



GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



Laura Evans^{1*} , Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴, Craig M. Coopersmith⁵, Craig French⁶, Flávia R. Machado⁷, Loralyn McIntyre⁸, Marlies Ostermann⁹, Hallie C. Prescott¹⁰, Christa Schorr¹¹, Steven Simpson¹², W. Joost Wiersinga¹³, Fayez Alshamsi¹⁴, Derek C. Angus¹⁵, Yaseen Arabi¹⁶, Luciano Azevedo¹⁷, Richard Beale⁹, Gregory Beilman¹⁸, Emilie Belley-Cote¹⁹, Lisa Burry²⁰, Maurizio Cecconi^{21,22}, John Centofanti²³, Angel Coz Yataco²⁴, Jan De Waele²⁵, R. Phillip Dellinger¹¹, Kent Doi²⁶, Bin Du²⁷, Elisa Estenssoro²⁸, Ricard Ferrer²⁹, Charles Gomersall³⁰, Carol Hodgson³¹, Morten Hylander Møller³², Theodore Iwashyna³³, Shevin Jacob³⁴, Ruth Kleinpell³⁵, Michael Klompas^{36,37}, Younsuck Koh³⁸, Anand Kumar³⁹, Arthur Kwizera⁴⁰, Suzana Lobo⁴¹, Henry Masur⁴², Steven McGloughlin⁴³, Sangeeta Mehta⁴⁴, Yatin Mehta⁴⁵, Mervyn Mer⁴⁶, Mark Nunnally⁴⁷, Simon Oczkowski³, Tiffany Osborn⁴⁸, Elizabeth Papathanassoglou⁴⁹, Anders Perner⁵⁰, Michael Puskarich⁵¹, Jason Roberts^{52,53,54,55}, William Schweickert⁵⁶, Maureen Seckel⁵⁷, Jonathan Sevransky⁵, Charles L. Sprung^{58,59}, Tobias Welte⁶⁰, Janice Zimmerman⁶¹ and Mitchell Levy⁶²

КАМПАНИЯ ВЫЖИВЕМ ПРИ СЕПСИСЕ: МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА 2021 Г.

Перевод В.С. Гороховского и А.А. Науменко



КАМПАНИЯ ВЫЖИВЕМ ПРИ СЕПСИСЕ: МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА 2021 Г.

Введение

Сепсис — это жизнеугрожающая дисфункция органов, вызванная дисрегуляцией реакции организма на инфекцию [1]. Сепсис и септический шок являются серьезными проблемами здравоохранения, влияющими на миллионы людей по всему миру каждый год, убивающий от одной шестой до одной трети пораженных [2–4]. Раннее выявление и соответствующее лечение в первые часы после развития сепсиса улучшает исходы.

Рекомендации в этом документе предназначены чтобы дать руководство врачу, который лечит взрослого с сепсисом или септическим шоком в условиях стационара. Но рекомендации из этого руководства не могут заменить способность врача принимать решения, когда речь идет о конкретных клинических параметрах конкретного пациента. Рекомендации предназначены для отражения передовой практики (Таблица 1).

Скрининг и раннее лечение **Скрининг пациентов с сепсисом и септическим шоком**

Рекомендация

1. Для больниц и систем здравоохранения **мы рекомендуем** использовать программу повышение эффективности при сепсисе, в том числе скрининг для пациентов с острыми заболеваниями, пациентов с высоким риском и стандартные операционные процедуры для лечения

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств для скрининга

Сильная рекомендация, доказательства очень низкого качества для стандартной операционной процедуры

Обоснование.

Программы повышения эффективности при сепсисе обычно состоят из скрининга на сепсис, обучения, измерения показателей , исходов для пациентов и действия для выявленных возможностей [25, 26]. Несмотря на некоторую непоследовательность, метаанализ 50 обсервационных исследований о влиянии программ повышения эффективности показал, что они были связаны с лучшим соблюдением инструкций при сепсисе, а также с уменьшением смертности (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,61–0,72) у пациентов



с сепсисом и септическим шоком [27]. Конкретные компоненты программы вероятно не такими важны, как наличие программы, включающей скрининг сепсиса и измерение показателей.

Инструменты скрининга на сепсис предназначены для раннего выявления сепсиса и состоит из ручных методов или автоматизированного использования электронной медицинской карты (EHR). Существуют большие различия в диагностической точности этих инструментов, большинство из которых имеют низкую прогностическую ценность, хотя использование некоторых было связано с улучшением процесса лечения [28–31]. Для скрининга на сепсис используются разнообразные клинические параметры и инструменты, такие как критерии синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), жизненно важные признаки, признаки инфекции, быстрая оценка последовательной органной недостаточности (qSOFA) или оценка последовательной органной недостаточности (SOFA) критерии, Национальная шкала ранней настороженности (NEWS), или модифицированная шкала ранней настороженности (MEWS) [26, 32]. Компьютерное обучение может улучшить производительность инструментов скрининга, и, согласно метаанализу 42 623 пациентов из семи исследований по прогнозированию внутрибольничного сепсиса объединенная площадь под кривой ROC (SAU-ROC) была 0,89; (95% ДИ 0,86–0,92); чувствительность (81%; 95% ДИ 80–81), и специфичность (72%; 95% ДИ 72–72) была выше для компьютерного обучения, чем для традиционных инструментов скрининга, таких как SIRS (0,70), MEWS (0,50) и SOFA (0,78) [32].

