ст., поэтому следует использовать разумный диапазон (например, в пределах 5 мм рт. ст.). Вазопрессоры следует титровать для поддержания САД в этом диапазоне.</p>	
<p>14. Для взрослых с септическим шоком в возрасте 65 лет и старше мы «предлагаем» начальный диапазон САД 60–65 мм рт. ст. вместо более высоких диапазонов (условная рекомендация, доказательства низкой достоверности).</p>	<p>Новая рекомендация</p>

Среднее артериальное давление (САД) является ключевым фактором, определяющим среднее системное давление наполнения, которое, в свою очередь, является основным фактором венозного возврата и сердечного выброса. Поэтому повышение САД обычно приводит к увеличению кровотока и усиливает перфузию тканей. Хотя некоторые органы, такие как мозг и почки, могут саморегулировать кровоток, САД ниже порогового значения, часто определяемого как приблизительно 60 мм рт. ст., связано со снижением перфузии органов, которая линейно зависит от САД [149, 150]. В рекомендациях SSC 2021 года рекомендуется целевое значение САД 65 мм рт. ст. или выше для начальной реанимации [65, 66]. Рекомендация основывалась главным образом на РКИ у пациентов с септическим шоком, сравнивавших пациентов, которым назначали вазопрессоры с целевым уровнем САД 65–70 мм рт. ст., с целевым уровнем 80–85 мм рт. ст. [151]. В этом исследовании не было обнаружено различий в смертности между группами, хотя анализ подгрупп показал абсолютное снижение потребности в заместительной почечной терапии (ЗПТ) на 10,5% при более высоких целевых уровнях САД у пациентов с хронической гипертензией. Однако достижение более высокого уровня САД с помощью вазопрессоров было связано с более высоким риском



фибрилляции предсердий. Ограничением этого исследования было то, что средний уровень САД в обеих группах превышал целевой диапазон.

Метаанализ двух РКИ показал, что более высокие целевые значения САД могут привести к незначительной или нулевой разнице в краткосрочной смертности при септическом шоке (ОР, 1,05; 95% ДИ, 0,90–1,23, низкая степень достоверности) [152]. В исследовании 65 впоследствии сравнивали «допустимую гипотензию» (САД 60–65 мм рт. ст.) с «обычным лечением» у пациентов 65 лет и старше с дистрибутивным шоком [153]. В группе вмешательства среднее САД составило 67 мм рт. ст. по сравнению с 73 мм рт. ст. в группе обычного лечения [153]. Среди 2463 проанализированных пациентов в группе вмешательства наблюдалось меньшее воздействие вазопрессоров, измеренное по продолжительности инфузии вазопрессоров и общей дозировке вазопрессоров [153]. 90-дневная смертность в группе с допустимой гипотензией по сравнению с группой стандартного лечения была схожей (41,0% против 43,8%). Метаанализ на уровне отдельных пациентов, включивший это исследование и два других, показал точечную оценку смертности, которая предполагала пользу при более низком целевом уровне артериального давления по сравнению с более высоким, но доверительный интервал не исключал возможности вреда (ОР 0,93; 95% ДИ, 0,76–1,07, низкая степень достоверности) [154]. В метаанализе, проведенном для рекомендаций, ограниченных пациентами в возрасте 65 лет и старше, более низкий целевой уровень артериального давления был связан со снижением смертности при самом длительном периоде наблюдения (ОР 0,89, 95% ДИ, 0,81–0,98, высокая степень достоверности). После завершения метаанализа рекомендаций было опубликовано открытое исследование с участием 518 пациентов в возрасте 65 лет и старше, рандомизированных на более низкую целевую величину АД (САД 65–70 мм рт. ст.) по сравнению с более высокой целевой величиной АД (САД 80–85 мм рт. ст.) [155]. В этом исследовании сообщалось о повышенной смертности, связанной с более высокой целевой величиной САД.

В отсутствие данных, подтверждающих более высокую целевую величину САД, экспертная группа продолжает рекомендовать начальную целевую величину САД 65 мм рт. ст. вместо более высоких целевых величин САД (сильная рекомендация, доказательства умеренной достоверности) и дает



новую условную рекомендацию для начальной целевой величины САД 60–65 мм рт. ст. вместо более высоких целевых величин у взрослых в возрасте 65 лет и старше (условная рекомендация, доказательства низкой достоверности) в условиях появления новых данных, предполагающих потенциальную пользу более низкой целевой величины САД [153, 154].

Существует недостаток данных из условий с ограниченными ресурсами; однако внедрение этих рекомендаций, вероятно, осуществимо во всех условиях [156].

Поступление в отделение интенсивной терапии

15. Взрослым с сепсисом или септическим шоком, нуждающимся в госпитализации в отделение интенсивной терапии, мы «рекомендуем» госпитализировать пациентов в отделение интенсивной терапии в течение 6 часов (условная рекомендация, доказательства низкой достоверности).	Сохраненная рекомендация
---	---------------------------------

Это утверждение о результативности было перенесено, см. обоснование в рекомендациях SSC 2021 года [65, 66].

ИНФЕКЦИЯ

Время начала антибиотикотерапии в стационаре

16. Взрослым с возможным, вероятным или подтвержденным септическим шоком мы «рекомендуем» немедленно начать антимикробную терапию, в идеале в течение 1 часа после выявления (сильная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности)	Пересмотренная рекомендация
17. Взрослым с вероятным или подтвержденным сепсисом без шока мы «рекомендуем» немедленно начать антимикробную терапию, в идеале в течение 1 часа после выявления (сильная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности)	Пересмотренная рекомендация



<p>18. Взрослым с возможным сепсисом без шока мы «предлагаем» ограниченный по времени курс быстрого обследования, и если опасения по поводу инфекции сохраняются, начать антимикробную терапию в течение 3 часов с момента первого подозрения на сепсис (условная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности)</p>	<p>Пересмотренная рекомендация</p>
<p>19. Врачи должны провести быструю оценку вероятности инфекционного или сепсиса. Неинфекционные причины острых заболеваний у взрослых с возможным сепсисом без шока (рекомендация по передовой практике)</p>	<p>Пересмотренная рекомендация</p>
<p>20. Для взрослых с низкой вероятностью инфекции и без шока мы «предлагаем» отложить антимикробную терапию, продолжая при этом тщательное наблюдение за пациентом (условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств)</p>	<p>Пересмотренная рекомендация</p>

Раннее назначение соответствующей антимикробной терапии является наиболее эффективным начальным вмешательством для снижения смертности у пациентов с сепсисом или септическим шоком, наряду с инфузионной терапией [157–159]. Поэтому назначение антимикробной терапии пациентам с сепсисом или септическим шоком следует рассматривать как неотложное действие. Это может включать в себя начало антимикробной терапии или расширение антимикробной терапии у пациента, состояние которого ухудшается во время лечения инфекции. Однако необходимость как можно более раннего назначения соответствующей антимикробной терапии должна быть сбалансирована с потенциальными нежелательными последствиями ненужного применения антибиотиков у пациентов без инфекции [160, 161],



включая развитие антимикробной резистентности, нарушение микробиома [162] и другие побочные эффекты, связанные с антибиотиками [163]. Необходимо учитывать возможность ненужного применения антибиотиков, поскольку примерно у 10–30% пациентов, первоначально получавших лечение от сепсиса, установлен окончательный диагноз неинфекционного или небактериального заболевания [164–168]. Однако возможно одновременное улучшение сроков применения антибиотиков при сепсисе и рациональное использование антибиотиков [169]. Оценка вероятности инфекции (таблица 3) и тяжести заболевания у каждого пациента с подозрением на сепсис должна определять необходимость и срочность антимикробной терапии [160, 161] (рис. 2).

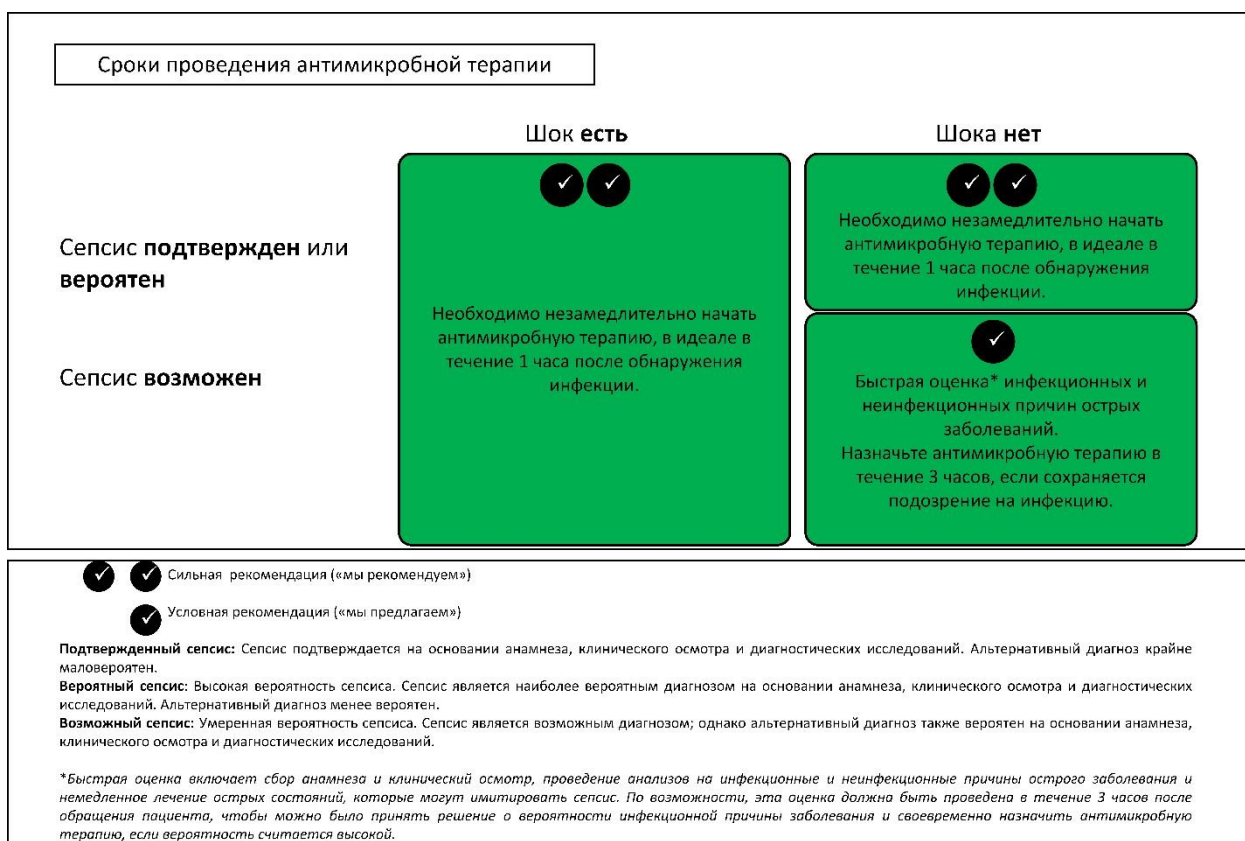


Рисунок 2. Алгоритм определения оптимального времени применения антимикробных препаратов

По состоянию на 22 мая 2022 года мы выявили систематический обзор и метаанализ, включающий 42 наблюдательных исследования, охватывающих 190 896 пациентов [170]. Мы объединили данные этого метаанализа с двумя дополнительными наблюдательными исследованиями, опубликованными после 22 мая 2022 года [171, 172], и двумя РКИ [13, 173]. В целом, ранняя антимикробная терапия была связана со снижением краткосрочной



смертности у взрослых с сепсисом или септическим шоком, включая пациентов, получивших антибиотики в течение 1 часа (по сравнению с более длительным периодом), 3 часов (по сравнению с более длительным периодом) и 6 часов (по сравнению с более длительным периодом) с момента поступления, хотя и с широкими доверительными интервалами, включающими отсутствие различий. Эта связь присутствовала как в объединенном, так и в отдельных анализах, включая первичные анализы и анализы чувствительности, ограничивающие доказательства исследованиями, использующими определение Sepsis-3, а также теми, которые предоставляют скорректированные оценки. Наблюдаемое снижение смертности, связанное с ранней антимикробной терапией, оказалось наиболее выраженным и последовательным у пациентов с септическим шоком. Рекомендуемые пороговые значения для назначения антимикробной терапии, а именно в течение 1 и 3 часов, были выбраны на основе имеющихся сводных оценок, при этом учитывались недостатки имеющихся данных (наблюдательные исследования с высоким риском систематической ошибки, доверительные интервалы которых не включали различий, и ограниченная мощность в некоторых анализах) в сочетании с высокой заболеваемостью и смертностью от сепсиса. Два рандомизированных контролируемых исследования не показали связи между ранним лечением и снижением смертности, но в основном они включали пациентов без септического шока, а медианные различия во времени до начала антибиотикотерапии между группами раннего и позднего начала антибиотикотерапии были значительно меньше 3 часов [13, 173].

Несмотря на рост числа доказательств с момента публикации рекомендаций SSC 2021 года [65, 66], общая достоверность доказательств была оценена как очень низкая из-за сохраняющегося риска систематической ошибки (основная часть доказательств состояла из наблюдательных исследований с присущим им риском остаточного смешения факторов, и в большинстве исследований использовалась неадекватная корректировка риска), непоследовательности, косвенности (различия в популяции/вмешательстве/компараторе и в определении нулевого момента времени) и неточности. Для повышения достоверности доказательств эффективности ранней антимикробной терапии



у взрослых с сепсисом или септическим шоком необходимы крупные высококачественные многоцентровые (международные) рандомизированные контролируемые исследования. Маловероятно, что они осуществимы с практической, ресурсной и этической точек зрения.

Рекомендации по срокам начала антимикробной терапии остались неизменными по сравнению с рекомендациями SSC 2021 года [65, 66].

Учитывая высокий риск смерти при септическом шоке и более устойчивую и сильную связь между временем начала антимикробной терапии и краткосрочной смертностью у пациентов с септическим шоком, экспертная группа выпустила настоятельную рекомендацию о немедленном (в течение 1 часа) назначении антимикробной терапии взрослым с возможным, вероятным и подтвержденным септическим шоком, а также взрослым с вероятным или подтвержденным сепсисом (Таблица 3). Для взрослых с возможным сепсисом без шока, когда диагноз бактериальной инфекции менее ясен, экспертная группа выпустила условную рекомендацию о быстрой (в течение 3 часов) оценке инфекционных и неинфекционных этиологий заболевания. Эта оценка может включать дополнительный анамнез, клиническое обследование и диагностические исследования для определения необходимости назначения антимикробной терапии. Антимикробную терапию следует назначать, как только бактериальная инфекция представляется наиболее вероятной причиной заболевания пациента, и не позднее чем через 3 часа, если сохраняется серьезная обеспокоенность по поводу бактериальной инфекции.

Ограниченные данные из регионов с ограниченными ресурсами свидетельствуют о том, что своевременное назначение антимикробной терапии пациентам с сепсисом и септическим шоком также является полезным и осуществимым в этих условиях [174–178]. Однако доступность широкого спектра антимикробной терапии может варьироваться [179–183]. Аналогично, доступность и время выполнения лабораторных исследований, экспресс-тестов и методов визуализации также значительно различаются в зависимости от региона и условий [176]. По этой причине компоненты быстрой оценки инфекционных и неинфекционных причин заболевания будут различаться в зависимости от условий. Признавая различия в возможностях диагностического тестирования, недавняя группа экспертов Delphi со всего



мира рекомендовала: «для взрослых с возможным сепсисом без шока, когда исследователи (такие как лаборатории или специалисты по визуализации) для исключения неинфекционного источника острого заболевания недоступны, и если сохраняется опасение инфекции, антимикробную терапию следует назначать без промедления» [184].

Время начала антибиотикотерапии во время транспортировки в стационар

<p>21. Для взрослых с подтвержденным или вероятным сепсисом и гипотонией (т.е. септическим шоком), у которых предполагаемое время до медицинского осмотра в стационаре составляет более 60 минут, мы «предлагаем» проводить антимикробную терапию в машине скорой помощи или самолете (условная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности).</p> <p><i>Примечание:</i> Догоспитальное введение антибиотиков следует осуществлять только после наличия структурированного процесса скрининга на сепсис в машине скорой помощи или самолете, как обсуждалось в рекомендации 3.</p>	<p>Новая рекомендация</p>
---	--------------------------------------

Догоспитальное лечение сепсиса является одним из способов сокращения времени до введения антибиотиков у половины пациентов с сепсисом, доставленных на машине скорой помощи [51–53]. Догоспитальные вмешательства распространены и при других заболеваниях и улучшают результаты лечения пациентов в остром состоянии [185–188].

Три систематических обзора оценили влияние внутривенного введения антибиотиков до госпитализации на выживаемость [58, 189, 190]. Большинство исследований были наблюдательными. Метаанализ наблюдательных исследований дал неопределенные результаты, но предположил возможное снижение смертности при применении антибиотиков до госпитализации (ОР 0,58; 95% ДИ, 0,41–0,84, очень низкая степень



достоверности). Метаанализ РКИ также показал, что применение антибиотиков до госпитализации может снизить 28-дневную смертность (ОР 0,85; 95% ДИ, 0,66–1,09, низкая степень достоверности), при этом большая часть веса оценки приходится на одно исследование. Одно высококачественное исследование показало отсутствие различий в 28-дневной смертности (ОР 0,95; 95% ДИ, 0,74–1,24) при введении антибиотиков на 96 минут раньше в группе догоспитального вмешательства, но смертность в контрольной группе составила всего 8%, что свидетельствует о низкой совокупной тяжести заболевания [173]. Два исследования с наименьшим относительным снижением смертности имели самую низкую смертность в контрольной группе, тогда как два исследования с наибольшим снижением смертности имели самую высокую смертность в контрольной группе [173, 191–193]. Учитывая эту взаимосвязь, экспертная группа адаптировала эту рекомендацию для пациентов с признаками септического шока, подтвержденными определенным или вероятным сепсисом и гипотензией (например, систолическое артериальное давление < 90; среднее артериальное давление < 65; систолическое артериальное давление < 100 у пациентов с известной гипертензией).

Экспертная группа также учла характеристики системы скорой медицинской помощи (СМП). В системах скорой медицинской помощи с коротким временем транспортировки и быстрым назначением антимикробной терапии в стационаре, применение антибиотиков на догоспитальном этапе может иметь ограниченную пользу, тогда как эффект может быть больше в условиях с более длительным временем транспортировки или продолжительными задержками внутри больницы. Некоторые исследования с наибольшим сокращением времени до введения антибиотиков были теми, в которых задержки происходили после прибытия в больницу [192]. Следовательно, группа экспертов ограничила эту рекомендацию теми случаями, когда общая задержка медицинского контакта (время от прибытия скорой помощи до оценки в больнице) [194] прогнозировалась более 60 минут, что соответствует рекомендации по назначению антимикробной терапии в течение 1 часа пациентам с септическим шоком.



Введение антибиотиков на догоспитальном этапе может быть нецелесообразным во всех условиях (например, в странах с низким и средним уровнем дохода) из-за логистических, финансовых и нормативных ограничений; поэтому ранняя идентификация сепсиса и быстрая транспортировка в больницу остаются наивысшим приоритетом. В других условиях многоуровневые системы реагирования означают, что доступность антибиотиков может быть ограничена небольшим числом служб скорой медицинской помощи.

На основании имеющихся данных экспертная группа пришла к выводу, что баланс эффектов, вероятно, склоняется в пользу догоспитального введения антибиотиков пациентам с сепсисом и гипотонией, у которых ожидаемое время до медицинского осмотра в стационаре составляет более 60 минут. Догоспитальное введение антибиотиков, если оно будет внедрено, должно быть интегрировано в региональные модели оказания помощи при сепсисе, чтобы обеспечить доступность и безопасность для пациентов, которым это, скорее всего, принесет пользу. По возможности, образцы крови для посева следует брать до введения антибиотиков.

Начало антимикробной терапии под контролем биомаркеров

22. Для взрослых с возможным или вероятным сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» использовать только клиническую оценку, а не комбинацию прокальцитонина и клинической оценки, чтобы решить, следует ли начинать антимикробную терапию (условная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности)	Сохраненная рекомендация
--	---------------------------------

Данное утверждение о результативности было перенесено, см. обоснование в руководящих принципах SSC 2021 года [65, 66].

Контроль источника инфекции

23. Взрослых с сепсисом или септическим шоком следует быстро обследовать на предмет конкретных	Сохраненная рекомендация
--	---------------------------------



анатомических диагнозов или источников инфекции, требующих экстренного контроля источника (заявление о передовой практике).	
24. Для взрослых с сепсисом или септическим шоком и конкретным анатомическим диагнозом или источником инфекции, требующим контроля источника, мы «предлагаем» ранний контроль источника инфекции вместо позднего, в идеале в течение 6 часов после постановки диагноза сепсиса или септического шока, требующего контроля источника инфекции (условная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности).	Пересмотренная рекомендация

Контроль источника инфекции является основополагающим принципом в лечении сепсиса и септического шока [66, 195]. Он включает хирургические и процедурные вмешательства для удаления источника инфекции, снижения патогенной нагрузки или коррекции анатомических проблем, препятствующих нормальному очищению от инфекции. Примерами являются дренирование абсцесса, удаление инфицированной некротической ткани, удаление потенциально инфицированного устройства или устранение анатомической обструкции, такой как стриктура желчных протоков [196]. К распространенным очагам инфекции, поддающимся контролю источника, относятся внутрибрюшные абсцессы, перитонит вследствие перфорации желудочно-кишечного тракта, холангит, холецистит, абсцессы тазовой области, пиелонефрит, связанный с обструкцией или абсцессом, некротизирующая инфекция мягких тканей, другие инфекции глубоких полостей (например, эмпиема или септический артрит) и инфекции, связанные с имплантированными устройствами, включая центральные катетеры [196, 197]. Контроль источника инфекции следует осуществлять как можно скорее после первоначальной реанимации [198, 199], но оптимальные временные рамки остаются неясными.

Мы выявили 11 соответствующих наблюдательных исследований [198–208]. В исследованиях ранний контроль источника инфекции определялся по-разному,



чаще всего как контроль источника в течение 6 часов после постановки диагноза или развития сепсиса, диагностики септического шока или выявления необходимости контроля источника инфекции. Метаанализ этих исследований дал неопределенные результаты из-за очень низкой достоверности доказательств. Однако точечные оценки предполагают, что ранний контроль источника инфекции может потенциально снизить краткосрочную (до 90-го дня) смертность (ОР 0,70; 95% ДИ, 0,51–0,95, очень низкая достоверность) по сравнению с поздним контролем источника инфекции. В одном исследовании оценивалась смертность в течение более 90 дней, и было высказано предположение, что ранний контроль источника инфекции может привести к значительному снижению смертности в течение 1 года (относительный риск 0,80; 95% доверительный интервал, 0,71–0,95, очень низкая степень достоверности) по сравнению с поздним контролем источника инфекции. Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии может быть незначительно сокращена (средняя разница на 2,4 дня меньше; 95% доверительный интервал, от 6,3 дня меньше до 1,5 дня больше, очень низкая степень достоверности), в то время как влияние продолжительности пребывания в больнице (средняя разница на 1,1 дня меньше, от 8,5 дня меньше до 6,3 дня больше) было незначительным.

Основываясь на связи между ранним контролем источника инфекции и улучшением клинических результатов, экспертная группа выпустила условную рекомендацию по раннему контролю источника инфекции у взрослых с сепсисом или септическим шоком и конкретным анатомическим диагнозом или источником инфекции, требующим контроля источника, по сравнению с поздним контролем источника. Любое необходимое вмешательство по контролю источника инфекции у пациентов с сепсисом или септическим шоком в идеале должно быть проведено как можно скорее, с медицинской и логистической точки зрения, и безопасно после постановки диагноза [200]. Учитывая результаты наблюдательных исследований, в которых ранний контроль источника инфекции обычно осуществлялся в течение 6 часов, группа экспертов предложила этот временной промежуток, но более ранний контроль источника инфекции считается предпочтительнее, если это возможно. Длительные усилия по медицинской стабилизации без контроля



источника инфекции у тяжелобольных пациентов, особенно у пациентов с септическим шоком, вряд ли увенчаются успехом [209].

Рекомендация по раннему контролю источника инфекции соответствует рекомендациям SSC 2021 года, которые включали заявление о передовой практике в пользу раннего контроля источника инфекции [65, 66], а также другим рекомендациям [210–214].

Дополнительные данные об оптимальных методах контроля источника инфекции, например, инвазивный против минимально инвазивного контроля источника инфекции и чрескожный дренаж против хирургического вмешательства, а также соответствующие меры адекватной реанимации перед процедурами контроля источника инфекции являются приоритетными направлениями исследований.

Эмпирическое лечение патогенов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)

<p>25. Взрослым с сепсисом или септическим шоком, подверженным высокому риску инфицирования конкретным патогеном с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), мы «предлагаем» использовать эмпирическую антимикробную терапию, охватывающую данный патоген с МЛУ (условная рекомендация, доказательства очень низкой степени достоверности).</p> <p><i>Примечание:</i> Факторы риска инфицирования патогенами с МЛУ включают колонизацию рассматриваемым патогеном с МЛУ, предшествующую инфекцию рассматриваемым патогеном с МЛУ, длительное применение антибиотиков широкого спектра действия и длительную госпитализацию в отделении с высокой распространенностью рассматриваемого патогена с МЛУ.</p>	<p>Новая рекомендация</p>
--	--------------------------------------



26. Взрослым с сепсисом или септическим шоком, подверженным низкому риску инфицирования конкретным патогеном с МЛУ, мы «предлагаем» не использовать эмпирическую антимикробную терапию, охватывающую данный патоген с МЛУ (условная рекомендация, доказательства очень низкой степени достоверности).	Новая рекомендация
---	-------------------------------

Решение о включении антимикробного препарата, активного против конкретных мультирезистентных (МЛУ) патогенов, представляющих интерес, в схему эмпирического лечения взрослых с сепсисом или септическим шоком зависит от (1) вероятности того, что инфекция у пациента вызвана конкретным МЛУ-патогеном, (2) риска нежелательных последствий, связанных с отказом от эмпирического лечения конкретного МЛУ-патогена, (3) риска нежелательных последствий, связанных с эмпирическим лечением, включающим защиту от конкретного МЛУ-патогена у человека, не инфицированного этим конкретным МЛУ-патогеном, и (4) тяжести заболевания пациента. К патогенам с множественной лекарственной устойчивостью определяемым как патогены с приобретенной невосприимчивостью как минимум к одному агенту из трех или более категорий антимикробных препаратов [215, 216], относятся *Acinetobacter baumannii*, грамотрицательные бактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL), карбапенем-резистентные энтеробактерии (CRE), ванкомицин-резистентные энтерококки (*Pseudomonas*) и метициллин-резистентные золотистые стафилококки (MRSA) [217]. Частота встречаемости различных патогенов с МЛУ варьируется в зависимости от условий и характеристик пациента [217, 218]. Факторы риска, связанные с пациентами, для инфекций, вызванных мультирезистентными патогенами, включают колонизацию этим патогеном в предыдущем году, инфекцию этим патогеном в предыдущем году, длительное применение антибиотиков широкого спектра действия и длительную госпитализацию в больнице с высокой распространенностью этого патогена [219–222].

Мы выявили 1 соответствующее РКИ, посвященное *A. baumannii* [223], 4 РКИ, посвященные грамотрицательным бактериям, продуцирующим ESBL [224–



227], 5 РКИ, посвященных CRE [228–232], и систематический обзор 15 наблюдательных исследований инфекций, вызванных MRSA [233].

Метаанализ этих исследований дал доказательства очень низкой степени достоверности, но предположил возможное снижение краткосрочной смертности при использовании эмпирической антимикробной терапии с покрытием МЛУ по сравнению с отсутствием покрытия МЛУ (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,56–0,92, очень низкая степень достоверности). Этот эффект был обусловлен данными наблюдений, оценивающими инфекцию MRSA. Не было выявлено различий в краткосрочной смертности у пациентов с *A. baumannii*, грамотрицательными бактериями, продуцирующими ESBL, или CRE, получавших препараты, активные против этих патогенов, по сравнению с препаратами, которые не были активны.

Комиссия определила, что баланс между желаемыми и нежелательными эффектами эмпирического охвата микроорганизмов с МЛУ варьируется в зависимости от условий и характеристик пациента, и что такой охват у каждого взрослого с сепсисом или септическим шоком был бы неприемлем и привел бы к увеличению вреда, особенно учитывая, что меньшинство случаев сепсиса во всем мире вызвано микроорганизмами с МЛУ [4, 234–236]. Однако избирательное использование эмпирического охвата оправдано у пациентов с факторами риска инфекции, вызванной штаммами с МЛУ, в том числе у многих пациентов с внутрибольничными инфекциями.

Необходимы дополнительные данные об эффективности и безопасности эмпирического охвата микроорганизмов с МЛУ, а также исследования, оценивающие тестирование мазков из носа, экспресс-диагностические инструменты и клинические прогностические правила для отбора пациентов для специфического охвата при МЛУ.

Недостаточное покрытие конкретных МЛУ-патогенов у пациента с сепсисом или септическим шоком, вызванным этим конкретным патогеном, может быть вредным, но ненужное покрытие конкретных МЛУ-патогенов у пациента без этого конкретного патогена также может быть вредным. Поэтому экспертная группа выпустила условную рекомендацию по использованию эмпирического покрытия МЛУ-патогенов у пациентов с вероятностью инфицирования конкретным МЛУ-патогеном.



Специальные рекомендации по выбору антибиотиков выходят за рамки данного руководства. Мы отсылаем читателей к соответствующим руководствам Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний и Общества инфекционных заболеваний Америки по лечению МЛУ-патогенов [216, 237]. Кроме того, при наличии возможности следует рассмотреть возможность консультации со специалистами по инфекционным заболеваниям и/или клиническими микробиологами для помощи в выборе антимикробной терапии у пациентов с факторами риска заражения МЛУ-патогенами.

Эмпирическая противогрибковая терапия

<p>27. Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» не применять эмпирическую противогрибковую терапию (условная рекомендация, доказательства низкой достоверности).</p> <p><i>Примечание:</i> Эмпирическую противогрибковую терапию следует рассматривать в каждом конкретном случае у отдельных пациентов с сепсисом или септическим шоком и факторами риска грибковой инфекции, включая иммуносупрессию, длительное применение антибиотиков, длительную госпитализацию и внутрибрюшные источники инфекции.</p>	<p>Пересмотренная рекомендация</p>
--	---

Сепсис и септический шок, вызванные грибами, чаще всего наблюдаются у пациентов в отделении интенсивной терапии и связаны с неблагоприятными исходами [103, 238–241]. В то время как своевременное начало ранней соответствующей эмпирической антибактериальной терапии оправдано у взрослых с сепсисом или септическим шоком, влияние добавления эмпирической противогрибковой терапии менее определено [239, 242–244]. Хотя пациенты с сепсисом или септическим шоком, как правило, не получают пользы от эмпирической противогрибковой терапии, отдельные пациенты с высоким абсолютным риском грибковой инфекции, вероятно, получают от нее пользу. Факторы риска грибковой инфекции включают иммуносупрессию,



длительное воздействие антибактериальных препаратов, длительную госпитализацию и внутрибрюшной источник инфекции [245].

Мы выявили соответствующий систематический обзор и метаанализ семи РКИ [246], включая исследование EMPIRICUS [247]. Дополнительные исследования не были выявлены, и доказательная база осталась неизменной по сравнению с рекомендациями SSC 2021 года [65, 66].

Метаанализ показал, что при использовании эмпирической противогрибковой терапии может не наблюдаться существенного снижения краткосрочной смертности по сравнению с отсутствием противогрибковой терапии (ОР 0,93; 95% ДИ, 0,66–1,32, низкая степень достоверности).

Группа экспертов согласилась с тем, что эмпирическая противогрибковая терапия не показана каждому взрослому с сепсисом или септическим шоком. Универсальное использование эмпирической противогрибковой терапии у всех взрослых с сепсисом или септическим шоком может привести к снижению равенства доступа к лечению во всем мире.

Рекомендация согласуется с другими недавними руководствами [210, 248].

Необходимы дополнительные данные об эффективности и безопасности эмпирической противогрибковой терапии в конкретных подгруппах пациентов с факторами риска.

Отказ от эмпирической противогрибковой терапии у пациента с грибковой инфекцией может быть вредным, но необоснованное применение эмпирической противогрибковой терапии у пациента без грибковой инфекции также может быть вредным. Поэтому экспертная группа выпустила условную рекомендацию против применения эмпирической противогрибковой терапии у всех взрослых с сепсисом или септическим шоком, а вместо этого рекомендовала рассмотреть возможность применения эмпирической противогрибковой терапии у отдельных пациентов с высоким абсолютным риском грибковой инфекции.

Эмпирическое лечение анаэробных инфекций

28. Для взрослых с сепсисом или септическим шоком без факторов риска анаэробной инфекции мы «предлагаем» использовать эмпирическую схему	Новая рекомендация
--	-------------------------------



<p>антибиотикотерапии без покрытия анаэробных инфекций (условная рекомендация, очень низкая степень достоверности доказательств).</p> <p>Примечание: Когда требуется покрытие потенциальных мультирезистентных (МДР) патогенов, препараты с анаэробной активностью (например, пиперациллин-тазобактамом или карбапенемы) являются подходящими, если альтернативные препараты, не обладающие покрытием анаэробных инфекций, недостаточны.</p>	
<p>29. Для взрослых с сепсисом или септическим шоком со специфическими факторами риска анаэробной инфекции мы «предлагаем» использовать эмпирическую схему антибиотикотерапии, включающую покрытие анаэробных инфекций (условная рекомендация, очень низкая степень достоверности доказательств).</p> <p>Примечание: Факторы риска анаэробной инфекции включают внутрибрюшной или глубоко расположенный гинекологический/акушерский источник инфекции. инфекция, некротизирующая инфекция мягких тканей, инфекция головы и шеи, а также абсцессы или эмпиема ЦНС</p>	Новая рекомендация

Распространенность сепсиса и септического шока, вызванных анаэробными бактериями, низка по сравнению с аэробными бактериями и грибами [217]. У взрослых с сепсисом или септическим шоком необходимо незамедлительное начало соответствующей эмпирической антимикробной терапии, а решение о включении или исключении антианаэробной терапии зависит от анатомического очага инфекции, который влияет на вероятность анаэробной инфекции [249]. Пациенты с сепсисом или септическим шоком, особенно легочного или мочевого происхождения, вряд ли получают пользу от эмпирической анаэробной терапии; напротив, отдельные пациенты со



специфическими факторами риска анаэробной инфекции, скорее всего, получают от нее пользу [250, 251]. Клинические сценарии с повышенным риском анаэробной инфекции включают внутрибрюшные, гинекологические и акушерские источники инфекции, некротизирующие инфекции мягких тканей, инфекции головы и шеи, эмпиему и абсцессы ЦНС [252, 253].

Мы выявили соответствующий систематический обзор и метаанализ двух РКИ [254], которые составили основную доказательную базу. Кроме того, мы выявили несколько соответствующих наблюдательных исследований [255–257]. Группа экспертов также обсуждала вопрос о включении исследования ACORN (сравнение эмпирического применения цефепима и пиперациллина-тазобактама), но не сделала этого, поскольку оно не соответствовало адекватному вопросу PICO [258]. Исследование ACORN было признано слишком косвенным, поскольку в нем сравнивались два конкретных антибиотика, не учитывалось их противонаэробное действие, и многие пациенты в группе цефепима получали дополнительное лечение метронидазолом для противонаэробного действия [258].

В метаанализе двух РКИ было отмечено неопределенное влияние эмпирического противонаэробного лечения на общую популяцию взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком по сравнению с отсутствием противонаэробного лечения (ОР 1,56; 95% ДИ, 0,39–6,35, очень низкая степень достоверности). Observационные исследования показали повышенный риск неблагоприятных исходов, включая повышенную смертность у пациентов, получавших эмпирические противонаэробные антибиотики [255–257].

Группа экспертов согласилась с тем, что рутинное эмпирическое противонаэробное лечение не показано.

Данная рекомендация согласуется с другими руководствами [259, 260] и соответствует исследованиям анаэробного микробиома [261]. Она также применима в условиях ограниченных ресурсов.

Учитывая предположения о вреде, высказанные в наблюдательных исследованиях, необходимы дополнительные данные клинических испытаний об эффективности и безопасности эмпирического лечения анаэробных инфекций у взрослых с сепсисом или септическим шоком.



Отказ от эмпирического лечения анаэробных инфекций у взрослых с анаэробной инфекцией может быть вредным, но и ненужное использование эмпирического лечения анаэробных инфекций у взрослых без анаэробной инфекции также может быть вредным [255–257].

Поэтому группа экспертов выпустила условные рекомендации относительно включения или отказа от эмпирического лечения анаэробных инфекций в зависимости от риска анаэробной инфекции.

Микробиологический мониторинг для определения эмпирической антимикробной терапии

30. Существует «недостаточно доказательств», чтобы дать рекомендацию относительно использования образцов микробиологического мониторинга верхних дыхательных путей, взятых в рамках отделения (т.е. в масштабах всего отделения интенсивной терапии), для определения эмпирической антимикробной терапии	Новая рекомендация
--	---------------------------

Инфекции, вызванные устойчивыми к множеству лекарств микроорганизмами, особенно внутрибольничные инфекции, представляют собой глобальную проблему [262]. Активное наблюдение с помощью культурального исследования может использоваться для выявления пациентов, колонизированных устойчивыми к множеству лекарств микроорганизмами, что может помочь в разработке профилактических мер, включая изоляцию, для снижения передачи инфекции и для определения эмпирической антимикробной терапии [217, 263]. Активное наблюдение с помощью культурального исследования верхних дыхательных путей может быть особенно полезно для определения эмпирической антимикробной терапии респираторных инфекций, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП).

Мы выявили два систематических обзора стратегий скрининга [264, 265], реализуемых на уровне отделения или подразделения, для выявления грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам, но ни в одном из



включенных исследований не оценивались образцы микробиологического мониторинга верхних дыхательных путей. Мы также выявили более ранний обзор точности диагностического теста, но в нем не оценивались соответствующие клинические результаты [266]. Таким образом, имеющихся данных недостаточно для того, чтобы дать рекомендацию относительно использования образцов микробиологического мониторинга верхних дыхательных путей для определения эмпирической антимикробной терапии.

«В нашей практике» 36% членов комиссии используют образцы микробиологического мониторинга верхних дыхательных путей, взятые в отделении, для определения эмпирической антимикробной терапии, тогда как 64% членов комиссии этого не делают. Среди членов комиссии, использующих образцы микробиологического мониторинга, большинство (79%) собирают образцы еженедельно.

В связи с растущей распространенностью некоторых устойчивых к множеству лекарств организмов [267] и недостаточными данными для обоснования рекомендаций относительно использования культуральных исследований верхних дыхательных путей, группа экспертов считает, что знание о клинических эффектах культуральных исследований верхних дыхательных путей для руководства эмпирической антимикробной терапией является приоритетным направлением исследований.

Экспресс-тесты для диагностики конкретных патогенов

31. Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» использовать экспресс-тесты для диагностики конкретных патогенов в каждом конкретном случае у отдельных пациентов, исходя из клинических особенностей, местных особенностей патогенов и резистентности, сезонности, а также доступности тестов и рекомендаций по рациональному использованию антибиотиков (условная рекомендация, доказательства низкой достоверности)	Новая рекомендация
--	-------------------------------



Экспресс-тесты, специфичные для патогенов, используются для определения эмпирической антимикробной терапии [268]. Такие тесты могут включать молекулярные ПЦР-тесты, фенотипические анализы, респираторные и другие синдромные панели или определение антимикробной резистентности, каждый из которых обеспечивает либо быструю идентификацию патогенов, либо определение резистентности для определения антимикробной терапии. Это может позволить врачам лучше направлять антимикробную терапию, тем самым улучшая клинические результаты и уменьшая как ненужное назначение антимикробных препаратов широкого спектра действия, так и развитие антимикробной резистентности.

Мы выявили соответствующий систематический обзор и метаанализ шести РКИ [269] и дополнили его еще одним РКИ после его публикации [270]. Обзор включал исследования, оценивающие различные типы экспресс-тестов, специфичных для патогенов, включая молекулярные тест-платформы и фенотипические анализы у взрослых с инфекцией кровотока.