Инструменты скрининга могут быть нацелены на пациентов получающих лечение в разных отделениях: профильных, отделениях экстренной помощи, или отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [28–30, 32]. Объединенный анализ трех РКИ не продемонстрировал преимущества активного скрининга в отношении смертности (ОР 0,90; 95% ДИ 0,51–1,58) [33–35]. Тем не менее, несмотря на то, что существуют большие различия в чувствительности и специфичности инструментов скрининга на сепсис, они являются важным компонентом раннего выявления сепсиса для своевременного вмешательства.

Стандартные операционные процедуры — это набор действий, определяющих предпочтительный ответ на конкретные клинические обстоятельства [36]. Стандартные операционные процедуры при сепсисе, первоначально обозначенные как «Ранняя целенаправленная терапия», превратились в «обычную помощь», которая включает стандартный подход к алгоритмам сепсиса, раннюю идентификацию, лактат, посевы, антибиотики и инфузию [37]. В крупном исследовании изучалась связь между внедрением утвержденных на государственном уровне протоколов лечения сепсиса,



соблюдением стандартов лечения и смертностью. В ретроспективном когортном исследовании 1 012 410 госпитализированных пациентов с сепсисом в 509 больниц США изучалась смертность до (27 месяцев) и после (30 месяцев) введения нормативных актов штата Нью-Йорк в отношении сепсиса с одновременной контрольной группой из 4 других штатов [38]. Анализ прерванных временных рядов показал, что смертность была ниже в больницах с более высокой комплаентностью в успешном достижении алгоритмов сепсиса.

В странах с ограниченными ресурсами ситуация может быть иной. Мета-анализ 2 РКИ в странах Африки, расположенных к югу от Сахары показал более высокую смертность (ОР 1,26; 95% ДИ 1,00–1,58) при использовании стандартных операционных процедур по сравнению с обычным лечением, в то время как в одном наблюдательном исследовании смертность была снижена (скорректированный коэффициент риска [HR] ; 95% ДИ 0,55–0,98) [39].

Рекомендация

2. Мы не рекомендуем использовать qSOFA по сравнению с SIRS, NEWS или MEWS в качестве единственного инструмента скрининга на сепсис или септический шок. Сильная рекомендация, доказательства среднего качества

Обоснование.

qSOFA использует 3 переменных для прогнозирования смерти и длительного пребывания в ОРИТ у пациентов с сепсисом или подозрением на сепсис: оценка комы Глазго < 15 , частота дыхания ≥ 22 вдоха/мин и систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. Когда любые две из этих переменных присутствуют одновременно, пациент считается положительным по qSOFA. Анализ данных, использованный для поддержки рекомендаций 3-й Международной консенсусной конференции по определению сепсиса, определил qSOFA как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с известной или предполагаемой инфекцией, но не было проведено никакого анализа, подтверждающего ее использование в качестве инструмента скрининга [5]. С тех пор в многочисленных исследованиях изучалась возможность использования qSOFA в качестве инструмента скрининга на сепсис [40–42]. И получены противоречивые результаты относительно его пользы. Исследования показали, что qSOFA более специфична, но менее чувствительна, чем наличие двух из четырех критериев SIRS для раннего выявления дисфункции органа, вызванной инфекцией [40–43]. Ни SIRS, ни qSOFA не являются идеальными инструментами скрининга на сепсис, и врачу, работающему у постели больного, необходимо понимать ограничения каждого из них.



В исходном исследовании авторы обнаружили, что только 24% инфицированных пациентов имели оценку qSOFA 2 или 3, но на этих пациентов приходилось 70% плохих исходов [5]. Аналогичные результаты были также получены при сравнении с национальной оценкой раннего предупреждения (NEWS) и модифицированной оценкой раннего предупреждения (MEWS) [44].

Хотя наличие положительного qSOFA должно предупредить врача о возможности сепсиса во всех условиях; учитывая низкую чувствительность qSOFA, комиссия настоятельно рекомендовала не использовать его в качестве единственного инструмента скрининга.

Рекомендация

3. Мы предлагаем измерять уровень лактата в крови взрослым с подозрением на сепсис

Слабая рекомендация, доказательства низкого качества

Обоснование.

Хорошо известна связь уровня лактата со смертностью у пациентов с подозрением на инфекцию и сепсис [45, 46]. Его использование в настоящее время рекомендуется как часть блока лечения в первый час (SSC Hour-1) для пациентов с сепсисом [47, 48], а повышенный уровень лактата является частью определения сепсиса-3 для септического шока [49]. Было высказано предположение, что лактат также можно использовать для скрининга на наличие сепсиса среди недифференцированных взрослых пациентов с клинически подозреваемым (но не подтвержденным) сепсисом. Несколько исследований оценивали использование лактата в этом контексте [50–52].

Уровень лактата, определяющий точку отсечения, варьировался от 1,6 до 2,5 ммоль/л, хотя диагностические характеристики были аналогичными независимо от уровня. Чувствительность колеблется от 66 до 83%, а специфичность - от 80 до 85%. Объединенные положительные и отрицательные отношения вероятности из трех исследований составляют 4,75 и 0,29 соответственно. Исследования показали связь между использованием измерения лактата в медицинских учреждениях при поступлении и снижением смертности; однако результаты противоречивы [53]. Таким образом, наличие повышенного или нормального уровня лактата значительно увеличивает или снижает, соответственно, вероятность окончательного диагноза сепсиса у пациентов с подозрением на сепсис. Однако сам по себе лактат не является ни чувствительным, ни достаточно специфичным, чтобы самостоятельно подтвердить или



исключить диагноз. Во многих странах с ограниченными ресурсами тестирование на лактат может быть недоступно [54–61]. Поэтому мы выпустили слабую рекомендацию в пользу использования лактата сыворотки в качестве дополнительного теста для модификации предтестовой вероятности сепсиса у пациентов с не подтвержденным сепсисом.

Первичная реанимация

Рекомендации

4. Сепсис и септический шок требуют неотложной медицинской помощи, и **мы рекомендуем** немедленно начать интенсивную терапию.

Заявление о наилучшей практике

5. Пациентам с гипоперфузией или септическим шоком, вызванной сепсисом, **мы предлагаем** вводить не менее 30 мл / кг кристаллоидов внутривенно (в / в) в течение первых 3 часов интенсивной терапии

Слабая рекомендация, доказательства низкого качества

6. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем** использовать динамические измерения для проведения инфузионной интенсивной терапии, помимо физического осмотра или только статических параметров.

Слабая рекомендация, доказательства очень низкого качества

Замечания

Динамические параметры включают реакцию на пассивное поднятие ноги или болюс жидкости с использованием ударного объема (SV), вариации ударного объема (SVV), вариации пульсового давления (PPV) или эхокардиографии, если это возможно.

7. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем** проводить реанимационные мероприятия ориентируясь на снижение повышенного уровня лактата в крови в сравнении с неиспользованием уровня лактата

Слабая рекомендация, доказательства низкого качества

Замечания

Во время интенсивной терапии уровень лактата в сыворотке следует интерпретировать с учетом клинического контекста и других причин повышенного уровня лактата.

8. Взрослым с септическим шоком **мы предлагаем** использовать время наполнения капилляров при проведении интенсивной терапии в качестве дополнения к другим мерам оценки перфузии.

Слабая рекомендация, доказательства низкого качества



Обоснование

Своевременная эффективная инфузионная интенсивная терапия имеет решающее значение для стабилизации вызванной сепсисом гипоперфузии тканей при сепсисе и септическом шоке. Предыдущие руководства рекомендуют начинать соответствующую терапию сразу после распознавания сепсиса или септического шока и имеют низкий порог для ее инициации у тех пациентов, у которых сепсис не доказан, но подозревается. Хотя доказательства получены в результате наблюдательных исследований, эта рекомендация считается наилучшей практикой.

В руководстве SSC 2016 г. содержится рекомендация использовать минимум 30 мл / кг (идеальная масса тела) кристаллоидов для внутривенного введения при первичной инфузионной интенсивной терапии. Этот фиксированный объем был основан на данных наблюдений [62]. Нет проспективных интервенционных исследований, сравнивающих различные объемы первичной инфузионной терапии при сепсисе или септическом шоке. Ретроспективный анализ взрослых, обратившихся в отделение неотложной помощи с сепсисом или септическим шоком, показал, что отсутствие инфузии кристаллоидными растворами 30 мл / кг в течение 3 часов от начала сепсиса было связано с повышенными шансами внутрибольничной летальности, отсрочкой купирования гипотонии и увеличением продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии независимо от сопутствующих заболеваний, включая терминальную стадию почечной недостаточности и сердечную недостаточность [63]. В исследованиях PROCESS (Protocolized Care for Early Septic Shock Протоколированная терапия при раннем септическом шоке П.П.) [64], ARISE (Australian Resuscitation In Sepsis Randomised Controlled Trial – Австралийское рандомизированное исследование по реанимации при сепсисе ПП) [65] и PROMISE (Protocolised Management In Sepsis – Протоколированная управление при сепсисе ПП) [66] средний объем жидкости, полученной до рандомизации, также находился в диапазоне 30 мл / кг, что позволяет предположить, что этот объем жидкости принят в повседневной клинической практике. [67].

Большинству пациентов требуется продолжение введения жидкости после первоначальной реанимации. Такое введение должно быть сбалансировано с риском накопления жидкости и потенциальным вредом, связанным с перегрузкой жидкостью, в частности, с длительной вентиляцией, прогрессированием острого повреждения почек (ОПП) и повышенной смертностью. Одним из наиболее важных принципов ведения сложных пациентов с сепсисом является необходимость детальной первоначальной оценки и постоянной переоценки реакции на лечение. Чтобы избежать чрезмерной и недостаточной инфузии, при дальнейшей инфузионной терапии следует руководствоваться тщательной оценкой состояния внутрисосудистого объема и



перфузии органов. Только частота сердечных сокращений, центральное венозное давление (ЦВД) и систолическое артериальное давление являются плохими индикаторами жидкостного баланса. Динамические измерения продемонстрировали лучшую диагностическую точность при прогнозировании чувствительности к инфузии по сравнению со статическими методами. Динамические меры включают в себя пассивное поднятие ног в сочетании с измерением сердечного выброса, изменение ударного объема, систолического и пульсового давления в ответ на инфузионное титрование, а также увеличение ударного объема в ответ на изменения внутригрудного давления. В систематическом обзоре и метаанализе динамическая оценка для определения инфузионной терапии была связана со снижением смертности (ОР 0,59; 95% ДИ 0,42–0,83), продолжительностью пребывания в ОРИТ (МД -1,16 дней; 95% ДИ от -1,97 до -0,36) и продолжительностью ИВЛ (-2,98 ч; 95% ДИ от -5,08 до -0,89) [3]. Однако в одном другом метаанализе не было существенной разницы в смертности между пациентами с сепсисом, которым инфузионная терапия проводилась с помощью подхода, основанного на реакции на объем жидкости, по сравнению со стандартными реанимационными стратегиями [68]. Большинство данных поступает из стран с высоким уровнем дохода, а в условиях ограниченных ресурсов существует мало доказательств для определения оптимального титрования инфузии, а также соответствующих конечных точек безопасности. РКИ с участием пациентов с сепсисом и гипотонией в Замбии показало, что ранняя протоколированная реанимация с введением внутривенных жидкостей, руководствуясь только давлением в яремной вене, частотой дыхания и сатурацией артериальной крови кислородом, была связана со значительно большим введением жидкости в первые 6 часов [медиана 3,5 л (межквартильный ранг 2,7–4,0) против 2,0 л (межквартильный ранг 1,0–2,5)] и более высокой больничной смертностью (48,1% против 33%), чем при стандартной терапии [69].