Возможно, разница в краткосрочной смертности при использовании экспресс-тестов, специфичных для патогенов, была незначительной или отсутствовала по сравнению с их неиспользованием (относительный риск 1,03; 95% доверительный интервал 0,78–1,13, низкая степень достоверности).

Группа экспертов согласилась с тем, что эти тесты не следует использовать у каждого взрослого с сепсисом или септическим шоком, поскольку их повсеместное использование у всех взрослых с сепсисом или септическим шоком, как ожидается, приведет к увеличению затрат без явной пользы для всех пациентов. Однако использование этих тестов у отдельных пациентов может сократить время до назначения соответствующей и окончательной антимикробной терапии, что, в свою очередь, может улучшить результаты лечения и снизить антимикробную резистентность. Использование этих тестов в отрыве от контекста может иметь ограниченное влияние на важные для пациентов результаты [271–273], но снижение смертности наблюдалось при сочетании экспресс-тестов с эффективными программами рационального использования антибиотиков [274].

Дополнительные данные клинических испытаний об эффективности и безопасности подтипов специфических для патогенов экспресс-тестов у



пациентов высокого риска с сепсисом или септическим шоком, экономической эффективности и долгосрочных последствиях, в том числе в отношении моделей антимикробной резистентности, были определены как приоритетные направления исследований.

Хотя использование специфических для патогенов экспресс-тестов не показано всем взрослым с сепсисом или септическим шоком, оно может оптимизировать использование антимикробной терапии у некоторых из них. Таким образом, экспертная группа выпустила условную рекомендацию по использованию специфических экспресс-тестов для диагностики патогенов у отдельных взрослых с сепсисом или септическим шоком, основываясь на клинических признаках, местных особенностях патогенов и резистентности, сезонности, а также доступности тестов и рекомендаций по рациональному использованию антибиотиков. Поскольку в большинстве стран с ограниченными ресурсами доступ к этим тестам отсутствует, возможность применения данной рекомендации в странах с низким и средним уровнем дохода ограничена.

Использование грибковых биомаркеров *Candida* для определения начала противогрибковой терапии

<p>32. Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» не использовать грибковые биомаркеры <i>Candida</i> для определения начала эмпирической противогрибковой терапии (условная рекомендация, доказательства низкой достоверности).</p> <p>Примечание: Использование биомаркеров <i>Candida</i> для определения начала эмпирической противогрибковой терапии может рассматриваться в каждом конкретном случае у отдельных пациентов с высоким риском заражения <i>Candida</i>, включая пациентов с иммунодепрессией, длительным воздействием антибиотиков, длительной госпитализацией и внутрибрюшным источником инфекции.</p>	<p>Новая рекомендация</p>
---	--------------------------------------



Сепсис и септический шок, вызванные грибами, встречаются реже, но связаны с неблагоприятными исходами [103, 238–241].

Хотя крайне важно незамедлительно начать соответствующую эмпирическую антибактериальную терапию у взрослых с сепсисом или септическим шоком, польза от добавления эмпирической противогрибковой терапии остается неопределенной [239, 242–244]. Противогрибковая терапия связана с клинически важными нежелательными эффектами, включая лекарственные взаимодействия, нефротоксичность, гепатотоксичность, гипонатриемию, фототоксичность, нарушения зрения, энцефалопатию, периферическую нейропатию и селекцию резистентных грибов [275–278]. Поэтому эмпирическое применение противогрибковой терапии не показано всем пациентам с сепсисом или септическим шоком, но может быть полезным для отдельных пациентов с высоким абсолютным риском грибковой инфекции. Как правило, пациенты с сепсисом или септическим шоком могут не получить пользы от эмпирической противогрибковой терапии, но использование грибковых биомаркеров может помочь выявить пациентов, которым она может быть полезна [279].

Мы выявили одно соответствующее РКИ, в котором оценивалось использование (1,3)- β - β -глюкана для определения начала эмпирической противогрибковой терапии у пациентов с сепсисом и высоким риском инвазивной кандидозной инфекции [280]. Использование (1,3)- β - β -глюкана для определения начала эмпирической противогрибковой терапии привело к возможному незначительному снижению смертности по сравнению с отсутствием использования биомаркера (ОР 0,95; 95% ДИ, 0,71–1,28, низкая степень достоверности).

Группа экспертов согласилась с тем, что биомаркеры *Candida* не следует использовать для определения начала эмпирической противогрибковой терапии у каждого взрослого с сепсисом или септическим шоком, поскольку это, как ожидается, приведет к увеличению затрат при неопределенной пользе. Однако использование у отдельных пациентов с высоким риском инвазивного кандидоза может быть целесообразным и улучшить клинические результаты, а также снизить антимикробную резистентность.



Рекомендация согласуется с другими недавними руководствами [210, 248] и соответствует условной рекомендации против эмпирической противогрибковой терапии в данном руководстве. В Международном руководстве по кандидозу умеренно рекомендуется использовать сывороточный (1,3)- β - β -глюкан для диагностики инвазивной кандидозной инфекции, но предупреждается, что диагноз не должен основываться исключительно на (1,3)- β - β -глюкане, и что (1,3)- β - β -глюкан сам по себе не рекомендуется для начала противогрибковой терапии [248].

Дополнительные данные клинических исследований, изучающие эффективность и безопасность использования грибковых биомаркеров для определения начала эмпирической противогрибковой терапии, являются приоритетным направлением исследований.

Отказ от эмпирической противогрибковой терапии пациенту с грибковой инфекцией может быть вредным, но ненужное использование эмпирической противогрибковой терапии у пациента без грибковой инфекции также может быть вредным. Таким образом, экспертная группа вынесла условную рекомендацию против использования биомаркеров *Candida* для определения целесообразности начала эмпирической противогрибковой терапии у взрослых с сепсисом или септическим шоком, в то время как их использование у отдельных пациентов на основе оценки риска грибковой инфекции может быть рассмотрено.

Длительная инфузия бета-лактамов

33. Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы «рекомендуем» использовать длительную инфузию бета-лактамов для поддерживающей терапии (после начальной нагрузочной дозы) вместо болюсного введения (сильная рекомендация, доказательства умеренной достоверности)	Пересмотренная рекомендация
---	------------------------------------

Ключевые фармакокинетические параметры бета-лактамов могут изменяться у пациентов с сепсисом и септическим шоком, потенциально приводя к субтерапевтическим концентрациям [281, 282]. В отличие от



традиционной прерывистой болюсной инфузии (продолжительностью 30 мин или менее), введение бета-лактамов посредством длительной внутривенной инфузии — либо в виде продолжительной инфузии (в течение как минимум половины интервала дозирования), либо в виде непрерывной инфузии — поддерживает постоянные концентрации бета-лактамов, которые максимизируют фармакодинамику этих препаратов [283, 284]. Чем короче период полувыведения препарата, тем больше влияние длительной или непрерывной инфузии на концентрацию препарата. Ранее было неясно, приводит ли длительная инфузия к улучшению результатов лечения, но появились дополнительные данные крупных рандомизированных контролируемых исследований.

Мы выявили недавний систематический обзор и метаанализ 18 РКИ (9108 участников) [285], включая крупное международное РКИ BLING III [286]. Метаанализ этих исследований показал, что длительные инфузии снижают краткосрочную смертность (ОР 0,91; 95% ДИ, 0,85–0,97, высокая степень достоверности, что соответствует 25 меньшим смертям на 1000 пациентов, 95% ДИ, от 42 до 8 меньших). В одном из рандомизированных контролируемых исследований, оценивавших количество дней жизни вне отделения интенсивной терапии и больницы, длительная инфузия бета-лактамов, вероятно, привела к увеличению количества дней жизни вне отделения интенсивной терапии (средняя разница на 1,5 дня больше, 95% доверительный интервал, от 0,1 меньше до 3,0 больше, умеренная степень достоверности) и вне больницы (средняя разница на 1,8 дня больше, 95% доверительный интервал, от 0,3 больше до 3,3 больше, высокая степень достоверности), чем прерывистая инфузия (болюсная) [286].

Длительная инфузия является жизнеспособным методом лечения при наличии подходящего внутривенного доступа и ресурсов, позволяющих обеспечить инфузию бета-лактама в течение необходимого времени. Это может создавать проблемы в условиях ограниченных ресурсов и недостаточного количества инфузионных насосов. Увеличение поставок необходимых материалов для проведения длительной инфузии бета-лактамов должно быть приоритетной задачей, учитывая очень высокую вероятность снижения смертности,



особенно при использовании бета-лактамов с более коротким периодом полувыведения (например, пиперациллин-тазобактам, карбапенемы).

Введение нагрузочной дозы антибиотика перед длительной инфузией имеет решающее значение для предотвращения задержек в достижении эффективных концентраций бета-лактама [287]. В течение всей терапии как длительные, так и непрерывные инфузии будут занимать просвет венозного катетера дольше, чем прерывистые инфузии, поэтому стабильность препарата и лекарственная совместимость являются важными факторами для обеспечения эффективности антибиотикотерапии и других внутривенных лекарственных препаратов [288, 289].

Рекомендация соответствует рекомендациям SSC 2021 года [65, 66], но с учетом данных BLING III [286] достоверность доказательств была оценена как высокая. Это послужило основанием для настоятельной рекомендации в пользу данного вмешательства. Напротив, голландские рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии сепсиса включают сильную рекомендацию по длительной или непрерывной инфузии пиперациллина-тазобактама и карбапенемов, но условную (слабую) рекомендацию по длительной или непрерывной инфузии других бета-лактаменных антибиотиков из-за их более длительного периода полувыведения [290].

Приоритетными направлениями исследований являются изучение влияния длительных инфузий на возникновение антимикробной резистентности.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) антимикробной терапии

34. Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» использовать антимикробный терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) в каждом конкретном случае у отдельных пациентов, исходя из клинических особенностей, местных патогенных и резистентных моделей, класса препарата и доступности ТЛМ (условная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности).	Пересмотренная рекомендация
---	------------------------------------



При сепсисе и септическом шоке антимикробная терапия подвержена изменениям фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) свойств [291, 292]. Это может привести к концентрациям, которые либо слишком низкие (риск клинической неэффективности), либо слишком высокие (потенциально приводящие к токсичности) [293]. Усиленный почечный клиренс [294], острое повреждение почек [295], гипоальбуминемия [296], заместительная почечная терапия [297, 298], экстракорпоральная поддержка жизнедеятельности [299, 300] и другие состояния влияют на концентрации многих антимикробных препаратов у пациентов в критическом состоянии. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) — это метод дозирования, основанный на принципах ФК/ФД, который может привести к более эффективному и безопасному дозированию антимикробной терапии [301].

Мы выявили недавний систематический обзор и метаанализ 8 РКИ (1241 участник) [302], включающих 6 исследований, оценивающих ТДМ антибактериальных препаратов, и 2 исследования, оценивающих ТДМ противогрибковых препаратов. Результаты метаанализа были неопределенными (доказательства очень низкой степени достоверности). Однако точечные оценки предполагали возможное снижение краткосрочной смертности при использовании терапевтического мониторинга лекарственных средств (ТМЛС) по сравнению с его отсутствием (относительный риск 0,92, 95% доверительный интервал 0,75–1,11, очень низкая степень достоверности) [302], тогда как влияние на продолжительность пребывания в ОИТ (средняя разница 0,01 дня меньше; 95% доверительный интервал от 2,27 дня меньше до 2,25 дня больше, очень низкая степень достоверности) и продолжительность пребывания в больнице (средняя разница 0,20 дня больше; 95% доверительный интервал от 6,03 дня меньше до 6,42 дня больше, очень низкая степень достоверности) было признано незначительным. Потенциальное влияние на краткосрочную смертность было обусловлено исследованиями, оценивающими ТМЛС антибактериальных препаратов.

Использование терапевтического мониторинга лекарственных средств (ТМЛС) для определения дозировки антимикробной терапии может потребовать дополнительных ресурсов и, следовательно, привести к



увеличению затрат и снижению доступности, особенно в регионах с ограниченными ресурсами, где доступ к ТМЛС ограничен.

Рекомендация соответствует рекомендациям SSC 2021 года, которые включали заявление о передовой практике использования общепринятых фармакокинетических/фармакодинамических принципов [66], а также другим рекомендациям [301].

Приоритеты исследований включают дополнительные данные клинических испытаний по краткосрочной и долгосрочной смертности, появлению антимикробной резистентности и медико-экономическому анализу.

Основываясь на потенциальном влиянии ТМЛС на оцениваемые желаемые результаты и отсутствии признаков вреда, группа экспертов предлагает использовать ТМЛС в качестве оптимизированного подхода к дозированию с применением принципов фармакокинетики/фармакодинамики у отдельных взрослых с сепсисом и септическим шоком, при наличии необходимого оборудования для ТМЛС.

Де-эскалация и прекращение антимикробной терапии

35. Врачи должны постоянно переоценивать состояние пациентов, искать альтернативные диагнозы и прекращать эмпирическую антимикробную терапию, если у взрослых с предполагаемым сепсисом или септическим шоком, но неподтвержденной инфекцией, выявлена или с высокой степенью вероятности подозревается альтернативная причина заболевания (рекомендации о передовой практике).	Пересмотренная рекомендация
36. Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы «рекомендуем» де-эскалацию антимикробной терапии вместо ее отсутствия, если имеется подтвержденный микробиологический диагноз и профиль чувствительности (сильная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности). Примечание: Снижение терапии включает	Пересмотренная рекомендация



прекращение ненужной антимикробной терапии или сужение спектра антимикробных препаратов, где это уместно.	
37. Для взрослых с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» снижение антимикробной терапии. Антимикробная терапия предпочтительнее отсутствия деэскалации, если в окончательных результатах посева не выявлены патогенные микроорганизмы (условная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности).	Пересмотренная рекомендация.

Воздействие антимикробных препаратов связано с развитием антимикробной резистентности, потенциальной токсичностью и риском заражения *Clostridioides difficile* [163, 167, 303]. Сокращение как количества, так и спектра антимикробных препаратов может помочь предотвратить некоторые из этих неблагоприятных последствий и является ключевой целью в рамках программы рационального использования антимикробных препаратов в больницах [304, 305]. Схемы лечения с широким спектром распространены на эмпирической стадии лечения сепсиса, когда возбудитель еще не идентифицирован. После определения идентичности и чувствительности возбудителя логичным подходом является своевременная де-эскалация антимикробной терапии, включая прекращение ненужной антимикробной терапии и переход на препараты более узкого спектра действия [306].

Мы выявили прямые доказательства из 26 исследований, включая 2 РКИ [307, 308]. Результаты метаанализа были неопределенными (очень низкая степень достоверности доказательств). Однако точечные оценки указывали на возможное снижение краткосрочной смертности (26 исследований, RR 0,77, 95% CI, 0,64–0,92, очень низкая степень достоверности), продолжительности пребывания в ОИТ (5 исследований, на 0,93 дня меньше; 95% CI, на 4,42 дня меньше до 2,56 дня больше, очень низкая степень достоверности), продолжительности пребывания в больнице (4 исследования, на 1,7 дня меньше, 95% CI, на 1,8 дня меньше до 1,6 дня меньше, очень низкая степень достоверности) и антимикробной резистентности (6 исследований, RR 0,71,



95% CI, 0,55–0,91, очень низкая степень достоверности) при деэскалации эмпирической антимикробной терапии по сравнению с отсутствием деэскалации. Эффекты в основном определялись 24 наблюдательными исследованиями, но оценки эффектов в 2 РКИ были сопоставимы. Тем не менее, это допускает возможность того, что наблюдаемые эффекты деэскалации в наблюдательных исследованиях могут быть опосредованы деэскалацией у пациентов, состояние которых уже улучшается (т.е. смешение факторов, связанных с показаниями). Поэтому сообщаемые улучшения клинических результатов при деэскалации следует интерпретировать с осторожностью [306, 309].

Рекомендации по деэскалации эмпирической антимикробной терапии согласуются с другими руководствами [305, 306, 310], а также с предыдущими руководствами SSC [65, 66].

Для подтверждения предполагаемых значительных желаемых эффектов от деэскалации, включая влияние на антимикробную резистентность, необходимы дополнительные данные из более крупных РКИ.

Снижение интенсивности лечения представляется безопасным, может обеспечить экономию средств при прекращении ненужной антимикробной терапии и, вероятно, приведет к снижению риска развития антимикробной резистентности, токсичности и лекарственных взаимодействий [311]. Поэтому экспертная группа выпустила настоятельную рекомендацию по снижению интенсивности эмпирической антимикробной терапии при наличии подтвержденного микробиологического диагноза и профиля чувствительности, а также условную рекомендацию по снижению интенсивности лечения у пациентов, состояние которых улучшается, если в окончательном посеве (посевах) не обнаружены патогены. Решение о снижении интенсивности антибиотикотерапии в отсутствие подтвержденного патогена зависит от клинического контекста и условий. В условиях ограниченных ресурсов, с ограниченными или низкокачественными лабораторными услугами и высокими показателями распространения патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, отрицательный результат посева может не давать такой же уверенности, как в условиях с высококачественными лабораторными услугами, поэтому риск невыявленных



патогенов с множественной лекарственной устойчивостью следует тщательно взвесить перед снижением дозы антибиотиков.

Рекомендации по использованию биомаркеров для прекращения противогрибковой терапии

<p>38. Для взрослых с сепсисом или септическим шоком, получающих эмпирическую противогрибковую терапию, мы «предлагаем» не использовать грибковые биомаркеры <i>Candida</i> для определения необходимости прекращения эмпирической противогрибковой терапии (условная рекомендация, доказательства низкой достоверности).</p> <p>Примечание: Использование биомаркеров <i>Candida</i> для определения необходимости прекращения эмпирической противогрибковой терапии может рассматриваться в каждом конкретном случае у отдельных пациентов с высоким риском заражения <i>Candida</i>, находящихся в стадии клинического улучшения, включая пациентов с иммунодефицитом, длительным применением антибиотиков, длительной госпитализацией и внутрибрюшным источником инфекции.</p>	<p>Новая рекомендация</p>
---	--------------------------------------

Мы выявили три соответствующих РКИ [312–314]. Во всех трех исследованиях оценивалось использование биомаркеров (1,3)- β - β -глюкана и/или маннана для определения необходимости прекращения эмпирической противогрибковой терапии у взрослых пациентов отделения интенсивной терапии с подозрением на инвазивную грибковую инфекцию.

Возможно, не наблюдалось существенной или вовсе отсутствующей разницы в краткосрочной смертности (3 исследования, ОР1,03; 95% ДИ, 0,72–1,48, низкая степень достоверности), возможного небольшого увеличения продолжительности пребывания в больнице (1 исследование: на 1,8 дня больше, 95% ДИ: от 4,1 дня меньше до 7,7 дня больше, низкая степень



достоверности) и возможного увеличения продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии (1 исследование: на 5,5 дня больше, 95% ДИ: от 0,9 дня меньше до 11,9 дня больше, низкая степень достоверности) при использовании биомаркеров *Candida* для определения необходимости прекращения эмпирической противогрибковой терапии по сравнению с отсутствием использования биомаркеров для определения необходимости прекращения терапии.

Группа экспертов согласилась с тем, что биомаркеры *Candida* не следует использовать для принятия решения о прекращении эмпирической противогрибковой терапии у всех пациентов, поскольку соотношение эффектов склоняется к отказу от их использования, а некритическое использование приведет к увеличению затрат без клинической пользы. Их использование у отдельных пациентов высокого риска (например, пациентов с иммунодепрессией, длительным применением антибиотиков, длительной госпитализацией и внутрибрюшным источником инфекции) может быть актуальным в некоторых случаях, поскольку это может сократить продолжительность противогрибкового лечения и тем самым снизить риск нежелательных эффектов, включая селекцию и антимикробную резистентность. Рекомендация согласуется с другими недавними руководствами [210, 248].

Дополнительные данные клинических исследований об эффективности и безопасности использования грибковых биомаркеров для принятия решения о прекращении эмпирической противогрибковой терапии, в том числе в подгруппах пациентов с подтвержденной инвазивной грибковой инфекцией, были определены как приоритетное направление исследований. Необоснованное применение противогрибковой терапии связано с нежелательными последствиями, включая селекцию антимикробной резистентности. Использование биомаркеров *Candida* для содействия прекращению эмпирической противогрибковой терапии у взрослых пациентов в отделениях интенсивной терапии, по-видимому, не улучшает результаты лечения.

Таким образом, экспертная группа вынесла условную рекомендацию против использования биомаркеров *Candida* для определения целесообразности



прекращения эмпирической противогрибковой терапии у всех взрослых с сепсисом или септическим шоком, хотя это может быть рассмотрено у отдельных пациентов с высоким риском инвазивной кандидемии.

Продолжительность антимикробной терапии

39. Для взрослых с первоначальным диагнозом сепсиса или септического шока и адекватным контролем источника инфекции мы «предлагаем» использовать более короткую, чем более длительную продолжительность антимикробной терапии (условная рекомендация, доказательства очень низкой достоверности)	Сохраненная рекомендация
--	---------------------------------

Это утверждение было перенесено. Пожалуйста, ознакомьтесь с рекомендациями SSC 2021 года для обоснования [65, 66]. После публикации рекомендаций 2021 года было опубликовано исследование BALANCE, сравнивающее 7 и 14 дней антибиотикотерапии при инфекциях кровотока, показавшее не меньшую эффективность 7-дневного курса лечения, что является дополнительным подтверждением целесообразности более коротких курсов лечения.

Рекомендации по использованию биомаркеров для прекращения использования антибиотиков

40. Для взрослых с первоначальным диагнозом сепсиса или септического шока и адекватным контролем источника инфекции, когда оптимальная продолжительность терапии неясна, мы «предлагаем» использовать прокальцитонин И клиническую оценку для принятия решения о прекращении антимикробной терапии вместо одной лишь клинической оценки (условная рекомендация, доказательства низкой достоверности).	Сохраненная рекомендация
---	---------------------------------



--	--

Это утверждение было перенесено. Пожалуйста, смотрите рекомендации SSC 2021 года для обоснования [65, 66]. После рекомендаций 2021 года рандомизированное контролируемое исследование ADAPT-Sepsis предоставило дополнительные доказательства того, что прокальцитонин можно использовать для безопасного сокращения продолжительности приема антибиотиков у пациентов с сепсисом [315].

Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта

41. У взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, находящихся на искусственной вентиляции легких в отделениях с низкой распространенностью антимикробной резистентности, мы «предлагаем» использовать селективную деконтаминацию пищеварительного тракта (условная рекомендация, доказательства умеренной достоверности).	Новая рекомендация
--	---------------------------

Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта (СДЖКТ) — это стратегия профилактического контроля инфекций, заключающаяся в применении невсасываемых местных антимикробных средств в ротоглотку и верхние отделы желудочно-кишечного тракта (ротоглоточная деконтаминация) с последующим применением краткосрочного курса внутривенной антимикробной терапии широкого спектра действия у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких.

Обычно используемые местные антимикробные средства включают полимиксин, тобрамицин и амфотерицин В, воздействующие на аэробные грамотрицательные бактерии и грибы, при этом щадя анаэробы. СДЖКТ специально разработан для уничтожения патогенных аэробных бактерий при сохранении анаэробных кишечных бактерий, необходимых для пищеварения и иммунной функции. Предполагается, что СДЖКТ улучшает клинические исходы, включая смертность у взрослых, находящихся на искусственной вентиляции легких, за счет снижения частоты ВАП и инфекций кровотока [316]. С другой стороны, существуют опасения, что СДЖКТ может увеличить



частоту антимикробной резистентности, хотя это не было подтверждено в большинстве исследований [317, 318]. Недавно появились дополнительные данные крупных РКИ.

Мы выявили актуальный систематический обзор и метаанализ 32 РКИ (24 389 участников) [319], включая крупное международное исследование селективной деконтаминации пищеварительного тракта у пациентов в отделениях интенсивной терапии (SuDDICU) [320]. Крупные РКИ по СДЖКТ в условиях высокой распространенности МЛУ отсутствуют.

Метаанализ показал вероятное снижение краткосрочной смертности (30 исследований, ОР 0,91; 95% ДИ, 0,82–0,99, умеренная степень достоверности), увеличение количества дней, проведенных в отделении интенсивной терапии (1 исследование, на 1,75 дня больше; 95% ДИ, от 0,62 до 4,12 дня больше, умеренная степень достоверности), увеличение количества дней, проведенных вне больницы (1 исследование, на 1,34 дня больше; 95% ДИ, от 0,89 до 3,58 дня больше, умеренная степень достоверности), и, возможно, снижение антимикробной резистентности (ОР 0,64; 95% ДИ, 0,50–0,81, на 39–103 случая меньше на 1000 пациентов, низкая степень достоверности) при использовании СДЖКТ по сравнению с отсутствием СДЖКТ у взрослых пациентов на искусственной вентиляции легких [319]. Вопреки опасениям, СДЖКТ, по-видимому, снижает показатели антимикробной резистентности. Желаемые эффекты СДЖКТ, по-видимому, в основном обусловлены исследованиями с индивидуальной рандомизацией пациентов и исследованиями, в которых СДЖКТ применялся в сочетании с внутривенным антимикробным препаратом широкого спектра действия, нацеленным на аэробные грамотрицательные бактерии [319].

Группа экспертов сочла важным учитывать местную распространенность антимикробной резистентности при принятии решения об использовании или неиспользовании СДЖКТ, поскольку баланс между желаемыми и нежелательными эффектами может быть разным в условиях высокой и низкой распространенности антимикробной резистентности. В условиях ограниченных ресурсов, где распространенность антимикробной резистентности высока и доступность антимикробной терапии ограничена, СДЖКТ следует внедрять в каждом отделении интенсивной терапии отдельно.



Исследование SuDDICU было опубликовано после завершения разработки рекомендаций руководства SSC [321]. В этом исследовании рандомизация в группу СДЖКТ была связана с аналогичной 90-дневной смертностью (27,9% против 29,5%), меньшим количеством новых инфекций кровотока (4,9% против 6,9%) и меньшим количеством выделенных устойчивых к антибиотикам микроорганизмов (16,8% против 26,8%) [321].

УПРАВЛЕНИЕ ГЕМОДИНАМИКОЙ

Краткое руководство по реанимации и гемодинамической поддержке у взрослых пациентов с сепсисом и септическим шоком представлено на **Рисунке 3**. Данный рисунок не является всеобъемлющим обобщением рекомендаций по гемодинамическому ведению, представленных в рекомендациях SSC, а представляет собой краткое справочное пособие, обобщающее методы гемодинамического мониторинга и реанимационные вмешательства, наиболее часто используемые в клинической практике.

Мониторинг артериального давления

42. Для взрослых пациентов с септическим шоком мы «предлагаем» использовать либо инвазивный, либо неинвазивный мониторинг артериального давления. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)

Примечание: Инвазивный мониторинг артериального давления рекомендуется пациентам в состоянии шока, которые требуют применения вазопрессоров в средних или высоких дозах, требуют эскалации доз вазопрессоров или применения нескольких вазопрессоров, нуждаются в частом заборе артериальной крови, или у которых результаты неинвазивного измерения артериального давления не согласуются при повторных оценках

**Пересмотренная
рекомендация**

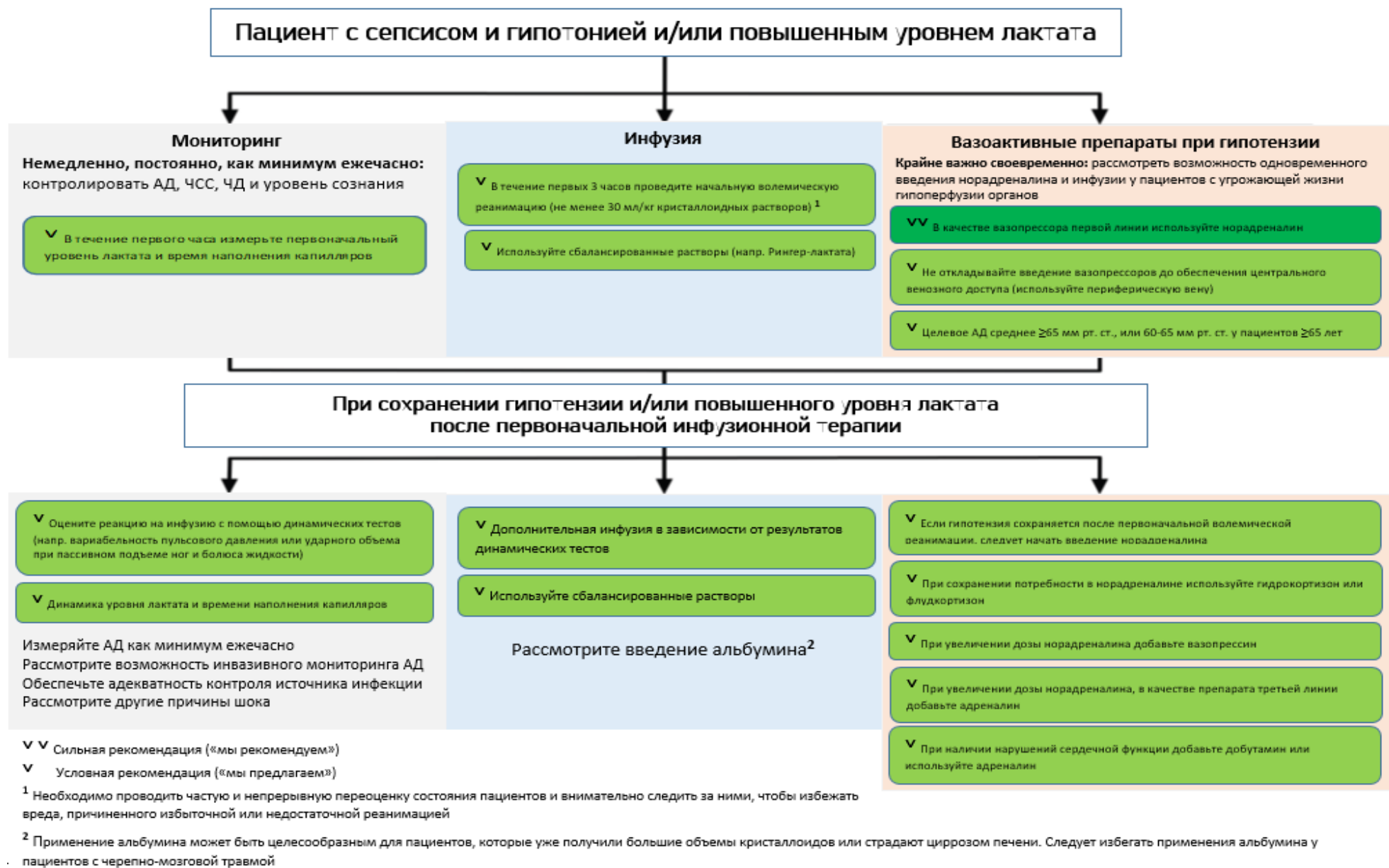


Рисунок 3. Краткое руководство по реанимации и гемодинамической поддержке у взрослых с сепсисом и септическим шоком. Этот рисунок предназначен для быстрого ознакомления с гемодинамическим мониторингом и вмешательствами у пациентов с гипотензией или гипоперфузией, вызванными сепсисом. Он не является исчерпывающим обзором рекомендаций по реанимации, включенных в руководство Surviving Sepsis Campaign. Мы отдали приоритет включению в этот рисунок рекомендаций, призванных быстро помочь в оказании помощи у постели больного, включая мониторинг и вмешательства, наиболее часто используемые в клинической практике.



Артериальные катетеры позволяют осуществлять непрерывный мониторинг артериального давления и частый забор проб крови, поэтому они широко используются у пациентов в критическом состоянии. Однако частота их применения варьирует в разных ОРИТ [322,323]. Потенциальные преимущества включают непрерывный и более точный мониторинг артериального давления, постоянный доступ к артериальной крови для анализа (например, газов крови, лактата), а также комфорт для пациента; потенциальные недостатки включают риск (напр. инфекция, тромбоз), затраты и время, затрачиваемое клиницистом. В рекомендациях SSC 2021 г. [65,66] предлагалось проводить инвазивный мониторинг артериального давления, как только это станет практически осуществимо и при наличии ресурсов, основываясь на расхождении результатов инвазивных и неинвазивных измерений.

Рабочая группа выявила одно РКИ [324], в котором взрослые пациенты, поступившие в ОРИТ, были рандомизированы по недельным блокам в группы ограниченного или стандартного использования артериальных катетеров. Однако это исследование было представлено только в виде тезисов, включало смешанную популяцию (не только сепсис) и имело минимальные различия в использовании устройств мониторинга между группами; поэтому оно не учитывалось при формулировании рекомендации. Вместо этого мы опирались на 4 наблюдательных исследования [325–328] (28516 пациентов), в которых оценивались клинические исходы, и 12 исследований [329–340] (57114 пациентов), в которых оценивалось соответствие показателей артериального давления; все доказательства характеризовались очень низкой уверенностью. Несмотря на очень низкую уверенность в доказательствах, не было выявлено различий в летальности (5 исследований, сравнивавших инвазивный и неинвазивный мониторинг: скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,06; 95% ДИ 0,93–1,12) или в потребности в ЗПТ (1 исследование: скорректированное ОШ 1,07; 95% ДИ 0,66–1,73). Инвазивный мониторинг ассоциировался с более высокой частотой острого почечного повреждения (1 исследование: скорректированное ОШ 1,36; 95% ДИ 1,22–1,51) и большей продолжительностью пребывания в стационаре (3 исследования, длительность пребывания в ОРИТ: средняя разница (СР) 1,61; 95% ДИ 1,13–2,10



дополнительных дня; 3 исследования, длительность госпитализации: СР 3,51; 95% ДИ 2,56–4,46 дополнительных дня); однако, вероятно, существует потенциально существенное остаточное смещение (неучтенное влияние факторов). Осложнения наблюдались в 2,89% (95% ДИ 2,18–3,70%) случаев установки артериальных катетеров в одном исследовании. Соответствие неинвазивных измерений артериального давления инвазивным (определяемое как разница <10 мм рт. ст.) составило 73% (95% ДИ 66–81%) для среднего давления (12 исследований), 65% (95% ДИ 44–83%) для систолического давления (7 исследований) и 85% (95% ДИ 71–96%) для диастолического давления (6 исследований).

Хотя соответствие неинвазивных измерений артериального давления инвазивным было умеренным, несколько членов рабочей группы выразили обеспокоенность тем, что наблюдаемое несоответствие может привести к неадекватному применению вазопрессоров или к трудностям в поддержании целевого артериального давления при неинвазивном подходе. В конечном итоге, принимая во внимание очень низкую уверенность в доказательствах, отсутствие четкой связи с клинической пользой, а также соображения, касающиеся доступности, комфорта пациента и несоответствия измерений, рабочая группа вынесла условную рекомендацию в пользу использования как неинвазивного, так и инвазивного мониторинга артериального давления. Тем не менее, несколько членов рабочей группы выразили твердое мнение, что несоответствие измерений должно служить основанием для рекомендации по применению инвазивного мониторинга. Также была признана региональная вариабельность стандартов оказания медицинской помощи.

«В нашей практике» большинство членов рабочей группы (62,7%) используют инвазивный мониторинг артериального давления у пациентов с септическим шоком. Из 37,3%, которые обычно ведут взрослых пациентов с септическим шоком без инвазивного мониторинга, почти все (92,0%) измеряют неинвазивное артериальное давление не реже одного раза в 15 минут на ранних этапах шока или при эскалации доз вазопрессоров (72,0% — каждые 15 минут, 20,0% — чаще); менее частые измерения чаще проводятся после острой фазы или при более стабильных дозах вазопрессоров (28,0% — каждые 15 минут, 32,0% — каждые 30 минут, 36,0% — каждый час). Кроме того,



только у 28,0% есть конкретная доза вазопрессора, при которой они рутинно инициируют инвазивный мониторинг (диапазон: 0,1–0,5 мкг/кг/мин в эквиваленте норадреналина).

Многоцентровое РКИ EVERDAC, в котором оценивалась неинвазивная стратегия мониторинга артериального давления при недостаточности кровообращения (т.е. отказ от установки артериального катетера, если не были достигнуты заранее определенные критерии безопасности), было опубликовано после завершения формулирования рекомендаций SSC 2026 [341]. В исследовании EVERDAC было установлено, что среди 1010 рандомизированных пациентов 28-дневная летальность от всех причин в группе с неинвазивной стратегией была не хуже (34,3% по сравнению с 36,9% в группе инвазивной стратегии; $p = 0,006$ для не меньшей эффективности) [341].

Инфузионная терапия

43. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «рекомендуем» использовать кристаллоиды в качестве растворов первой линии для реанимации. (Сильная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах) –	Сохраненная рекомендация.
44. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, находящихся на этапе начальной реанимации, мы «предлагаем» использовать сбалансированные кристаллоиды вместо 0,9% раствора натрия хлорида. (Условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах) – <i>Примечание:</i> Для пациентов с сепсисом и черепно-мозговой травмой мы предлагаем использовать 0,9% раствор натрия хлорида.	Пересмотренная рекомендация.
45. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» использовать только кристаллоиды, а не кристаллоиды с	Пересмотренная рекомендация.



<p>дополнительным введением альбумина для инфузионной реанимации. (Условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах) – Пересмотренная рекомендация.</p> <p><i>Примечание:</i> Дополнительное введение альбумина может быть целесообразно у пациентов, которые уже получили большие объемы кристаллоидов, или у пациентов с циррозом печени. Дополнительное введение альбумина следует избегать у пациентов с черепно-мозговой травмой.</p>	
<p>46. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «не рекомендуем использовать» гидроксипроксиэтилкрахмалы (ГЭК) для реанимации. (Сильная рекомендация; высокая уверенность в доказательствах)</p>	<p>Сохраненная рекомендация.</p>
<p>47. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем не использовать» желатин для реанимации. (Условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах) –</p>	<p>Сохраненная рекомендация.</p>

Инфузионная терапия необходима для объемной реанимации при сепсисе и септическом шоке, хотя оптимальный тип раствора остается предметом дискуссий. Сохраняя рекомендации из версии 2021 года [65,66], мы рекомендуем использовать кристаллоиды в качестве первой линии для инфузионной реанимации и не рекомендуем использовать ГЭК. Мы также предлагаем не использовать желатин. Обоснование рекомендаций по применению кристаллоидов в качестве инфузии первой линии вместо крахмалов и желатина см. в рекомендациях 2021 года [65,66].

В данной версии рекомендаций мы повторно оценили целесообразность использования сбалансированных растворов (например, раствора Рингера лактата) по сравнению с 0,9% раствором натрия хлорида, а также альбумина по сравнению с кристаллоидами. Хотя 0,9% раствор натрия хлорида остается



наиболее широко используемым кристаллоидом [342], его применение ассоциируется с гиперхлоремическим ацидозом и острым почечным повреждением, что привело к повышению интереса к сбалансированным кристаллоидам в связи с более низким содержанием хлоридов [342]. Рабочая группа рассмотрела два недавних обзора, посвященных применению сбалансированных растворов у пациентов в критическом состоянии в целом с выделением подгрупп с сепсисом: один — систематический обзор и мета-анализ, включавший 11 исследований и 35884 пациентов [343], и другой — мета-анализ на основе индивидуальных данных пациентов (IPDMA), выполненный на основе 5 высококачественных РКИ и включавший 6753 пациентов [344]. Крупнейшими исследованиями, включенными как в обзор, так и в IPDMA, были SMART [345] (15802 пациента, кластерная рандомизация в одном центре), BaSICS [346] (10520 пациентов, индивидуальная рандомизация в 75 центрах) и PLUS [347] (5037 пациентов, индивидуальная рандомизация в 53 центрах).

Обзор показал, что применение сбалансированных кристаллоидов, вероятно, снижает летальность по сравнению с 0,9% раствором натрия хлорида (отношение шансов (ОШ) 0,94; 95% ДИ 0,85–1,04; умеренная уверенность), а также снижает частоту ЗПТ (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,74–0,99; высокая уверенность) и, возможно, не оказывает влияния на количество дней без ИВЛ (средняя разница (СР) 0,18 дня выше; 95% ДИ от 0,45 дня ниже до 0,81 дня выше; низкая уверенность в доказательствах). Результаты нескольких вторичных анализов позволяют предположить, что преимущество сбалансированных растворов наиболее выражено при их использовании на всех этапах реанимации [348–350]. Рабочая группа сочла, что соотношение пользы и вреда, вероятно, склоняется в пользу сбалансированных кристаллоидов; стоимость и доступность сбалансированных растворов варьируют в зависимости от условий, хотя непатентованные сбалансированные растворы (например, раствор Рингера лактат) часто сопоставимы по стоимости с 0,9% раствором натрия хлорида. Уверенность в доказательствах по сравнению с рекомендациями 2021 года возросла благодаря добавлению новых данных.