Если требуется инфузия выше начального введения 30 мл / кг, клиницисты могут использовать повторные небольшие болюсы, руководствуясь объективными измерениями ударного объема или сердечного выброса. У пациентов после кардиохирургической операции уровень инфузии 4 мл / кг по сравнению с 1–3 мл / кг увеличивают чувствительность определяющих и не отвечающих на инфузию на основе измерения сердечного выброса [70]. В регионах с ограниченными ресурсами, где измерение СВ или УО может быть невозможно, можно использовать тест пассивного подъема ног в течение 60–90 секунд: увеличение пульсового давления на 15% и более может указывать на то, что пациент будет отвечать на инфузионную терапию [71, 72].



Лактат сыворотки является важным биомаркером тканевой гипоксии и дисфункции, но не является прямым показателем тканевой перфузии [73]. Недавние определения септического шока включают повышение уровня лактата как свидетельство клеточного стресса, сопровождающего рефрактерную гипотензию [1]. Предыдущие версии этих рекомендаций предлагали использовать уровни лактата в качестве цели реанимации на ранних этапах сепсиса и септического шока, основываясь на более ранних исследованиях, связанных с целенаправленной терапией, и метаанализе нескольких исследований, направленных на снижение уровня лактата в сыворотке по сравнению со «стандартной терапией» или увеличение сатурации кислорода в центральных венах [74, 75]. Группа признает, что нормальные уровни лактата в сыворотке не достижимы у всех пациентов с септическим шоком, но эти исследования поддерживают стратегии реанимации, которые снижают лактат до нормального. Уровень лактата в сыворотке следует интерпретировать с учетом клинического контекста и других причин, вызывающих повышение лактата. Как и в случае скрининга на сепсис, измерение лактата не всегда может быть доступно в некоторых странах с ограниченными ресурсами.

Когда расширенный гемодинамический мониторинг недоступен, можно использовать альтернативные методы отражающие перфузию органов для оценки эффективности и безопасности введения объема. Температура конечностей, образование пятен на коже и время наполнения капилляров были зарекомендовали себя как воспроизводимые признаки тканевой перфузии [76, 77]. В исследовании ANDROMEDA-SHOCK оценивалось, является ли реанимационная стратегия, нацеленная на нормализацию времени наполнения капилляров, более эффективной, чем реанимационная стратегия, нацеленная на нормализацию или снижение уровня лактата на 20% каждые 2 часа в первые 8 часов септического шока [58]. На 3-й день в группе где определялось время наполнения капилляров была значительно меньшая дисфункция органов, что оценивалось по шкале SOFA [средний балл SOFA 5,6 (SD 4,3) по сравнению с 6,6 (SD 4,7); $p = 0,045$]. 28-дневная смертность составила 34,9% в группе периферической перфузии и 43,4% в группе лактата, но эта разница не достигла статистической значимости (OR 0,75; 95% ДИ 0,55–1,02). Несмотря на отсутствие явного влияния на смертность, использование времени наполнения капилляров во время реанимации имеет физиологическую правдоподобность, легко выполняется, неинвазивно и не требует затрат. Однако этот подход должен быть дополнен тщательной, частой и всесторонней оценкой пациентов, чтобы заранее предсказать или распознать перегрузку жидкостью, особенно там, где ресурсы интенсивной терапии



ограничены. Также необходимо соответствующее рассмотрение фоновой патологии или патологических процессов, относящихся к пациенту, [69, 78].

Среднее артериальное давление

Рекомендация

9. Для взрослых с септическим шоком, которым используются вазопрессоры, **мы рекомендуем** исходное целевое среднее артериальное давление (САД) 65 мм рт.ст. по сравнению с более высокими целевыми значениями САД.

Сильная рекомендация, доказательства среднего качества

Обоснование

САД является ключевым фактором, определяющим среднее системное давление наполнения, которое, в свою очередь, является основным фактором венозного возврата и сердечного выброса.

Таким образом, увеличение САД обычно приводит к увеличению кровотока в тканях и увеличивает приток крови и тканевую перфузию. В то время как некоторые органы, такие как мозг и почки, обладают способностью к саморегулированию кровотока, САД ниже порога, обычно понимаемого как 60 мм рт.ст., связаны со снижением перфузии органов в линейной зависимости от САД [79]. Предыдущие руководства SSC рекомендовали для первичной реанимации целевое значение САД более 65 мм рт.ст. Рекомендация основывалась главным образом на РКИ по септическому шоку. В нем сравнивали пациентов, которым вводили вазопрессоры для достижения максимального давления в артериальном давлении 65–70 мм рт.ст. и целевого показателя 80–85 мм рт.ст. [80]. Это исследование не обнаружило разницы в смертности, хотя анализ подгрупп продемонстрировал абсолютное снижение частоты использования заместительной почечной терапии (ЗПТ) на 10,5% с более высокими целевыми значениями САД среди пациентов с хронической артериальной гипертензией. Но при этом нацеливание на более высокое САД с помощью вазопрессоров было связано с более высоким риском фибрилляции предсердий. Ограничением этого исследования было то, что САД, измеренное на обеих руках, превышало целевой диапазон. Метаанализ двух РКИ по этой теме подтвердил, что более высокие целевые значения САД не улучшают выживаемость при септическом шоке (ОР 1,05; 95% ДИ 0,90–1,23) [81].