Теоретически альбумин поддерживает онкотическое давление внутрисосудистого русла по сравнению с кристаллоидами [351]. Однако из-за стоимости и отсутствия явной пользы от его применения в рекомендациях 2021 года была сформулирована условная (ранее — «слабая») рекомендация по использованию альбумина у пациентов, которые уже получили большие объемы кристаллоидов. Мы выявили пять новых систематических обзоров [352–356], клинические рекомендации Международного сотрудничества по трансфузионной медицине (International Collaboration of Transfusion Medicine) [357], а также два новых РКИ [358, 359], в общей сложности добавивших 396 пациентов из публикаций, вышедших после 2020 года. Наша текущая рекомендация основана на шести РКИ, включавших 4383 пациента с сепсисом или септическим шоком (или их подгруппы в более крупных исследованиях) [351, 358–362], из которых 3013 (69%) были включены в исследования ALBIOS [351] и SAFE [362]. Мы не выявили влияния альбумина на 28-дневную летальность (относительный риск (ОР) 1,01; 95% ДИ 0,90–1,14; умеренная уверенность). Аналогичным образом не было выявлено влияния на 90-дневную летальность, развитие новой органной дисфункции, количество дней без ИВЛ или без вазопрессоров, а также на потребность в ЗПТ. При формулировании данной рекомендации рабочая группа учитывала отсутствие доказанной пользы и более высокую стоимость альбумина. Вариабельность между исследованиями по дозе альбумина, его концентрации и показаниям к применению снизила уверенность в доказательствах из-за неоднородности (непоследовательности) результатов.

Следует учитывать особенности различных групп пациентов. Для пациентов с черепно-мозговой травмой данные свидетельствуют о вреде применения как сбалансированных кристаллоидов [363], так и альбумина [364], в связи с чем рабочая группа рекомендует использовать 0,9% раствор натрия хлорида в этой популяции. Для пациентов с циррозом печени предпочтительным может быть применение альбумина в дополнение к кристаллоидам [365]. Кроме того, данные о более высоком артериальном давлении [351], более высоких статических давлениях наполнения [366] и меньшем положительном водном балансе [351] при применении альбумина побудили рабочую группу предложить использование альбумина у пациентов,



которые уже получили большие объемы кристаллоидов. Данные рекомендации по применению сбалансированных растворов и альбумина согласуются с клиническими рекомендациями ESICM 2024 года [367].

Либеральная vs. консервативная (ограничительная) стратегия инфузионной реанимации

<p>48. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, которые уже получили инфузионную реанимацию в объеме 30 мл/кг и у которых сохраняются признаки гипоперфузии, мы «предлагаем» использовать либо либеральную, либо ограничительную стратегию инфузионной реанимации, основываясь на индивидуальных особенностях пациента и факторах, связанных с системой здравоохранения. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)</p> <p>Примечание: В исследованиях наблюдалась значительная вариабельность как в используемых протоколах, так и в объемах инфузии в группах с либеральной и ограничительной стратегиями. Факторы, связанные с пациентом и системой здравоохранения, которые следует учитывать, включают текущее клиническое состояние пациента и наличие хронических заболеваний (напр. сердечной недостаточности), а также доступность коек с возможностью мониторинга (поскольку ограничительный подход может потребовать применения вазопрессоров).</p>	<p>Пересмотренная рекомендация</p>
--	---

Определение оптимального объема инфузионной реанимации для пациентов с сепсисом или септическим шоком является сложной задачей. Ограничительный и либеральный подходы к продолжающейся реанимации оценивались в многочисленных исследованиях [121,368–372], однако эти исследования существенно различаются по определению ограничительной и



либеральной стратегий, критериям включения, условиям проведения, срокам начала и продолжительности вмешательств.

Для обоснования наших обновленных рекомендаций мы рассмотрели четыре РКИ [133,371,373,374], которые включали 3320 пациентов с сепсисом с сохраняющимися признаками гипоперфузии или шока после начальной инфузионной реанимации. Мета-анализ показал, что ограничительный (по сравнению с либеральным) подход к дальнейшему введению жидкости, вероятно, не приводит к различиям в летальности (относительный риск (ОР) 1,00; 95% ДИ 0,91–1,10; умеренная уверенность). Кроме того, вероятно, отсутствуют различия в количестве дней без ИВЛ (средняя разница (СР) на 0,14 дня меньше; 95% ДИ от –2,11 до 1,83; низкая уверенность), потребности в ЗПТ (ОР 0,99; 95% ДИ 0,83–1,19; умеренная уверенность), количестве дней без ЗПТ (СР на 0,43 дня больше; 95% ДИ от –0,59 до 1,45; умеренная уверенность) и количестве дней без вазопрессоров (СР на 0,49 дня больше; 95% ДИ от –0,37 до 1,35; умеренная уверенность).

Рабочая группа сочла желательные и нежелательные эффекты незначительными. Затраты при ограничительном подходе (в связи с применением вазопрессоров и необходимым мониторингом в определенных условиях) были расценены как потенциально более высокие, при этом, вероятно, снижается доступность помощи. Кроме того, учитывая различия в количестве дней без ЗПТ и потребности в вазопрессорах между подходами, рабочая группа сочла, что приемлемость данных подходов будет варьировать в зависимости от пациента и клинициста. В совокупности эти факторы обусловили решение предложить любой из подходов к продолжающейся инфузионной реанимации с рекомендацией учитывать особенности пациента и факторы, связанные с системой здравоохранения. В условиях ограниченных ресурсов (напр. в странах с низким и средним уровнем дохода с ограниченным доступом к инвазивной ИВЛ) потенциальный вред, связанный с перегрузкой жидкостью, больше, что служит обоснованием для ограничительного или более персонализированного подхода к инфузионной реанимации [119].

В клинических рекомендациях ESICM 2025 года не было сформулировано рекомендации относительно либерального или ограничительного подходов к инфузионной реанимации; в них указано: «У



взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, которым требуется инфузионная реанимация по поводу недостаточности кровообращения, мы не можем дать рекомендацию ни за, ни против систематического применения ограничительного или либерального подхода к инфузионной реанимации» [123]. В целом как в заявлении SSC, так и в клинических рекомендациях ESICM признается эквивалентность либеральной и ограничительной стратегий и высказывается поддержка более персонализированного подхода к реанимации, что обсуждается в следующем положении. Мы приняли решение сформулировать условную рекомендацию «или/или», а не констатировать отсутствие рекомендации, основываясь на нашем процессе выбора типа формулировки (**Рисунок 1**).

Инфузионная реанимация под контролем динамических показателей

<p>49. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» использовать динамические показатели для контроля инфузионной реанимации вместо одного лишь физикального осмотра или статических показателей. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)</p> <p>Примечание: Динамические показатели определяются путем оценки реакции на пассивный подъем ног или на введение инфузионного болюса, с использованием таких параметров, как ударный объем, вариабельность ударного объема, пульсовое давление или вариабельность пульсового давления.</p>	<p>Пересмотренная рекомендация.</p>
--	--

Пациентам с сепсисом или септическим шоком часто требуется дополнительная инфузия после первоначальной инфузионной реанимации в объеме 30 мл/кг. Однако дополнительный объем инфузии должен сопоставляться с риском задержки жидкости и потенциальным вредом, связанным с перегрузкой объемом, включая, увеличение длительности ИВЛ, прогрессирование острого почечного повреждения и повышение летальности. Как обсуждалось в предыдущем положении, либеральная и ограничительная



стратегии инфузионной терапии были признаны эквивалентными на основе сводной оценки по критериям от доказательств — к решению (EtD - Evidence-to-Decision).

Чтобы избежать избыточной или недостаточной инфузионной реанимации, введение жидкости после завершения первоначального этапа реанимации должно проводиться под контролем тщательной оценки внутрисосудистого объема, перфузии органов и прогнозируемого ответа на инфузию. Частота сердечных сокращений, центральное венозное давление и систолическое артериальное давление являются недостаточно надежными показателями того, получит ли пациент пользу от дополнительной инфузии. Динамические показатели позволяют лучше предсказать ответ на инфузию по сравнению со статическими показателями [375]. Увеличение выбранного параметра (напр. ударного объема) на 10–15% после проведения инфузионной нагрузки или пробы с пассивным подъемом ног свидетельствует о наличии ответа на инфузию [375].

Мы выявили три мета-анализа [375–377], в которых изучалось применение динамических показателей для контроля инфузионной реанимации; в общей сложности в эти три анализа было включено 18 РКИ. Большинство РКИ представляли собой одноцентровые исследования с числом пациентов менее 100. В отдельном мета-анализе, выполненном специально для данных рекомендаций SSC и включившем все 18 РКИ, ведение пациентов с контролем по динамическим показателям, вероятно, снижает летальность (18 РКИ; относительный риск (ОР) 0,91; 95% ДИ 0,79–1,06; умеренная уверенность; что соответствует снижению на 28 случаев летальности на 1000 пациентов; 95% ДИ от снижения на 65 до увеличения на 19), вероятно, приводит к значительному снижению потребности в ЗПТ (6 исследований; ОР 0,75; 95% ДИ 0,58–0,98; умеренная уверенность; что соответствует снижению на 71 случай ЗПТ на 1000 пациентов; 95% ДИ от снижения на 119 до снижения на 6) и, возможно, незначительно увеличивает количество дней без ИВЛ (средняя разница (СР) на 0,79 дня больше; 95% ДИ от снижения на 1,28 дня до увеличения на 2,86 дня; очень низкая уверенность). В единственном многоцентровом РКИ, посвященном пациентам с гипотензией, обусловленной сепсисом, ведение с контролем инфузионной терапии по динамическим



показателям ассоциировалось с меньшим положительным водным балансом через 72 часа (СР $-1,37$ л; 95% ДИ от $-2,53$ л до $-0,21$ л), меньшей частотой ЗПТ и меньшей частотой применения инвазивной ИВЛ [378].

Большинство данных, определяющих подходы к инфузионной реанимации при сепсисе, получены в условиях высокого ресурсного обеспечения, и имеется ограниченное количество доказательств из условий с низким уровнем ресурсов, которые могли бы помочь определить оптимальную стратегию инфузионной реанимации или подходящие конечные точки безопасности. РКИ, проведенное в Замбии у пациентов с сепсисом и гипотензией, показало, что ранняя протоколизированная реанимация с введением жидкости под контролем только статических показателей и показателей жизненно важных функций (давление в яремной вене, частота дыхания и насыщение артериальной крови кислородом) ассоциировалась со значительно большим объемом введенной жидкости в первые 6 часов (медиана $3,5$ л против $2,0$ л) и более высокой внутрибольничной летальностью по сравнению со стандартной помощью ($48,1\%$ против 33%) [121].

Для измерения ударного объема (УО) могут использоваться ультразвуковые исследования у постели больного (POCUS), неинвазивный и инвазивный кардиомониторинг. Однако измерение диаметра или коллабируемости нижней полой вены в основном отражает ЦВД и имеет те же ограничения, что и измерение ЦВД. Систематический обзор и мета-анализ показали, что использование реанимации под контролем POCUS, вероятно, снижает 28-дневную летальность (относительный риск (ОР) $0,88$; 95% ДИ $0,78-0,99$) [379]. Хотя динамическая эхокардиографическая оценка УО и его изменений может быть полезной, этот метод требует технических навыков и опыта, которые могут быть недоступны в условиях с низким уровнем ресурсов. Изменения пульсового давления у пациентов с клиническими характеристиками, допускающими корректную интерпретацию (то есть находящихся на ИВЛ, без спонтанного дыхания), хотя и менее точные, могут быть особенно полезны в условиях с низким уровнем ресурсов для оценки ответа на инфузию при проведении реанимации [156].

Предложение (условная рекомендация) в рекомендациях SSC использовать динамические показатели для контроля инфузионной



реанимации согласуется с руководством ESICM: «У взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, которым требуется инфузионная реанимация по поводу недостаточности кровообращения, мы предлагаем использовать индивидуализированный подход по сравнению с неиндивидуализированным подходом на этапе оптимизации» [123].

Устройства для мониторинга сердечного выброса

<p>50. Для взрослых пациентов с септическим шоком «недостаточно доказательств», чтобы сформулировать рекомендацию по использованию малоинвазивного или неинвазивного мониторинга сердечного выброса в дополнение к стандартной помощи. (Положение о недостаточности доказательств)</p> <p>Примечание: Под малоинвазивным мониторингом сердечного выброса понимаются устройства, требующие установки артериального катетера. Под неинвазивным мониторингом сердечного выброса понимаются устройства, использующие биореактанс. Под стандартной помощью понимается ведение пациента без использования катетера в легочной артерии. Применение ультразвукового исследования при критических состояниях не оценивалось.</p>	Новая рекомендация.
--	---------------------

Исторически сердечный выброс измерялся с помощью катетеризации легочной артерии [380–382], однако этот метод является инвазивным и не имеет доказанной пользы при сепсисе [383,384]. В последнее время были разработаны малоинвазивные мониторы (с использованием периферического артериального катетера и анализа мощности пульсовой волны или формы пульсовой волны) и неинвазивные (с использованием поверхностных датчиков и анализа формы пульсовой волны, биореактанса, биоимпеданса или других технологий) [385], которые позволяют проводить непрерывную оценку сердечного выброса с потенциально меньшими рисками по сравнению с катетеризацией легочной артерии [386].



В трех РКИ [387–389] с участием 225 пациентов оценивалось применение малоинвазивных мониторов сердечного выброса при септическом шоке; во всех трех исследованиях использовался анализ формы пульсовой волны. Эти исследования демонстрируют неопределенный эффект в отношении 28-дневной летальности (относительный риск (ОР) 0,92; 95% ДИ 0,60–1,43; очень низкая уверенность в доказательствах), возможное сокращение продолжительности пребывания в ОРИТ (средняя разница (СР) на 2,09 дня меньше; 95% ДИ от 0,85 до 3,34 дня меньше; низкая уверенность) и длительности инвазивной ИВЛ (СР на 1,42 дня меньше; 95% ДИ от 0,43 до 2,4 дня меньше; низкая уверенность), однако отсутствует информация о потенциальных нежелательных явлениях, связанных с периферическими артериальными катетерами. Три РКИ [378,390,391] с участием 310 пациентов оценивали влияние неинвазивных мониторов сердечного выброса при септическом шоке; во всех исследованиях использовался биореактанс. Мета-анализ показал неопределенный эффект в отношении 28-дневной летальности (ОР 0,77; 95% ДИ 0,42–1,42; очень низкая уверенность), продолжительности пребывания в ОРИТ (СР на 1,03 дня меньше; 95% ДИ от 3,51 дня меньше до 1,45 дня больше; очень низкая уверенность), продолжительности госпитализации (СР на 0,74 дня меньше; 95% ДИ от 1,73 дня меньше до 0,15 дня больше; низкая уверенность) и органной дисфункции (любая органная дисфункция: ОР 1,11; 95% ДИ 0,52–2,37; острое почечное повреждение: ОР 1,82; 95% ДИ 0,51–1,32; оба — очень низкая уверенность в доказательствах).

Небольшое количество пациентов, включенных в исследования как малоинвазивных, так и неинвазивных мониторов сердечного выброса, привело рабочую группу к выводу о недостаточности доказательств для формулирования рекомендации по их применению. Однако, учитывая стоимость этих устройств, существуют опасения относительно их доступности в условиях с низким уровнем ресурсов, что влияет на доступность медицинской помощи.

Мы не включали ультразвуковое исследование при критических состояниях в наш анализ доказательств. Однако недавние рекомендации SCCM по УЗИ в критической медицине включают условные рекомендации по применению ультразвука при критических состояниях для ведения взрослых



пациентов с септическим шоком, а также для контроля объема (инфузионной терапии) у взрослых пациентов в острых состояниях [392].

«В нашей практике» у 74,6% членов рабочей группы в их больницах доступны малоинвазивные (с использованием артериального катетера) мониторы сердечного выброса, а у 31,3% членов рабочей группы доступны неинвазивные (биореактанс) мониторы. Из тех, у кого есть доступ, 24,0% членов рабочей группы используют малоинвазивные мониторы, а 23,8% используют неинвазивные мониторы у большинства ($\geq 50\%$) своих пациентов с септическим шоком. Рабочая группа настоятельно призывает к проведению дополнительных исследований по эффективности, безопасности и экономической целесообразности этих новых методов мониторинга сердечного выброса.

Серийное измерение лактата

<p>51. Для взрослых пациентов с сепсисом и повышенным уровнем лактата или септическим шоком мы «предлагаем» использовать серийные измерения лактата для контроля инфузионной реанимации. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)</p> <p>Примечание: Инфузионная терапия должна быть индивидуализирована после первоначального инфузионного болюса и контроля снижения уровня лактата, а не продолжаться до достижения нормализации лактата.</p>	<p>Пересмотренная рекомендация</p>
--	---

Лактат сыворотки крови является важным биомаркером для оценки тканевой гипоксии и дисфункции, хотя он не измеряет непосредственно тканевую перфузию [393]. Определения сепсиса Sepsis-3 включают повышенный уровень лактата в качестве маркера клеточной дисфункции наряду с рефрактерной гипотензией, подчеркивая его роль в выявлении пациентов, нуждающихся в экстренной реанимации [1].



Последние данные позволили уточнить стратегии инфузионной реанимации, ориентированные на уровень лактата. Мета-анализы, сравнивающие терапию под контролем лактата с традиционными подходами, такими как ранняя целенаправленная терапия или терапия под контролем насыщения кислородом центральной венозной крови ($ScvO_2$), последовательно показывают, что терапия под контролем лактата ассоциируется с улучшением летальности и снижением органной дисфункции [394–398]. Например, ориентация на серийные измерения лактата и скорость его клиренса (напр. снижение $\geq 10\%$ каждые 2 часа), а не на достижение статической нормализации, ассоциировалась с лучшими клиническими исходами, включая сокращение продолжительности пребывания в ОРИТ и более низкие показатели тяжести состояния [395]. Эти данные подчеркивают важность динамического мониторинга по сравнению с однократными измерениями.

Рабочая группа подчеркивает, что клиницистам следует учитывать динамику лактата наряду с клинической оценкой, включая показатели гемодинамики и перфузии органов. Введение жидкости должно быть индивидуализировано после первоначальных болюсов, поскольку избыточная инфузия с целью нормализации лактата может принести вред. Доступ к определению уровня лактата может быть ограничен в некоторых условиях с низким уровнем ресурсов [179–183,399–401]. Несмотря на то, что терапия под контролем лактата демонстрирует свою полезность, вариабельность дизайна исследований и неопределенность оптимальных пороговых значений клиренса являются причинами формулирования условной рекомендации и низкой уверенности в доказательствах [394–398]. Данная условная рекомендация уравнивает ценность лактата как биомаркера с необходимостью персонализированной помощи, учитывающей клинический контекст, позволяя избежать чрезмерной опоры на единичный параметр в сложных клинических ситуациях.

В условиях с низким уровнем ресурсов, где отсутствует возможность определения уровня лактата, альтернативными подходами, предложенными экспертной группой, являются использование времени наполнения капилляров и диуреза для контроля инфузионной реанимации [184].



Время наполнения капилляров

52. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» использовать время наполнения капилляров для контроля инфузионной реанимации в дополнение к другим показателям перфузии. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)	Пересмотренная рекомендация.
--	-------------------------------------

Время наполнения капилляров (ВНК) является маркером периферической перфузии тканей [402]. Это один из немногих методов физикального осмотра у постели больного, который может служить как инструментом для сортировки, так и для мониторинга эффективности реанимационных мероприятий у пациентов с сепсисом или септическим шоком [403,404]. Хотя при интерпретации результатов необходимо учитывать такие факторы, как освещение окружающей среды, температуру, пигментацию кожи и наличие заболеваний периферических сосудов, ВНК может использоваться в различных клинических условиях [403,405].

Среди пациентов в критическом состоянии отклонение от нормы или увеличение ВНК ассоциируется с повышением летальности, аналогично другим целевым показателям реанимации, таким как лактат и среднее АД [406]. Однако среднее АД и лактат не всегда коррелируют с ВНК у пациентов в состоянии шока, что позволяет предположить, что ВНК предоставляет отличную от них гемодинамическую информацию в процессе реанимации [407,408]. В отличие от лактата, ВНК может быстро изменяться (напр. в течение 10 минут), что позволяет более своевременно оценивать ответ на реанимационные вмешательства, такие как инфузионная нагрузка или введение вазопрессоров [409].

Мы выявили два РКИ, в которых в общей сложности 233 пациента были рандомизированы для проведения целенаправленной реанимации с использованием ВНК с целью его нормализации до ≤ 3 секунд или целенаправленной реанимации с использованием лактата, измеряемого каждые 2 часа, с целью нормализации или снижения на 20% [400,410]. Отношение рисков (ОР) 28-дневной летальности составило 0,82 (95% ДИ



0,65–1,04) с абсолютным снижением летальности на 74 случая на 1000 пациентов (95% ДИ от снижения на 144 до увеличения на 16). Остальные исходы были оценены по исследованию ANDROMEDA-SHOCK [400] для 90-дневной летальности и потребности в ЗПТ; ОР составило 0,88 (95% ДИ 0,71–1,09) и 0,71 (95% ДИ 0,47–1,10) соответственно, а абсолютное снижение риска — 56 случаев летальности на 1000 пациентов (95% ДИ от снижения на 135 до увеличения на 42) и 57 случаев назначения ЗПТ на 1000 пациентов (95% ДИ от снижения на 105 до снижения на 20) соответственно. Статистически значимых различий в количестве дней без ИВЛ, дней без ЗПТ или дней без вазопрессоров не наблюдалось. Последующее РКИ показало, что прекращение введения жидкости у пациентов с ВНК ≤ 3 секунд является безопасным и не сопровождается ухудшением тканевой перфузии [410].

Несмотря на то, что небольшой объем выборки, ограниченное количество событий (исходов) и широкие доверительные интервалы обусловили низкую уверенность в доказательствах, соотношение пользы и вреда, вероятно, склоняется в пользу использования ВНК в составе целенаправленной реанимационной стратегии. Хотя исследований, оценивающих использование ресурсов, недостаточно, а в исследовании ANDROMEDA-SHOCK [400] использовался стандартизированный подход, требующий обучения, рабочая группа пришла к выводу, что ВНК является выполнимым (практически применимым), воспроизводимым методом, который может быть легко внедрен в условиях с низким уровнем ресурсов в сочетании с другими валидированными инструментами контроля инфузионной реанимации.

Многоцентровое РКИ ANDROMEDA-SHOCK-2 [411,412], в котором оценивался протокол инфузионной реанимации под контролем ВНК у пациентов с септическим шоком, было опубликовано после завершения синтеза доказательств и формулирования рекомендаций. В этом исследовании, среди 1467 пациентов, включенных в первичный анализ, рандомизация в группу персонализированного протокола реанимации, ориентированного на ВНК, ассоциировалась с лучшими исходами по сравнению со стандартной помощью. В частности, отношение выигрыша для иерархического комбинированного первичного исхода, включавшего



летальность, продолжительность витальной поддержки и длительность госпитализации на 28-й день, составило 1,16 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,33, $p = 0,04$).

Внутривенные вазопрессоры

<p>53. Для взрослых пациентов с септическим шоком мы «рекомендуем» использовать норадреналин в качестве препарата первой линии вместо дофамина, адреналина или селепрессина. (Сильная рекомендация)</p> <ul style="list-style-type: none">• Дофамин: высокая уверенность в доказательствах• Адреналин: низкая уверенность в доказательствах• Селепрессин: низкая уверенность в доказательствах	<p>Сохраненная рекомендация</p>
<p>54. Для взрослых пациентов с септическим шоком мы «предлагаем не использовать» терлипессин. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)</p>	<p>Сохраненная рекомендация.</p>
<p>55. Для взрослых пациентов с септическим шоком мы «предлагаем» использовать норадреналин в качестве препарата первой линии вместо вазопрессина или ангиотензина II. (Условная рекомендация) –.</p> <ul style="list-style-type: none">• Вазопрессин: низкая уверенность в доказательствах• Ангиотензин II: очень низкая уверенность в доказательствах	<p>Пересмотренная рекомендация</p>
<p>56. Для взрослых пациентов с септическим шоком, требующим увеличения доз норадреналина, мы «предлагаем» добавить вазопрессин. (Условная</p>	<p>Пересмотренная рекомендация</p>



рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах)	
<p>57. Для взрослых пациентов с септическим шоком, у которых не удастся достичь целевого среднего АД на фоне комбинации норадреналина и вазопрессина, мы «предлагаем» добавить адреналин. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)</p> <p><i>Примечание:</i> В условиях, где вазопрессин недоступен, адреналин может быть добавлен к одному норадреналину.</p>	– Пересмотренная рекомендация
<p>58. Для взрослых пациентов с септическим шоком и сопутствующей сердечной дисфункцией мы «предлагаем» использовать норадреналин или адреналин в качестве вазопрессора первой линии. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)</p> <p><i>Примечание:</i> Норадреналин может быть предпочтительнее у пациентов с тахикардией или выраженной синусовой тахикардией. И наоборот, адреналин может быть предпочтительнее у пациентов с брадикардией или выраженной синусовой брадикардией.</p>	Новая рекомендация

В соответствии с рекомендациями SSC 2021 года рабочая группа определила норадреналин как вазопрессор первой линии для лечения септического шока. Сравнения с дофамином, адреналином и селепрессином были сохранены; сравнения норадреналина (катехоламина) с вазопрессином (который непосредственно вызывает вазоконстрикцию через V1a-рецепторы, стимулирует V1b-рецепторы в передней доле гипофиза, что приводит к секреции адренкортикотропного гормона и последующей продукции кортизола [413], а также ослабляет эндотелий-опосредованную



вазодилатацию через пуринаргические и окситоциновые рецепторы [413]) и с ангиотензином II (который вызывает вазоконстрикцию через рецепторы ангиотензина II 1-го типа, стимулирует высвобождение альдостерона и усиливает сократимость миокарда) были пересмотрены.

Рабочая группа выявила два РКИ с участием 658 пациентов, рандомизированных в группы вазопрессина или норадреналина в качестве вазопрессора первой линии [414,415]. Мета-анализ показал, что, возможно, различий в летальности не существует (относительный риск (ОР) 1,07; 95% ДИ 0,90–1,28; низкая уверенность в доказательствах), но при применении вазопрессина, вероятно, реже требуется ЗПТ (ОР 0,70; 95% ДИ 0,53–0,92; умеренная уверенность в доказательствах). Несмотря на низкую или очень низкую уверенность в доказательствах, вазопрессин, по-видимому, не приводил к различиям в частоте угрожающих жизни аритмий или ишемии (пальцев рук/ног, брыжеечной или миокардиальной).

Рабочая группа не выявила РКИ, в которых ангиотензин II сравнивался бы с норадреналином в качестве терапии первой линии; два РКИ с участием 341 пациента, которые уже получали норадреналин и были рандомизированы для добавления ангиотензина II по сравнению с продолжением только норадреналина, были рассмотрены в качестве косвенных доказательств [416,417]. Мета-анализ показал, что добавление ангиотензина II может привести к снижению летальности (относительный риск (ОР) 0,85; 95% ДИ 0,69–1,06; низкая уверенность в доказательствах), однако влияние на желудочковые аритмии, ишемию (периферическую, кишечную или миокардиальную) или тромбоз глубоких вен остается неопределенным (все — очень низкая уверенность в доказательствах). Поскольку соотношение пользы и вреда не склонялось в пользу вазопрессина или ангиотензина II по сравнению с норадреналином (а данные по ангиотензину II были косвенными), рабочая группа учла тот весомый факт, что вазопрессин и ангиотензин II, как правило, дороже и менее доступны, чем норадреналин, особенно в условиях с низким уровнем ресурсов [418]. В условиях с низким уровнем ресурсов, где норадреналин недоступен, экспертная группа рекомендовала адреналин в качестве приемлемой альтернативы [184].



В соответствии с рекомендациями SSC 2021 года [65,66] рабочая группа предлагает последовательно добавлять вазопрессин, а затем адреналин для пациентов, которым требуется эскалация доз норадреналина для поддержания среднего АД. Для оценки добавления вазопрессина в этом контексте мы выполнили мета-анализ 9 РКИ [419–426] (всего 1439 пациентов, включая 778 [54,1%] из единственного многоцентрового исследования VASST [419]). Мета-анализ показал вероятное снижение летальности при добавлении вазопрессина по сравнению с увеличением дозы одного норадреналина (относительный риск (ОР) 0,89; 95% ДИ 0,79–1,01; умеренная уверенность). Хотя 28-дневная летальность не различалась между группами в исследовании VASST (вазопрессин 35,4% против норадреналина 39,3%; $p = 0,26$), анализ подгрупп показал, что добавление вазопрессина может принести пользу пациентам с менее тяжелым шоком (эквивалентная доза норадреналина <15 мкг/мин; 28-дневная летальность 26,5% против 35,7%; $p = 0,05$). По сравнению с монотерапией норадреналином, добавление вазопрессина, вероятно, приводит к меньшей частоте фибрилляции предсердий (ОР 0,66; 95% ДИ 0,42–1,05; умеренная уверенность в доказательствах), но, возможно, к более частой ишемии пальцев (ОР 2,87; 95% ДИ 0,84–9,82; низкая уверенность). Эти результаты согласуются с опубликованными мета-анализами [427].

«В нашей практике» 85,1% членов рабочей группы добавляют вазопрессин пациентам с септическим шоком, требующим эскалации доз норадреналина. Члены рабочей группы, использующие вазопрессин, иницируют его при медианной дозе норадреналина 0,3 мкг/кг/мин (межквартильный диапазон [IQR] 0,2–0,5 мкг/кг/мин). Это дозирование сходно с данными недавнего наблюдательного исследования, в котором модель обучения с подкреплением предложила инициировать вазопрессин при медианной дозе 0,20 мкг/кг/мин (IQR 0,08–0,45 мкг/кг/мин) по сравнению с инициацией вазопрессина клиницистами при медианной дозе 0,37 мкг/кг/мин (IQR 0,17–0,69 мкг/кг/мин) [428].

Рабочая группа опиралась на косвенную оценку, полученную из опубликованного сетевого мета-анализа [429] (31 РКИ с 5928 пациентами и 11 сравниваемыми вмешательствами), чтобы оценить добавление адреналина по сравнению с эскалацией доз норадреналина. Результаты показали



неопределенный эффект в отношении летальности при комбинации адреналина и норадреналина по сравнению с одним норадреналином (отношение шансов (ОШ) 0,65; 95% ДИ 0,19–2,18; очень низкая уверенность в доказательствах), однако данные о добавлении адреналина к комбинации норадреналина и вазопрессина отсутствовали. Также был выявлен неопределенный эффект в отношении аритмий (ОШ 1,68; 95% ДИ 0,05–60,10; очень низкая уверенность в доказательствах). Предложение (условная рекомендация) рабочей группы было обусловлено возможным преимуществом по летальности при последовательном добавлении вазопрессина и адреналина, а не продолжении эскалации доз норадреналина. Однако, учитывая широкую доступность и приемлемый профиль безопасности адреналина, мы предложили добавлять адреналин к одному норадреналину в условиях, где вазопрессин недоступен.

«В нашей практике» 55,2% членов рабочей группы добавляют адреналин пациентам с септическим шоком, требующим эскалации доз норадреналина. Члены рабочей группы, использующие адреналин, инициируют его при медианной дозе норадреналина 0,8 мкг/кг/мин (межквартильный диапазон [IQR] 0,5–1,0 мкг/кг/мин).

Несмотря на потенциальные теоретические преимущества добавления вазопрессора с совершенно иным механизмом действия, вопрос PICO, касающийся применения ангиотензина II как препарата второй или третьей линии, не был приоритизирован. Тем не менее, мы рассмотрели исследования по добавлению ангиотензина II в качестве косвенных доказательств для вопроса PICO о выборе вазопрессора первой линии, как обсуждалось выше.

В целом, учитывая высокую летальность при септическом шоке и низкую уверенность в доказательствах, на которых основана клиническая практика, существует необходимость в дальнейших исследованиях для оптимизации выбора и титрации вазопрессоров. В частности, требуются дальнейшие исследования для подтверждения того, улучшают ли исходы добавление вазопрессина и адреналина; для определения сроков инициации дополнительной вазопрессорной терапии (при какой дозе норадреналина и на каком этапе течения септического шока); для оценки преимуществ мультимодальных стратегий применения вазопрессоров; а также для



выявления потенциальных подгрупп пациентов, в которых эффект лечения может различаться (гетерогенность эффекта лечения). В настоящее время проводятся клинические исследования, направленные на оценку выбора вазопрессора первой линии (NCT02118467) и инициации вазопрессина (NCT06217562; NCT06464510).

Хотя норадреналин и адреналин относятся к катехоламинам, их фармакологические профили и клинические эффекты различаются [430]. Норадреналин действует преимущественно на альфа-1-адренорецепторы, вызывая выраженную вазоконстрикцию. Он обладает слабой бета-1-активностью, обеспечивая ограниченную инотропную поддержку без влияния на частоту сердечных сокращений или потребность миокарда в кислороде [430]. Адреналин, напротив, оказывает мощное стимулирующее действие на бета-1-, бета-2- и альфа-1-адренорецепторы, что приводит к сочетанию вазоконстрикции с выраженным инотропным и хронотропным эффектами. По этой причине адреналин может приносить пользу пациентам с септическим шоком и сопутствующей сердечной дисфункцией. Однако преимущества адреналина могут нивелироваться его недостатками, включая тахикардию, увеличение потребления кислорода миокардом и повышение уровня лактата в сыворотке крови, что затрудняет использование лактата в качестве биомаркера перфузии [430].

Рабочая группа не выявила ни одного исследования, в котором оценивались бы пациенты с септическим шоком и сопутствующей сердечной дисфункцией. Мы выявили одно рандомизированное исследование (SAT Study [431]) с участием 280 пациентов, из которых 158 имели сепсис; в этом исследовании сравнивался адреналин с норадреналином и было показано неопределенное влияние на летальность (отношение рисков (HR) 0,85; 95% ДИ 0,53–1,32; очень низкая уверенность) [431], что согласуется с косвенным эффектом, полученным в сетевом мета-анализе (33 РКИ, 3470 пациентов, 16 различных сравниваемых вмешательств; отношение шансов (ОШ) для норадреналина по сравнению с адреналином 1,35; 95% ДИ 0,71–2,56) [432]. В исследовании SAT, возможно, не было различий в количестве дней без вазопрессоров (адреналин: медиана 26,3; межквартильный диапазон (IQR) 17,2–27,3 против норадреналина: 24,2; IQR 7,7–26,5; $p = 0,13$; низкая



уверенность), а косвенные данные позволяют предположить, что адреналин может увеличивать частоту тахикардий и лактатацидоза [431,433]. В этом контексте рабочая группа не отдала предпочтения ни адреналину перед норадреналином, ни наоборот для взрослых пациентов с септическим шоком, требующих применения вазопрессоров на фоне сопутствующей сердечной дисфункции.

Метиленовый синий

<p>59. Для взрослых пациентов с рефрактерным септическим шоком и эскалацией потребности в вазопрессорах «недостаточно доказательств», чтобы сформулировать рекомендацию по внутривенному применению метиленового синего. (Положение о недостаточности доказательств)</p> <p>Примечание: Хотя метиленовый синий может повышать артериальное давление, недостаточно доказательств, чтобы определить, улучшает ли его применение в качестве терапии «спасения» выживаемость; некоторые пациенты с потенциально излечимым заболеванием могут рассматривать пробное применение как ценное.</p> <p>Примечание: «В нашей практике» 69% членов рабочей группы «никогда» или «почти никогда» не используют метиленовый синий в качестве терапии «спасения», 23% «иногда» используют его, 6% «обычно» используют и 1,5% «почти всегда» используют.</p>	<p>Новая рекомендация</p>
--	--------------------------------------

Метиленовый синий является производным фенотиазина, стандартно используемым для лечения метгемоглобинемии в дозе 1,0–2,0 мг/кг в течение 5–30 минут, при этом введение может быть повторено через один час при сохранении симптомов. Метиленовый синий также применялся и изучался в качестве терапии «спасения» при септическом шоке благодаря его способности улучшать сосудистый тонус за счет ингибирования



эндотелиальной и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и последующего ингибирования растворимой гуанилатциклазы [434].

Мы обновили существующий систематический обзор шести РКИ [434], добавив два дополнительных небольших РКИ [435,436], в которых сравнивалось внутривенное введение метиленового синего со стандартной помощью или плацебо у пациентов с септическим шоком. Режимы дозирования метиленового синего в этих РКИ различались (напр. однократная инфузия 0,5–2,0 мг/кг; 100 мг каждые 6 часов; 2,0 мг/кг с последующим введением 0,25–2,0 мг/кг ежедневно или ежечасно). Несмотря на очень низкую уверенность в доказательствах в отношении его влияния на летальность (относительный риск (ОР) 0,79; 95% ДИ 0,60–1,03; очень низкая уверенность), метиленовый синий, вероятно, приводит к сокращению продолжительности применения вазопрессоров (средняя разница (СР) –1 день; 95% ДИ от –1,8 до –0,20; умеренная уверенность). Уверенность в доказательствах в отношении других исходов, таких как продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в стационаре, является низкой. Хотя исследования других ингибиторов iNOS продемонстрировали повышение летальности [437], крупнейшее исследование метиленового синего включало всего 90 пациентов и не имело данных о более отдаленной летальности [438]. Ценности и предпочтения будут играть важную роль при выборе решения о применении внутривенного метиленового синего в качестве терапии «спасения» при рефрактерном септическом шоке, учитывая отсутствие доказательств в отношении отдаленной летальности и функциональных исходов, которые могут быть крайне неблагоприятными у этой очень тяжелой категории пациентов. Важность совместного принятия решений была поддержана группой пациентов.

Метиленовый синий может быть более приемлем для пациентов с потенциально излечимым заболеванием, у которых возможно восстановление до приемлемого для пациента качества жизни; у пациентов в терминальном состоянии, для которых долгосрочная выживаемость или приемлемое качество жизни маловероятны, его применение, вероятно, менее приемлемо. Таким образом, рабочая группа сформулировала условную рекомендацию как за, так и против применения внутривенного метиленового синего при



рефрактерном септическом шоке. Наконец, рабочая группа отметила, что в некоторых условиях с низким уровнем ресурсов, где другие вазопрессорные препараты недоступны (напр. в странах без доступа к вазопрессину), метиленовый синий может быть единственным жизнеспособным вариантом терапии второй линии при рефрактерном септическом шоке и поэтому может использоваться в качестве терапии «спасения» на более ранних этапах реанимации. «В нашей практике» 69% членов рабочей группы «никогда» или «почти никогда» не используют метиленовый синий в качестве терапии «спасения», 23% «иногда» используют его, 6% «обычно» используют и 1,5% «почти всегда» используют.

Инотропы

<p>60. Для взрослых пациентов с септическим шоком и сердечной дисфункцией с сохраняющейся гипоперфузией, несмотря на адекватный волемический статус и артериальное давление, мы «предлагаем» использовать инотропы по сравнению с отсутствием инотропов. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)</p> <p><i>Примечание:</i> Для пациентов, которым требуются вазопрессоры для поддержания целевого среднего АД, инотропы следует использовать в дополнение к вазопрессорам (а не вместо них).</p>	<p>Пересмотренная рекомендация</p>
<p>61. Для взрослых пациентов с септическим шоком с сохраняющейся гипоперфузией и сердечной дисфункцией, несмотря на адекватную инфузионную реанимацию и артериальное давление, мы «предлагаем» добавить добутамин к норадреналину или использовать один адреналин. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах).</p>	<p>Пересмотренная рекомендация</p>



<i>Примечание:</i> Недостаточно данных для формулирования рекомендации по сравнению добутамина с милриноном.	
62. Для взрослых пациентов с септическим шоком и сердечной дисфункцией с сохраняющейся гипоперфузией, несмотря на адекватный волемический статус и артериальное давление, мы «предлагаем не использовать» левосимендан. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация

Сепсис-индуцированная сердечная дисфункция часто встречается у пациентов с септическим шоком и может способствовать ухудшению клинических исходов [439]. Сердечную дисфункцию следует заподозрить после эхокардиографии [440] или устройств для мониторинга сердечного выброса. После адекватной инфузионной реанимации и восстановления артериального давления инотропы могут быть полезны у пациентов с сердечной дисфункцией и сохраняющейся гипоперфузией. Было показано, что у пациентов с септическим шоком, добутамин увеличивает доставку кислорода, улучшает интрамукозальный ацидоз, снижает уровень лактата и усиливает рекрутирование микроциркуляторного русла [441]. Хотя физиологическое обоснование применения инотропов у пациентов с сердечной дисфункцией является интуитивно понятным, существуют потенциальные риски, связанные с чрезмерной вазодилатацией и тахикардией [441]. Важно отметить, что ни одно РКИ не оценивало напрямую соотношение между этими потенциальными преимуществами и рисками в данной популяции.