В недавнем РКИ мониторирующем соблюдение протокола и приверженность к целевому САД, провели сравнение двух групп пациентов с септическим шоком 65 лет и старше. Группа «вмешательства» — это пациенты с «допустимой гипотонией» (САД



60–65 мм рт.). В группу сравнения «обычное лечение» вошли пациенты у которых целевое САД определялось лечащим врачом [82, 83]. Группа вмешательства в этом исследовании достигла среднего значения САД 66,7 мм рт. ст. по сравнению с 72,6 мм рт. ст. в группе «обычного лечения». Среди 2463 проанализированных пациентов в группе вмешательства было значительно меньшее воздействие вазопрессоров, если судить по продолжительности инфузии вазопрессоров и общим дозам вазопрессоров, выраженным в эквивалентах норадреналина. Девяностодневная смертность в группах «допустимой гипотонии» и «обычного лечения» была сходной (41,0% против 43,8%). Учитывая отсутствие преимуществ, связанных с более высокими целевыми значениями САД, и отсутствие вреда для пожилых пациентов с целевыми значениями САД 60–65 мм рт. ст., группа экспертов рекомендует целевое САД 65 мм рт. ст. в начальной реанимации пациентов с септическим шоком, которым требуются вазопрессоры.

Поступление в отделение интенсивной терапии

Рекомендация

10. Взрослым с сепсисом или септическим шоком, которым требуется госпитализация в ОИТ, **мы рассматриваем** поступление в течение 6 часов.

Слабая рекомендация, доказательства низкого качества

Обоснование

Результат лечения пациентов в критическом состоянии зависит от своевременного проведения интенсивной терапии в соответствующих условиях. За пределами отделения интенсивной терапии пациенты с сепсисом обычно находятся в отделении экстренной помощи (ED) и в профильных отделениях. Задержка в госпитализации тяжелобольных пациентов из отделения неотложной помощи связана со снижением комплаентности к алгоритмам сепсиса и повышением смертности, продолжительности искусственной вентиляции легких, а также продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и в стационаре [84]. Данные об оптимальном времени для перевода в отделение интенсивной терапии получены из наблюдательных исследований и баз данных регистров.

В обсервационном исследовании с участием 401 пациента в отделении интенсивной терапии авторы сообщили об увеличении смертности в отделении интенсивной терапии на 1,5% за каждый час задержки перевода из отделения экстренной помощи в отделение интенсивной терапии [85]. Ретроспективное обсервационное исследование 14 788 пациентов в критическом состоянии в Нидерландах показало более высокую госпитальную смертность для более высоких временных показателей от отделения экстренной помощи до ОИТ (2,4–3,7 ч и > 3,7 ч) по сравнению с самым низким



временным показателем ($<1,2$ ч) [86]. С поправкой на тяжесть заболевания время от отделения экстренной помощи до ОИТ более 2,4 ч было связано с увеличением госпитальной смертности у пациентов с более высокой степенью тяжести заболевания (ОШ 1,20 (95% ДИ 1,03–1,39)). Пациенты с сепсисом отдельно не изучались.

В другом исследовании оценивали 50 322 пациента из отделения экстренной помощи, поступивших в 120 отделений интенсивной терапии США [87]. Смертность увеличивалась, когда продолжительность пребывания в ED превышала 6 часов (17% против 12,9%, $p < 0,001$). Среди выживших в стационаре группа отсроченной госпитализации характеризовалась более длительным пребыванием в больнице, более высокой смертностью после выписки и более высокими показателями механической вентиляции и катетеризации центральных вен. Аналогичным образом, другое исследование с участием 12 380 пациентов в 48 больницах Великобритании показало, что [88] отсроченная госпитализация в ОИТ привела к более высокой 90-дневной смертности и дальнейшему физиологическому ухудшению.

Согласно имеющимся данным, своевременная госпитализация пациентов в критическом состоянии в отделение интенсивной терапии может привести к лучшим результатам для пациентов. Имеются также данные об улучшении удовлетворенности пациентов, повышении безопасности пациентов, улучшении маршрутизации пациентов и улучшении морально-психологического климата [89]. Однако, хотя компоненты интенсивной терапии, вероятно, лучше всего предоставляются именно в отделениях интенсивной терапии, существует множество причин, по которым немедленный перевод тяжелобольных пациентов с сепсисом в отделение интенсивной терапии не всегда возможен, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где количество койко-мест в отделениях интенсивной терапии может быть ограничено. В этом случае не следует откладывать регулярную оценку, и соответствующее лечение, независимо от местонахождения пациента.

Инфекция

Диагностика инфекции

Рекомендация

11. Взрослым с подозрением на сепсис или септический шок, но не подтвержденной инфекцией, **мы рекомендуем** постоянно пересматривать и искать альтернативные диагнозы и прекращать эмпирическую антимикробную терапию, если выявлена или сильно подозревается альтернативная причина заболевания.

Заявление о наилучшей практике



Обоснование.

В предыдущих версиях этого руководства мы подчеркивали важность получения полного скрининга на наличие инфекционных агентов до начала приема противомикробных препаратов своевременно и везде, где это возможно, [12, 13]. В качестве заявления наилучшей практики мы рекомендовали получить соответствующие стандартные микробиологические образцы (включая кровь) перед началом противомикробной терапии у пациентов с подозрением на сепсис и септический шок, если это не приводит к значительной задержке начала приема противомикробных препаратов (то есть менее 45 мин). Эта рекомендация не обновлялась в этой версии, но остается в силе, как и раньше.

Признаки и симптомы сепсиса неспецифичны и часто имитируют множество других заболеваний [90–92]. Поскольку не существует «золотого стандарта» теста для диагностики сепсиса, врач зачастую не может поставить другой диагноз у пациента с органной дисфункцией. Но треть или более пациентов, у которых изначально был диагностирован сепсис, оказываются неинфекционными [90, 93, 94]. Лучшая практика - постоянно оценивать пациента, чтобы определить, являются ли другие диагнозы более или менее вероятными, особенно с учетом того, что клиническая траектория пациента может значительно измениться после поступления в больницу, увеличивая или уменьшая вероятность диагноза сепсиса. При такой неопределенности могут возникнуть серьезные проблемы с определением того, когда «уместно» снизить эскалацию или прекратить прием антибиотиков.

Другой серьезной проблемой является внедрение системы, которая напоминает врачам о необходимости сосредоточить внимание на том факте, что пациент все еще получает антибиотики каждый день, особенно когда врачи сменяют друг друга. Системы, которые способствуют такой переоценке с помощью автоматических стоп-приказов, электронных подсказок или обязательных чек-листов, кажутся полезными в теории, но каждая из них имеет недостатки с точки зрения принятия врачами или обеспечения того, чтобы врачи тщательно оценивали потребность в антибиотиках, а не ставили отметку в электронной форме, записывая или отражая подтверждение подсказки, но не принимая во внимание ее основную причину [95].

Мы не обнаружили никаких прямых или косвенных свидетельств, оценивающих эту важную проблему. Таким образом, клиницистам настоятельно рекомендуется прекратить прием противомикробных препаратов, если выявлен или сильно подозревается неинфекционный синдром (или инфекционный синдром, при котором нет эффекта от противомикробных препаратов). Поскольку эта ситуация не всегда очевидна, продолжение переоценки пациента должно оптимизировать шансы



инфицированных пациентов получать антимикробную терапию, а неинфицированных пациентов избегать терапии, которая не показана.

Время назначения антибиотиков

Рекомендации

12. Взрослым с возможным септическим шоком или высокой вероятностью сепсиса **мы рекомендуем** вводить противомикробные препараты немедленно, в идеале в течение 1 часа после распознавания.

Сильная рекомендация, низкое качество доказательств (септический шок)

Сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств (сепсис без шока)

13. Взрослым с возможным сепсисом без шока **мы рекомендуем** быструю оценку вероятности инфекционных и неинфекционных причин острого заболевания.

Заявление о наилучшей практике

Замечания

Экспресс-оценка включает анамнез и клиническое обследование, тесты на инфекционные и неинфекционные причины острого заболевания и немедленное лечение острых состояний, которые могут имитировать сепсис. По возможности это должно быть выполнено в течение 3 часов после поступления, чтобы можно было принять решение относительно вероятности инфекционной причины обращения пациента и своевременной антимикробной терапии, если вероятность сепсиса считается высокой.

14. Для взрослых с возможным сепсисом без шока **мы предлагаем** ограниченный по времени курс быстрого обследования и, если опасения по поводу инфекции сохраняются, введение противомикробных препаратов в течение 3 часов с момента, когда впервые был выявлен сепсис.

Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств

15. Взрослым с низкой вероятностью сепсиса и без шока **мы предлагаем** отложить прием противомикробных препаратов, продолжая при этом внимательно наблюдать за пациентом.

Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств

Обоснование

Раннее назначение соответствующих противомикробных препаратов - одно из наиболее эффективных вмешательств по снижению смертности пациентов с сепсисом [96–98]. Следовательно, введение противомикробных препаратов пациентам с сепсисом или септическим шоком должно рассматриваться как неотложная помощь. Тем не



менее, необходимость введения противомикробных препаратов как можно раньше должна быть сбалансирована с учетом потенциального вреда, связанного с назначением ненужных противомикробных препаратов пациентам без инфекции [99, 100]. К ним относятся ряд нежелательных явлений, таких как аллергические реакции или реакции гиперчувствительности, повреждение почек, тромбоцитопения, инфекция, вызываемая *Clostridioides difficile* и резистентность к противомикробным препаратам [101–106]. Точная диагностика сепсиса является сложной задачей, поскольку сепсис может проявляться незаметно, и некоторые проявления, которые сначала кажутся сепсисом, оказываются неинфекционными [90, 93, 107, 108]. Оценка вероятности инфекции и тяжести заболевания для каждого пациента с подозрением на сепсис должна свидетельствовать о необходимости и срочности применения противомикробных препаратов [99, 100].

Снижение смертности, связанное с ранним приемом противомикробных препаратов, наиболее ярко проявляется у пациентов с септическим шоком, где в ряде исследований сообщается о сильной связи между временем до начала приема антибиотиков и смертью у пациентов с септическим шоком, но у пациентов без септического шока корреляции более слабые [98, 109, 110]. В исследовании с участием 49331 пациента, пролеченного в 149 больницах Нью-Йорка, каждый дополнительный час времени от прибытия в отделение неотложной помощи до введения противомикробных препаратов был связан с повышением на 1,04 шансов внутрибольничной летальности, $p < 0,001$ (1,07 (95% ДИ 1,05–1,09) для пациентов, получающих вазопрессоры, по сравнению с 1,01 (95% ДИ 0,99–1,04) для пациентов, которым вазопрессоры не использовались. [98]. В исследовании 35000 пациентов, пролеченных в Kaiser Permanente, Северная Калифорния, каждый дополнительный час времени от прибытия в ED до введения противомикробных препаратов был связан с повышением шансов внутрибольничной летальности на 1,09 (1,07 для пациентов с «тяжелым» сепсисом (лактат ≥ 2 , по крайней мере один эпизод гипотензии, потребность в неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции легких или наличие дисфункцию органа) и 1.14 для пациентов с септическим шоком). Это равнялось увеличению абсолютной смертности на 0,4% для «тяжелого» сепсиса и на 1,8% абсолютного увеличения смертности при септическом шоке [110]. Наконец, в исследовании с участием 10811 пациентов, пролеченных в четырех больницах штата Юта, каждый час задержки во времени от прибытия в отделение неотложной помощи до введения противомикробных препаратов был связан с 1,16 повышением шансов госпитализации и 1,10 повышением шансов 1-летней смертности (1,13 у пациентов с гипотензией против 1,09 у пациентов без гипотензии) [111]. Однако в других



исследованиях не наблюдали связи между временем приема антимикробных препаратов и смертностью [112–117].