Сетевой мета-анализ [432], включавший 33 исследования с 3470 пациентами и 16 различными сравниваемыми вмешательствами, показал, что при косвенном сравнении монотерапии норадреналином и комбинации норадреналина с добутамином влияние добутамина на летальность остается неопределенным (отношение шансов (ОШ) 0,69; 95% ДИ 0,32–1,47; очень низкая уверенность в доказательствах). Учитывая интуитивно понятные физиологические эффекты, потенциальные преимущества, выявленные в сетевом мета-анализе, а также выполнимость (осуществимость),



приемлемость и незначительные затраты, при вероятном отсутствии влияния на доступность помощи, рабочая группа сформулировала условную рекомендацию в пользу применения инотропов у пациентов с септическим шоком и признаками сердечной дисфункции, которые, по оценке, в остальном адекватно реанимированы. Однако, учитывая потенциальный вред, связанный с вазодилатацией и гипотензией, такие инотропы, как добутамин, следует использовать в дополнение к вазопрессорам (а не вместо них).

Существует несколько инотропных препаратов. Добутамин и адреналин являются часто используемыми инотропами, однако нет доказательств высокого качества, подтверждающих превосходство одного над другим. В одном рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 330 пациентов в 19 ОРИТ Франции сравнивались адреналин и комбинация норадреналина с добутамином; различий в 90-дневной летальности (относительный риск (ОР) 0,96; 95% ДИ 0,78–1,19; низкая уверенность в доказательствах), длительности пребывания в ОРИТ или количестве дней без вазопрессоров выявлено не было. Частота угрожающих жизни аритмий была сопоставима в обеих группах. Таким образом, в соответствии с рекомендациями SSC 2021 года, рабочая группа сочла желательные и нежелательные последствия сопоставимыми для обоих препаратов и, поскольку оба являются приемлемыми и выполнимыми, сформулировала рекомендацию использовать любой из этих препаратов у пациентов с септическим шоком и сердечной дисфункцией с сохраняющейся гипоперфузией, несмотря на адекватный волевический статус и артериальное давление. Важно отметить, что адреналин широко доступен в условиях с низким уровнем ресурсов, что повышает его применение. Милринон, ингибитор фосфодиэстеразы-3, может улучшать сердечную функцию [442]. Однако рабочая группа сочла текущие доказательства недостаточными для формулирования рекомендации по сравнению добутамина и милринона. Рекомендация против использования левосимендана сохранена из руководства SSC 2021 года.

«В нашей практике» 94,0% членов рабочей группы используют инотропы у взрослых пациентов с септическим шоком с сохраняющейся гипоперфузией и сердечной дисфункцией, несмотря на адекватную



инфузионную реанимацию и артериальное давление. Из них 31,8% используют инотропы часто, 44,4% — иногда, а 23,8% — редко. Большинство членов рабочей группы (71,4%) используют добутамин, тогда как 12,7% используют милринон, 14,3% — адреналин, и никто из членов рабочей группы не использует левосимендан. Факторы, определяющие выбор определенного инотропа у членов рабочей группы, включают: особенности сердечной дисфункции (31,7%); частоту сердечных сокращений/наличие аритмий (27,0%); почечную недостаточность (7,9%) и легочную гипертензию (7,9%).

Учитывая высокую распространенность сердечной дисфункции при сепсисе, эта область остается приоритетным направлением для исследований. Крайне необходимы исследования для оценки влияния инотропов при сепсисе, определения того, какие пациенты получают пользу, а также установления оптимальных сроков начала, дозирования и стратегий отлучения от инотропной поддержки. Ожидается, что текущие исследования (напр. NST04166331) предоставят данные, которые повлияют на будущую клиническую практику.

Мидодрин

63. Для взрослых пациентов с септическим шоком и сохраняющейся потребностью в вазопрессорах «недостаточно доказательств», чтобы сформулировать рекомендацию по применению перорального мидодрина. (Положение о недостаточности доказательств)	Новая рекомендация
---	-------------------------------

Необходимость во внутривенном введении вазопрессоров является частым показанием для госпитализации в ОРИТ, в то время как сохраняющаяся потребность в низких дозах вазопрессоров может задерживать перевод пациента из ОРИТ, когда клиническое состояние в остальном улучшается [443,444]. Внутривенные вазопрессоры ассоциируются с нежелательными явлениями и традиционно требуют центрального венозного доступа [445]. Мидодрин, пероральный препарат с альфа-агонистическими свойствами, имеет некоторые доказательства пользы при ортостатической гипотензии



[446] и гипотензии при проведении диализа [447] и поэтому может быть полезен в качестве препарата, позволяющего снизить потребность во внутривенных вазопрессорах.

Наиболее полный мета-анализ, посвященный этому вопросу при вазодилататорном шоке, был недавно опубликован и включал 7 небольших РКИ [448]. Рабочая группа рассмотрела этот обзор, с особым вниманием к подгруппе пациентов с септическим шоком, данные для которой были получены из 4 небольших РКИ, включавших 180 пациентов. Мета-анализ данных пациентов с септическим шоком показал неопределенный эффект мидодрина в отношении летальности, потребности в ЗПТ, острого почечного повреждения и острой печеночной недостаточности (все — очень низкая уверенность). Мидодрин может увеличивать количество дней без вазопрессоров (средняя разница (СР) на 0,98 дня больше; 95% ДИ от 1,28 дня меньше до 3,24 дня больше; низкая уверенность в доказательствах), а также сокращать длительность госпитализации (СР на 0,73 дня меньше; 95% ДИ от 5,00 дня меньше до 3,54 дня больше; низкая уверенность) и длительность пребывания в ОРИТ (СР на 0,8 дня меньше; 95% ДИ от 1,83 дня меньше до 0,23 дня больше; низкая уверенность).

Рабочая группа оценила желательные эффекты как незначительные, при этом влияние на длительность пребывания было признано важным, но неопределенным, тогда как нежелательные эффекты остались неизвестными ввиду отсутствия данных во включенных исследованиях. Хотя препарат является недорогим в большинстве стран, существуют опасения относительно его доступности в условиях с низким уровнем ресурсов и потенциального влияния на доступность медицинской помощи. Также вызывали опасения безопасность и способность препарата надежно поддерживать целевое артериальное давление. Наконец, рабочая группа выразила обеспокоенность тем, что, хотя мидодрин может быть приемлем на этапе после реанимации, он, вероятно, менее приемлем в острой фазе, на ранних этапах ведения шока.

«В нашей практике» 32,8% членов рабочей группы используют мидодрин у взрослых пациентов с септическим шоком. Среди тех, кто использует мидодрин, 86,4% применяют его после острой фазы септического шока для облегчения прекращения внутривенного введения вазопрессоров,



тогда как 9,1% используют его в ранней острой фазе при легком септическом шоке, чтобы избежать начала внутривенного введения вазопрессоров. Члены рабочей группы рассматривают его применение у пациентов с длительной потребностью в низких дозах внутривенных вазопрессоров, у которых в остальном наблюдается клиническое улучшение, у пациентов с хронической почечной недостаточностью и у пациентов с циррозом печени.

В конечном итоге рабочая группа пришла к выводу, что доказательств недостаточно для формулирования рекомендации, но сочла, что этот вопрос должен стать приоритетным направлением для будущих исследований, учитывая многообещающие, но не окончательные результаты исследований фазы II.

Бета-адреноблокаторы

<p>64. Для взрослых пациентов с септическим шоком мы «предлагаем не использовать» бета-адреноблокаторы в качестве лечения септического шока. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)</p> <p>Примечание: Данная рекомендация основана на доказательствах, полученных при применении короткодействующих внутривенных бета-адреноблокаторов (эсмолол и ландиолол) для лечения септического шока.</p>	<p>Новая рекомендация.</p>
--	-----------------------------------

Хотя применение бета-адреноблокаторов при септическом шоке может показаться не интуитивным (противоречащим логике), доклинические данные позволяют предположить, что они могут улучшать исходы [448]. Точный механизм остается неясным, однако это может быть связано со снижением нагрузки на миокард и оптимизацией энергоэффективности сердечной мышцы [449]. Несмотря на многообещающие результаты исследований на животных, данные РКИ, посвященных этому вопросу, демонстрируют переменные результаты [450–452].



Рабочая группа рассмотрела наиболее полный мета-анализ [453], посвященный этому вопросу, который был недавно опубликован и включал 12 РКИ с участием 1170 пациентов. Мета-анализ показал неопределенный эффект бета-адреноблокаторов в отношении летальности (относительный риск (ОР) 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93; очень низкая уверенность), брадикардии (ОР 3,14; 95% ДИ 0,91–10,82; очень низкая уверенность), длительности пребывания в ОРИТ (средняя разница (СР) на 0,75 дня меньше; 95% ДИ от 3,43 дня меньше до 1,93 дня больше; очень низкая уверенность) и длительности госпитализации (СР на 1,03 дня больше; 95% ДИ от 1,92 дня меньше до 3,98 дня больше; очень низкая уверенность). Бета-адреноблокаторы, вероятно, ассоциировались со снижением частоты новых (впервые возникших) тахиаритмий (ОР 0,37; 95% ДИ 0,18–1,78; умеренная уверенность), но также, вероятно, ассоциировались с увеличением продолжительности применения вазопрессоров (СР на 1,04 дня больше; 95% ДИ от 0,37 до 1,72 дня больше; умеренная уверенность).

Рабочая группа оценила, как желательные, так и нежелательные эффекты как незначительные и, учитывая умеренные затраты, связанные с внутривенными бета-адреноблокаторами, вариабельность их доступности (особенно бета-адреноблокаторов короткого действия), а также потенциальное влияние на равноправие в здравоохранении, приняла решение, что условная рекомендация против данного вмешательства является наиболее целесообразной. Также на решение рабочей группы повлияли очень низкая уверенность в доказательствах для большинства интересующих исходов, включая летальность и длительность пребывания, а также обобщение доказательств, основанное в основном на небольших РКИ. Роль бета-адреноблокаторов при сепсисе — включая оптимальные сроки назначения, выбор препарата и определение подгрупп пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу — является ключевым приоритетом для исследований. Учитывая многообещающие, но предварительные результаты исследований фазы II, для решения этих критических вопросов необходимо крупное многоцентровое РКИ, оценивающее важные для пациентов исходы.



РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА

Мониторинг гипоксемии

<p>65. Для взрослых пациентов с сепсисом мы «предлагаем» измерять оксигенацию с помощью пульсоксиметра (SpO_2) или анализа газов артериальной крови (SaO_2) в сочетании с физикальным осмотром и клиническим суждением. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)</p> <p>Примечания: Определение газов артериальной крови является золотым стандартом для оценки оксигенации; включает другую важную информацию, такую как pH, $PaCO_2$, лактат и бикарбонат, и предпочтительнее при наличии возможности. SpO_2/FiO_2, измеренное с помощью пульсоксиметра, может заменить отношение PaO_2/FiO_2, но является менее точным у пациентов в состоянии шока, с более темными оттенками кожи и/или с сатурацией кислорода $<90\%$ или $>97\%$.</p>	<p>Новая рекомендация</p>
---	----------------------------------

Измерение газов артериальной крови является золотым стандартом для оценки оксигенации, однако оно является инвазивным, дорогостоящим и доступно не во всех условиях. Пульсоксиметрия неинвазивна, более широко доступна и может обеспечивать непрерывный мониторинг, который легко интерпретировать, хотя ее точность снижается в состоянии низкой перфузии. Измерение отношения PaO_2/FiO_2 необходимо для критерия гипоксемии при диагностике ОРДС. Однако все большее количество доказательств также подтверждает использование отношения показателей, основанных на пульсоксиметрии, таких как SpO_2 , к FiO_2 для клинической диагностики и ведения ОРДС.

Наша рекомендация частично основана на систематическом обзоре 45 наблюдательных исследований, 30 из которых были проведены на взрослых пациентах с острой дыхательной недостаточностью. В этих исследованиях оценивалась точность замены отношения PaO_2/FiO_2 на отношение SpO_2/FiO_2 ,



и было обнаружено, что коэффициент корреляции Спирмена находился в диапазоне от 0,5 до 0,8 [454]. Кроме того, отношение PaO_2/FiO_2 чаще всего можно было рассчитать с помощью простого линейного уравнения, впервые описанного Райсом и коллегами [455]. Однако корреляция менее точна, когда сатурация кислорода составляет менее 90% или более 97% (что связано с формой кривой диссоциации оксигемоглобина). Кроме того, в крупном одноцентровом исследовании, проведенном в США на взрослых пациентах, где сравнивались 48097 парных значений оксигенации, полученных с помощью пульсоксиметрии и газов артериальной крови, было показано, что у пациентов с черным цветом кожи частота скрытой гипоксемии была почти в три раза выше по сравнению с пациентами с белым цветом кожи, и эта гипоксемия не выявлялась пульсоксиметрией [456]. В систематическом обзоре, посвященном точности оценки оксигенации артериальной крови с помощью пульсоксиметрии, включавшем 44 исследования, сообщалось о завышении показателей SaO_2 при пульсоксиметрии у пациентов с более темными оттенками кожи [457]. Чем ниже была SaO_2 , тем больше была степень погрешности в сторону завышения. Однако в включенных исследованиях использовались различные модели пульсоксиметров, а оттенки кожи участников не оценивались объективно.

Основываясь на этих данных, рабочая группа сформулировала условную рекомендацию по измерению оксигенации с использованием либо пульсоксиметрии (SpO_2), либо анализа газов артериальной крови (SaO_2) в сочетании с физикальным осмотром и клиническим суждением. Однако рабочая группа предостерегла от использования пульсоксиметрии для измерения оксигенации у пациентов в состоянии шока, с более темными оттенками кожи и/или с сатурацией кислорода менее 90% или более 97% из-за ее неточности и подчеркнула, что измерение газов артериальной крови является золотым стандартом для оценки оксигенации и предпочтительнее при наличии возможности.

Новая рекомендация глобальное консенсусное определение ОРДС допускает использование показателей, основанных на пульсоксиметрии, для диагностики ОРДС [458]. Использование отношения SpO_2/FiO_2 менее 315 (при $SpO_2 < 97\%$) предложено для применения в условиях с низким уровнем



ресурсов, когда анализ газов артериальной крови недоступен, в качестве альтернативы отношению P_{aO_2}/F_{iO_2} для диагностики ОРДС (легкой степени) у пациентов с ОРДС, не находящихся на инвазивной ИВЛ, и для категоризации тяжести у пациентов с ОРДС, находящихся на ИВЛ. Клиницистам следует соблюдать осторожность при замене отношения P/F на отношение S/F у пациентов в состоянии шока, с более темными оттенками кожи и с сатурацией кислорода менее 90% или более 97%. В будущем определения ОРДС могут выйти за рамки этих синдромальных концепций в пользу подходов, ориентированных на поддающиеся коррекции характеристики [459].

Растущее осознание диагностической неточности (пульсоксиметрии) также должно стимулировать дальнейшие клинические исследования в этой области, включая разработку пульсоксиметров, способных преодолеть эти неточности. Однако до тех пор улучшение равноправия (доступности) в рутинном проведении анализов газов артериальной крови имеет первостепенное значение для снижения риска скрытой гипоксемии.

Целевые показатели оксигенации

<p>66. Для взрослых пациентов с сепсисом и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью мы «предлагаем» титровать F_{iO_2}, ориентируясь на один из двух подходов к целевым показателям оксигенации:</p> <ul style="list-style-type: none">• либеральный — поддержание более высоких уровней кислорода,• консервативный — поддержание более низких уровней. <p>Выбор подхода определяется индивидуальными особенностями пациента и доступностью ресурсов. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)</p> <p>Примечание: Хотя в исследованиях, на которых основана данная рекомендация, наблюдалась вариабельность, в большинстве из них использовался</p>	<p>Новая рекомендация</p>
--	----------------------------------



более низкий целевой показатель SpO₂ около 90–93% и более высокий целевой показатель SpO₂ ≥96%.

Примечание: «В нашей практике» члены рабочей группы устанавливают целевой показатель SpO₂ в диапазоне от 90% (межквартильный диапазон [IQR] 90–92%) до 96% (IQR 94–98%) для пациентов с сепсисом и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью.

Данная рекомендация основана на 10 РКИ с участием 24022 пациентов, в которых оценивалась 28-дневная или 90-дневная летальность [460–469]. Мета-анализ этих исследований показал, что более низкие, консервативные целевые показатели оксигенации могут приводить к незначительным различиям или не приводить к ним вовсе в отношении краткосрочной летальности (относительный риск (ОР) 1,02; 95% ДИ 0,99–1,05, что соответствует увеличению на 7 случаев летальности на 1000 пациентов; 95% ДИ от снижения на 4 до увеличения на 18; низкая уверенность). Также, вероятно, нет или почти нет различий в длительности ИВЛ (увеличение на 0,29 дня; 95% ДИ от уменьшения на 0,76 до увеличения на 1,34; низкая уверенность) или в количестве дней без ИВЛ (уменьшение на 1,7 дня при более низких целевых показателях кислорода; 95% ДИ от уменьшения на 5,88 до увеличения на 2,48; низкая уверенность), однако эти оценки основаны на данных только одного исследования каждое [466,470]. Учитывая незначительный размер эффекта для критически важных исходов при сравнении более низких и более высоких целевых показателей оксигенации, можно заключить, что более низкие целевые показатели, вероятно, не приводят к существенным различиям в летальности или других исходах на индивидуальном уровне. Тем не менее, учитывая большое количество пациентов с сепсисом и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, даже небольшой размер эффекта может иметь важное значение на популяционном уровне. Однако в условиях с низким уровнем ресурсов, где оксигенотерапия или аппараты ИВЛ доступны в ограниченном количестве, титрация до более низких целевых показателей оксигенации может быть более полезной в целом.



Хотя более высокие, либеральные целевые показатели оксигенации в включенных исследованиях были сходными (как правило, $\text{SpO}_2 \geq 96\%$), более низкие, консервативные целевые показатели значительно варьировали. Промежуточные целевые показатели (SpO_2 94–95%) не были рассмотрены в этом анализе, поскольку лишь немногие исследования ориентировались на этот диапазон. Тем не менее, в одном исследовании [469] не было выявлено различий в количестве дней без ИВЛ на 28-й день при сравнении промежуточных и более высоких целевых показателей оксигенации (медиана дней без ИВЛ 21 день [межквартильный диапазон (IQR) 0–25] против 21 дня [IQR 0–26]). Данные не позволили определить, какой именно целевой показатель в пределах более высокого диапазона (например, 96–97% против 98–100%) является оптимальным. Однако рабочая группа пришла к выводу, что целесообразно ориентироваться на нижнюю границу либерального диапазона (SpO_2 96–97%) или на промежуточные целевые показатели (SpO_2 94–95%), даже когда ресурсы не ограничены.

Данная рекомендация отличается от недавнего руководства по быстрой клинической практике (rapid practice guideline) [471], в котором предлагалось не использовать более высокие целевые показатели оксигенации в рутинной практике. В отличие от этого руководства, мы исключили исследования, в которых целевая группа пациентов не включала сепсис, например, исследования, посвященные пациентам с острым обострением ХОБЛ, остановкой сердца, инсультом или другими острыми церебральными повреждениями. Кроме того, в анализ рекомендаций SSC были включены более недавно опубликованные исследования [464,465,468]. Дополнительный анализ, выполненный для обоснования настоящей рекомендации и обновляющий предыдущий мета-анализ Кокрейновского сотрудничества [472], не выявил влияния на летальность (относительный риск (ОР) летальности 1,0; 95% ДИ 0,95–1,04; низкая уверенность) при включении всех исследований независимо от того, были ли они посвящены сепсису или нет.

Рабочая группа признала, что некоторые пациенты могут получить пользу от более низких целевых показателей оксигенации, в то время как другие — от более высоких. Действительно, возможная гетерогенность эффекта лечения была выявлена в анализе индивидуализированного эффекта



лечения, в котором сепсис ассоциировался с пользой от более высоких целевых показателей [473]. Однако это был ретроспективный анализ, включавший ограниченное число пациентов с сепсисом [473]. Результаты исследования MEGA-ROX, которое планирует включить 40000 пациентов, позволят с большей уверенностью оценить эффект и предоставят еще одну возможность оценить гетерогенность эффекта лечения в отношении целевых показателей оксигенации у пациентов с сепсисом (NCT04092468).

«В нашей практике» члены рабочей группы устанавливают целевой показатель SpO_2 в диапазоне от 90% (межквартильный диапазон [IQR] 90–92%) до 96% (IQR 94–98%) для пациентов с сепсисом и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью.

Неинвазивная респираторная поддержка

<p>67. Для взрослых пациентов с сепсисом и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью мы «предлагаем» использовать высокопоточную назальную оксигенацию (HFNC -high flow nasal cannula) вместо традиционной оксигенотерапии. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)</p> <p>Примечание: Данная рекомендация относится к пациентам с отношением $PaO_2/FiO_2 < 200$ или $SpO_2/FiO_2 < 235$.</p>	Новая рекомендация
<p>68. Для взрослых пациентов с сепсисом и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью мы «предлагаем» использовать HFNC в качестве первоначальной терапии вместо неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением (НИВЛ). (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)</p>	Новая рекомендация
<p>69. Для взрослых пациентов с сепсисом и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью мы «предлагаем» использовать HFNC вместо чередования HFNC и НИВЛ. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах).</p>	Новая рекомендация



Традиционная низкопоточная оксигенотерапия широко используется для лечения гипоксемии. Однако она не позволяет достичь FiO_2 более 0,6–0,7 в верхних дыхательных путях, даже при использовании маски с нереверсивным клапаном, и ограничена скоростью потока не более 15 л/мин. В качестве альтернативы HFNC может обеспечить FiO_2 более 0,8–0,9 и подачу увлажненного газа со скоростью потока до 60 л/мин, снижая работу дыхания за счет уменьшения влияния анатомического мертвого пространства и потенциально создавая низкий уровень положительного давления в дыхательных путях.

Пациенты с сепсисом и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью могут получить пользу от НИВЛ для предотвращения интубации, инвазивной вентиляции и связанных с ней осложнений. Однако HFNC проще в применении, в целом более комфортна для пациента, позволяет принимать пищу и разговаривать, а также позволяет избежать различных осложнений НИВЛ, включая повышенный риск раздувания желудка, аспирации и повреждения кожи лица.

Доказательства для рекомендации по применению HFNC вместо традиционной оксигенотерапии основаны на 11 РКИ с участием 3546 пациентов и относятся к пациентам с отношением PaO_2/FiO_2 менее 200 или отношением SpO_2/FiO_2 менее 235 [474–484]. Доказательства для рекомендации по применению HFNC вместо НИВЛ основаны на 7 РКИ с участием 2465 пациентов [480,485–490]. Доказательства для рекомендации по применению HFNC вместо чередования HFNC и НИВЛ основаны на двух РКИ с участием 515 пациентов [474,491]. Основными причинами острой дыхательной недостаточности в включенных исследованиях были инфекции; исследования были посвящены COVID-19 и дыхательной недостаточности у пациентов с нарушенным иммунитетом. Исследования, посвященные пациентам с кардиогенным отеком легких или острым обострением ХОБЛ, были исключены.

В мета-анализе терапия с помощью HFNC продемонстрировала неопределенное, но потенциальное снижение летальности (относительный риск (ОР) 0,90; 95% ДИ 0,74–1,10; очень низкая уверенность); незначительное сокращение длительности госпитализации (0,57 дня; 95% ДИ от уменьшения



на 1,52 дня до увеличения на 0,37 дня; умеренная уверенность) [475, 477–480, 483, 484]; а также неопределенное, но потенциальное увеличение количества дней без ИВЛ (на 2,93 дня больше; 95% ДИ от 0,39 до 5,47 дня больше; очень низкая уверенность) по сравнению с традиционной оксигенотерапией [474, 477, 479, 484]. HFNC продемонстрировала неопределенное, но возможное снижение потребности в интубации (ОР 0,88; 95% ДИ 0,77–1,00; очень низкая уверенность). За исключением длительности госпитализации (умеренная уверенность в доказательствах), все остальные исходы (летальность, дни без ИВЛ и потребность в интубации) были оценены как имеющие очень низкую уверенность в доказательствах, и все они были понижены в оценке из-за неточности. Данные о серьезных нежелательных явлениях (ОР для HFNC 0,47; 95% ДИ 0,22–1,02; низкая уверенность в доказательствах) также были ограничены из-за неточности. Субгрупповой анализ в двух исследованиях показал, что частота интубации была ниже у пациентов с отношением $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст. или $FiO_2 > 0,6$ [474,480].

В мета-анализе HFNC ассоциировалась с возможным снижением летальности (относительный риск (ОР) 0,89; 95% ДИ 0,74–1,08; низкая уверенность) [480, 485–490] и меньшей продолжительностью ИВЛ (средняя разница (СР) на 1,00 дня меньше; 95% ДИ от 1,04 дня меньше до 0,95 дня меньше; умеренная уверенность) по сравнению с НИВЛ [480,490]. Не было выявлено влияния на длительность госпитализации (увеличение на 0,19 дня; 95% ДИ от уменьшения на 0,45 дня до увеличения на 0,83 дня; высокая уверенность) [480,485,486,488–490], неопределенный эффект в отношении количества дней без ИВЛ на 28-й день (уменьшение на 0,67 дня; 95% ДИ от уменьшения на 1,43 дня до увеличения на 0,09 дня; очень низкая уверенность) [485,486,488,489] и, вероятно, отсутствие важного влияния на частоту нежелательных явлений (увеличение на 7 случаев пневмонии на 1000 пациентов (определения пневмонии различались); 95% ДИ от уменьшения на 4 до увеличения на 25; умеренная уверенность) [486,489] и увеличение на 2 случая остановки сердца на 1000 пациентов (от уменьшения на 9 до увеличения на 23; умеренная уверенность) [489].

В мета-анализе HFNC продемонстрировала неопределенный эффект в отношении летальности (относительный риск (ОР) 0,69; 95% ДИ 0,30–1,58;



очень низкая уверенность) [474,491] по сравнению с чередованием HFNC и НИВЛ. HFNC ассоциировалась с меньшей длительностью госпитализации (средняя разница (СР) на 2 дня меньше; 95% ДИ от уменьшения на 5,3 дня до увеличения на 1,3 дня; низкая уверенность) [491] и большим количеством дней без ИВЛ (СР на 4 дня больше; 95% ДИ от 1,65 до 6,35 дня больше; низкая уверенность) по сравнению с чередующейся терапией [474,491].

Влияние на летальность и продолжительность ИВЛ послужило основанием для рекомендации по применению HFNC вместо традиционной оксигенотерапии и НИВЛ. Кроме того, HFNC, по-видимому, безопасна и может лучше переноситься, чем НИВЛ. Действительно, в исследовании FLORALI респираторный дискомфорт (оцененный по визуальной аналоговой шкале) был ниже при использовании HFNC по сравнению с чередованием НИВЛ и HFNC [474]. Рабочая группа учла, что HFNC, вероятно, стоит дороже, чем традиционная оксигенотерапия, из-за необходимости большего количества расходных материалов и кислорода, но что сокращение продолжительности ИВЛ может привести к существенному снижению затрат. Как HFNC, так и НИВЛ требуют расходных материалов, при этом чередование HFNC и НИВЛ требует их еще больше. Мы не выявили прямых данных, анализирующих экономическую эффективность. Хотя заинтересованные стороны, вероятно, сочтут HFNC приемлемой в местах, где она доступна, включение HFNC в схемы ведения пациентов с сепсисом и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью должно оцениваться с учетом доступного запаса кислорода. Учитывая более высокое потребление кислорода по сравнению с низкопоточными методами оксигенотерапии [492], HFNC может снизить доступный запас кислорода и ограничить количество пациентов, которые могут получать дополнительную оксигенотерапию. В условиях с низким уровнем ресурсов, где HFNC недоступна, экспертная группа предложила НИВЛ в качестве разумной альтернативы [184].

Пронация (положение на животе) у пациентов в сознании

70. Для взрослых не интубированных пациентов с сепсисом и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, мы «предлагаем» пробное	Новая рекомендация.
--	----------------------------



применение пронации (положения на животе) у пациентов в сознании. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)

Примечания: Длительность и частота пронации зависят от переносимости пациентом. Седация не должна применяться для улучшения переносимости пронации у не интубированных пациентов.

Самостоятельная пронация пациента в сознании была предложена как метод улучшения оксигенации, снижения работы дыхания, оптимизации вентиляционно-перфузионного соотношения и потенциального снижения риска дальнейшего повреждения легких у пациентов с острой гипоксической дыхательной недостаточностью [493].

Мы выявили 17 РКИ с участием 3537 пациентов для обоснования данной рекомендации [100,494–509]. Пронация у пациентов в сознании может приводить к незначительному снижению потребности в интубации (относительный риск (ОР) 0,82; 95% ДИ 0,73–0,93; низкая уверенность) [494–500,503–505,507,509]. Мета-анализ показал неопределенные результаты для большинства других исходов из-за непрямого характера доказательств (поскольку все исследования были сосредоточены на пациентах с COVID-19) и неточности. Однако точечные оценки позволили предположить, что пронация у пациентов в сознании может приводить к снижению летальности на 14-й день (ОР 0,89; 95% ДИ 0,64–1,24; очень низкая уверенность) [495,497,498,502,503,505–509], увеличению количества дней госпитализации (средняя разница (СР) на 3,6 дня больше; 95% ДИ от уменьшения на 0,95 дня до увеличения на 8,15 дня; очень низкая уверенность) [494] и увеличению количества дней без ИВЛ (СР на 0,78 дня больше; 95% ДИ от уменьшения на 1,28 дня до увеличения на 2,84 дня) [494,500,507,508], но с широкими доверительными интервалами, которые не позволяют исключить возможность вреда. Кроме того, точечные оценки позволили предположить, что пронация у пациентов в сознании может приводить к увеличению частоты серьезных нежелательных явлений (ОР 2,54; 95% ДИ 0,61–10,58; очень низкая уверенность) [494,496,498,499,503].



Два недавно опубликованных систематических обзора пронации у пациентов в сознании с COVID-19 показали, что данное вмешательство ассоциировалось со снижением потребности в интубации и ИВЛ [493,510]. В отличие от нашего анализа, мета-анализ на уровне индивидуальных пациентов также показал снижение летальности при пронации в сознании (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,84) [493]. Однако наш синтез доказательств отличался как по аналитическому подходу, так и по критериям включения (только РКИ; пронация в сознании по сравнению с отсутствием пронации, без оценки длительности пронации).

Пронация у пациентов в сознании может быть выполнена с минимальными затратами и представляется безопасной, но изучалась только у пациентов с COVID-19. Эти результаты будут важны для будущих пандемий из-за низкой стоимости и широкой доступности пронации. Кроме того, это имеет существенное значение для доступности в условиях с низким уровнем ресурсов, где может наблюдаться нехватка аппаратов ИВЛ. Поскольку длительность пронации зависит от переносимости пациентом (а пациенты не должны получать седацию для достижения пронации, если они не интубированы), мы не можем дать рекомендацию относительно продолжительности пронации у пациентов в сознании.

Инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

71. Для взрослых пациентов с сепсисом и ОРДС мы «рекомендуем» использовать стратегию вентиляции с низким дыхательным объемом (6 мл/кг) вместо стратегии с высоким дыхательным объемом (>10 мл/кг). (Сильная рекомендация; высокая уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация.
72. Для взрослых пациентов с сепсис-ассоциированной гипоксемической дыхательной недостаточностью без ОРДС мы «предлагаем» использовать дыхательный объем 6–8 мл/кг вместо более низкого дыхательного объема (от 4 до <6 мл/кг). (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах).	Новая рекомендация



<p>Примечание: Пациенты должны регулярно проходить скрининг на развитие ОРДС, поскольку диагноз ОРДС часто пропускается или устанавливается с задержкой в клинической практике.</p>	
<p>73. Для взрослых пациентов с сепсисом и ОРДС мы «рекомендуем» использовать верхний целевой предел плато-давления 30 см Н₂О вместо более высоких значений плато-давления. (Сильная рекомендация; высокая уверенность в доказательствах).</p>	Сохраненная рекомендация
<p>74. Для взрослых пациентов с сепсисом и ОРДС средней и тяжелой степени мы «предлагаем» использовать более высокое ПДКВ по сравнению с более низким ПДКВ. (Условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах).</p>	Сохраненная рекомендация
<p>75. Для взрослых пациентов с сепсисом и ОРДС средней и тяжелой степени мы «не рекомендуем использовать» стратегию титрации ПДКВ с инкрементальным повышением. (Сильная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах)</p>	Сохраненная рекомендация
<p>76. Для взрослых пациентов с сепсисом и ОРДС средней и тяжелой степени мы «предлагаем» использовать пронацию (вентиляцию в положении на животе) продолжительностью более 12 часов в сутки. (Условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах)</p>	Сохраненная рекомендация.
<p>77. Для взрослых пациентов с сепсисом и ОРДС средней и тяжелой степени мы «предлагаем» использовать прерывистое болюсное введение нейромышечных блокаторов вместо непрерывной инфузии. (Условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах)</p>	Сохраненная рекомендация.



Большинство рекомендаций об инвазивной ИВЛ были сохранены; пожалуйста, обратитесь к руководству 2021 года за обоснованием [65,66].

Отсутствуют четкие рекомендации относительно оптимального дыхательного объема для пациентов, находящихся на ИВЛ, без ОРДС, особенно при сравнении низких и умеренных дыхательных объемов. Мы выявили два РКИ, сравнивавших низкие (4–6 мл/кг) и умеренные (8–10 мл/кг) дыхательные объемы в общих популяциях пациентов в критическом состоянии, находящихся на ИВЛ, включая пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью и сепсисом, которые послужили основой для нашей рекомендации [511,512]. Мета-анализ показал, что, возможно, нет различий в летальности на 90-й день (относительный риск (ОР) 1,04; 95% ДИ 0,89–1,22), хотя доверительные интервалы не позволяют исключить возможность вреда. Мы также не выявили важных различий между низкими и умеренными дыхательными объемами в отношении длительности госпитализации (средняя разница (СР) на 0,66 дня меньше; 95% ДИ от уменьшения на 3,5 дня до увеличения на 2,17 дня; низкая уверенность), продолжительности ИВЛ (СР на 0,65 дня меньше; 95% ДИ от уменьшения на 1,52 дня до увеличения на 0,23 дня; умеренная уверенность), количества дней без ИВЛ на 28-й день (СР на 0,05 дня больше; 95% ДИ от уменьшения на 1,34 дня до увеличения на 1,45 дня; очень низкая уверенность), а также в отношении частоты развития ОРДС (ОР 0,85; 95% ДИ 0,49–1,47; низкая уверенность) и пневмонии (ОР 1,10; 95% ДИ 0,66–1,82; низкая уверенность) в течение 7 дней после поступления в ОРИТ. Одно исследование показало, что в группе с более низким дыхательным объемом может быть повышен риск делирия (ОР 1,19; 95% ДИ 0,99–1,42; умеренная уверенность) [512].

В клинической практике врачи часто используют умеренные дыхательные объемы, не представленные в этих двух исследованиях (напр. 7 мл/кг) [513]. Мы рекомендуем врачам тщательно проводить скрининг пациентов на наличие ОРДС, чтобы обеспечить использование адекватных дыхательных объемов, поскольку значительная доля пациентов (48,7–52,4%), соответствующих критериям ОРДС, не распознается [514,515]. Даже у пациентов с установленным ОРДС существуют барьеры для поддержания стратегий ИВЛ, основанных на доказательствах, и врачи должны следить за



тем, чтобы они не подвергали пациентов, находящихся на ИВЛ, воздействию более высоких дыхательных объемов (напр. >10 мл/кг) на регулярной основе [516,517].

Учитывая соотношение пользы и вреда, а также практические соображения, связанные с тем, что ОРДС часто не распознается, рабочая группа сочла, что рекомендовать более низкие дыхательные объемы в диапазоне 6–8 мл/кг у взрослых, находящихся на ИВЛ по поводу сепсис-индуцированной гипоксемической дыхательной недостаточности без ОРДС, является наиболее безопасным подходом для предотвращения вентилятор-индуцированного повреждения легких у тех пациентов, у которых может быть ранний развивающийся или нераспознанный ОРДС.

Вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВВ-ЭКМО)

78. Для взрослых пациентов с тяжелым ОРДС, обусловленным сепсисом, мы «предлагаем» использовать ВВ-ЭКМО, когда традиционная ИВЛ неэффективна, в опытных центрах с инфраструктурой, необходимой для ее применения. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация
---	---------------------------------

Данная рекомендация сохранена; пожалуйста, обратитесь к руководству 2021 года за обоснованием [65,66].

АДЬЮВАНТНАЯ (ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ) ТЕРАПИЯ ПРИ СЕПСИСЕ

Данный раздел рекомендаций посвящен адьювантной (дополнительной) терапии, применяемой специально для лечения сепсиса. Рекомендации относятся к использованию методов терапии для лечения сепсиса. Признается, что некоторые из этих методов терапии могут назначаться по причинам, не связанным с сепсисом, и могут продолжаться при развитии сепсиса у пациента (например, продолжение приема витамина D для лечения ранее существовавшего дефицита витамина D).



Внутривенные кортикостероиды

79. Для взрослых пациентов с септическим шоком мы «предлагаем» использовать внутривенные кортикостероиды. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)	Пересмотренная рекомендация.
---	-------------------------------------

Кортикостероиды широко изучались у взрослых с различными типами инфекций, включая сепсис и септический шок; недавний мета-анализ выявил 45 РКИ с участием 9543 пациентов [518]. Кортикостероиды могут приводить к небольшому снижению 28-дневной летальности (относительный риск (ОР) 0,92; 95% ДИ 0,83–1,01; низкая уверенность) и отдаленной летальности (60 дней и более) (ОР 0,94; 95% ДИ 0,88–1,00; низкая уверенность), хотя эти результаты ограничены неточностью и неоднородностью из-за гетерогенности популяций и вмешательств в исследованиях. Мы заранее оценили подгруппы на основе популяции (сепсис vs. септический шок; пневмония; ОРДС) и режима применения кортикостероидов (с минералокортикоидами или без; высокая vs. низкая доза; короткий vs. длительный курс; прерывистое vs. непрерывное введение). Эти субанализы, вероятно, были недостаточно мощными, но продемонстрировали сходное направление эффекта в пользу стероидов, за исключением сепсиса без шока (ОР 1,09; 95% ДИ 0,91–1,31). Кортикостероиды приводят к более высокой частоте купирования шока на 7-й день (ОР 1,29; 95% ДИ 1,13–1,46; высокая уверенность); увеличивают частоту гипергликемии (ОР 1,19; 95% ДИ 1,10–1,28) и гипернатриемии (ОР 1,64; 95% ДИ 1,32–2,03; умеренная уверенность); а также оказывают неопределенный эффект на нейромышечную слабость (ОР 1,13; 95% ДИ 0,48–2,65; очень низкая уверенность). Рабочая группа сочла, что большинство пациентов и клиницистов сочтут эти потенциальные нежелательные явления перевешиваемыми потенциальными преимуществами в отношении летальности и купирования шока, и поэтому сформулировала условную рекомендацию в пользу внутривенных кортикостероидов у пациентов с септическим шоком.



Учитывая широкую доступность и низкую стоимость гидрокортизона, данная рекомендация также применима в условиях с низким уровнем ресурсов.