Следует отметить, что все вышеупомянутые исследования были обсервационным анализом и, следовательно, подвергались риску системной ошибки из-за недостаточного размера выборки, неадекватной корректировки риска, сочетания эффектов больших задержек до приема антибиотиков с короткими задержками или других проблем дизайна исследования [118].

У пациентов с сепсисом без шока связь между временем до приема противомикробных препаратов и смертностью в течение первых нескольких часов с момента поступления менее последовательна [98, 110]. Опубликованы два РКИ, посвященные этому вопросу [119, 120]. В одном из них не удалось добиться разницы во времени назначения противомикробных препаратов между группами [120]. В другом исследовании не обнаружено значимой разницы в смертности, несмотря на 90-минутную разницу в среднем временном интервале до введения противомикробных препаратов [119]. Однако обсервационные исследования предполагают, что смертность может увеличиваться через интервалы, превышающие 3–5 ч с момента прибытия в больницу и / или распознавания сепсиса [98, 111, 119, 120]. Поэтому мы предлагаем назначать антибиотики пациентам с возможным сепсисом без шока, как только сепсис становится наиболее вероятным диагнозом, и не позднее, чем через 3 часа после первого подозрения на сепсис, если в это время сохраняется настороженность по поводу сепсиса.

В целом, учитывая высокий риск смерти от септического шока и сильную связь времени приема антимикробных препаратов и смертности, группа экспертов настоятельно рекомендовала вводить противомикробные препараты немедленно и в течение 1 часа всем пациентам с потенциальным септическим шоком. Кроме того, пациентам с подтвержденным / очень вероятным сепсисом мы рекомендуем немедленно вводить противомикробные препараты (рис. 1). Для пациентов с возможным сепсисом без шока мы рекомендуем провести быструю оценку инфекционной и неинфекционной этиологии заболевания, чтобы в течение 3 часов определить, следует ли вводить антибиотики или следует отложить прием антибиотиков, продолжая внимательно наблюдать за пациентом.

Ограниченные данные из стран с ограниченными ресурсами предполагают, что своевременное назначение противомикробных препаратов пациентам с сепсисом и септическим шоком является полезным и потенциально возможным [121–126]. Однако доступ к широкому спектру противомикробных препаратов и их наличие в таких условиях может варьировать [54, 55, 57, 59, 61].