Рабочая группа приняла решение не формулировать отдельные рекомендации для пациентов с пневмонией или ОРДС, признавая, что, хотя подгруппы этих пациентов могут иметь сепсис и получать пользу от кортикостероидов, они выходят за рамки настоящих рекомендаций и рассматриваются в других руководствах [392,519,520]. Наша условная рекомендация по применению кортикостероидов при септическом шоке согласуется с недавним руководством SCCM по применению стероидов при сепсисе, ОРДС и пневмонии [392].

Недавний мета-анализ дозозависимых эффектов стероидов [518] не выявил дополнительной пользы при дозе выше 260 мг/сут гидрокортизона или эквивалента, что согласуется с режимом низких доз стероидов, которые изучались в крупнейшем исследовании ADRENAL [521] (200 мг гидрокортизона внутривенно × 7 дней) и предыдущими рекомендациями SSC [65,66].

«В нашей практике» 88,4% членов рабочей группы используют внутривенные кортикостероиды у пациентов с септическим шоком. Среди членов рабочей группы, использующих внутривенные кортикостероиды, 90% назначают гидрокортизон в дозе 200 мг в эквиваленте за 24-часовой период, 86% — в виде прерывистого введения, а не непрерывной инфузии. Сроки начала применения стероидов варьировали в большей степени. «В нашей практике» 34% инициируют стероиды при дозе вазопрессоров менее 0,2 мкг/кг/мин норадреналина, 38% — при 0,2–0,3 мкг/кг/мин и 28% — при более чем 0,3 мкг/кг/мин; 32% — в течение 2 часов после начала введения вазопрессоров, 34% — в течение 2–4 часов и 33% — более чем через 4 часа после начала вазопрессоров. 63% рабочей группы никогда не назначают флудрокортизон одновременно; 26% делают это иногда, и только 10% делают это «обычно» или «всегда». Когда кортикостероиды назначаются исключительно по поводу септического шока у пациента с клиническим улучшением, 61% членов рабочей группы отменяют стероиды без



постепенного снижения дозы, тогда как 39% снижают дозу постепенно перед отменой.

Антипиретики

<p>80. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем не использовать» литическую терапию, будь то фармакологические препараты или наружное охлаждение, с целью улучшения клинических исходов. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)</p> <p><i>Примечание:</i> Данная рекомендация не распространяется на применение литической терапии с целью обезболивания, контроля симптомов или для пациентов с другими показаниями к контролю температуры, такими как пациенты в нейрореанимации или пациенты после остановки сердца.</p>	<p>Новая рекомендация</p>
--	--------------------------------------

Лихорадка является кардинальным признаком инфекции и рассматривается как потенциально адаптивный, так и потенциально дезадаптивный ответ на инфекцию. У пациентов с сепсисом или септическим шоком остается неясным, приводят ли литические методы лечения лихорадки к клинической пользе или вреду. Мы использовали систематический обзор 13 РКИ [522], включавших в общей сложности 3333 взрослых пациентов с инфекцией, для оценки применения фармакологических препаратов (ацетаминофен или нестероидные противовоспалительные препараты) и/или наружного охлаждения. В отношении летальности в период от 28 до 90 дней наблюдался неопределенный эффект с очень низкой уверенностью из-за неточности (относительный риск (ОР) 1,02; 95% ДИ 0,86–1,21; очень низкая уверенность). В трех исследованиях сообщалось о неопределенном эффекте в отношении купирования шока в различные моменты времени (ОР 1,20; 95% ДИ 0,84–1,72; очень низкая уверенность). Аналогичным образом, наблюдался



неопределенный эффект в отношении длительности пребывания (средняя разница (СР) –0,12 дня; 95% ДИ от –0,72 до 0,49; очень низкая уверенность).

Учитывая дополнительные трудозатраты, необходимые для контроля лихорадки (напр. введение лекарственных препаратов, охлаждающие одеяла и т.д.), и отсутствие клинической пользы, рабочая группа сформулировала условную рекомендацию против применения литической терапии с целью контроля температуры. Рабочая группа добавила примечание в поддержку использования этих методов для контроля симптомов, признавая, что многие пациенты могут испытывать дискомфорт из-за лихорадки и получать пользу от этих методов лечения для облегчения симптомов. Обратной стороной симптоматического лечения является то, что может быть пропущено ухудшение течения или возникновение новой лихорадки и инфекции, что потенциально может задержать диагностику. Группа пациентов согласилась с этой оценкой, отметив, что для пациентов с тяжелой инфекцией пропуск диагноза из-за маскировки лихорадки был бы хуже, чем отказ от симптоматического лечения лихорадки, но что это решение должно приниматься в каждом конкретном случае индивидуально.

Внутривенный витамин С

81. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем не использовать» внутривенный витамин С. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)	Пересмотренная рекомендация.
---	-------------------------------------

Мы обновили два предыдущих систематических обзора [523, 524] и выявили 6 дополнительных исследований [525–530], в результате чего общее количество РКИ, оценивающих внутривенный витамин С в монотерапии или в комбинации с тиаминем и кортикостероидами, составило 55. Многие исследования были небольшими, одноцентровыми и имели высокий риск систематической ошибки. Мы не выявили различий в летальности на 90-й день, о которой сообщалось в 7 РКИ с низким риском систематической ошибки (относительный риск (ОР) 1,06; 95% ДИ 0,95–1,18; низкая уверенность в доказательствах). В исследованиях, сообщавших о летальности



в более ранние сроки (28–30 дней), мы обнаружили значимый эффект в подгруппах: исследования с низким риском систематической ошибки не продемонстрировали эффекта (ОР 0,97; 95% ДИ 0,82–1,13), в то время как исследования с высоким риском систематической ошибки показали снижение летальности (ОР 0,85; 95% ДИ 0,58–0,92); *p*-значение для различий между подгруппами составило 0,05. Возможно, имеется незначительное сокращение продолжительности применения вазопрессоров (средняя разница (СР) –18,7 часа; 95% ДИ от –25,25 до –12,11 часа; низкая уверенность), а уверенность в доказательствах для всех исходов была низкой или очень низкой. Хотя включенные исследования продемонстрировали низкий риск нежелательных явлений, внутривенный витамин С может вызывать ложную гипергликемию, и крупнейшее исследование (LOVIT) активно модифицировало стратегии мониторинга глюкозы, чтобы избежать этого риска [531]. Учитывая отсутствие влияния на летальность, показанное в исследованиях с низким риском систематической ошибки, рабочая группа сформулировала условную рекомендацию против применения внутривенного витамина С при сепсисе. Маловероятно, что небольшие одноцентровые РКИ или исследования с использованием доз, аналогичных уже изученным, приведут к появлению доказательств, способных изменить клиническую практику по данному вопросу. Несмотря на текущий массив доказательств, представители пациентов в группе по разработке рекомендаций выразили заинтересованность в продолжающихся исследованиях витамина С различной продолжительностью или дозировкой.

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ)

82. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем не использовать» внутривенные иммуноглобулины. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)	Пересмотренная рекомендация
---	------------------------------------

С момента выхода рекомендаций 2021 года [532] мы не выявили новых крупных РКИ, оценивающих ВВИГ при сепсисе или септическом шоке. В дополнение к сравнению иммуноглобулинов, обогащенных, и не обогащенных IgM, мы также оценили подгруппы с высокими и низкими



дозами ВВИГ. Пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].

Очистка крови (экстракорпоральная детоксикация)

83. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем не использовать» методы очистки крови, включая гемоперфузию, высокодозную гемофильтрацию или плазмаферез (плазмообмен). (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)	Пересмотренная рекомендация
84. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем не использовать» гемоперфузию с полимиксином В. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация.

Очистка крови (экстракорпоральная детоксикация) была предложена и изучена в качестве адьювантной (дополнительной) терапии при сепсисе. Обоснованием для применения этого метода является модуляция иммунного ответа хозяина путем удаления избыточных провоспалительных медиаторов (напр. провоспалительных цитокинов или липополисахаридов) и/или восполнения дефицита белков плазмы, что потенциально улучшает клинические исходы за счет ослабления проявлений дисфункционального иммунного ответа [533–535].

Мы обновили существующие систематические обзоры методов очистки крови, которые включали РКИ по гемоперфузии/гемoadсорбции (41 РКИ), гемофильтрации (26 РКИ) и плазмаферезу (4 РКИ) [534,535]. Несмотря на большое количество РКИ, мы не можем с уверенностью определить влияние очистки крови на летальность. Хотя наблюдается тенденция к снижению краткосрочной летальности (28–30 дней) для всех трех методов (гемоперфузия: относительный риск (ОР) 0,83; 95% ДИ 0,71–0,98; низкая уверенность; гемофильтрация: ОР 0,61; 95% ДИ 0,61–0,90; низкая уверенность; плазмаферез: ОР 0,64; 95% ДИ 0,46–0,89; низкая уверенность), уверенность в доказательствах является низкой из-за различных факторов для



каждого метода (гемоперфузия — неоднородность, неточность; гемофильтрация — риск систематической ошибки, неоднородность; плазмаферез — очень серьезная неточность). Немногие исследования сообщают о долгосрочной летальности для гемоперфузии (четыре РКИ) и гемофильтрации (пять РКИ), и они не демонстрируют благоприятного эффекта для гемоперфузии (ОР 1,11; 95% ДИ 0,94–1,30; низкая уверенность) или гемофильтрации (ОР 0,93; 95% ДИ 0,78–1,11; очень низкая уверенность). Наблюдаются противоречивые результаты, указывающие на возможную пользу в отношении исходов, не связанных с летальностью. Существует множество потенциальных причин неоднородности между исследованиями, включая различия в качестве исследований и влияние на сопутствующую терапию (напр. дозирование антикоагулянтов, дозирование антимикробных препаратов, абсорбция норадреналина методом очистки крови). Самые ранние исследования, включая некоторые с наибольшими эффектами, были проведены более 20 лет назад и отражают практику ведения сепсиса, не соответствующую современным стандартам [536,537]. Рабочая группа рассмотрела субанализы, основанные на механизме действия (абсорбция эндотоксина vs. удаление провоспалительных медиаторов), и не нашла достаточных доказательств для формулирования отдельной рекомендации. Значительные потребности в ресурсах и влияние на доступность медицинской помощи при отсутствии четкой клинической пользы привели к формулированию условной рекомендации против применения любого из этих методов.

Витамин D

<p>85. Для взрослых пациентов с сепсисом и септическим шоком мы «предлагаем не использовать» терапию витамином D для лечения сепсиса. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)</p> <p><i>Примечание:</i> Данная рекомендация не распространяется на пациентов, получающих более низкие дозы витамина D по другим показаниям или</p>	<p>Новая рекомендация.</p>
--	-----------------------------------



принимающих его в рамках стандартной нутритивной поддержки.	
---	--

Доклинические данные позволяют предположить, что витамин D обладает иммуномодулирующими свойствами и необходим для нормальной функции легких [540]. Таким образом, витамин D был предложен и изучен в качестве терапии для улучшения исходов у пациентов в критическом состоянии [540].

Мы обновили существующий систематический обзор по применению витамина D при сепсисе, включивший 11 РКИ [541]. Эффекты терапии витамином D у пациентов с сепсисом остаются неопределенными в отношении летальности (относительный риск (ОР) 0,84; 95% ДИ 0,68–1,04; 9 исследований, 2003 пациента; очень низкая уверенность), продолжительности ИВЛ (средняя разница (СР) –3,74; 95% ДИ от –9,18 до 1,70; 1 исследование, 50 пациентов; очень низкая уверенность) и длительности пребывания в ОРИТ (СР –4,94; 95% ДИ от –8,28 до –1,59; 7 исследований, 819 пациентов; очень низкая уверенность). Качество доказательств было снижено из-за риска систематической ошибки в включенных исследованиях, неоднородности результатов, косвенного характера данных (включая исследования на общих популяциях пациентов в критическом состоянии) и неточности. Терапия витамином D, вероятно, оказывает незначительное влияние или не оказывает его вовсе на нежелательные явления, включая гиперкальциемию (ОР 1,30; 95% ДИ 0,59–2,83; 1 исследование, 1036 пациентов; низкая уверенность) и почечные камни (ОР 0,14; 95% ДИ 0,01–2,76; 1 исследование, 1014 пациентов; низкая уверенность) [540]. В исследовании VIOLET у подгруппы пациентов с сепсисом (350 пациентов) наблюдалось повышение риска 90-дневной летальности при применении высоких доз (540000 международных единиц) энтерального витамина D (абсолютное увеличение риска на 12,4%; 95% ДИ от 3,2% до 21,6%) [540]. Учитывая очень низкую уверенность в доказательствах, соотношение нежелательных и желательных эффектов, а также субанализ в исследовании VIOLET у пациентов с сепсисом, указывающий на возможный вред, рабочая группа сформулировала условную рекомендацию против применения терапии витамином D при сепсисе. Рабочая группа отметила, что данная рекомендация не распространяется на пациентов, получающих более



низкие дозы витамина D в качестве добавки по другим показаниям или стандартные дозы витамина D для лечения дефицита витамина D.

Внутривенный Сюэбицзин (XueBiJing)

86. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем не использовать» инъекционную форму Сюэбицзина (XueBiJing) за пределами юрисдикций, где он имеет официальную регистрацию (одобрение регуляторных органов). (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)	Новая рекомендация.
---	---------------------

Сюэбицзин (XueBiJing) представляет собой травяной препарат (содержащий *Carthami Flos* — цветки сафлора красильного, *Paeoniae Radix Rubra* — корень пиона красный, *Chuanxiong Rhizoma* — корневище лигустикума, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* — корень и корневище шалфея краснокорневищного, *Angelicae Sinensis Radix* — корень дудника китайского), который был лицензирован в 2004 году для лечения сепсиса в Китае [542]. Сюэбицзин обладает несколькими потенциальными механизмами действия при сепсисе, включая антагонистическое действие на эндотоксин и провоспалительные медиаторы [542].

Мы обновили два систематических обзора [543,544] по применению Сюэбицзина при тяжелых инфекциях, выявив в общей сложности 30 РКИ, из которых только 22 удалось найти. Хотя данные позволяют предположить, что инъекции Сюэбицзина могут приводить к значительному снижению летальности на 28–30-й день (относительный риск (ОР) 0,68; 95% ДИ 0,45–1,32; низкая уверенность), а также к умеренному или выраженному улучшению важных исходов, таких как длительность пребывания в ОРИТ (средняя разница (СР) на 3,16 дня меньше; 95% ДИ от уменьшения на 4,56 дня до уменьшения на 1,77 дня; низкая уверенность), рабочая группа выразила существенные опасения по поводу риска систематической ошибки (смещения) во многих включенных исследованиях и применимости доказательств к общим популяциям пациентов с сепсисом за пределами Китая, где были



проведены все исследования. Два крупнейших высококачественных РКИ [542,545] демонстрируют высокие показатели летальности в контрольной группе, несмотря на набор относительно нетяжелых популяций (53% и 62% пациентов на ИВЛ; 28-дневная летальность составила 26% и 25% соответственно), а также низкое использование стероидов (~14%) [542,545]. Эти данные позволяют предположить, что популяции пациентов в включенных исследованиях могут отличаться от тех, которые лечатся в других ОРИТ по всему миру, что приводит к косвенному характеру доказательств. Наконец, существуют серьезные проблемы с выполнимостью, поскольку Сюэбицин недоступен в большинстве стран, а путь к одобрению внутривенного травяного инъекционного препарата во многих юрисдикциях неясен. Неясно, как препарат будет взаимодействовать с другими методами терапии, обычно используемыми в других системах здравоохранения (например, с кортикостероидами). Для адекватной внешней валидации потребуются дополнительные исследования по оценке эффектов Сюэбицина, включая нежелательные явления, в других условиях, прежде чем можно будет дать рекомендацию для более широкого применения. Это является приоритетным направлением для будущих исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

Данный раздел рекомендаций посвящен дополнительным методам терапии, которые имеют отношение к пациентам с сепсисом, но не назначаются специально для лечения сепсиса.

Профилактика стресс-язв

87. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, у которых имеются факторы риска желудочно-кишечного кровотечения, мы «предлагаем» использовать профилактику стресс-язв с помощью ингибиторов протонной помпы. (Условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах)	Пересмотренная рекомендация
---	------------------------------------



Мы обновили существующий систематический обзор [546], добавив 12 РКИ, включая исследование REVISE 2024 года [547], в котором оценивалось влияние ингибиторов протонной помпы (ИПП) на клинически значимые желудочно-кишечные кровотечения. ИПП снижали риск клинически значимых желудочно-кишечных кровотечений (9 исследований; относительный риск (ОР) 0,48; 95% ДИ 0,30–0,78; умеренная уверенность), при неопределенном влиянии на летальность (12 исследований; ОР 0,99; 95% ДИ 0,93–1,05; очень низкая уверенность), инфекцию *Clostridium difficile* (6 исследований; ОР 0,19; 95% ДИ 0,75–1,87; очень низкая уверенность), продолжительность ИВЛ (7 исследований; средняя разница (СР) на 1,46 дня больше; 95% ДИ от уменьшения на 1,47 дня до увеличения на 4,39 дня; очень низкая уверенность) и пневмонию (8 исследований; ОР 1,00; 95% ДИ 0,92–1,09; очень низкая уверенность). Качество доказательств было снижено из-за косвенного характера, поскольку исследования не были посвящены пациентам с сепсисом или септическим шоком. Рабочая группа предложила использовать ИПП для профилактики стресс-язв у взрослых пациентов с сепсисом и септическим шоком, имеющих риск клинически значимого кровотечения. Недавний систематический обзор позволяет предположить, что наиболее важными факторами риска клинически значимого кровотечения являются острое почечное повреждение, мужской пол, коагулопатия, шок и хроническая печеночная недостаточность [548]. Рабочая группа отметила, что может существовать взаимосвязь между энтеральным питанием и риском клинически значимого кровотечения. Применение энтерального питания было зарегистрировано в 8 исследованиях; будущие исследования должны изучить необходимость профилактики стресс-язв у пациентов, получающих энтеральное питание, но не имеющих других факторов риска кровотечения, связанного со стресс-язвами.

Поскольку профилактика стресс-язв широко доступна и требует немного ресурсов, данная рекомендация применима в условиях с низким уровнем ресурсов. При отсутствии ИПП блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов являются разумной альтернативой [549].



В рекомендациях SCCM и Американского общества фармацевтов системы здравоохранения (ASHP) 2024 года по профилактике стресс-связанных желудочно-кишечных кровотечений у взрослых пациентов в критическом состоянии предлагается использовать профилактику стресс-язв для предотвращения клинически значимых кровотечений [550]. Однако, в отличие от настоящих рекомендаций, в них предлагается использовать в качестве первой линии либо ИПП, либо блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов. Мы сосредоточили наш вопрос PICO на ИПП, поскольку предыдущий сетевой мета-анализ [550] показал, что ИПП превосходят блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов в предотвращении клинически значимых кровотечений (относительный риск (ОР) 0,53; 95% ДИ 0,34–0,83), а в большинстве недавних исследований, посвященных профилактике стресс-язв (например SUPICU, PERTIC, REVISE) [547,551,552], использовались ИПП.

Пробиотики

88. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем не использовать» пробиотики. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)	Новая рекомендация
---	---------------------------

Микробиом (миллионы микроорганизмов, обитающих на теле человека и внутри него) выполняет важнейшие функции, способствуя поддержанию здоровья, иммунной функции и пищеварению [553,554]. Микробный дисбиоз часто встречается при критических состояниях, включая сепсис [553,554]. Здоровье микробиома и клинические исходы, возможно, могут быть улучшены с помощью пробиотической терапии (живые микроорганизмы) или синбиотической терапии (комбинация живых микроорганизмов и пребиотиков — субстратов, способствующих росту здоровых бактерий) [553,554].

Существует более 65 РКИ, оценивающих пробиотики или синбиотики в ОРИТ, включая более 20 различных видов бактерий по отдельности или в комбинации [555]. Мы выявили 41 РКИ, в которых оценивалась летальность;



результаты показали, что пробиотики, вероятно, не оказывают или оказывают незначительное влияние на летальность (относительный риск (ОР) 0,95; 95% ДИ 0,87–1,04; низкая уверенность). Влияние пробиотиков на вентилятор-ассоциированную пневмонию (18 РКИ; ОР 0,67; 95% ДИ 0,54–0,83; очень низкая уверенность) и продолжительность инвазивной ИВЛ (12 РКИ; средняя разница (СР) на 3,28 дня меньше; 95% ДИ от уменьшения на 5,67 дня до уменьшения на 0,90 дня; очень низкая уверенность) было неопределенным, но точечные оценки предполагали потенциальную пользу. Однако при ограничении анализа исследованиями с низким риском систематической ошибки (смещения), включая крупное исследование PROSPECT [556], эти улучшения больше не наблюдались. Усугубляет эту неопределенность косвенный характер изученных популяций (лишь меньшинство исследований было посвящено пациентам с сепсисом, большинство составляли общие популяции пациентов в ОРИТ), а также широкое разнообразие потенциальных схем применения пробиотиков/синбиотиков, из которых можно выбирать. В целом, рабочая группа не смогла с уверенностью определить эффект пробиотиков при сепсисе; учитывая отсутствие пользы, показанное в исследованиях с низким риском систематической ошибки, рабочая группа сформулировала условную рекомендацию против применения пробиотиков. Будущие исследования с использованием различных микроорганизмов, в популяциях, посвященных сепсису, а также в фазе восстановления после сепсиса могут помочь сформировать будущие рекомендации.

Активное удаление жидкости

<p>89. Для взрослых пациентов с септическим шоком после фазы острой реанимации мы «предлагаем» использовать активное удаление жидкости. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)</p> <p><i>Примечание:</i> Под острой реанимацией понимается период эскалации доз вазопрессоров, сохранения высоких доз вазопрессоров или сохраняющейся потребности в увеличении объема (объемной</p>	<p>Новая рекомендация</p>
--	--------------------------------------



нагрузке). Под активным удалением жидкости понимается применение диуретиков и, при недостаточности диуретиков, ультрафильтрация или экстракорпоральное удаление жидкости. Факторы, которые следует учитывать при принятии решения о начале активного удаления жидкости, включают кардиореспираторную функцию; дозу вазопрессоров; клиническое течение; периферические отеки; вес и водный баланс.	
---	--

Перегрузка жидкостью у пациентов с сепсисом и септическим шоком может привести к отеку тканей, нарушению доставки кислорода и органной дисфункции, а в наблюдательных исследованиях ассоциируется с повышением летальности [557]. Таким образом, контроль водного баланса, по-видимому, имеет важное значение, особенно на этапе активного выведения жидкости, или в фазу де-эскалации реанимационных мероприятий [558,559]. В недавних РКИ изучалась эффективность активного удаления жидкости и стратегий де-реанимации.

Мы рассмотрели недавний мета-анализ [560], включавший 13 РКИ [368,372,561–571] (2517 пациентов), из которых 10 РКИ [372,563–571] (2239 пациентов) оценивали стратегии де-реанимации с применением только диуретиков, 3 РКИ [368,561,562] оценивали стратегии де-реанимации с применением диуретиков в сочетании с ультрафильтрацией; 3 РКИ [368,372,562] (184 пациента) были посвящены пациентам с сепсисом.

В целом по всей популяции пациентов в критическом состоянии объединенный анализ продемонстрировал неопределенный эффект активного удаления жидкости на летальность (относительный риск (ОР) 0,92; 95% ДИ 0,81–1,04; очень низкая уверенность), при этом применение только диуретиков (ОР 0,89; 95% ДИ 0,78–1,01) имело потенциально более благоприятный эффект, чем применение диуретиков с ЗПТ или без нее (ОР 1,13; 95% ДИ 0,83–1,53). Объединенные эффекты в отношении потребности в ЗПТ (ОР 0,83; 95% ДИ 0,64–1,08; очень низкая уверенность), длительности



пребывания в ОРИТ (средняя разница (СР) на 0,3 дня больше; 95% ДИ от уменьшения на 1,07 дня до увеличения на 1,66 дня; очень низкая уверенность), количества дней без вазопрессоров (СР на 0,30 дня меньше; 95% ДИ от уменьшения на 4,25 дня до увеличения на 3,64 дня; очень низкая уверенность) и качества жизни, связанного со здоровьем (СР на 0,1 единицы выше; 95% ДИ от снижения на 0,13 до повышения на 0,33; очень низкая уверенность), также были неопределенными, а влияние на ишемические осложнения не удалось оценить. Летальность в подгруппе пациентов с сепсисом также была неопределенной (ОР 1,33; 95% ДИ 0,75–2,34; очень низкая уверенность). На наше предложение по активному удалению жидкости повлиял вклад представителей пациентов в разработку рекомендаций SSC, которые придавали большое значение предотвращению отеков.

Наше предложение использовать активное удаление жидкости после фазы острой реанимации при септическом шоке согласуется с клиническими рекомендациями Европейского общества интенсивной терапии (ESICM) по инфузионной терапии у взрослых пациентов в критическом состоянии [560], в которых предлагается протоколизированное удаление жидкости с помощью диуретиков, но не рекомендуется рутинное применение ультрафильтрации или экстракорпорального удаления жидкости без других показаний к ЗПТ в общей популяции пациентов в критическом состоянии.

Для решения этого вопроса необходимы будущие исследования, посвященные пациентам с сепсисом.

Гемотрансфузия

90. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «рекомендуем» использовать ограничительную (рестриктивную) стратегию гемотрансфузии вместо либеральной стратегии. (Сильная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация
--	---------------------------------

Данная рекомендация сохранена; пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65 66].



Энтеральное питание

91. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» раннее (в течение 72 часов) начало энтерального питания. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация.
--	----------------------------------

Данная рекомендация сохранена; пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].

Инсулиноterapia

92. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «рекомендуем» начинать инсулиноterapia при уровне глюкозы ≥ 180 мг/дл (10 ммоль/л). (Сильная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация
---	---------------------------------

Данная рекомендация сохранена; пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].

Заместительная почечная терапия

93. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком и острым почечным повреждением, при отсутствии абсолютных показаний, мы «предлагаем не использовать» заместительную почечную терапия. (Условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация.
94. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком и острым почечным повреждением, требующим проведения ЗПТ, мы «предлагаем» использовать либо непрерывную, либо	Сохраненная рекомендация.



интермиттирующую (прерывистую) заместительную почечную терапию. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)	
---	--

Данные рекомендации сохранены; пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].

Натрия бикарбонат

95. Для взрослых пациентов с септическим шоком и лактатацидозом, обусловленным гипоперфузией, мы «предлагаем не использовать» терапию натрия бикарбонатом для улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация
96. Для взрослых пациентов с септическим шоком, тяжелым метаболическим ацидозом ($pH \leq 7,2$) и острым почечным повреждением (AKIN 2 или 3 степени), мы «предлагаем» использовать терапию натрия бикарбонатом. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация

Данные рекомендации сохранены; пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].

Профилактика венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО)

97. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «рекомендуем» использовать фармакологическую профилактику ВТЭО при отсутствии противопоказаний. (Сильная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация
98. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «рекомендуем» использовать	Сохраненная рекомендация



НМГ вместо НФГ для профилактики ВТЭО. (Сильная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах)	
99. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» использовать только фармакологическую профилактику ВТЭО вместо комбинации фармакологической и механической профилактики ВТЭО. (Условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация

Данные рекомендации сохранены; пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

Обсуждение целей лечения

100. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком врачи должны обсуждать цели лечения и прогноз с пациентами и/или их семьями. (рекомендации передовой практики)	Сохраненная рекомендация
101. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» обсуждать цели лечения на раннем этапе (в течение 72 часов), а не позднее (через 72 часа и более). (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация

Данные рекомендации сохранены; пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].

Стандартизированные критерии для инициирования обсуждения целей лечения

102. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком «недостаточно доказательств»,	Пересмотренная рекомендация.
--	-------------------------------------



чтобы сформулировать рекомендацию относительно использования конкретных стандартизированных критериев для выявления пациентов, нуждающихся в обсуждении целей лечения.	
--	--

Обсуждение целей лечения имеет решающее значение для пациент-ориентированной помощи, особенно при серьезных или угрожающих жизни состояниях, таких как сепсис. В то время как некоторые пациенты выбирают все доступные медицинские вмешательства, другие могут стремиться к их ограничению, исходя из прогноза, инвазивности вмешательств и предполагаемого качества жизни. Обсуждение целей лечения помогает обеспечить соответствие решений о лечении ценностям и предпочтениям пациентов. Поскольку многие пациенты ранее не документировали свои предпочтения относительно целей лечения, проактивное (упреждающее) обсуждение имеет критическое значение.

В недавнем когортном исследовании с участием более 18000 пациентов, госпитализированных с сепсисом, обсуждение целей лечения не проводилось последовательно в течение госпитализации, при этом наблюдалась выраженная вариабельность практики в разных стационарах [572]. В наблюдательных исследованиях сообщалось об использовании электронных медицинских карт, машинного обучения и обработки естественного языка для оценки документирования целей лечения и сроков их обсуждения [573,574]. Однако стандартизированный подход к инициированию обсуждения целей лечения остается неясным.

Мы выявили одно нерандомизированное пилотное исследование типа «до-после» [575] с участием 84 пациентов, в котором вмешательство заключалось в информировании лечащего стационарного врача о прогнозируемой 30-дневной летальности пациента на второй день госпитализации для стимулирования раннего обсуждения целей лечения. Влияние вмешательства на обсуждение целей лечения было неопределенным (обсуждение целей лечения состоялось у 16,7% пациентов в группе вмешательства по сравнению с 4,8% в группе стандартной помощи;



относительный риск (ОР) 3,50; 95% ДИ 0,77–15,88; очень низкая уверенность) [575].

Из-за ограниченности доказательств и невозможности определить потребность в ресурсах или влияние на доступность медицинской помощи рабочая группа не сформулировала рекомендацию в отношении конкретных стандартизированных критериев для выявления пациентов, нуждающихся в обсуждении целей лечения. Хотя мы не можем рекомендовать конкретные стандартизированные критерии, представители пациентов в группе по разработке рекомендаций SSC высказались за то, чтобы цели лечения обсуждались и реализовывались прозрачным, ясным и достоверным образом.

Предварительные распоряжения (заблаговременные указания)

103. Системы здравоохранения должны внедрить стратегии, обеспечивающие пациентам, выписываемым из стационара после перенесенного сепсиса или септического шока, возможность оформить предварительные распоряжения (заблаговременные указания). (рекомендация по передовой практике)	Новая рекомендация
104. Для взрослых пациентов, перенесших сепсис или септический шок, «недостаточно доказательств», чтобы сформулировать рекомендацию относительно систематического оформления предварительных распоряжений о медицинской помощи перед выпиской из стационара.	Новая рекомендация.

Предварительные распоряжения о медицинской помощи (заблаговременные указания) документируют пожелания пациента относительно поддерживающего жизнь лечения, предоставляя четкие, формальные ориентиры медицинским работникам и членам семьи в тех случаях, когда пациент не может общаться или принимать решения. Эти распоряжения обычно касаются широкого спектра медицинских вмешательств и помогают обеспечить, чтобы решения о медицинской помощи принимались в



соответствии с ценностями пациента, даже в случае утраты им дееспособности. Хотя предварительные распоряжения о медицинской помощи могут обеспечить ценную ясность и предотвратить нежелательное или не соответствующее пожеланиям пациента лечение, недостаточно доказательств, чтобы определить, приводит ли систематическое оформление таких распоряжений, особенно перед выпиской из стационара, к улучшению исходов для пациентов или их семей.

Систематическое проведение обсуждений целей лечения, осуществляемое самостоятельно или в составе многокомпонентных паллиативных или этических вмешательств, изучалось в трех РКИ, одном кластерном РКИ и трех наблюдательных исследованиях пациентов с тяжелыми заболеваниями (включая, но не ограничиваясь, пациентов с сепсисом) [576–581]. Оцениваемое вмешательство, вероятно, привело к увеличению частоты изменений статуса реанимационных предпочтений (код-статуса) (одно исследование; относительный риск (ОР) 2,15; 95% ДИ 1,44–3,21; умеренная уверенность) [580] и, возможно, привело к увеличению частоты обсуждений целей лечения (одно исследование; ОР 1,24; 95% ДИ 1,01–1,54; низкая уверенность). Рабочая группа сочла эти результаты подтверждающими соответствие лечения ценностям пациента, даже несмотря на то, что беседы о целях лечения, их воспринимаемая ценность и способы внедрения варьируют в зависимости от региона и системы здравоохранения из-за различий в социокультурных нормах и медицинской практике. Тем не менее, рабочая группа оценила доказательства как имеющие очень низкую уверенность, поэтому мы не смогли сформулировать рекомендацию относительно систематического обсуждения и оформления предварительных распоряжений о медицинской помощи перед выпиской из стационара. Рабочая группа сочла этот вопрос важным и пришла к выводу, что системы здравоохранения должны внедрять стратегии, обеспечивающие возможность для пациентов оформить предварительные распоряжения о медицинской помощи, если они того желают.



Ограниченные по времени курсы интенсивной терапии

<p>105. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком «недостаточно доказательств» для формулирования рекомендации относительно применения формальных ограниченных по времени курсов интенсивной терапии. (Положение о недостаточности доказательств)</p> <p><i>Примечание:</i> Ограниченный по времени курс интенсивной терапии представляет собой согласованный план, предусматривающий: проведение поддерживающей жизни терапии в течение заранее определенного периода; оценку ответа на лечение по завершении указанного периода; принятие на основании полученных результатов решения о продолжении или эскалации интенсивной терапии с целью излечения либо о переориентации на иные цели лечения.</p>	<p>Новая рекомендация.</p>
---	-----------------------------------

Ограниченный по времени курс интенсивной терапии представляет собой подход к коммуникации и принятию решений, дополняющий другие методы прогностической коммуникации и совместного принятия решений [582]. Ограниченный по времени курс определяется как «совместный план клиницистов, пациента и/или его законного представителя (лица, принимающего решения) по проведению поддерживающей жизни терапии в течение определенного периода, после которого ответ пациента на лечение позволяет принять решение о целесообразности продолжения или эскалации интенсивной терапии с целью излечения либо о переориентации на иные цели лечения» [583]. В ОРИТ нередко наблюдается несоответствие между проводимым лечением и предпочтениями пациента в отношении терапии [584], что может быть обусловлено избеганием прогнозирования, связанным с неопределенностью в отношении ответа на лечение или клинической инерцией [585]. Применение ограниченных по времени курсов может



способствовать приведению терапии в соответствие с предпочтениями пациента и ограничению интенсивности лечения.

Мы выявили одно исследование типа «до-после», в котором оценивалось влияние ограниченных по времени курсов на соответствующие исходы. В этом трехцентровом исследовании, проведенном в одном городе, клиницисты прошли обучение по проведению ежедневных оценок для выявления пациентов с риском назначения потенциально неэффективного лечения вследствие тяжелого заболевания. Ограниченные по времени курсы интенсивной терапии использовались как стандартный подход к коммуникации и планированию лечения на семейных встречах с данными пациентами. В период проведения вмешательства частота применения ограниченных по времени курсов возросла, как и количество семейных встреч высокого качества. Это изменение практики ассоциировалось с возможным увеличением числа распоряжений об отказе от реанимации («не реанимировать») (относительный риск (ОР) 1,27; 95% ДИ 1,10–1,45; низкая уверенность), возможным сокращением продолжительности пребывания в ОРИТ (средняя разница (СР) на 2,9 дня меньше; 95% ДИ от уменьшения на 4,89 дня до уменьшения на 0,91 дня; низкая уверенность), а также с неопределенным влиянием на внутрибольничную летальность (ОР 1,00; 95% ДИ 0,79–1,26; очень низкая уверенность) [586].

Хотя данное исследование позволило предположить наличие некоторых благоприятных исходов при применении ограниченных по времени курсов интенсивной терапии, нерандомизированный дизайн, небольшой объем выборки и сомнения в том, отражало ли вмешательство истинно формальные ограниченные по времени курсы (а не просто более раннее обсуждение целей лечения), привели рабочую группу к выводу о недостаточности доказательств для формулирования рекомендации. «В нашей практике» 64% членов рабочей группы используют ограниченные по времени курсы (а именно: проводят поддерживающую жизнь терапию в течение определенного периода, после которого ответ пациента на лечение позволяет принять решение о продолжении терапии, направленной на восстановление, о переходе к помощи, ориентированной исключительно на комфорт, либо о продлении пробного курса). Среди них 64% «иногда» и 27% «всегда» явно обсуждают



применение ограниченных по времени курсов с пациентом или его законным представителем (лицом, принимающим решения).

Рабочая группа отметила, что эффекты от внедрения формальных ограниченных по времени курсов, вероятно, зависят от качества коммуникации и совместного принятия решений, на которые они наслаиваются — существующая практика может включать вмешательства, функционально эквивалентные ограниченными по времени курсам. Рабочая группа также отметила наличие данных о неравенстве в подходах врачей ОРИТ к взаимодействию с представителями уязвимых (миноритарных) групп населения [587,588], и что при неудовлетворительном проведении или навязывании без эффективного совместного принятия решений ограниченными по времени курсы могут ухудшить качество помощи и усугубить неравенство. Необходимы дополнительные исследования для определения влияния, ограниченных по времени курсов, для разработки подходов к их индивидуализации, для обучения клиницистов навыкам обсуждения ограниченных по времени курсов с пациентами и их законными представителями, а также для внедрения согласованной передачи ответственности за ведение пациентов с применением ограниченных по времени курсов между врачами ОРИТ.

Паллиативная помощь

106. Принципы паллиативной помощи (которые могут включать консультацию специалистов по паллиативной помощи на основании клинического суждения врача) должны быть интегрированы в план лечения, когда это уместно, для облегчения симптомов и страданий пациента и его семьи. (Рекомендация по передовой практике)	Сохраненная рекомендация
107. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем не использовать» рутинное формальное консультирование специалистами по паллиативной помощи для всех пациентов вместо консультирования на основании клинического суждения врача. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация



Данные рекомендации сохранены; пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].

ПЕРЕХОДЫ (ЭТАПЫ) МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Внутрибольничные переходы

108. Для взрослых пациентов с сепсисом и септическим шоком, госпитализированных в ОРИТ, мы «предлагаем» использовать программу перевода пациентов из ОРИТ в профильное отделение по сравнению со стандартной практикой. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация
109. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» использовать процесс передачи критически важной информации на этапах перехода (трансфера) пациента по сравнению с отсутствием такого процесса. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)	Сохраненная рекомендация.

Данные рекомендации сохранены; пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].

Скрининг потребностей в экономической и социальной поддержке

110. Больницы и системы здравоохранения должны проводить скрининг пациентов с сепсисом или септическим шоком на предмет наличия потребностей в экономической и социальной поддержке (включая жилищные условия, питание, финансовую помощь и духовную поддержку) и обеспечивать направление к соответствующим службам при их наличии для удовлетворения этих потребностей. (руководство по передовой практике)	Сохраненная рекомендация
---	---------------------------------



Данная рекомендация сохранена; пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].

Сверка лекарственных препаратов

111. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком следует проводить комплексную сверку лекарственных препаратов на этапах перехода медицинской помощи, включая выписку из ОРИТ и выписку из стационара (Руководство по передовой практике)	Пересмотренная рекомендация
112. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком мы «предлагаем» проводить комплексную сверку лекарственных препаратов на этапах перехода медицинской помощи с привлечением фармацевта (фармацевтический подход). (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)	Пересмотренная рекомендация

Рутинные переходы пациентов между отделениями и этапами медицинской помощи при сепсисе повышают риск полипрагмазии (назначения избыточного количества лекарственных препаратов) и необоснованного назначения лекарственных средств. Рабочая группа сформулировала рекомендации передовой практики о важности проведения комплексной сверки лекарственных препаратов при каждом переходе пациента из одного отделения (или медицинской организации) в другое.

Что касается подхода к сверке лекарственных препаратов на этапах перехода медицинской помощи с участием фармацевта, рабочая группа рассмотрела два исследования типа «до-после» [589,590], включавших 658 пациентов, в которых сравнивались фармацевтические вмешательства со стандартной практикой. В этих исследованиях использовались либо электронный инструмент передачи информации с участием фармацевта, либо автоматизированная рабочая таблица для снижения частоты продолженного



назначения атипичных антипсихотиков и ингибиторов протонной помпы (пантопразола), инициированных в ОРИТ. Вмешательство может снижать частоту назначения антипсихотиков при переводе из ОРИТ (относительный риск (ОР) 0,84; 95% ДИ 0,75–0,94; низкая уверенность) и ингибиторов протонной помпы при выписке из стационара (ОР 0,16; 95% ДИ 0,09–0,30; низкая уверенность) по сравнению со стандартной практикой.

Рабочая группа сочла, что желательные эффекты являются значительными, соотношение пользы и вреда склоняется в пользу вмешательства, и что данное вмешательство будет приемлемым и, вероятно, выполнимым. Такой фармацевтический контроль может уже являться показателем качества медицинской помощи в некоторых системах здравоохранения. Затраты могут быть умеренными, однако исследования экономической эффективности отсутствуют. Доступность фармацевтической поддержки может быть ограничена в условиях с низким уровнем ресурсов.

Планирование выписки из стационара

113. Клинические бригады должны предоставлять взрослым пациентам, перенесшим сепсис или септический шок, и их семьям возможность участвовать в совместном принятии решений при планировании выписки из ОРИТ и из стационара, чтобы обеспечить приемлемость и выполнимость планов выписки.	Сохраненная рекомендация
114. Для взрослых пациентов, перенесших сепсис или септический шок, и их семей врачи должны предоставлять информацию о пребывании в стационаре, сепсисе и связанных с ним диагнозах, проведенном лечении, а также о типичных нарушениях (последствиях) после перенесенного сепсиса в письменной и устной форме в рамках выписного эпикриза. (рекомендации по передовой практике)	Сохраненная рекомендация
115. Для взрослых пациентов, перенесших сепсис или септический шок, у которых развились новые	Сохраненная рекомендация



нарушения (функциональные дефициты), планы выписки должны включать последующее наблюдение у врачей, способных обеспечить поддержку и лечение новых и долгосрочных последствий. (рекомендации по передовой практике)	
116. Системы здравоохранения должны внедрять стратегии, обеспечивающие предоставление пациентам, их семьям и врачам первичного звена достаточной информации для успешного прохождения этапа перехода из стационара в амбулаторные условия. (рекомендации по передовой практике)	Новая рекомендация.
117. Для взрослых пациентов, выживших после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, недостаточно доказательств для формулирования рекомендации в отношении какого-либо конкретного структурированного многокомпонентного процесса планирования выписки	Пересмотренная рекомендация.

Некоторые из приведенных рекомендаций были сохранены; пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].

Пациенты с сепсисом и их семьи часто сталкиваются с несколькими этапами перехода медицинской помощи до момента выписки домой. Планирование выписки, включая составление подробных выписных эпикризов и сверку лекарственных препаратов, является потенциальной стратегией обеспечения безопасного перехода из стационара в амбулаторные условия и может предоставить пациентам и их семьям общее представление о вопросах, связанных с перенесенным сепсисом.

Рабочая группа выполнила мета-анализ трех РКИ [591–593], включавших в общей сложности 592 пациента, в которых сравнивались многокомпонентные протоколы планирования выписки со стандартной практикой. Только одно исследование [593] было посвящено пациентам, выжившим после сепсиса. Комплексное планирование выписки может улучшить такие беспокоящие симптомы пациента, как боль



(стандартизированная разница средних (СРС) $-0,16$; 95% доверительный интервал (ДИ) от $-0,36$ до $0,03$; низкая уверенность), посттравматический стресс (СРС $-0,16$; 95% ДИ от $-0,37$ до $0,04$; низкая уверенность) и частоту повторных госпитализаций (относительный риск (ОР) $0,14$; 95% ДИ $0,02-1,14$; низкая уверенность), при неопределенном влиянии на тревогу, причем точечная оценка эффекта свидетельствует в пользу стандартной практики (СРС $0,19$; 95% ДИ от $-0,09$ до $0,47$; очень низкая уверенность).

Рабочая группа сочла, что, хотя соотношение пользы и вреда, приемлемость и влияние на равноправие, вероятно, склоняются в пользу вмешательства, уверенность в доказательствах является низкой, с вмешательством связаны умеренные затраты, и его внедрение не всегда может быть выполнимым. Конкретные компоненты вмешательств в каждом РКИ существенно различались. В связи с этим мы не смогли сформулировать рекомендацию в отношении какого-либо конкретного структурированного многокомпонентного процесса планирования выписки. Однако рабочая группа сочла, что системы здравоохранения должны обеспечивать предоставление пациентам, их семьям и врачам первичного звена достаточной информации для успешного перехода из стационара в амбулаторные условия.

Обучение пациентов и их семей по вопросам сепсиса

118. Для взрослых пациентов, перенесших сепсис или септический шок, и их семей врачи должны предоставлять информацию о пребывании в стационаре, сепсисе и связанных с ним диагнозах, проведенном лечении, а также о типичных нарушениях (последствиях) после перенесенного сепсиса в письменной и устной форме в рамках выписного эпикриза. (рекомендации по передовой практике)	Сохраненная рекомендация
119. Для взрослых пациентов с сепсисом и септическим шоком и их семей мы «предлагаем» предоставлять письменную и устную информацию (обучение) по вопросам сепсиса (диагностика, лечение, постреанимационный синдром и или синдром после	Сохраненная рекомендация



сепсиса) перед выпиской из стационара и на этапе последующего наблюдения. (Условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах)	
---	--

Данные рекомендации сохранены; пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].

Обучение врачей первичного звена по вопросам сепсиса

120. Системы здравоохранения должны внедрять стратегии, обеспечивающие наличие у клиницистов знаний и компетенций, необходимых для поддержки пациентов, перенесших сепсис, и их семей на этапе восстановления после выписки из стационара. (рекомендации по передовой практике)	Новая рекомендация.
121. Недостаточно доказательств для формулирования рекомендации относительно предоставления врачам первичного звена образовательных материалов, посвященных сепсису, по сравнению со стандартной практикой.	Новая рекомендация.

Пациенты, перенесшие сепсис, выписываются под наблюдение врачей первичного звена для ведения различных сопутствующих заболеваний и последствий после перенесенного сепсиса. Осведомленность врачей первичного звена о краткосрочных и долгосрочных последствиях сепсиса может иметь важное значение для оказания помощи в управлении сохраняющимися симптомами и нарушениями. В одном РКИ SMOOTH, включавшем 291 пациента, перенесшего сепсис, из 9 ОРИТ, изучалось влияние 12-месячного вмешательства по ведению пациентов в первичном звене на краткосрочные (6 месяцев) и долгосрочные (24 месяца) исходы [593]. Многокомпонентное вмешательство включало проактивный мониторинг симптомов, поддержку принятия клинических решений для врачей первичного звена, а также обучение пациентов, медицинских сестер и врачей первичного звена принципам ведения пациентов после сепсиса, основанным на доказательствах. Данное исследование не показало улучшения качества жизни, связанного с психическим здоровьем, через 6 или 12 месяцев [593]. Рабочая группа пришла к выводу, что не может сформулировать



рекомендацию по предоставлению образовательных материалов врачам первичного звена в связи с недостаточностью доказательств. Рабочая группа также отметила, что внедрение обучения врачей первичного звена потребует ресурсов и затрат, что ограничивает его применение в условиях с низким уровнем ресурсов. Группа пациентов подчеркнула важность обучения пациентов и их семей по вопросам сепсиса, а также отметила, что пациенты и их семьи могут ожидать пользы от обучения специалистов, имеющих ограниченный опыт ведения пациентов, выживших после сепсиса или септического шока, после выписки из стационара.

В целом, недостаточно доказательств для рекомендации какого-либо конкретного подхода к обучению врачей первичного звена. Тем не менее, важно, чтобы системы здравоохранения стремились повышать осведомленность о последствиях перенесенного сепсиса среди клиницистов, оказывающих помощь пациентам после сепсиса. Необходимы дальнейшие исследования для определения типов образовательных программ, оценки их приемлемости, оценки сохранения знаний у специалистов, а также определения верности (соответствия) проведения вмешательства.

Координация помощи после выписки из стационара

122. Системы здравоохранения должны внедрять стратегии, направленные на поддержку пациентов, перенесших сепсис, и их семей на этапе восстановления после выписки из стационара. (рекомендации по передовой практике)	Новая рекомендация
123. Недостаточно доказательств для формулирования рекомендации относительно раннего последующего наблюдения после выписки из стационара по сравнению с рутинным (обычным) последующим наблюдением	Пересмотренная рекомендация

После выхода рекомендаций SSC 2021 года мы не выявили новых исследований, оценивающих влияние сроков последующего наблюдения на клинические исходы. Пожалуйста, обратитесь к руководству SSC 2021 года за обоснованием [65,66].



ДОЛГОСРОЧНЫЕ ИСХОДЫ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Оценка и ведение после выписки из стационара

124. Системы здравоохранения должны обеспечивать оценку и последующее наблюдение за физическими, когнитивными и эмоциональными нарушениями после выписки из стационара у пациентов, перенесших сепсис или септический шок. (рекомендации по передовой практике)	Сохраненная рекомендация.
125. Для взрослых пациентов, выживших после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, мы «предлагаем» предоставлять услуги по последующему наблюдению после перенесенного критического состояния. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах) <i>Примечание:</i> Формат, интенсивность и продолжительность услуг по последующему наблюдению могут варьировать в зависимости от доступных локальных ресурсов и потребностей пациента.	Пересмотренная рекомендация.

Пациенты, выжившие после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, часто страдают от новых или усугубившихся физических, когнитивных и эмоциональных нарушений, с которыми они зачастую не в состоянии самостоятельно справиться [7,594].

Мы проанализировали восемь РКИ [593,595–601], оценивающих влияние услуг по последующему наблюдению после перенесенного критического состояния, которые включали различные подходы к срокам наблюдения, типу оказываемой помощи и оцениваемым исходам. Включенные РКИ включали программы поддержки равных, многокомпонентные вмешательства на этапах перехода медицинской помощи, клиники последующего наблюдения и программы ведения пациентов в первичном звене. Мы выявили вероятные незначительные улучшения в компоненте физического здоровья качества жизни (стандартизированная разница средних (СРС) –0,25; 95% ДИ от –0,40 до –0,11), симптомах тревоги (средняя разница (СР) –1,41; 95% ДИ от –2,50 до –0,32) и посттравматическом стрессе (СРС –0,20; 95% ДИ от –0,37 до –0,02), а также потенциальное



снижение частоты повторных госпитализаций (относительный риск (ОР) 0,88; 95% ДИ 0,73–1,07).

В одном исследовании были представлены данные по экономической эффективности [596], однако гетерогенность вмешательств не позволяет оценить экономическую эффективность услуг по последующему наблюдению, и этот вопрос должен быть изучен в будущих исследованиях. Рабочая группа сочла, что в условиях с низким уровнем ресурсов может отсутствовать возможность для оказания многокомпонентной помощи. Кроме того, пациенты в сельской местности могут не иметь возможности участвовать в очных вмешательствах, что может привести к неравенству. Будущие исследования должны включать дистанционные (телемедицинские) вмешательства. Тем не менее, рабочая группа также признала, что оказание помощи после выписки из стационара потенциально может снизить неравенство в здравоохранении в определенных уязвимых сообществах [602]. Хотя доступные данные свидетельствуют о низкой уверенности в эффективности данного вмешательства, опыт пациентов в этих программах, по-видимому, положительный [603], и они могут принести пользу пациентам, их семьям и клиницистам. Мы предлагаем предоставлять взрослым пациентам, выжившим после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, возможность получения услуг по последующему наблюдению после перенесенного сепсиса и критического состояния. Мы признаем, что формат, интенсивность и продолжительность таких услуг могут варьировать в зависимости от потребностей пациента и доступных локальных ресурсов.

Несмотря на четкий акцент со стороны представителей общественности и других групп пациентов и семей на международном уровне на важности последующего наблюдения для пациентов, перенесших сепсис [604], высококачественные доказательства отсутствуют. Существует необходимость в определении данного направления как приоритетного для исследований. Будущие работы должны учитывать внедрение новых технологий в оказание помощи после перенесенного сепсиса, а также изучать вопросы отбора пациентов и интенсивности оказания помощи.



Физическая реабилитация

<p>126. Для взрослых пациентов, выживших после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, которые находились на инвазивной ИВЛ более 48 часов, мы «предлагаем» предоставлять услуги по физической реабилитации после выписки из стационара. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах)</p> <p>Примечание: Формат, интенсивность и продолжительность услуг по физической реабилитации могут варьировать в зависимости от доступных локальных ресурсов и потребностей пациента.</p>	<p>Пересмотренная рекомендация</p>
--	---

Новые физические и функциональные нарушения часто встречаются после перенесенного критического состояния, обусловленного сепсисом или септическим шоком, и ассоциируются со снижением качества жизни у выживших пациентов [7,605–607].

Мы выявили 12 РКИ, оценивавших физическую реабилитацию по сравнению со стандартной практикой после выписки из стационара, которые включали 782 пациента, находившихся на инвазивной ИВЛ в течение 48 часов и более [596,608–618]. В этих исследованиях использовались различные вмешательства по физической реабилитации, направленные на улучшение физических последствий перенесенного критического состояния или сепсиса. В мета-анализе вмешательства ассоциировались с возможным улучшением различных исходов, включая физическую функцию по данным теста шестиминутной ходьбы (стандартизированная разница средних (СРС) 0,21; 95% ДИ от –0,06 до 0,48; низкая уверенность), качество жизни, связанное со здоровьем (компонент физического здоровья) (СРС на 0,20 выше; 95% ДИ от –0,10 до 0,51; низкая уверенность), качество жизни, связанное со здоровьем (компонент психического здоровья) (СРС на 0,29 выше; 95% ДИ от –0,02 до 0,59; низкая уверенность), когнитивную функцию (СРС на 0,55 выше; 95% ДИ 0,14–0,97; низкая уверенность) и симптомы депрессии (средняя разница (СР)



на 1,10 ниже; 95% ДИ от –2,30 до 0,10). Нежелательные явления встречались редко.

Рабочая группа отметила существенную вариабельность включенных популяций пациентов, дозировки, типа и продолжительности проводимых вмешательств, а также оцениваемых параметров, методов и сроков измерения исходов. Эта вариабельность и низкая уверенность в доказательствах не позволили сформулировать сильную рекомендацию.

Хотя не было опасений относительно приемлемости физической реабилитации как вмешательства для пациентов, выживших после сепсиса, были опасения относительно умеренных ресурсов и затрат, необходимых для проведения вмешательства, а также способность обеспечить равный доступ к услугам по физической реабилитации остается неясной. Недостаточно данных для рекомендации какого-либо конкретного подхода к физической реабилитации, и оптимальный подход будет различаться в зависимости от пациента и условий.

Учитывая распространенность новых или усугубившихся физических нарушений у пациентов, перенесших сепсис, а также важность физического восстановления для этих пациентов и их семей, рабочая группа предлагает предоставлять услуги по физической реабилитации после перенесенного критического состояния пациентам, выжившим после сепсиса или септического шока, при этом признавая, что формат, интенсивность и продолжительность таких услуг могут варьировать в зависимости от потребностей пациента и доступных локальных ресурсов.

Услуги по поддержке психического здоровья

<p>127. Для взрослых пациентов, выживших после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, мы «предлагаем» предоставлять услуги, направленные на поддержку психического здоровья после выписки из стационара. (Условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах) Примечание: Формат, интенсивность и продолжительность услуг по поддержке психического здоровья могут варьировать в зависимости от</p>	<p>Пересмотренная рекомендация.</p>
--	--



доступных локальных ресурсов и потребностей пациента.	
128. Взрослые пациенты, выжившие после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, у которых выявлены клинические симптомы психических расстройств, должны быть направлены к соответствующим специалистам в области здравоохранения для оценки состояния и лечения. (рекомендации по передовой практике)	Пересмотренная рекомендация

Пациенты, выжившие после сепсиса, часто страдают от широкого спектра психических симптомов в течение нескольких месяцев и лет после выписки из стационара [7,619]. Хотя некоторые из этих состояний могли существовать до госпитализации по поводу сепсиса, имеются данные, позволяющие предположить, что многие из них являются впервые приобретенными, развивающимися, предположительно, вследствие самого сепсиса или как следствие стационарного лечения и лечения в ОРИТ по поводу сепсиса. Диагнозы психических расстройств после перенесенного сепсиса весьма разнообразны и включают тревогу, депрессию и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [7,619]. Важно отметить, что сходные результаты были зарегистрированы в более широких когортах пациентов, выживших после ОРИТ, а также после аналогичных состояний, таких как тяжелая COVID-19, острая дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [607].

Мы выявили девять РКИ, в которых оценивались различные вмешательства, направленные на улучшение психических последствий перенесенного критического состояния или сепсиса [593,600,620–626]. В мета-анализе вмешательства повышали удовлетворенность медицинской помощью (стандартизированная разница средних (СРС) 0,48; 95% ДИ 0,19–0,78; умеренная уверенность) и, возможно, снижали выраженность депрессивных симптомов (относительный риск (ОР) 0,60; 95% ДИ 0,32–1,09; низкая уверенность). Влияние на симптомы тревоги и ПТСР оставалось неопределенным, однако точечные оценки эффекта позволяли предположить возможное снижение симптомов тревоги (ОР 0,69; 95% ДИ 0,39–1,23; очень



низкая уверенность) и увеличение симптомов ПТСР (ОР 1,22; 95% ДИ 0,94–1,59; очень низкая уверенность).

Наблюдалась значительная вариабельность включенных популяций, способов и типов проводимых вмешательств, а также оцениваемых параметров, методов и сроков измерения исходов. Эта вариабельность затруднила возможность формулирования сильных рекомендаций. Тем не менее, был достигнут широкий консенсус относительно некоторых основных принципов, и рабочая группа предлагает предоставлять взрослым пациентам, выжившим после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, услуги, направленные на поддержку психического здоровья после выписки из стационара. Формат, интенсивность и продолжительность таких услуг могут варьировать в зависимости от потребностей пациента и доступных локальных ресурсов. Хотя данная условная рекомендация применима ко всем пациентам, перенесшим сепсис или септический шок, рабочая группа признала, что не у всех выживших пациентов развиваются психические симптомы. В условиях с низким уровнем ресурсов, где отсутствуют специализированные кадры и ограничена доступность услуг по поддержке психического здоровья, реализация данной рекомендации представляет особую сложность. Рабочая группа согласилась с тем, что все пациенты, у которых выявлены признаки психических симптомов, должны быть направлены на формальную диагностическую оценку и лечение к соответствующему специалисту в области здравоохранения.

Наконец, психические расстройства могут сочетаться с физическими и когнитивными нарушениями, и между этими категориями нарушений возможно взаимодействие. Следовательно, вмешательства, направленные на одну категорию нарушений, могут влиять на другую, и наиболее эффективные вмешательства, вероятно, требуют многокомпонентного подхода, адаптированного к состоянию конкретного пациента.

Терапия, направленная на улучшение когнитивных функций

129. Для взрослых пациентов, выживших после госпитализации по поводу сепсиса или септического шока, «недостаточно доказательств» для	Новая рекомендация
--	---------------------------



формулирования рекомендации относительно применения терапии, направленной на улучшение когнитивных функций, по сравнению со стандартной практикой.

Примечание: В тех случаях, когда терапия, направленная на улучшение когнитивных функций, применяется, ее продолжение является разумным, поскольку она, вероятно, приемлема и выполнима.

Когнитивные нарушения часто встречаются у пациентов, выживших после сепсиса, и являются основным фактором, определяющим потребность в уходе и связанные с ним затраты после перенесенного заболевания [605]. По оценкам, необратимое когнитивное повреждение после перенесенного критического состояния и сепсиса может быть ассоциировано с дополнительными 40 часами неформального ухода в неделю, предоставляемого лицами, осуществляющими уход, что эквивалентно работе с полной занятостью [605]. Таким образом, стратегии, направленные на улучшение когнитивных функций после перенесенного сепсиса, имеют важное значение.

Мы выявили четыре РКИ (всего 513 пациентов), в которых оценивалась терапия, направленная на улучшение когнитивных функций после перенесенного критического состояния или сепсиса [613,627–629]. Данные вмешательства, ориентированные на когнитивные функции, возможно, снижали распространенность когнитивных нарушений при последующем наблюдении (относительный риск (ОР) 0,54; 95% ДИ 0,29–1,03; низкая уверенность), возможно, улучшали общую когнитивную функцию по данным различных методов оценки (стандартизированная разница средних (СРС) 1,04; 95% ДИ 0,73–1,35; низкая уверенность), а также, возможно, улучшали физическую функцию и качество жизни, связанное с психическим здоровьем. Влияние на все остальные исходы оставалось неопределенным, однако точечные оценки эффекта свидетельствовали в пользу вмешательства.



Хотя точечные оценки эффекта для всех исходов свидетельствовали в пользу вмешательства, исследования были небольшими, а как сами вмешательства, так и методы оценки исходов различались между исследованиями. Несмотря на то, что соотношение пользы и вреда, вероятно, склонялось в пользу вмешательства, требуемые ресурсы были умеренными, а уверенность в доказательствах — очень низкой. Рабочая группа сочла, что потенциальные потребности в персонале, обучении и ресурсах для проведения данного вмешательства требуют наличия доказательств более высокого качества, прежде чем можно будет дать рекомендацию по его применению. В связи с этим мы не смогли сформулировать рекомендацию относительно применения вмешательств, направленных на улучшение когнитивных функций, у пациентов, выживших после сепсиса или септического шока.

Когнитивные нарушения являются распространенным и изнурительным состоянием, ассоциированным с долгосрочными последствиями для независимости и качества жизни пациентов. Учитывая отсутствие высококачественных доказательств в отношении вмешательств, направленных на устранение этого осложнения сепсиса, существует необходимость в исследованиях, направленных на выявление эффективных и выполнимых методов терапии, ориентированных на когнитивные функции, для содействия когнитивному восстановлению взрослых пациентов, выживших после госпитализации по поводу сепсиса. Исследователям следует определить в качестве приоритета оценку эффективности и экономической целесообразности терапии, направленной на улучшение когнитивных функций, после перенесенного сепсиса и септического шока.

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* 315:801–810
2. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N et al (2017) Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. *N Engl J Med* 377:414–417
3. Meyer NJ, Prescott HC (2024) Sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 391:2133–2146
4. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM et al (2020) Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the global burden of disease study. *Lancet* 395:200–211



5. Global Sepsis Alliance. 2030 global agenda for sepsis; making the next success story in global health. https://static1.squarespace.com/static/58a7025b8419c215b30b2df3/t/67d1879b8dbfb06f8c3be697/1741784989573/2030_Global_Agenda_for_Sepsis_Online.pdf. Accessed 27 Sept 2025
6. Collaborators GBDGS (2025) Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2021: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 13:e2013–e2026
7. Prescott HC, Angus DC (2018) Enhancing recovery from sepsis: a review. *JAMA* 319:62–75
8. Fleischmann-Struzek C, Born S, Kesselmeier M et al (2024) Functional dependence following intensive care unit-treated sepsis: three-year follow-up results from the prospective Mid-German Sepsis Cohort (MSC). *Lancet Reg Health Eur* 46:101066
9. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, GRADE Working Group et al (2016) GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 353:i2016
10. Santesso N, Glenton C, Dahm P et al (2020) GRADE Working Group: GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol* 119:126–135
11. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B et al (2015) Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 68:597–600
12. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ et al (2016) Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol* 80:3–7
13. Freund Y, Cancellata de Abreu M, Lebal S et al (2024) Effect of the 1-h bundle on mortality in patients with suspected sepsis in the emergency department: a stepped wedge cluster randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 50:1086–1095
14. Arabi YM, Alsaawi A, Alzahrani M et al (2025) SCREEN Trial Group and the Saudi Critical Care Trials Group: electronic sepsis screening among patients admitted to hospital wards: a stepped-wedge cluster randomized trial. *JAMA* 333:763–773
15. 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:e0125827
16. Levy MM, Gesten FC, Phillips GS et al (2018) Mortality changes associated with mandated public reporting for sepsis. The results of the New York state initiative. *Am J Respir Crit Care Med* 198:1406–1412
17. Kahn JM, Davis BS, Yabes JG et al (2019) Association between state-mandated protocolized sepsis care and in-hospital mortality among adults with sepsis. *JAMA* 322:240–250
18. 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. *Intensive Care Med* 36:222–231
19. Tarabichi Y, Cheng A, Bar-Shain D et al (2022) Improving timeliness of antibiotic administration using a provider and pharmacist facing sepsis early warning system in the



- emergency department setting: a randomized controlled quality improvement initiative. *Crit Care Med* 50:418–427
20. CDC (2023) Hospital sepsis program core elements. <https://www.cdc.gov/sepsis/media/pdfs/sepsis-core-elements-H.pdf>. Accessed 14 Aug 2025
 21. Prescott HC, Posa PJ, Dantes R (2023) The centers for disease control and prevention's hospital sepsis program core elements. *JAMA* 330:1617–1618
 22. Scheer CS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ferrer R et al (2025) European Sepsis Care Study Group: status of sepsis care in european hospitals: results from an international cross-sectional survey. *Am J Respir Crit Care Med* 211:587–599
 23. Dantes RB, Kaur H, Bouwkamp BA et al (2023) Sepsis program activities in acute care hospitals - national healthcare safety network, United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 72:907–911
 24. Schwarzkopf D, Rüdell H, Brinkmann A et al (2022) The German quality network sepsis: evaluation of a quality collaborative on decreasing sepsis-related mortality in a controlled interrupted time series analysis. *Front Med (Lausanne)* 9:882340
 25. Schoffelen T, Papan C, Carrara E et al (2024) ESCMID Study Group for Antimicrobial Stewardship (ESGAP): European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines for antimicrobial stewardship in emergency departments (endorsed by European association of hospital pharmacists). *Clin Microbiol Infect* 30:1384–1407
 26. Guirgis FW, Jones L, Esma R et al (2017) Managing sepsis: Electronic recognition, rapid response teams, and standardized care save lives. *J Crit Care* 40:296–302
 27. Garcia-Lopez L, Grau-Cerrato S, de Frutos-Soto A et al (2017) Grupo de Trabajo Multidisciplinar en Código Sepsis del Hospital Clínico Universitario de Valladolid: Impact of the implementation of a Sepsis Code hospital protocol in antibiotic prescription and clinical outcomes in an intensive care unit. *Med Intensiva* 41:12–20
 28. Arabi YM, Al-Dorzi HM, Alamry A et al (2017) The impact of a multifaceted intervention including sepsis electronic alert system and sepsis response team on the outcomes of patients with sepsis and septic shock. *Ann Intensive Care* 7:57
 29. Peltan ID, Bledsoe JR, Jacobs JR et al (2024) Effectiveness and safety of an emergency department code sepsis protocol: a pragmatic clinical trial. *Ann Am Thorac Soc* 21:1560–1571
 30. 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 Commun J Qual Patient Saf* 41:483–491
 31. Song J et al (2019) The effect of the intelligent sepsis management system on outcomes among patients with sepsis and septic shock diagnosed according to the sepsis-3 definition in the emergency department. *J Clin Med* 8:1800
 32. Shah T, Sterk E, Rech MA (2018) Emergency department sepsis screening tool decreases time to antibiotics in patients with sepsis. *Am J Emerg Med* 36:1745–1748
 33. Champunot R, Kamsawang N, Thimsri D et al (2012) Effects on outcome of patients with severe sepsis and septic shock admitted to the ICU after implementation cooperative sepsis management protocol. *Crit Care* 16(Suppl 3):P104



34. Elias R, MacPherson-Dias R, Kurtz A et al (2019) ICU sepsis response team and septic shock mortality: a pre–post intervention study. *Am J Respir Crit Care Med* 199:A7175–A7175
35. Schinkel M, Holleman F, Vleghels R et al (2023) The impact of a sepsis performance improvement program in the emergency department: a before–after intervention study. *Infection* 51:945–954
36. Rosenqvist M, Fagerstrand E, Lanbeck P et al (2017) Sepsis alert—a triage model that reduces time to antibiotics and length of hospital stay. *Infect Dis (Lond)* 49:507–513
37. McDonald CM, West S, Dushenski D et al (2018) Sepsis now a priority: a quality improvement initiative for early sepsis recognition and care. *Int J Qual Health Care* 30:802–809
38. Threatt DL (2020) Improving sepsis bundle implementation times: a nursing process improvement approach. *J Nurs Care Qual* 35:135–139
39. Rosenqvist M, Bengtsson-Toni M, Tham J et al (2020) Improved outcomes after regional implementation of sepsis alert: a novel triage model. *Crit Care Med* 48:484–490
40. Roman CP, Dooley M, Nevill A et al (2023) Introduction of an emergency medicine pharmacist-led sepsis alert response system in the emergency department: a cohort study. *Emerg Med Australas* 35:564–571
41. Patocka C, Turner J, Xue X et al (2014) Evaluation of an emergency department triage screening tool for suspected severe sepsis and septic shock. *J Healthc Qual* 36:52–61 (quiz 59)
42. 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* 34:1–9
43. Borrelli G, Koch E, Sterk E et al (2019) Early recognition of sepsis through emergency medical services pre-hospital screening. *Am J Emerg Med* 37:1428–1432
44. Troncoso R Jr, Garfinkel EM, Hinson JS et al (2023) Do prehospital sepsis alerts decrease time to complete CMS sepsis measures? *Am J Emerg Med* 71:81–85
45. Idrees M, Macdonald S, Kodali K (2016) Sepsis early alert tool: early recognition and timely management in the emergency department. *Emerg Med Australas* 28:399–403
46. Moore WR, Vermuelen A, Taylor R et al (2019) Improving 3-hour sepsis bundled care outcomes: implementation of a nurse-driven sepsis protocol in the emergency department. *J Emerg Nurs* 45:690–698
47. urrie KE, Barry H, Scanlan JM et al (2023) Impact of a multidisciplinary sepsis huddle in the emergency department. *Am J Emerg Med* 64:150–154
48. Petit J, Passerieux J, Maître O et al (2020) qSOFAST study group: impact of a qSOFA-based triage procedure on antibiotic timing in ED patients with sepsis: a prospective interventional study. *Am J Emerg Med* 38:477–484
49. Austrian JS, Jamin CT, Doty GR et al (2018) Impact of an emergency department electronic sepsis surveillance system on patient mortality and length of stay. *J Am Med Inform Assoc* 25:523–529
50. Williams G, Alberto L, Taha M et al (2025) The challenges of compliance with sepsis management protocols in low and low-middle income countries—a cross-sectional study. *Intensive Crit Care Nurs* 90:104032



51. Pedersen PB, Henriksen DP, Mikkelsen S et al (2017) Dispatch and prehospital transport for acute septic patients: an observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 25:51
52. Groenewoudt M, Roest AA, Leijten FMM et al (2014) Septic patients arriving with emergency medical services: a seriously ill population. *Eur J Emerg Med* 21:330–335
53. Loza-Gomez A, Hofmann E, NokLam C et al (2021) Severe sepsis and septic shock in patients transported by prehospital services versus walk in patients to the emergency department. *Am J Emerg Med* 45:173–178
54. Lin CB, Peterson ED, Smith EE et al (2012) Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5:514–522
55. Bradley EH, Herrin J, Wang Y et al (2006) Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 355:2308–2320
56. Smyth MA, Brace-McDonnell SJ, Perkins GD (2016) Identification of adults with sepsis in the prehospital environment: a systematic review. *BMJ Open* 6:e011218
57. Oanesa RD, Su TW, Weissman A (2024) Evidence for use of validated sepsis screening tools in the prehospital population: a scoping review. *Prehosp Emerg Care* 28:485–493
58. Lane D, Ichelson RI, Drennan IR et al (2016) Prehospital management and identification of sepsis by emergency medical services: a systematic review. *Emerg Med J* 33:408–413
59. Piedmont S, Goldhahn L, Swart E et al (2024) Sepsis incidence, suspicion, prediction and mortality in emergency medical services: a cohort study related to the current international sepsis guideline. *Infection* 52:1325–1335
60. Kumar A, Abbenbroek B, Delaney A et al (2023) Sepsis triggers and tools to support early identification in healthcare settings: an integrative review. *Aust Crit Care* 36:1117–1128
61. Hunter CL, Silvestri S, Stone A et al (2019) Prehospital sepsis alert notification decreases time to initiation of CMS sepsis core measures. *Am J Emerg Med* 37:114–117
62. Guerra WF, Mayfield TR, Meyers MS et al (2013) Early detection and treatment of patients with severe sepsis by prehospital personnel. *J Emerg Med* 44:1116–1125
63. Mixon M, Dietrich S, Floren M et al (2021) Time to antibiotic administration: sepsis alerts called in emergency department versus in the field via emergency medical services. *Am J Emerg Med* 44:291–295
64. 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* 315:762–774
65. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al (2021) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47:1181–1247
66. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al (2021) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med* 49:e1063–e1143



67. Fernando SM, Tran A, Taljaard M et al (2018) Prognostic accuracy of the quick sequential organ failure assessment for mortality in patients with suspected infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 168:266–275
68. Herwanto V, Shetty A, Nalos M et al (2019) Accuracy of quick sequential organ failure assessment score to predict sepsis mortality in 121 studies including 1,716,017 individuals: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor* 1:e0043
69. Serafim R, Gomes JA, Salluh J et al (2018) A comparison of the quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 153:646–655
70. Adegbite BR, Edoa JR, Ndzebe Ndoumba WF et al (2021) A comparison of different scores for diagnosis and mortality prediction of adults with sepsis in low-and-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 42:101184
71. Chua WL, Rusli KDB, Aitken LM (2024) Early warning scores for sepsis identification and prediction of in-hospital mortality in adults with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 33:2005–2018
72. Elperin J, Van Perre K, Bryant NH (2023) 1193: Sepsis: Is it time to leave sirs behind? A systematic review and meta-analysis of sepsis definitions. *Crit Care Med* 51:59
73. Qiu X, Lei Y, Zhou RX (2023) SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 21:891–900
74. Machado FR, Cavalcanti AB, Monteiro MB et al (2020) Instituto Latino-Americano de Sepsis network investigators: predictive accuracy of the quick sepsis-related organ failure assessment score in Brazil. A prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 201:789–798
75. Islam MM, Nasrin T, Walther BA et al (2019) Prediction of sepsis patients using machine learning approach: a meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 170:1–9
76. Hass R, McGill SR (2022) Artificial Intelligence for the prediction of sepsis in adults. *Can J Health Tech* 2022:2
77. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour CW et al (2019) Monocyte distribution width: a novel indicator of sepsis-2 and sepsis-3 in high-risk emergency department patients. *Crit Care Med* 47:1018–1025
78. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C et al (2017) Improved early detection of sepsis in the ED with a novel monocyte distribution width biomarker. *Chest* 152:518–526
79. O’Neal HR Jr, Sheybani R, Kraus CK et al (2024) Cellular host response sepsis test for risk stratification of patients in the emergency department: a pooled analysis. *Acad Emerg Med* 31:883–893
80. O’Neal HR Jr, Sheybani R, Caffery TS et al (2022) Assessment of a cellular host response test to risk-stratify suspected COVID-19 patients in the emergency department setting. *PLoS ONE* 17:e0264220
81. Balk R, Esper AM, Martin GS et al (2024) Validation of SeptiCyte RAPID to discriminate sepsis from non-infectious systemic inflammation. *J Clin Med* 13:1194
82. Liesenfeld O, Arora S, Aufderheide TP et al (2025) Clinical validation of an AI-based blood testing device for diagnosis and prognosis of acute infection and sepsis. *Nat Med* 31:4044–4054



83. Bhargava A, López-Espina C, Schmalz L et al (2024) FDA-authorized AI/ML tool for sepsis prediction: development and validation. *NEJM AI* 1:A10a2400867
84. Mai B, Zhou L, Wang Q et al (2024) Diagnostic accuracy of pancreatic stone protein in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 24:472
85. Martin-Loeches I, Singer M, Leone M (2024) Sepsis: key insights, future directions, and immediate goals. A review and expert opinion. *Intensive Care Med* 50:2043–2049
86. Stephen AH, Montoya RL, Aluisio AR (2020) Sepsis and septic shock in low- and middle-income countries. *Surg Infect (Larchmt)* 21:571–578
87. Prescott HC (2018) The epidemiology of sepsis. In: Wersinga WJ, Seymour CW (eds) *Handbook of sepsis*. Springer International Publishing, Cham, pp 15–28
88. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC et al (2016) How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the art. *Front Microbiol* 7:697
89. Vashti A, Mullan PJ, Nitzberg M (2025) Single-site sampling strategy versus multi-site sampling strategy in blood culture collection within the hospital setting: a systematic review. *Am J Infect Control* 53:1113–1120
90. Ntusi N, Aubin L, Oliver S et al (2010) Guideline for the optimal use of blood cultures. *S Afr Med J* 100:839–843
91. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB et al (2020) Does this patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients. *Clin Infect Dis* 71:1339–1347
92. Papavarnavas NS et al (2022) Practice update to optimise the performance and interpretation of blood cultures: 2022. *S Afr Med J* 112:397–402
93. S3-Leitlinie: Sepsis—Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge— Update 2025. https://register.awmf.org/assets/guidelines/079-0011_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2025-07.pdf. Accessed 12 Aug 2025
94. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S et al (2018) A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the infectious diseases society of America and the American society for microbiology. *Clin Infect Dis* 67:813–816
95. Towns ML, Jarvis WR, Hsueh PR (2010) Guidelines on blood cultures. *J Microbiol Immunol Infect* 43:347–349
96. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR et al (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* 5:35–53
97. Grohs P, Mainardi J-L, Podglajen I et al (2007) Relevance of routine use of the anaerobic blood culture bottle. *J Clin Microbiol* 45:2711–2715
98. Lafaurie M, d’Anglejan E, Donay JL et al (2020) Utility of anaerobic bottles for the diagnosis of bloodstream infections. *BMC Infect Dis* 20:142
99. Chandler MT, Morton ES, Byrd RP et al (2000) Reevaluation of anaerobic blood cultures in a Veteran population. *South Med J* 93:986–988
100. Yarahmadi S, Ebrahimzadeh F, Mohamadipour F et al (2023) Effect of prone position on clinical outcomes of nonintubated patients with COVID-19: a randomised clinical trial. *Collegian* 30:449–456



101. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K et al (2019) FABLED Investigators: blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: a diagnostic study. *Ann Intern Med* 171:547–554
102. 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: executive summary. *Clin Infect Dis* 52:285–292
103. 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:e1-50
104. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377
105. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 45:486–552
106. Liu V, Morehouse JW, Soule J et al (2013) Fluid volume, lactate values, and mortality in sepsis patients with intermediate lactate values. *Ann Am Thorac Soc* 10:466–473
107. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al (2016) Sepsis Definitions Task Force: 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* 315:775–787
108. Liu VX, Morehouse JW, Marelich GP et al (2016) Multicenter implementation of a treatment bundle for patients with sepsis and intermediate lactate values. *Am J Respir Crit Care Med* 193:1264–1270
109. Kuttub HI, Lykins JD, Hughes MD et al (2019) Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 47:1582–1590
110. Corl KA, Levy MM, Holder AL et al (2024) Moderate IV fluid resuscitation is associated with decreased sepsis mortality. *Crit Care Med* 52:e557–e567
111. Peake SL, Delaney A, Bellomo R (2015) ARISE Investigators: Goal-directed resuscitation in septic shock. *N Engl J Med* 372:190–191
112. Pro CI et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370:1683–1693
113. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al (2015) ProMISe Trial Investigators: trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372:1301–1311
114. Investigators P et al (2017) Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med* 376:2223–2234
115. Ward MA, Kuttub HI, Badgett RG (2025) The effect of early fluid resuscitation on mortality in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 53:e1790–e1802



116. Taylor SP, Karvetski CH, Templin MA et al (2018) Initial fluid resuscitation following adjusted body weight dosing is associated with improved mortality in obese patients with suspected septic shock. *J Crit Care* 43:7–12
117. Lemmens HJ, Bernstein D, Brodsky JB (2006) Estimating blood volume in obese and morbidly obese patients. *Obes Surg* 16:773–776
118. Anderson MR, Shashaty MGS (2021) Impact of obesity in critical illness. *Chest* 160:2135–2145
119. Gendreau S, Frapard T, Carreaux G et al (2024) Geo-economic influence on the effect of fluid volume for sepsis resuscitation: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 209:517–528
120. Morton B, Stolbrink M, Kagima W et al (2018) The early recognition and management of sepsis in sub-saharan African adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 15:2017
121. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L et al (2017) Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 318:1233–1240
122. Andrews B, Muchemwa L, Kelly P et al (2014) Simplified severe sepsis protocol: a randomized controlled trial of modified early goal-directed therapy in Zambia. *Crit Care Med* 42:2315–2324
123. Mekontso Dessap A, AlShamsi F, Belletti A et al (2025) European Society of Intensive Care Medicine: European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2025 clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients: Part 2-the volume of resuscitation fluids. *Intensive Care Med* 51:461–477
124. Ahn C, Yu G, Shin TG et al (2024) Comparison of early and late norepinephrine administration in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 166:1417–1430
125. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T et al (2019) Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 199:1097–1105
126. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K et al (2005) Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 31:1066–1071
127. Shi R, Braïk R, Monnet X et al (2025) Early norepinephrine for patients with septic shock: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Crit Care* 29:182
128. Li Y, Li H, Zhang D (2020) Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 24:488
129. Zhou HX, Yang C-F, Wang H-Y et al (2023) Should we initiate vasopressors earlier in patients with septic shock: a mini systemic review. *World J Crit Care Med* 12:204–216
130. Elbouhy MA, Soliman M, Gaber A et al (2019) Early use of norepinephrine improves survival in septic shock: earlier than early. *Arch Med Res* 50:325–332
131. Bai X, Yu W, Ji W et al (2014) Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care* 18:532



132. Colon Hidalgo D, Patel J, Masic D et al (2020) Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care* 55:145–148
133. National Heart L et al (2023) Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension. *N Engl J Med* 388:499–510
134. Owen VS, Rosgen BK, Cherak SJ et al (2021) Adverse events associated with administration of vasopressor medications through a peripheral intravenous catheter: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 25:146
135. Tian DH, Smyth C, Keijzers G et al (2020) Safety of peripheral administration of vasopressor medications: a systematic review. *Emerg Med Australas* 32:220–227
136. Greenwald HP, Gootnick A, Luger NM et al (1952) Tissue necrosis following subcutaneous infiltration with nor-epinephrine; report of two cases. *N Engl J Med* 246:252–253
137. Munroe ES, Weinstein J, Gershengorn HB et al (2024) Understanding how clinicians personalize fluid and vasopressor decisions in early sepsis management. *JAMA Netw Open* 7:e247480
138. Munroe E, Claar D, Tamae-Kakazu M et al (2022) Hospital policies on intravenous vasopressor administration and monitoring: a survey of michigan hospitals. *Ann Am Thorac Soc* 19:1769–1772
139. Ricard JD, Salomon L, Boyer A et al (2013) Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 41:2108–2115
140. Stolz A, Efendy R, Apte Y et al (2022) Safety and efficacy of peripheral versus centrally administered vasopressor infusion: a single-centre retrospective observational study. *Aust Crit Care* 35:506–511
141. Delaney A, Finnis M, Bellomo R et al (2020) Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: a retrospective cohort study. *Emerg Med Australas* 32:210–219
142. Munroe ES, Heath ME, Eteer M et al (2024) Use and outcomes of peripheral vasopressors in early sepsis-induced hypotension across Michigan hospitals: a retrospective cohort study. *Chest* 165:847–857
143. Munroe ES, Co IN, Douglas I et al (2025) NHLBI PETAL Network: peripheral vasopressor use in early sepsis-induced hypotension. *JAMA Netw Open* 8:e2529148
144. Asher E, Karamah H, Nassar H et al (2023) Jerusalem Platelets Thrombosis and Intervention in Cardiology (JUPITER-16) Study Group: Safety and outcomes of peripherally administered vasopressor infusion in patients admitted with shock to an intensive cardiac care unit—a single-center prospective study. *J Clin Med* 12:5734
145. Groetzinger LM, Williams J, Svec S et al (2022) Peripherally infused norepinephrine to avoid central venous catheter placement in a medical intensive care unit: a pilot study. *Ann Pharmacother* 56:773–781
146. Medlej K, Kazzi AA, El Hajj CA et al (2018) Complications from administration of vasopressors through peripheral venous catheters: an observational study. *J Emerg Med* 54:47–53
147. Munroe ES (2024) A case for the evidence-based use of peripheral vasopressors. *Chest* 165:236–238



148. Chopra V, Flanders SA, Saint S et al (2015) Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC) Panel: The Michigan appropriateness guide for intravenous catheters (MAGIC): results from a multispecialty panel using the RAND/UCLA appropriateness method. *Ann Intern Med* 163(6 Suppl):S1-40
149. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM et al (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28:2729–2732
150. Meng L, Wang Y, Zhang L et al (2019) Heterogeneity and variability in pressure autoregulation of organ blood flow: lessons learned over 100+ years. *Crit Care Med* 47:436–448
151. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F et al (2014) SEPSISPAM Investigators: high versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370:1583–1593
152. Hylands M, Moller MH, Asfar P et al (2017) A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth* 64:703–715
153. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K et al (2020) 65 Trial Investigators: effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 323:938–949
154. Angriman F, Momenzade N, Adhikari NKJ et al (2025) Blood pressure targets for adults with vasodilatory shock—an individual patient data meta-analysis. *NEJM Evid* 4:EVIDoA2400359
155. Endo A, Yamakawa K, Tagami T et al (2025) OPTPRESS trial investigators: Efficacy of targeting high mean arterial pressure for older patients with septic shock (OPTPRESS): a multicentre, pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 51:883–892
156. Misango D, Pattnaik R, Baker T et al (2017) Global Intensive Care Working Group: haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 111:483–489
157. Ferrer R, Artigas A, Suarez D et al (2009) Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180:861–866
158. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ et al (2017) Early goal-directed therapy for sepsis: a novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials. *Crit Care Med* 45:607–614
159. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC et al (2017) Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 376:2235–2244
160. Klompas M, Calandra T, Singer M (2018) Antibiotics for sepsis—finding the equilibrium. *JAMA* 320:1433–1434
161. Prescott HC, Iwashyna TJ (2019) Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. *Ann Am Thorac Soc* 16:426–429
162. Slimings C, Riley TV (2021) Antibiotics and healthcare facility-associated *Clostridioides difficile* infection: systematic review and meta-analysis 2020 update. *J Antimicrob Chemother* 76:1676–1688
163. Tamma PD, Avdic E, Li DX et al (2017) Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 177:1308–1315



164. 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
165. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR et al (2010) Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* 50:814–820
166. Contou D, Roux D, Jochmans S et al (2016) Septic shock with no diagnosis at 24 hours: a pragmatic multicenter prospective cohort study. *Crit Care* 20:360
167. Shappell CN, Yu T, Klompas M et al (2025) Frequency of antibiotic overtreatment and associated harms in patients presenting with suspected sepsis to the emergency department: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 80:1197–1207
168. Hooper GA, Klippel CJ, McLean SR et al (2023) Concordance between initial presumptive and final adjudicated diagnoses of infection among patients meeting sepsis-3 criteria in the emergency department. *Clin Infect Dis* 76:2047–2055
169. Prescott HC, Seelye S, Wang XQ et al (2022) Temporal trends in antimicrobial prescribing during hospitalization for potential infection and sepsis. *JAMA Intern Med* 182:805–813
170. Leung LY, Huang H-L, Hung KK et al (2024) Door-to-antibiotic time and mortality in patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 129:48–61
171. Pak TR, Young J, McKenna CS et al (2023) Risk of misleading conclusions in observational studies of time-to-antibiotics and mortality in suspected sepsis. *Clin Infect Dis* 77:1534–1543
172. Hechtman RK, Kipnis P, Cano J et al (2024) Heterogeneity of benefit from earlier time-to-antibiotics for sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 209:852–860
173. Alam N, Oskam E, Stassen PM et al (2018) PHANTASi Trial Investigators and the ORCA (Onderzoeks Consortium Acute Geneeskunde) Research Consortium the Netherlands: Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 6:40–50
174. Chalya PL, Mabula JB, Koy M et al (2012) Typhoid intestinal perforations at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: a surgical experience of 104 cases in a resource-limited setting. *World J Emerg Surg* 7:4
175. Phua J, Koh Y, Du B et al (2011) MOSAICS Study Group: Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ* 342:d3245
176. Thwaites CL et al (2019) Infection management in patients with sepsis and septic shock in resource-limited settings. In: Dondorp AM, Dunser MW, Schultz MJ (eds) *Sepsis management in resource-limited settings*. Cham, pp 163–184
177. Urayeneza O, Mujiyarugamba P, Rukemba Z et al (2018) Sepsis in Resource-Limited Nations Workgroup of the Surviving Sepsis Campaign: increasing evidence-based interventions in patients with acute infections in a resource-limited setting: a before-and-after feasibility trial in Gitwe, Rwanda. *Crit Care Med* 46:1357–1366



178. Yokota PK, Marra AR, Martino MDV et al (2014) Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock—a quality improvement study. *PLoS ONE* 9:e104475
179. Abdu M, Wilson A, Mhango C et al (2018) Resource availability for the management of maternal sepsis in Malawi, other low-income countries, and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet* 140:175–183
180. Baelani I, Jochberger S, Laimer T et al (2011) Availability of critical care resources to treat patients with severe sepsis or septic shock in Africa: a self-reported, continent-wide survey of anaesthesia providers. *Crit Care* 15:R10
181. Bataar O, Lundeg G, Tsenddorj G et al (2010) Helfen Berührt Study Team: nationwide survey on resource availability for implementing current sepsis guidelines in Mongolia. *Bull World Health Organ* 88:839–846
182. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA et al (2017) SPREAD Investigators: the epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* 17:1180–1189
183. Taniguchi LU, de Azevedo LCP, Bozza FA et al (2019) Availability of resources to treat sepsis in Brazil: a random sample of Brazilian institutions. *Rev Bras Ter Intensiva* 31:193–201
184. Thwaites L, Nasa P, Abbenbroek B et al (2025) Management of adult sepsis in resource-limited settings: global expert consensus statements using a Delphi method. *Intensive Care Med* 51:21–38
185. Girotra S, Dukes KC, Sperling J et al (2024) Emergency medical service agency practices and cardiac arrest survival. *JAMA Cardiol* 9:683–691
186. Muchnok D, Vargo A, Deeb A-P et al (2022) Association of prehospital needle decompression with mortality among injured patients requiring emergency chest decompression. *JAMA Surg* 157:934–940
187. Nakayama N, Yamamoto T, Kikuchi M et al (2022) Japan Resuscitation Council (JRC) Acute Coronary Syndrome (ACS) Task Force and the Guideline Editorial Committee on behalf of the Japanese Circulation Society (JCS) Emergency and Critical Care Committee: prehospital administration of aspirin and nitroglycerin for patients with suspected acute coronary syndrome—a systematic review. *Circ Rep* 4:449–457
188. Philipsen SPJ, Vergunst AA, Tan E (2022) Traction splinting for midshaft femoral fractures in the pre-hospital and emergency department environment—a systematic review. *Injury* 53:4129–4138
189. Varney J, Motawea KR, Kandil OA et al (2022) Prehospital administration of broad-spectrum antibiotics for sepsis patients: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep* 5:e582
190. Poynter MJ, Farrugia A, Kelly E et al (2023) Prehospital administration of antibiotics in addition to usual care versus usual care alone for patients with suspected sepsis—a systematic review. *Paramedicine* 21:52–65
191. Jones J, Allen S, Davies J et al (2021) Randomised feasibility study of prehospital recognition and antibiotics for emergency patients with sepsis (PhRAsE). *Sci Rep* 11:18586



192. Chamberlain D (2009) Prehospital administered intravenous antimicrobial protocol for septic shock: A prospective randomized clinical trial. *Crit Care* 13(Suppl 1):P317
193. Kotnarin R, Sirinawee P, Supasaovapak J (2023) Impact of prehospital antibiotics on in-hospital mortality in emergency medical service patients with sepsis. *Open Access Emerg Med* 15:199–206
194. Seymour CW, Kahn JM, Martin-Gill C et al (2017) Delays from first medical contact to antibiotic administration for sepsis. *Crit Care Med* 45:759–765
195. Lagunes L, Encina B, Ramirez-Estrada S (2016) Current understanding in source control management in septic shock patients: a review. *Ann Transl Med* 4:330
196. Jimenez MF, Marshall JC, International Sepsis F (2001) Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):S49–S62
197. De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I (2022) Source control in the management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 48:1799–1802
198. 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:R87
199. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H et al (2014) MEDUSA Study Group: Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18:R42
200. Bloos F, Rüddel H, Thomas-Rüddel D et al (2017) MEDUSA study group: effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 43:1602–1612
201. De Pascale G, Antonelli M, Deschepper M et al (2022) Abdominal Sepsis Study (AbSeS) group and the Trials Group of the European Society of Intensive Care Medicine: poor timing and failure of source control are risk factors for mortality in critically ill patients with secondary peritonitis. *Intensive Care Med* 48:1593–1606
202. Karvellas CJ, Dong V, Abraldes JG et al (2019) The impact of delayed source control and antimicrobial therapy in 196 patients with cholecystitis-associated septic shock: a cohort analysis. *Can J Surg* 62:189–198
203. Kim H, Chung SP, Choi S-H et al (2019) Korean Shock Society (KoSS) Investigators: impact of timing to source control in patients with septic shock: a prospective multi-center observational study. *J Crit Care* 53:176–182
204. Martinez ML, Ferrer R, Torrents E et al (2017) Edusepsis Study Group: impact of source control in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 45:11–19
205. Naqvi F, Jain P, Umer A et al (2022) Outcomes of patients with sepsis and septic shock requiring source control: a prospective observational single-center study. *Crit Care Explor* 4:e0807
206. Onal U, Akyol Seyhan D, Ketenoğlu OB et al (2024) Importance of source control in the subgroup of intra-abdominal infections for septic shock patients: analysis of 390 cases. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 16:e2024051
207. Reitz KM, Kennedy J, Li SR et al (2022) Association between time to source control in sepsis and 90-day mortality. *JAMA Surg* 157:817–826



208. Ruddel H, Thomas-Rüddel DO, Reinhart K et al (2022) MEDUSA study group: adverse effects of delayed antimicrobial treatment and surgical source control in adults with sepsis: Results of a planned secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Crit Care* 26:51
209. 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. *Clin Infect Dis* 50:133–164
210. Huston JM, Barie PS, Dellinger EP et al (2024) Therapeutics and Guidelines Committee: the surgical infection society guidelines on the management of intra-abdominal infection: 2024 update. *Surg Infect (Larchmt)* 25:419–435
211. Coccolini F, Sartelli M, Sawyer R et al (2023) Source control in emergency general surgery: WSES, GAIS, SIS-E, SIS-A guidelines. *World J Emerg Surg* 18:41
212. Duane TM, Huston JM, Collom M et al (2021) Surgical infection society 2020 updated guidelines on the management of complicated skin and soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt)* 22:383–399
213. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F et al (2024) European association of urology guidelines on urological infections: Summary of the 2024 guidelines. *Eur Urol* 86:27–41
214. Bodilsen J, D’Alessandris QG, Humphreys H et al (2024) ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB): European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults. *Clin Microbiol Infect* 30:66–89
215. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB et al (2012) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18:268–281
216. Paul M, Carrara E, Retamar P et al (2022) European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 28:521–547
217. Vincent JL, Sakr Y, Singer M et al (2020) EPIC III Investigators: prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA* 323:1478–1487
218. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP et al (2020) CDC Prevention Epicenters Program: prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Netw Open* 3:e202899
219. Liu X, Liu X, Jin C et al (2024) Prediction models for diagnosis and prognosis of the colonization or infection of multidrug-resistant organisms in adults: a systematic review, critical appraisal, and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 30:1364–1373
220. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P et al (2016) GLIMP investigators: global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 16:1364–1376
221. Labricciosa FM, Sartelli M, Abbo LM et al (2018) Epidemiology and risk factors for isolation of multi-drug-resistant organisms in patients with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)* 19:264–272



222. Callejo-Torre F, Eiros Bouza JM, Olaechea Astigarraga P et al (2016) Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Infez Med* 24:201–209
223. Aydemir H, Akduman D, Piskin N et al (2013) Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect* 141:1214–1222
224. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J et al (2015) Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 385:1949–1956
225. Solomkin J, Hershberger E, Miller B et al (2015) Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis* 60:1462–1471
226. Seo YB, Lee J, Kim YK et al (2017) Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis* 17:404
227. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ et al (2016) Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 16:661–673
228. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M et al (2021) Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 21:213–225
229. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G et al (2018) Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther* 7:439–455
230. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P et al (2016) Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis* 63:754–762
231. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R et al (2018) Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 18:1319–1328
232. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y et al (2021) Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 21:226–240
233. Carey GB, Holleck JL, Ein Alshaeba S et al (2023) Estimated mortality with early empirical antibiotic coverage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in



- hospitalized patients with bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 78:1150–1159
234. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H et al (2020) Multidrug-resistant bacterial infections in US hospitalized patients, 2012–2017. *N Engl J Med* 382:1309–1319
235. Collaborators, G.B.D.A.R. (2024) Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet* 404:1199–1226
236. Rhee C, Chen T, Kadri SS et al (2024) CDC Prevention Epicenters Program: trends in empiric broad-spectrum antibiotic use for suspected community-onset sepsis in US hospitals. *JAMA Netw Open* 7:e2418923
237. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA (2024) Infectious diseases society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 77:ciae403
238. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F et al (2014) A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 40:839–845
239. Kollef M, Micek S, Hampton N et al (2012) Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 54:1739–1746
240. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W et al (2014) Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team: multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 370:1198–1208
241. Mean M, Marchetti O, Calandra T (2008) Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care* 12:204
242. Garey KW, Rege M, Pai MP et al (2006) Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 43:25–31
243. Marriott DJ, Playford EG, Chen S et al (2009) Australian Candidaemia Study: determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care* 13:R115
244. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH (2005) Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 49:3640–3645
245. Thomas-Ruddel DO, Schlattmann P, Pletz M et al (2022) Risk factors for invasive *Candida* infection in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 161:345–355
246. Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A et al (2016) Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD004920
247. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C et al (2016) EMPIRICUS Trial Group: empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, *Candida* colonization, and multiple organ failure: the EMPIRICUS randomized clinical trial. *JAMA* 316:1555–1564



248. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M et al (2025) Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis* 25:e280–e293
249. Cobo F, Pérez-Carrasco V, Rodríguez-Granger J et al (2023) Differences between bloodstream infections involving gram-positive and gram-negative anaerobes. *Anaerobe* 81:102734
250. Murai Y, Nagaoka K, Iwanaga N et al (2025) Effects of extended anaerobic antibiotic coverage on anaerobic bloodstream infection: a multisite retrospective study. *Int J Infect Dis* 153:107840
251. Buckman SA, Turnbull IR, Mazuski JE (2018) Empiric antibiotics for sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 19:147–154
252. Ngo JT, Parkins MD, Gregson DB et al (2013) Population-based assessment of the incidence, risk factors, and outcomes of anaerobic bloodstream infections. *Infection* 41:41–48
253. Mortensen KK, Nielsen HL, Sogaard KK (2024) Clinical and microbiological characteristics of anaerobic bacteremia during 1994–2019: a Danish population-based cohort study. *Anaerobe* 89:102898
254. Petersen MW, Perner A, Jonsson AB et al (2019) Empirical metronidazole for patients with severe bacterial infection: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 63:802–813
255. Kullberg RFJ, Schinkel M, Wiersinga WJ (2023) Empiric anti-anaerobic antibiotics are associated with adverse clinical outcomes in emergency department patients. *Eur Respir J* 61:2300413
256. Chanderraj R, Admon AJ, He Y et al (2024) Mortality of patients with sepsis administered piperacillin-tazobactam vs cefepime. *JAMA Intern Med* 184:769–777
257. Chanderraj R, Baker JM, Kay SG et al (2023) In critically ill patients, anti-anaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes. *Eur Respir J* 61:2200910
258. Qian ET, Casey JD, Wright A et al (2023) Vanderbilt Center for Learning Healthcare and the Pragmatic Critical Care Research Group: cefepime vs piperacillin-tazobactam in adults hospitalized with acute infection: the ACORN randomized clinical trial. *JAMA* 330:1557–1567
259. Metlay JP, Waterer GW, Long AC et al (2019) Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 200:e45–e67
260. Mazuski JE, Tessier JM, May AK et al (2017) The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)* 18:1–76
261. Kullberg RFJ, Haak BW, Chanderraj R et al (2025) Empirical antibiotic therapy for sepsis: save the anaerobic microbiota. *Lancet Respir Med* 13:92–100
262. Ferrara F, Castagna T, Pantolini B et al (2024) The challenge of antimicrobial resistance (AMR): current status and future prospects. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 397:9603–9615



263. poto S, Daniel Markley J, Valeriani E et al (2022) Active surveillance cultures and procalcitonin in combination with clinical data to guide empirical antimicrobial therapy in hospitalized medical patients with sepsis. *Front Microbiol* 13:797932
264. Verdugo-Paiva F, Otaiza F, Roson-Rodríguez P et al (2022) Effects of screening strategies to detect carbapenem-resistant gram-negative bacteria: a systematic review. *Am J Infect Control* 50:1381–1388
265. Tomczyk S, Zanichelli V, Grayson ML et al (2019) Control of carbapenem-resistant enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in healthcare facilities: a systematic review and reanalysis of quasi-experimental studies. *Clin Infect Dis* 68:873–884
266. Brusselaers N, Labeau S, Vogelaers D et al (2013) Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Med* 39:365–375
267. Antimicrobial Resistance C (2022) Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 399:629–655
268. Bouzid D, Zanella M-C, Kerneis S et al (2021) Rapid diagnostic tests for infectious diseases in the emergency department. *Clin Microbiol Infect* 27:182–191
269. Anton-Vazquez V, Hine P, Krishna S et al (2021) Rapid versus standard antimicrobial susceptibility testing to guide treatment of bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD013235
270. Caspar Y, Deves A, Richarme C et al (2024) Clinical impact and cost-consequence analysis of ePlex(R) blood culture identification panels for the rapid diagnosis of bloodstream infections: a single-center randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 43:1193–1203
271. Peri AM, Chatfield MD, Ling W et al (2024) Rapid diagnostic tests and antimicrobial stewardship programs for the management of bloodstream infection: what is their relative contribution to improving clinical outcomes? A systematic review and network meta-analysis. *Clin Infect Dis* 79:502–515
272. Balan AM, Bodolea C, Nemes A et al (2023) Rapid point-of-care PCR testing of drug-resistant strains on endotracheal aspirate samples: a repurposed effective tool in the stepwise approach of healthcare-acquired pneumonia—a pilot study. *Int J Mol Sci* 24:13393
273. Enne VI, Stirling S, Barber JA et al (2025) INHALE WP3 Study Group and Committees: INHALE WP3, a multicentre, open-label, pragmatic randomised controlled trial assessing the impact of rapid, ICU-based, syndromic PCR, versus standard-of-care on antibiotic stewardship and clinical outcomes in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 51:272–286
274. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW et al (2017) The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 64:15–23
275. Hamill RJ (2013) Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 73:919–934
276. Levine MT, Chandrasekar PH (2016) Adverse effects of voriconazole: over a decade of use. *Clin Transplant* 30:1377–1386



277. Pristov KE, Ghannoum MA (2019) Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect* 25:792–798
278. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A (2017) The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* 17:e383–e392
279. Bouza E, Almirante B, García Rodríguez J et al (2020) Biomarkers of fungal infection: expert opinion on the current situation. *Rev Esp Quimioter* 33:1–10
280. Bloos F, Held J, Kluge S et al (2022) SepNet Study Group: (1 → 3)-beta-d-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 48:865–875
281. ohdHafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CMJ et al (2012) Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anestesiol* 78:94–104
282. Goncalves-Pereira J, Pova P (2011) Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 15:R206
283. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M et al (2016) DALI Study Group: is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the defining antibiotic levels in intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother* 71:196–207
284. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS et al (2013) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 56:236–244
285. Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ et al (2024) Prolonged vs intermittent infusions of beta-lactam antibiotics in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 332:638–648
286. Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ et al (2024) BLING III Study Investigators: continuous vs intermittent beta-lactam antibiotic infusions in critically ill patients with sepsis: the BLING III randomized clinical trial. *JAMA* 332:629–637
287. De Waele JJ, Lipman J, Carlier M et al (2015) Subtleties in practical application of prolonged infusion of beta-lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 45:461–463
288. Roberts JA, Paratz J, Paratz E et al (2007) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 30:11–18
289. Barton G, Rickard CM, Roberts JA (2024) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in critically ill patients with sepsis: Implementation considerations. *Intensive Care Med* 50:2150–2153
290. Sieswerda E, Bax HI, Hoogerwerf JJ et al (2022) The 2021 dutch working party on antibiotic policy (SWAB) guidelines for empirical antibacterial therapy of sepsis in adults. *BMC Infect Dis* 22:687
291. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al (2014) International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 14:498–509



292. Roberts JA, Paul SK, Akova M et al (2014) DALI Study: DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58:1072–1083
293. Veiga R, Paiva JA (2018) Pharmacokinetics–pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care* 22:233
294. Nelson NR, Morbitzer KA, Jordan JD et al (2019) The impact of capping creatinine clearance on achieving therapeutic vancomycin concentrations in neurocritically ill patients with traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 30:126–131
295. Gregoire N, Marchand S, Ferrandière M et al (2019) Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. *J Antimicrob Chemother* 74:117–125
296. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J et al (2011) The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 50:99–110
297. Choi G, Gomersall CD, Tian Q et al (2009) Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 37:2268–2282
298. Roberts JA, Joynt GM, Lee A et al (2021) SMARRT Study Collaborators and the ANZICS Clinical Trials Group: the effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational sampling antibiotics in renal replacement therapy study. *Clin Infect Dis* 72:1369–1378
299. Bougle A, Dujardin O, Lepère V et al (2019) PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on extracorporeal life support. *Anaesth Crit Care Pain Med* 38:493–497
300. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA et al (2019) Overcoming barriers to optimal drug dosing during ECMO in critically ill adult patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 15:103–112
301. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M et al (2020) Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM): antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position Paper(). *Intensive Care Med* 46:1127–1153
302. Sanz-Codina M, Bozkir HO, Jorda A et al (2023) Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Microbiol Infect* 29:845–857
303. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S et al (2020) Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* 46:225–235
304. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW et al (2016) Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 16:847–856
305. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM et al (2016) Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 62:e51–e77
306. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH et al (2020) Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European society of intensive care medicine (ESICM) and European society of clinical microbiology and



- infectious diseases (ESCMID) critically ill patients study group (ESGCIP). *Intensive Care Med* 46:245–265
307. Leone M, Bechis C, Baumstarck K et al (2014) AZUREA Network Investigators: de-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 40:1399–1408
 308. Lopez-Cortes LE, Delgado-Valverde M, Moreno-Mellado E et al (2024) SIMPLIFY study group: efficacy and safety of a structured de-escalation from antipseudomonal beta-lactams in bloodstream infections due to *Enterobacterales* (SIMPLIFY): an open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 24:375–385
 309. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J et al (2016) A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 62:1009–1017
 310. NICE Organization (2018) Surveillance report 2018—antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use (2015) NICE guideline NG15. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/resources/surveillance-report-2018-antimicrobial-stewardship-systems-and-processes-for-effective-antimicrobial-medicine-use-2015-nice-guideline-ng15-pdf-6119358364357>. Accessed 18 July 2025
 311. De Bus L, Depuydt P, Steen J et al (2020) DIANA study group: antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med* 46:1404–1417
 312. Erb T, Mihai S, Strauß R et al (2023) beta-(1→3)-d-glucan- and mannan-guided early termination of antifungal therapy in ICU patients: a randomized controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 67:e0072523
 313. De Pascale G, Posteraro B, D’Arrigo S et al (2020) (1,3)-Beta-d-glucan-based empirical antifungal interruption in suspected invasive candidiasis: a randomized trial. *Crit Care* 24:550
 314. Rouze A, Loridant S, Poissy J et al (2017) S-TAFE study group: biomarker-based strategy for early discontinuation of empirical antifungal treatment in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 43:1668–1677
 315. Dark P, Hossain A, McAuley DF et al (2025) ADAPT-Sepsis Collaborators: biomarker-guided antibiotic duration for hospitalized patients with suspected sepsis: the ADAPT-sepsis randomized clinical trial. *JAMA* 333:682–693
 316. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR et al (1984) The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 10:185–192
 317. Oostdijk EA, de Smet AMGA, Blok HEM et al (2010) Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 181:452–457
 318. Buitinck S, Jansen R, Rijkenberg S et al (2019) The ecological effects of selective decontamination of the digestive tract (SDD) on antimicrobial resistance: a 21-year longitudinal single-centre study. *Crit Care* 23:208
 319. Hammond NE, Myburgh J, Seppelt I et al (2022) Association between selective decontamination of the digestive tract and in-hospital mortality in intensive care unit



- patients receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 328:1922–1934
320. SuDdicu Investigators for the Australian New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials, G et al (2022) Effect of selective decontamination of the digestive tract on hospital mortality in critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *JAMA* 328:1911–1921
 321. Cuthbertson BH, Billot L, Campbell MK et al (2025) Selective decontamination of the digestive tract during ventilation in the ICU. *N Engl J Med* (online ahead of print)
 322. Gershengorn HB, Garland A, Kramer A et al (2014) Variation of arterial and central venous catheter use in United States intensive care units. *Anesthesiology* 120:650–664
 323. Mahendra M, McQuillen P, Dudley RA et al (2021) Variation in arterial and central venous catheter use in pediatric intensive care units. *J Intensive Care Med* 36:1250–1257
 324. Wong T et al (2024) Pragmatic randomized trial for arterial catheters in the critical care environment (GRACE) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 209:A4783
 325. Gershengorn HB, Wunsch H, Scales DC et al (2014) Association between arterial catheter use and hospital mortality in intensive care units. *JAMA Intern Med* 174:1746–1754
 326. Barros A, Nguyen H, Lee H et al (2020) Effect of arterial catheter on vasopressor use in patients with shock: a propensity score matching analysis on a multi-center prospective cohort. *Chest* 158:A642
 327. Rasla S, Mohamed A, Qureshi R et al (2017) Association between the use of arterial catheters and hospital outcomes in critically ill patients. *Chest* 152:A336
 328. Ou Q, Cai G, Zhou Y et al (2022) Arterial catheterization and in-hospital mortality in sepsis: a propensity score-matched study. *BMC Anesthesiol* 22:178
 329. Ribezzo S, Spina E, Di Bartolomeo S et al (2014) Noninvasive techniques for blood pressure measurement are not a reliable alternative to direct measurement: a randomized crossover trial in ICU. *Sci World J* 2014:353628
 330. Bur A, Hirschl MM, Herkner H et al (2000) Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Crit Care Med* 28:371–376
 331. Lakhali K, Macq C, Ehrmann S et al (2012) Noninvasive monitoring of blood pressure in the critically ill: Reliability according to the cuff site (arm, thigh, or ankle). *Crit Care Med* 40:1207–1213
 332. Riley LE, Chen GJ, Latham HE (2017) Comparison of noninvasive blood pressure monitoring with invasive arterial pressure monitoring in medical ICU patients with septic shock. *Blood Press Monit* 22:202–207
 333. Haber EN, Sonti R, Simkovich SM et al (2024) Accuracy of noninvasive blood pressure monitoring in critically ill adults. *J Intensive Care Med* 39:665–671
 334. Lakhali K, Dauvergne JE, Kamel T et al (2023) Noninvasive monitoring of arterial pressure: finger or lower leg as alternatives to the upper arm: a prospective study in three ICUs. *Crit Care Med* 51:1350–1362



335. Kaufmann T, Cox EGM, Wiersema R et al (2020) SICS Study Group: non-invasive oscillometric versus invasive arterial blood pressure measurements in critically ill patients: a post hoc analysis of a prospective observational study. *J Crit Care* 57:118–123
336. eidert AS, Dolch ME, Mühlbauer K et al (2021) Oscillometric versus invasive blood pressure measurement in patients with shock: a prospective observational study in the emergency department. *J Clin Monit Comput* 35:387–393
337. Engelbrecht-Wiggans E, Palmer J, Hollis G et al (2023) Most patients with non-hypertensive diseases at a critical care resuscitation unit require arterial pressure monitoring: a prospective observational study. *World J Emerg Med* 14:173–178
338. Macedo SK, Bissoli T, Dias LC et al (2010) Comparative study to evaluate blood pressure levels measured by an invasive method versus a non-invasive method in patients in an intensive care unit. *Crit Care* 14:P139
339. Tijisma L et al (2019) Non-invasive blood pressure measurements versus invasive blood pressure measurements in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med Exp* 7:92
340. Tran QK, Gelmann D, Alam Z et al (2022) Discrepancy between invasive and noninvasive blood pressure measurements in patients with sepsis by vasopressor status. *West J Emerg Med* 23:358–367
341. Muller G, Contou D, Ehrmann S et al (2025) Deferring arterial catheterization in critically ill patients with shock. *N Engl J Med* 393:1875–1888
342. Hammond NE, Taylor C, Finfer S et al (2017) Fluid-TRIPS and Fluidos Investigators: patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: an international cross-sectional study. *PLoS ONE* 12:e0176292
343. Hammond NE, Zampieri FG, Di Tanna GL et al (2022) Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults—a systematic review with meta-analysis. *NEJM Evid* 1:2100010
344. Zampieri FG, Cavalcanti AB, Di Tanna GL et al (2024) Balanced crystalloids versus saline for critically ill patients (BEST-Living): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 12:237–246
345. Semler MW, Self WH, Wanderer JP et al (2018) SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group: balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 378:829–839
346. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS et al (2021) BaSICS Investigators and the BRICNet Members: effect of intravenous fluid treatment with a balanced Solution vs 0.9% saline solution on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial. *JAMA* 326:1–12
347. Finfer S, Micallef S, Hammond N, PLUS Study Investigators and the Australian New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group et al (2022) Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 386:815–826
348. Jackson KE, Wang L, Casey JD, SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group et al (2021) Effect of early balanced crystalloids before ICU admission on sepsis outcomes. *Chest* 159:585–595



349. Gelbenegger G, Shapiro NI, Zeitlinger M et al (2025) Lactated ringer's or normal saline for initial fluid resuscitation in sepsis-induced hypotension. *Crit Care Med* 53:e1140–e1144
350. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS et al (2022) Association between type of fluid received prior to enrollment, type of admission, and effect of balanced crystalloid in critically ill adults: a secondary exploratory analysis of the BaSICS clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 205:1419–1428
351. Caironi P, Tognoni G, Masson S, ALBIOS Study Investigators et al (2014) Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370:1412–1421
352. Bai Z, Lai Y, Han K et al (2024) Human albumin for adults with sepsis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 103:e40983
353. Geng L, Tian X, Gao Z et al (2023) Different concentrations of albumin versus crystalloid in patients with sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med* 38:679–689
354. Bannard-Smith J, Elrakhawy M, Norman G et al (2024) The efficacy, safety and effectiveness of hyperoncotic albumin solutions in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Soc* 25:308–318
355. Wang Y, Chen K, Li X et al (2024) Clinical efficacy of various resuscitation fluids in the management of sepsis in postoperative surgical and trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 19:275–288
356. Wiedermann CJ (2023) Human albumin infusion in critically ill and perioperative patients: narrative rapid review of meta-analyses from the last five years. *J Clin Med* 12:5919
357. Callum J, Skubas NJ, Bathla A et al (2024) International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines Intravenous Albumin Guideline Group: Use of intravenous albumin: a guideline from the international collaboration for transfusion medicine guidelines. *Chest* 166:321–338
358. Maiwall R, Kumar A, Pasupuleti SSR et al (2022) A randomized-controlled trial comparing 20% albumin to plasmalyte in patients with cirrhosis and sepsis-induced hypotension [ALPS trial]. *J Hepatol* 77:670–682
359. Gray AJ, Oatey K, Grahamslaw J, Albumin, Balanced, and Crystalloid-Sepsis (ABC-Sepsis) Investigators et al (2024) Albumin versus balanced crystalloid for the early resuscitation of sepsis: an open parallel-group randomized feasibility trial—the ABC-sepsis trial. *Crit Care Med* 52:1520–1532
360. Park CHL, de Almeida JP, de Oliveira GQ et al (2019) Lactated ringer's versus 4% albumin on lactated ringer's in early sepsis therapy in cancer patients: a pilot single-center randomized trial. *Crit Care Med* 47:e798–e805
361. Annane D, Siami S, Jaber S, CRISTAL Investigators et al (2013) Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 310:1809–1817
362. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, SAFE Study Investigators et al (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247–2256



363. Diz JC, Luna-Rojas P, Díaz-Vidal P et al (2025) Effect of treatment with balanced crystalloids versus normal saline on the mortality of critically ill patients with and without traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 141:152–161
364. Investigators SS et al (2007) Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 357:874–884
365. Philips CA, Maiwall R, Sharma MK et al (2021) Comparison of 5% human albumin and normal saline for fluid resuscitation in sepsis induced hypotension among patients with cirrhosis (FRISC study): a randomized controlled trial. *Hepatol Int* 15:983–994
366. Martin GS, Bassett P (2019) Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 50:144–154
367. Arabi YM, Belley-Cote E, Carsetti A et al (2024) European Society of Intensive Care Medicine: European Society of Intensive Care Medicine clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients. Part 1: the choice of resuscitation fluids. *Intensive Care Med* 50:813–831
368. Chen C, Kollef MH (2015) Targeted fluid minimization following initial resuscitation in septic shock: a pilot study. *Chest* 148:1462–1469
369. Corl KA, Prodromou M, Merchant RC et al (2019) The restrictive IV fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): a randomized pilot study. *Crit Care Med* 47:951–959
370. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, CLASSIC Trial Group et al (2016) Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med* 42:1695–1705
371. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM et al (2018) REFRESH trial investigators: restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 44:2070–2078
372. Semler MW, Janz DR, Casey JD et al (2020) Conservative fluid management after sepsis resuscitation: a pilot randomized trial. *J Intensive Care Med* 35:1374–1382
373. Jessen MK, Andersen LW, Thomsen MH et al (2022) Restrictive fluids versus standard care in adults with sepsis in the emergency department (REFACED): a multicenter, randomized feasibility trial. *Acad Emerg Med* 29:1172–1184
374. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, CLASSIC Trial Group et al (2022) Restriction of intravenous fluid in ICU patients with septic shock. *N Engl J Med* 386:2459–2470
375. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A et al (2017) Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 45:1538–1545
376. Ehrman RR, Gallien JZ, Smith RK et al (2019) Resuscitation guided by volume responsiveness does not reduce mortality in sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Explor* 1:e0015



377. Azadian M, Win S, Abdipour A et al (2022) Mortality benefit from the passive leg raise maneuver in guiding resuscitation of septic shock patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Intensive Care Med* 37:611–617
378. Douglas IS, Alapat PM, Corl KA et al (2020) Fluid response evaluation in sepsis hypotension and shock: a randomized clinical trial. *Chest* 158:1431–1445
379. Basmaji J, Arntfield R, Desai K et al (2024) The impact of point-of-care ultrasound-guided resuscitation on clinical outcomes in patients with shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 52:1661–1673
380. Stewart GN (1897) Researches on the circulation time and on the influences which affect it. *J Physiol* 22:159–183
381. Fegler G (1954) Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 39:153–164
382. Fick A (1870) Uber die messung des Blutquantums in den Hertzvent rikeln. *Sitzber Physik Med Ges Wurzburg* 36:290–291
383. Velissaris D, Karamouzos V, Kotroni I et al (2016) The use of pulmonary artery catheter in sepsis patients: a literature review. *J Clin Med Res* 8:769–776
384. hah 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* 294:1664–1670
385. Arya VK, Al-Moustadi W, Dutta V (2022) Cardiac output monitoring—invasive and noninvasive. *Curr Opin Crit Care* 28:340–347
386. adian M, Pinsky MR (2006) Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications. *Crit Care* 10(Suppl 3):S8
387. Scully TG, Grealy R, McLean AS et al (2019) Calibrated cardiac output monitoring versus standard care for fluid management in the shocked ICU patient: a pilot randomised controlled trial. *J Intensive Care* 7:1
388. Ma S, Zhang R, Wang S et al (2017) Effect of global end diastolic volume index guidance fluid resuscitation in elderly patients with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 29:486–490
389. Lu NF, Zheng R-Q, Lin H et al (2015) Improved sepsis bundles in the treatment of septic shock: a prospective clinical study. *Am J Emerg Med* 33:1045–1049
390. Hou PC, Filbin MR, Napoli A et al (2016) Cardiac output monitoring managing intravenous therapy (COMMIT) to treat emergency department patients with sepsis. *Shock* 46:132–138
391. Kuan WS, Ibrahim I, Leong BSH et al (2016) Emergency department management of sepsis patients: a randomized, goal-oriented, noninvasive sepsis trial. *Ann Emerg Med* 67:367-378.e3
392. Diaz-Gomez JL, Sharif S, Ablordeppey E et al (2025) Society of critical care medicine guidelines on adult critical care ultrasonography: focused update 2024. *Crit Care Med* 53:e447–e458
393. Levy B (2006) Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 12:315–321



394. Ding XF, Yang Z-Y, Xu Z-T et al (2018) Early goal-directed and lactate-guided therapy in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med* 16:331
395. Pan J, Peng M, Liao C et al (2019) Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Medicine (Baltim)* 98:e14453
396. Yumoto T, Kuribara T, Yamada K et al (2023) Clinical parameter-guided initial resuscitation in adult patients with septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Acute Med Surg* 10:e914
397. 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* 41:1862–1863
398. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y et al (2016) Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a living systematic review. *J Crit Care* 36:43–48
399. Baelani I, Jochberger S, Laimer T et al (2012) Identifying resource needs for sepsis care and guideline implementation in the Democratic Republic of the Congo: a cluster survey of 66 hospitals in four eastern provinces. *Middle East J Anaesthesiol* 21:559–575
400. Hernandez G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, ANDROMEDA SHOCK Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN) et al (2019) The 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* 321:654–664
401. Shrestha GS, Kwizera A, Lundeg G et al (2017) International Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016: the perspective from low-income and middle-income countries. *Lancet Infect Dis* 17:893–895
402. Morin A, Missri L, Urbina T et al (2025) Relationship between skin microvascular blood flow and capillary refill time in critically ill patients. *Crit Care* 29:57
403. Hernandez G, Carmona P, Ait-Oufella H (2024) Monitoring capillary refill time in septic shock. *Intensive Care Med* 50:580–582
404. Hansen M, Gillespie J, Riddick T et al (2023) Evaluation of electronic measurement of capillary refill for sepsis screening at ED triage. *Am J Emerg Med* 70:61–65
405. Jouffroy R, Saade A, Tourtier JP et al (2019) Skin mottling score and capillary refill time to assess mortality of septic shock since pre-hospital setting. *Am J Emerg Med* 37:664–671
406. Wang M, Tong M, Tian Z (2024) Prolonged capillary refill time and short-term mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 79:127–135
407. Putowski Z, Góldyn M, Pluta MP et al (2023) Correlation between mean arterial pressure and capillary refill time in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med* 38:838–846
408. Wesolek F, Putowski Z, Staniszevska W et al (2024) Capillary refill time as a part of routine physical examination in critically ill patients undergoing vasoactive therapy: a prospective study. *J Clin Med* 13:5782



409. Raia L, Gabarre P, Bonny V et al (2022) Kinetics of capillary refill time after fluid challenge. *Ann Intensive Care* 12:74
410. Castro R, Kattan E, Ferri G et al (2020) Effects of capillary refill time-vs. lactate-targeted fluid resuscitation on regional, microcirculatory and hypoxia-related perfusion parameters in septic shock: a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care* 10:150
411. Kattan E, Bakker J, Estenssoro E et al (2022) Hemodynamic phenotype-based, capillary refill time-targeted resuscitation in early septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK-2 randomized clinical trial study protocol. *Rev Bras Ter Intensiva* 34:96–106
412. Andromeda-Shock-2 Investigators for the Andromeda Research Network, S.S.o.A.R. et al (2025) Personalized hemodynamic resuscitation targeting capillary refill time in early septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK-2 randomized clinical trial. *JAMA* 334:1988–1999
413. Russell JA (2011) Bench-to-bedside review: vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care* 15:226
414. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, VANISH Investigators et al (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316:509–518
415. Hajjar LA, Zambolim C, Belletti A et al (2019) Vasopressin versus norepinephrine for the management of septic shock in cancer patients: the VANCS II randomized clinical trial. *Crit Care Med* 47:1743–1750
416. Khanna A, English SW, Wang XS, ATHOS-3 Investigators et al (2017) Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 377:419–430
417. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E et al (2014) Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care* 18:534
418. Drugs.com. Comparing levophed vs vasopressin. <https://www.drugs.com/compare/levophed-vs-vasopressin> Accessed 22 July 2025
419. Russell JA, Walley KR, Singer J, VASST Investigators et al (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:877–887
420. Barzegar E, Ahmadi A, Mousavi S et al (2016) The therapeutic role of vasopressin on improving lactate clearance during and after vasogenic shock: microcirculation, is it the black box? *Acta Med Iran* 54:15–23
421. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al (2003) Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 107:2313–2319
422. Hammond DA, Ficek OA, Painter JT et al (2018) Prospective open-label trial of early concomitant vasopressin and norepinephrine therapy versus initial norepinephrine monotherapy in septic shock. *Pharmacotherapy* 38:531–538
423. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P et al (2006) Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 32:1782–1789
424. Malay MB, Ashton RC, Landry DW et al (1999) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47:699–703 (**discussion 703**)



425. liveira S, Dessa F, Rocha C et al (2014) Early vasopressin application in shock study. *Crit Care* 18(Suppl 1):P158
426. Fonseca-Ruiz NJ, Cano AL, Carmona DPO et al (2013) Uso de vasopresina en pacientes con choque séptico refractario a catecolaminas. Estudio piloto *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 13:114–123
427. Nagendran M, Russell JA, Walley KR et al (2019) Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 45:844–855
428. Kalimoutou A, Kennedy JN, Feng J et al (2025) Optimal vasopressin initiation in septic shock: the OVISS reinforcement learning study. *JAMA* 333:1688–1698
429. Chen C, Pang L, Wang Y et al (2019) Combination era, using combined vasopressors showed benefits in treating septic shock patients: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Transl Med* 7:535
430. Shi R, Hamzaoui O, De Vita N et al (2020) Vasopressors in septic shock: Which, when, and how much? *Ann Transl Med* 8:794
431. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, CAT Study Investigators et al (2008) A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34:2226–2234
432. Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G et al (2017) The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 37:91–98
433. Jia L, Wang P, Li C et al (2023) The efficacy and safety of vasopressors for septic shock patients: a systemic review and network meta-analysis. *Shock* 60:746–752
434. Fernando SM, Tran A, Soliman K et al (2024) Methylene blue in septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor* 6:e1110
435. Luis-Silva F, Meneguetti MG, Peres LM et al (2024) Methylene blue therapy in addition to standard treatment for acute-phase septic shock: a pilot randomized controlled trial. *Front Med (Lausanne)* 11:1431321
436. Yune H, Kim K, Jo YH et al (2016) 1453: Infusion of methylene blue in severe sepsis and septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 44:439–439
437. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J et al (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:21–30
438. Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P et al (2023) Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care* 27:110
439. Hasegawa D, Ishisaka Y, Maeda T et al (2023) Prevalence and prognosis of sepsis-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med* 38:797–808
440. Shvilkina T, Shapiro N (2023) Sepsis-Induced myocardial dysfunction: heterogeneity of functional effects and clinical significance. *Front Cardiovasc Med* 10:1200441



441. Dubin A, Mugno M (2024) The effects of dobutamine in septic shock: an updated narrative review of clinical and experimental studies. *Medicina (Kaunas)* 60:751
442. Tongyoo S, Chobngam S, Yolsiriwat N et al (2025) Effects of adjunctive milrinone versus placebo on hemodynamics in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Ann Med* 57:2484464
443. Scheeren TWL, Bakker J, Kaufmann T et al (2021) Current use of inotropes in circulatory shock. *Ann Intensive Care* 11:21
444. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harrison AM et al (2016) Temporal trends in the utilization of vasopressors in intensive care units: an epidemiologic study. *BMC Pharmacol Toxicol* 17:19
445. Russell JA (2019) Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med* 45:1503–1517
446. Izcovich A, González Malla C, Manzotti M et al (2014) Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology* 83:1170–1177
447. House AA, McIntyre CW (2023) Midodrine is an effective therapy for resistant intradialytic hypotension: PRO. *Kidney360* 4:299–301
448. Kilcommons SJ, Hammal F, Kamaleldin M et al (2025) Adjunctive midodrine therapy for vasopressor-dependent shock in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 53:e384–e399
449. Suzuki T, Morisaki H, Serita R et al (2005) Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med* 33:2294–2301
450. Rehberg S, Frank S, Černý V, LANDI-SEP Study Group et al (2024) Landiolol for heart rate control in patients with septic shock and persistent tachycardia. A multicenter randomized clinical trial (Landi-SEP). *Intensive Care Med* 50:1622–1634
451. Whitehouse T, Hossain A, Perkins GD, STRESS-L Collaborators et al (2023) Landiolol and organ failure in patients with septic shock: the STRESS-L randomized clinical trial. *JAMA* 330:1641–1652
452. Morelli A, Ertmer C, Westphal M et al (2013) Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 310:1683–1691
453. McChesney C, Orozco N, Fiorini K et al (2025) Impact of short-acting beta-blockers on the outcomes of patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 53:e1125–e1139
454. Chaudhuri D, Lazarte J, Shah K et al (2026) Approaches to Converting SpO₂/FIO₂ ratio to PaO₂/FIO₂ ratio for assessment of respiratory failure in critically ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* (online ahead of print)
455. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network et al (2007) Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 132:410–417
456. Sjoding MW, Dickson RP, Iwashyna TJ et al (2020) Racial bias in pulse oximetry measurement. *N Engl J Med* 383:2477–2478



457. Martin D, Johns C, Sorrell L et al (2024) Effect of skin tone on the accuracy of the estimation of arterial oxygen saturation by pulse oximetry: a systematic review. *Br J Anaesth* 132:945–956
458. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC et al (2024) A new global definition of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 209:37–47
459. Alipanah-Lechner N, Cavalcanti AB, Diaz J et al (2024) From berlin to global: the need for syndromic definitions of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 209:21–23
460. Barrot L, Asfar P, Mauny F, LOCO2 Investigators and REVA Research Network et al (2020) Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 382:999–1008
461. Gelissen H, de Grooth H-J, Smulders Y et al (2021) Effect of low-normal vs high-normal oxygenation targets on organ dysfunction in critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA* 326:940–948
462. Investigators I-R et al (2020) Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 382:989–998
463. Martin DS, McNeil M, Brew-Graves C et al (2021) A feasibility randomised controlled trial of targeted oxygen therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *J Intensive Care Soc* 22:280–287
464. Martin DS et al (2025) Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated critically ill adult patients: the UK-ROX randomized clinical trial. *JAMA* 334:398–408
465. Nielsen FM, Klitgaard TL, Siegemund M, HOT-COVID Trial Group et al (2024) Lower vs higher oxygenation target and days alive without life support in COVID-19: the HOT-COVID randomized clinical trial. *JAMA* 331:1185–1194
466. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, CLOSE Study Investigators et al (2016) Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 193:43–51
467. Chjorring OL, Klitgaard TL, Perner A, HOT-ICU Investigators et al (2021) Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 384:1301–1311
468. van der Wal LI, Grim CCA, Del Prado MR, ICONIC investigators et al (2023) Conservative versus liberal oxygenation targets in intensive care unit patients (ICONIC): a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 208:770–779
469. Semler MW, Casey JD, Lloyd BD, PILOT Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group et al (2022) Oxygen-saturation targets for critically ill adults receiving mechanical ventilation. *N Engl J Med* 387:1759–1769
470. Nafae RM, Shouman W, Abdelmoneam SH et al (2023) Conservative versus conventional oxygen therapy in type I acute respiratory failure patients in respiratory intensive care unit, Zagazig University. *Monaldi Arch Chest Dis* 94
471. Moller MH, Granholm A, Al Duhailib Z et al (2024) Higher versus lower oxygenation targets in adult ICU patients: a rapid practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand* 68:302–310



472. Klitgaard TL, Schjørring OL, Nielsen FM et al (2023) Higher versus lower fractions of inspired oxygen or targets of arterial oxygenation for adults admitted to the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD012631
473. Buell KG, Spicer AB, Casey JD et al (2024) Individualized treatment effects of oxygen targets in mechanically ventilated critically ill adults. *JAMA* 331:1195–1204
474. Frat JP, Thille AW, Mercat A, FLORALI Study Group et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372:2185–2196
475. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D et al (2018) Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. *JAMA* 320:2099–2107
476. Andino R, Vega G, Pacheco SK et al (2020) High-flow nasal oxygen reduces endotracheal intubation: a randomized clinical trial. *Ther Adv Respir Dis* 14:1753466620956459
477. Ospina-Tascon GA, Calderón-Tapia LE, García AF, HiFlo-Covid Investigators et al (2021) Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 326:2161–2171
478. Alptekinoglu Mendil N, Temel S, Yüksel RC et al (2021) The use of high-flow nasal oxygen vs. standard oxygen therapy in hematological malignancy patients with acute respiratory failure in hematology wards. *Turk J Med Sci* 51:1756–1763
479. Frat JP, Quenot J-P, Badie J, SOHO-COVID Study Group and the REVA Network et al (2022) Effect of high-flow nasal cannula oxygen vs standard oxygen therapy on mortality in patients with respiratory failure due to COVID-19: the SOHO-COVID randomized clinical trial. *JAMA* 328:1212–1222
480. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, RECOVERY-RS Collaborators et al (2022) Effect of noninvasive respiratory strategies on intubation or mortality among patients with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19: the RECOVERY-RS randomized clinical trial. *JAMA* 327:546–558
481. Thota B, Samantaray A, Vengamma B et al (2022) A randomised controlled trial of high-flow nasal oxygen versus non-rebreathing oxygen face mask therapy in acute hypoxaemic respiratory failure. *Indian J Anaesth* 66:644–650
482. Nazir N, Saxena A (2022) The effectiveness of high-flow nasal cannula and standard non-rebreathing mask for oxygen therapy in moderate category COVID-19 pneumonia: randomised controlled trial. *Afr J Thorac Crit Care Med* 28
483. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, COVIDICUS Study Group et al (2022) High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: the COVIDICUS randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 182:906–916
484. Crimi C, Noto A, Madotto F, COVID-HIGH Investigators et al (2023) High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial. *Thorax* 78:354–361
485. Nair PR, Haritha D, Behera S et al (2021) Comparison of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure due to severe COVID-19 pneumonia. *Respir Care* 66:1824–1830



486. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, COVID-ICU Gemelli Study Group et al (2021) Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA* 325:1731–1743
487. Al Hashim AH, Al Reesi A, Al Lawati NM et al (2023) Comparison of noninvasive mechanical ventilation with high-flow nasal cannula, face-mask, and helmet in hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 51:1515–1526
488. Nagata K, Yokoyama T, Tsugitomi R, JaNP-Hi Study Investigators et al (2024) Continuous positive airway pressure versus high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Respirology* 29:36–45
489. Investigators R et al (2025) High-flow nasal oxygen vs noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure: the RENOVATE randomized clinical trial. *JAMA* 333:875–890
490. Elagamy AE, Taha SS, Elfawy DM (2021) High flow nasal cannula versus non-invasive ventilation in prevention of intubation in immunocompromised patient with acute hypoxemic respiratory failure. *Egypt J Anaesth* 37:432–439
491. Coudroy R, Frat J-P, Ehrmann S, FLORALI-IM study group and the REVA Research Network et al (2022) High-flow nasal oxygen alone or alternating with non-invasive ventilation in critically ill immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 10:641–649
492. Botta M, Caritg O, van Meenen DMP et al (2023) Oxygen consumption with high-flow nasal oxygen versus mechanical ventilation—an international multicenter observational study in COVID-19 patients (PROXY-COVID). *Am J Trop Med Hyg* 108:1035–1041
493. Luo J, Pavlov I, Tavernier E, Awake Prone Positioning Meta-Analysis Group et al (2025) Awake prone positioning in adults with COVID-19: an individual participant data meta-analysis. *JAMA Intern Med* 185:572–581
494. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, COVI-PRONE Trial Investigators and the Saudi Critical Care Trials Group et al (2022) Effect of awake prone positioning on endotracheal intubation in patients with COVID-19 and acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 327:2104–2113
495. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, Awake Prone Positioning Meta-Trial Group et al (2021) Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 9:1387–1395
496. Fezzi M, Antolini L, Soria A et al (2023) Early prone positioning does not improve the outcome of patients with mild pneumonia due to SARS-CoV-2: results from an open-label randomised controlled trial—the EPCoT study. *ERJ Open Res* 9:00181–02023
497. Harris TRE, Bhutta ZA, Qureshi I et al (2024) A randomised clinical trial of awake prone positioning in COVID-19 suspects with acute hypoxemic respiratory failure. *Contemp Clin Trials Commun* 39:101295



498. Fralick M, Colacci M, Munshi L, COVID Prone Study Investigators et al (2022) Prone positioning of patients with moderate hypoxaemia due to covid-19: multicentre pragmatic randomised trial (COVID-PRONE). *BMJ* 376:e068585
499. Jayakumar D, Ramachandran Dnb P, Rabindrarajan Dnb E et al (2021) Standard care versus awake prone position in adult nonintubated patients with acute hypoxemic respiratory failure secondary to COVID-19 infection—a multicenter feasibility randomized controlled trial. *J Intensive Care Med* 36:918–924
500. Johnson SA, Horton DJ, Fuller MJ et al (2021) Patient-directed prone positioning in awake patients with COVID-19 requiring hospitalization (PAPR). *Ann Am Thorac Soc* 18:1424–1426

Article PubMed Central Google Scholar

501. Kharat A, Dupuis-Lozeron E, Cantero C et al (2021) Self-proning in COVID-19 patients on low-flow oxygen therapy: a cluster randomised controlled trial. *ERJ Open Res* 7:00692–02020
502. Nay MA, Hindre R, Perrin C et al (2023) Prone position versus usual care in hypoxemic COVID-19 patients in medical wards: a randomised controlled trial. *Crit Care* 27:240
503. Rampon G, Jia S, Agrawal R et al (2022) Smartphone-guided self-prone positioning vs usual care in nonintubated hospital ward patients with COVID-19: a pragmatic randomized clinical trial. *Chest* 162:782–791
504. Taylor SP, Bundy H, Smith WM et al (2021) Awake prone positioning strategy for nonintubated hypoxic patients with COVID-19: a pilot trial with embedded implementation evaluation. *Ann Am Thorac Soc* 18:1360–1368
505. Gopalakrishnan M, Khichar S, Saurabh S et al (2022) Effectiveness of early awake self proning strategy in non-intubated patients with COVID-19 hypoxemia: an open-labelled randomized clinical trial from Jodhpur, India. *Monaldi Arch Chest Dis* 93
506. Javed H, Qayyum F, Aslam Khan MN et al (2023) Effect of eight hours per day of intermittent self prone positioning for seven days on the severity of Covid-19 pneumonia/acute respiratory distress syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 35:68–75
507. Phong NT, Duc DH, Hai HB, Oucru Covid Reseach Group et al (2024) Awake prone positioning effectiveness in moderate to severe COVID-19 a randomized controlled trial. *Wellcome Open Res* 9:543
508. Rosen J, von Oelreich E, Fors D, PROFLO Study Group et al (2021) Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Crit Care* 25:209
509. Nasrallah BZN, Mahmoud MS, ElGendy HMA et al (2023) Patients self-proning with high-flow nasal cannula improves oxygenation in mild ARDS patients: a randomized clinical trial. *Anesth Pain Intensive Care* 27:351–355
510. Weatherald J, Parhar KKS, Al Duhailib Z et al (2022) Efficacy of awake prone positioning in patients with covid-19 related hypoxemic respiratory failure: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 379:e071966
511. de Haro C, Neto AS, Gomà G et al (2023) Effect of a low versus intermediate tidal volume strategy on pulmonary complications in patients at risk of acute respiratory distress syndrome—a randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne)* 10:1172434



512. Writing Group for the PI et al (2018) Effect of a low vs intermediate tidal volume strategy on ventilator-free days in intensive care unit patients without ARDS: a randomized clinical trial. *JAMA* 320:1872–1880
513. Lanspa MJ, Gong MN, Schoenfeld DA, The National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury (PETAL) Clinical Trials Network et al (2019) Prospective assessment of the feasibility of a trial of low-tidal volume ventilation for patients with acute respiratory failure. *Ann Am Thorac Soc* 16:356–362
514. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A et al (2005) Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 33:2228–2234
515. Bellani G, Laffey JG, Pham T, LUNG SAFE Investigators et al (2016) Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 315:788–800
516. Umoh NJ, Fan E, Mendez-Tellez PA et al (2008) Patient and intensive care unit organizational factors associated with low tidal volume ventilation in acute lung injury. *Crit Care Med* 36:1463–1468
517. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA et al (2012) Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ* 344:e2124
518. Pitre T, Drover K, Chaudhuri D et al (2024) Corticosteroids in sepsis and septic shock: a systematic review, pairwise, and dose-response meta-analysis. *Crit Care Explor* 6:e1000
519. Qadir N, Sahetya S, Munshi L et al (2024) An update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: an official american thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 209:24–36
520. Jones BE, Ramirez JA, Oren E et al (2025) Diagnosis and management of community-acquired pneumonia. An official American thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 212:24–44
521. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, ADRENAL Trial Investigators and the Australian-New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group et al (2018) Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 378:797–808
522. Sakkat A, Alquraini M, Aljazeera J et al (2021) Temperature control in critically ill patients with fever: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 61:89–95
523. Reintam Blaser A, Alhazzani W, Belley-Cote E et al (2023) Intravenous vitamin C therapy in adult patients with sepsis: a rapid practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand* 67:1423–1431
524. Agarwal A, Basmaji J, Fernando SM et al (2022) Parenteral Vitamin C in patients with severe infection: a systematic review. *NEJM Evid* 1:EVIDoa2200105
525. Anstey MH, Aljeaidi MS, Palmer R et al (2023) Intravenous vitamin C for vasoplegia: a double-blinded randomised clinical trial (VALENCIA trial). *J Crit Care* 78:154369



526. Belousoviene E, Pranskuniene Z, Vaitkaitiene E et al (2023) Effect of high-dose intravenous ascorbic acid on microcirculation and endothelial glycocalyx during sepsis and septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol* 23:309
527. Feng F, Yang H, Yang W et al (2023) Metabolic resuscitation therapy in critically ill patients with sepsis and septic shock: a pilot prospective randomized controlled trial. *Open Med (Wars)* 18:20230637
528. Li W, Zhao R, Liu S et al (2024) High-dose vitamin C improves norepinephrine level in patients with septic shock: a single-center, prospective, randomized controlled trial. *Medicine (Baltim)* 103:e37838
529. Mohamed A, Abdelaty M, Saad MO et al (2023) Evaluation of hydrocortisone, Vitamin C, and thiamine for the treatment of septic shock: a randomized controlled trial (the Hyvits Trial). *Shock* 59:697–701
530. Vijayaraghavan BKT, Venkataraman R, Ramanathan Y et al (2023) A pilot feasibility randomized controlled trial of intravenous vitamin c in adults with sepsis in the intensive care unit: the lessening organ dysfunction with vitamin C-India (LOVIT-India) trial. *Indian J Crit Care Med* 27:910–916
531. Lamontagne F, Masse M-H, Menard J, LOVIT Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group et al (2022) Intravenous Vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit. *N Engl J Med* 386:2387–2398
532. Pan B, Sun P, Pei R et al (2023) Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med* 21:765
533. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, EUPHRATES Trial Investigators et al (2018) Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA* 320:1455–1463
534. Chen JJ, Lai P-C, Lee T-H et al (2023) Blood purification for adult patients with severe infection or sepsis/septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 51:1777–1789
535. Rimmer E, Houston BL, Kumar A et al (2014) The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18:699
536. Nakamura T, Ebihara I, Shoji H et al (1999) Treatment with polymyxin B-immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor 4 and beta-thromboglobulin. *Inflamm Res* 48:171–175
537. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S et al (2000) Polymyxin b-immobilized fiber reduces increased plasma endothelin-1 concentrations in hemodialysis patients with sepsis. *Ren Fail* 22:225–234
538. Tomlinson G, Al-Khafaji A, Conrad SA et al (2023) Bayesian methods: a potential path forward for sepsis trials. *Crit Care* 27:432
539. Klein DJ, Foster D, Walker PM et al (2018) Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med* 44:2205–2212



540. National Heart L et al (2019) Early high-dose vitamin D(3) for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med* 381:2529–2540
541. Kaur M, Soni KD, Trikha A (2022) Does vitamin D improve all-cause mortality in critically ill adults? An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian J Crit Care Med* 26:853–862
542. Liu S, Yao C, Xie J, EXIT-SEP Investigators et al (2023) Effect of an herbal-based injection on 28-day mortality in patients with sepsis: the EXIT-SEP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 183:647–655
543. Li C, Wang P, Zhang L et al (2018) Efficacy and safety of Xuebijing injection (a Chinese patent) for sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ethnopharmacol* 224:512–521
544. Wang J, Zhu J, Guo J et al (2020) Could xuebijing injection reduce the mortality of severe pneumonia patients? A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Altern Med* 2020:9605793
545. Song Y, Yao C, Yao Y et al (2019) XueBiJing injection versus placebo for critically ill patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 47:e735–e743
546. Wang Y, Parpia S, Ge L et al (2024) Proton-pump inhibitors to prevent gastrointestinal bleeding—an updated meta-analysis. *NEJM Evid* 3:EVIDoa2400134
547. Cook D, Deane A, Lauzier F, REVISE Investigators et al (2024) Stress ulcer prophylaxis during Invasive mechanical ventilation. *N Engl J Med* 391:9–20
548. Granholm A, Zeng L, Dionne JC, GUIDE Group et al (2019) Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45:1347–1359
549. Mer M, Schultz MJ, Adhikari NK, European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Global Intensive Care Working Group and the Mahidol-Oxford Research Unit (MORU), Bangkok, Thailand (2017) Core elements of general supportive care for patients with sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 43:1690–1694
550. MacLaren R, Dionne JC, Granholm A et al (2024) Society of Critical Care Medicine and American Society of Health-System Pharmacists guideline for the prevention of stress-related gastrointestinal bleeding in critically ill adults. *Crit Care Med* 52:e421–e430
551. Krag M, Marker S, Perner A, SUP-ICU Trial Group et al (2018) Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 379:2199–2208
552. Australian Pift et al (2020) Effect of stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers on in-hospital mortality among ICU patients receiving invasive mechanical ventilation: the PEPTIC randomized clinical trial. *JAMA* 323:616–626
553. Dickson RP (2016) The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med* 4:59–72
554. Haak BW, Prescott HC, Wiersinga WJ (2018) Therapeutic potential of the gut microbiota in the prevention and treatment of sepsis. *Front Immunol* 9:2042



555. Sharif S, Greer A, Skorupski C et al (2022) Probiotics in critical illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 50:1175–1186
556. Johnstone J, Meade M, Lauzier F, Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial (PROSPECT) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group et al (2021) Effect of probiotics on incident ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA* 326:1024–1033
557. Acheampong A, Vincent JL (2015) A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 19:251
558. Malbrain M et al (2018) Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care* 8:66
559. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R (2018) Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol* 14:541–557
560. Ostermann M, Alshamsi F, Artigas Raventos A et al (2025) European society of intensive care medicine clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients: part 3-fluid removal at de-escalation phase. *Intensive Care Med* 51:1749–1763
561. Berthelsen RE, Perner A, Jensen AK et al (2018) Forced fluid removal in intensive care patients with acute kidney injury: the randomised FFAKI feasibility trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 62:936–944
562. Silversides JA, McMullan R, Emerson LM et al (2022) Feasibility of conservative fluid administration and deresuscitation compared with usual care in critical illness: the role of active deresuscitation after resuscitation-2 (RADAR-2) randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 48:190–200
563. Bagshaw SM, Gibney RTN, Kruger P et al (2017) The effect of low-dose furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury: a pilot randomized blinded controlled trial (the SPARK study). *J Crit Care* 42:138–146
564. Cinotti R, Lascarrou J-B, Azais M-A et al (2021) Diuretics decrease fluid balance in patients on invasive mechanical ventilation: the randomized-controlled single blind. IRIHS study *Crit Care* 25:98
565. Vaara ST, Ostermann M, Bitker L, REVERSE-AKI Study Team et al (2021) Restrictive fluid management versus usual care in acute kidney injury (REVERSE-AKI): a pilot randomized controlled feasibility trial. *Intensive Care Med* 47:665–673
566. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, High-Dose Furosemide in Acute Renal Failure Study Group et al (2004) High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 44:402–409
567. National Heart L et al (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564–2575
568. Hamishehkar H, Sanaie S, Fattahi V et al (2017) The effect of furosemide on the level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically hospitalized patients with acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med* 21:442–447



569. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS et al (1992) Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 145:990–998
570. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A et al (2012) Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 186:1256–1263
571. Wichmann S, Schönemann-Lund M, Perner A et al (2023) Goal-directed fluid removal with furosemide versus placebo in intensive care patients with fluid overload: a randomised, blinded trial (GODIF trial-First version). *Acta Anaesthesiol Scand* 67:470–478
572. Cagino LM, Walzl E, McSparron JI et al (2025) Goals of care assessment during hospitalization for sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 22:1035–1041
573. Uyeda AM, Lee RY, Pollack LR et al (2023) Predictors of documented goals-of-care discussion for hospitalized patients with chronic illness. *J Pain Symptom Manag* 65:233–241
574. Lee RY, Brumback LC, Lober WB et al (2021) Identifying goals of care conversations in the electronic health record using natural language processing and machine learning. *J Pain Symptom Manag* 61:136-142.e2
575. Mahendraker N, Gutierrez-Asis E, Park S et al (2024) Using electronic health record mortality data to promote goals-of-care discussions in seriously ill transferred patients: a pilot study. *ACI Open* 08:e69–e78
576. Norton SA, Hogan LA, Holloway RG et al (2007) Proactive palliative care in the medical intensive care unit: effects on length of stay for selected high-risk patients. *Crit Care Med* 35:1530–1535
577. O'Mahony S, McHenry J, Blank AE et al (2010) Preliminary report of the integration of a palliative care team into an intensive care unit. *Palliat Med* 24:154–165
578. Deptola AZ, Riggs J (2019) Inpatient goals-of-care conversations reduce intensive care unit transfers in high-risk patients. *Am J Hosp Palliat Care* 36:583–586
579. Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD et al (2003) Effect of ethics consultations on nonbeneficial life-sustaining treatments in the intensive care setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:1166–1172
580. Ma J, Chi S, Buettner B et al (2019) Early palliative care consultation in the medical ICU: a cluster randomized crossover trial. *Crit Care Med* 47:1707–1715
581. Curtis JR, Lee RY, Brumback LC et al (2023) Intervention to promote communication about goals of care for hospitalized patients with serious illness: a randomized clinical trial. *JAMA* 329:2028–2037
582. Kruser JM, Nadig NR, Viglianti EM et al (2024) Time-limited trials for patients with critical illness: a review of the literature. *Chest* 165:881–891
583. Kruser JM, Ashana DC, Courtright KR et al (2024) Defining the time-limited trial for patients with critical illness: an official American thoracic society workshop report. *Ann Am Thorac Soc* 21:187–199



584. Turnbull AE, Hartog CS (2017) Goal-concordant care in the ICU: a conceptual framework for future research. *Intensive Care Med* 43:1847–1849
585. Kruser JM, Cox CE, Schwarze ML (2017) Clinical momentum in the intensive care unit. A latent contributor to unwanted care. *Ann Am Thorac Soc* 14:426–431
586. Chang DW, Neville TH, Parrish J et al (2021) Evaluation of time-limited trials among critically ill patients with advanced medical illnesses and reduction of nonbeneficial ICU treatments. *JAMA Intern Med* 181:786–794
587. Hauschildt KE (2024) Whose good death? Valuation and standardization as mechanisms of inequality in hospitals. *J Health Soc Behav* 65:221–236
588. Ashana DC, Welsh W, Preiss D et al (2024) Racial differences in shared decision-making about critical illness. *JAMA Intern Med* 184:424–432
589. Kram BL, Schultheis JM, Kram SJ et al (2019) A pharmacy-based electronic handoff tool to reduce discharge prescribing of atypical antipsychotics initiated in the intensive care unit: a quality improvement initiative. *J Pharm Pract* 32:434–441
590. Nulph D et al (2023) Impact of a computer-assisted pharmacy transitions of care process on medication de-prescribing when transferring from the intensive care unit. *Clin Pharm Res Rep* 6:1203–1209
591. Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL, RECOVER Investigators et al (2015) Increased hospital-based physical rehabilitation and information provision after intensive care unit discharge: the RECOVER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 175:901–910
592. Gilmartin M, Moran F, Segurado R et al (2018) Intensive care discharge facilitation using the REhabilitation after Critical illness Assisted discharge Pack (RECAP) model: a pilot randomized controlled trial. *Physiother Pract Res* 39:63–74
593. Schmidt K, Worrack S, Von Korff M, SMOOTH Study Group et al (2016) Effect of a primary care management intervention on mental health-related quality of life among survivors of sepsis: a randomized clinical trial. *JAMA* 315:2703–2711
594. Mikkelsen ME, Still M, Anderson BJ et al (2020) Society of critical care medicine’s international consensus conference on prediction and identification of long-term impairments after critical illness. *Crit Care Med* 48:1670–1679
595. Bloom SL, Stollings JL, Kirkpatrick O et al (2019) Randomized clinical trial of an ICU recovery pilot program for survivors of critical illness. *Crit Care Med* 47:1337–1345
596. Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK, PRaCTICaL Study Group et al (2009) The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 339:b3723
597. Daly BJ, Douglas SL, Kelley CG et al (2005) Trial of a disease management program to reduce hospital readmissions of the chronically critically ill. *Chest* 128:507–517
598. Drewitz KP, Hasenpusch C, Bernardi C et al (2023) Piloting an ICU follow-up clinic to improve health-related quality of life in ICU survivors after a prolonged intensive care stay (PINA): feasibility of a pragmatic randomised controlled trial. *BMC Anesthesiol* 23:344



599. Haines KJ, Hibbert E, Skinner EH et al (2024) In-person peer support for critical care survivors: the ICU REcovery solutions cO-Led through surVivor Engagement (ICURESOLVE) pilot randomised controlled trial. *Aust Crit Care* 37:859–865
600. Ojeda A, Calvo A, Cuñat T et al (2024) Effectiveness of a specific follow up program for the management of the mental components of post-intensive care syndrome and chronic pain after COVID-19: results from the PAIN-COVID randomized clinical trial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)* 71:349–359
601. Taylor SP, Murphy S, Rios A et al (2022) Effect of a multicomponent sepsis transition and recovery program on mortality and readmissions after sepsis: the improving morbidity during post-acute care transitions for sepsis randomized clinical trial. *Crit Care Med* 50:469–479
602. McPeake J, Iwashyna TJ, MacTavish P et al (2024) Could an integrated model of health and social care after critical illness reduce socioeconomic disparities in outcomes? A Bayesian analysis. *BJA Open* 9:100259
603. Prinjha S, Field K, Rowan K (2009) What patients think about ICU follow-up services: a qualitative study. *Crit Care* 13:R46
604. McPeake J, Oakes M, Graham C, James Lind Alliance Sepsis PSP Steering Group et al (2024) Top ten research priorities for sepsis research: UK james lind alliance priority setting partnershi. *Lancet Respir Med* 12:e68–e69
605. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM et al (2010) Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 304:1787–1794
606. De Silva S, Urwin A, Grimwood C et al (2025) Health-related quality of life of adult sepsis survivors following critical illness: a systematic review. *Crit Care Explor* 7:e1238
607. Hodgson CL, Higgins AM, Bailey M, PREDICT Study Investigators et al (2022) Comparison of 6-month outcomes of sepsis versus non-sepsis critically ill patients receiving mechanical ventilation. *Crit Care* 26:174
608. Asimakos A, Spetsioti S, Mavronasou A et al (2023) Additive benefit of rehabilitation on physical status, symptoms and mental health after hospitalisation for severe COVID-19 pneumonia. *BMJ Open Respir Res* 10:e001377
609. Battle C, James K, Temblett P et al (2019) Supervised exercise rehabilitation in survivors of critical illness: a randomised controlled trial. *J Intensive Care Soc* 20:18–26
610. Capin JJ, Jolley SE, Morrow M et al (2022) Safety, feasibility and initial efficacy of an app-facilitated telerehabilitation (AFTER) programme for COVID-19 survivors: a pilot randomised study. *BMJ Open* 12:e061285
611. Connolly B, Thompson A, Douiri A et al (2015) Exercise-based rehabilitation after hospital discharge for survivors of critical illness with intensive care unit-acquired weakness: a pilot feasibility trial. *J Crit Care* 30:589–598
612. Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L et al (2013) Exercise rehabilitation for patients with critical illness: a randomized controlled trial with 12 months of follow-u. *Crit Care* 17:R156
613. Jackson JC, Ely EW, Morey MC et al (2012) Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med* 40:1088–1097



614. Longobardi I, Goessler K, de Oliveira Júnior GN et al (2023) Effects of a 16-week home-based exercise training programme on health-related quality of life, functional capacity, and persistent symptoms in survivors of severe/critical COVID-19: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 57:1295–1303
615. McDowell K, O’Neill B, Blackwood B et al (2017) Effectiveness of an exercise programme on physical function in patients discharged from hospital following critical illness: a randomised controlled trial (the REVIVE trial). *Thorax* 72:594–595
616. McWilliams DJ, Benington S, Atkinson D (2016) Outpatient-based physical rehabilitation for survivors of prolonged critical illness: a randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract* 32:179–190
617. Shelly AG, Prabhu NS, Jirange P et al (2017) Quality of life improves with individualized home-based exercises in critical care survivors. *Indian J Crit Care Med* 21:89–93
618. Vitacca M, Barbano L, Vanoglio F et al (2016) Does 6-month home caregiver-supervised physiotherapy improve post-critical care outcomes? A randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 95:571–579
619. Sell S, Fleischmann-Struzek C, Spoden M et al (2025) Mental health in the first year after ICU-treated sepsis: analysis of administrative diagnoses in German health claims data. *Gen Hosp Psychiatry* 93:109–115
620. Cox CE, Gallis JA, Olsen MK et al (2024) Mobile app-based mindfulness intervention for addressing psychological distress among survivors of hospitalization for COVID-19 infection. *CHEST Crit Care* 2:100063
621. Cox CE, Kelleher SA, Parish A et al (2023) Feasibility of mobile app-based coping skills training for cardiorespiratory failure survivors: the blueprint pilot randomized controlled trial. *Ann Am Thorac Soc* 20:861–871
622. Wade DM, Mouncey PR, Richards-Belle A, POPPI Trial Investigators et al (2019) Effect of a nurse-led preventive psychological intervention on symptoms of posttraumatic stress disorder among critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA* 321:665–675
623. Vranceanu AM, Bannon S, Mace R et al (2020) Feasibility and efficacy of a resiliency intervention for the prevention of chronic emotional distress among survivor-caregiver dyads admitted to the neuroscience intensive care unit: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 3:e2020807
624. Vlake JH, van Bommel J, Wils E-J et al (2022) Intensive care unit-specific virtual reality for critically ill patients with COVID-19: multicenter randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 24:e32368
625. Bates A, Golding H, Rushbrook S et al (2023) A randomised pilot feasibility study of eye movement desensitisation and reprocessing recent traumatic episode protocol, to improve psychological recovery following intensive care admission for COVID-19. *J Intensive Care Soc* 24:309–319
626. Khan BA, Perkins AJ, Khan SH et al (2024) Mobile critical care recovery program for survivors of acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 7:e2353158
627. Brummel NE, Girard TD, Ely EW et al (2014) Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients:



the activity and cognitive therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Med* 40:370–379

628. Dong Q, Yang Y, Tang Q et al (2023) Effects of early cognitive rehabilitation training on cognitive function and quality of life in critically ill patients with cognitive impairment: a randomised controlled trial. *Aust Crit Care* 36:708–715
629. Zhao J, Yao L, Wang C et al (2017) The effects of cognitive intervention on cognitive impairments after intensive care unit admission. *Neuropsychol Rehabil* 27:301–317