Время назначения antimicrobных препаратов

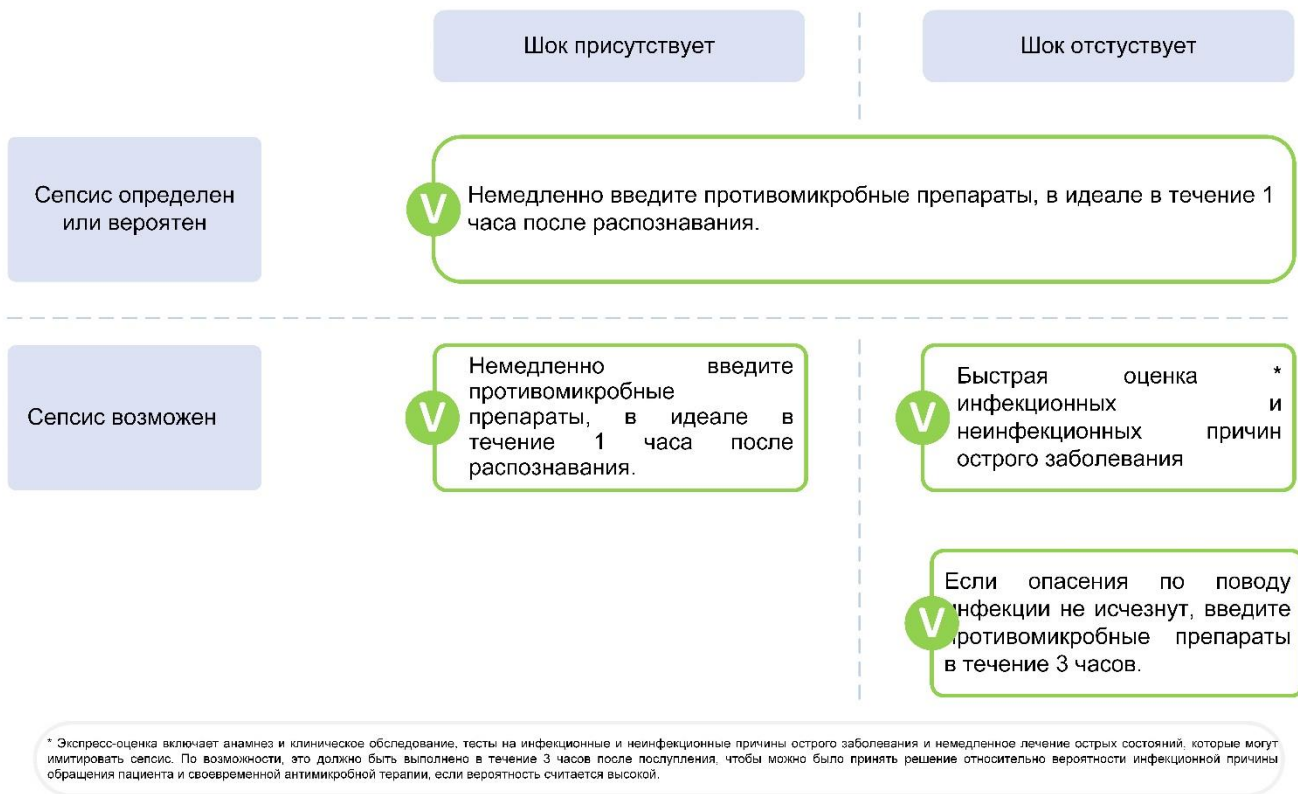


Рис. 1 Рекомендации по времени назначения antimicrobных препаратов

Доступность и сроки проведения лабораторных исследований, быстрой диагностики инфекционных заболеваний, визуализации и т. д. сильно различаются в зависимости от региона и условий. Таким образом, будет сильно различаться и быстрая оценка инфекционной и неинфекционной этиологии заболевания. Недавние рекомендации по применению противомикробных препаратов у пациентов с сепсисом и септическим шоком в условиях ограниченных ресурсов согласуются с текущими рекомендациями [123].

Биомаркеры для начала приема антибиотиков

Рекомендация

16. Взрослым с подозрением на сепсис или септический шок мы предлагаем не использовать прокальцитонин в сочетании с клинической оценкой, чтобы решить, когда начинать прием противомикробных препаратов, по сравнению с только клинической оценкой.

Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств



Обоснование

Прокальцитонин в здоровом состоянии не обнаруживается, но быстро повышается в ответ на провоспалительные стимулы, особенно на бактериальные инфекции [127]. Теоретически повышение прокальцитонина в сочетании с клинической оценкой могут облегчить диагностику серьезных бактериальных инфекций и ускорить применения противомикробных препаратов. В метаанализе 30 исследований (3244 пациента) прокальцитонин имел совокупную чувствительность 77% и специфичность 79% для сепсиса у пациентов в критическом состоянии [128]

Мы выделили прямые доказательства из трех РКИ, в которых сравнивались как протоколы, основанные на прокальцитонине для инициации антибиотиков и протоколы обычного лечения [129–131]. Метаанализ трех исследований (n = 1769 пациентов в ОИТ) не выявил различий в краткосрочной смертности (ОР 0,99; 95% ДИ 0,86–1,15), продолжительности пребывания в ОИТ (МД 0,19 дней; 95% ДИ от -0,98 до 1,36) или длительность госпитализации (МД 7,00 дней; 95% ДИ от 26,24 до 12,24). Ни в одном из испытаний не сообщалось о долгосрочной смертности, частоте повторных госпитализаций и днях без госпитализации, а также не было обнаружено соответствующих исследований затрат, связанных с использованием прокальцитонина. В целом знания о нежелательных эффектах отсутствовали, а качество доказательств было очень низким. Опубликованные рекомендации по ведению внебольничной пневмонии рекомендуют начинать введение противомикробных препаратов пациентам с внебольничной пневмонией независимо от уровня прокальцитонина [132]

Учитывая отсутствие очевидной выгоды, неизвестность затрат и ограниченную доступность в некоторых условиях, включая страны с низким и средним уровнем доходов, группа издала слабую рекомендацию против использования прокальцитонина в качестве ориентира для начала приема антимикробных препаратов в дополнение к клинической оценке.

Выбор противомикробных препаратов

Рекомендации

17. Взрослым с сепсисом или септическим шоком с высоким риском метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) мы **рекомендуем** использовать эмпирические противомикробные препараты с охватом MRSA вместо использования противомикробных препаратов без охвата MRSA.

Заявление о наилучшей практике

18. Для взрослых с сепсисом или септическим шоком с низким риском метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) мы **предлагаем** не использовать



эмпирически противомикробные препараты с охватом MRSA по сравнению с использованием противомикробных препаратов без активности в отношении MRSA.
Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

Обоснование

Решение о том, включать ли антибиотик, активный против MRSA, в эмпирическую схему лечения сепсиса и септического шока, зависит от (а) вероятности того, что инфекция пациента вызвана MRSA, (b) риска причинения вреда, связанного с отказом от лечения MRSA у пациента с MRSA и (c) риск причинения вреда, связанный с лечением MRSA, у пациента без MRSA.

На MRSA приходится примерно 5% инфекций с положительными данными бактериологических исследований среди пациентов в критическом состоянии [133], и, согласно некоторым сообщениям, этот показатель может снижаться [134, 135]. Однако заболеваемость MRSA варьируется в зависимости от региона (от ~ 2% в Западной Европе до 10% в Северной Америке) и от характеристик пациента [133, 136, 137]. Факторы риска MRSA, связанные с пациентом, включают предшествующую историю инфекции или колонизацию MRSA в анамнезе, недавнее применение внутривенных антибиотиков, рецидивирующие кожные инфекции или хронические раны в анамнезе, наличие инвазивных устройств, гемодиализ, недавнюю госпитализацию и тяжесть заболевания [136, 138–142].

Данные наблюдений о влиянии включения препаратов активных в отношении MRSA в эмпирические схемы лечения разнятся. Некоторые исследования сосредоточены на пациентах с задокументированными инфекциями MRSA, в то время как другие оценивают влияние охвата MRSA у недифференцированных пациентов. Некоторые исследования [143–147] показали, что среди пациентов с задокументированными инфекциями MRSA задержка более 24–48 часов до введения антибиотиков связана с повышенной смертностью, но другие исследования [148–154] этого не подтвердили. Среди недифференцированных пациентов с пневмонией или сепсисом схемы широкого спектра, включающие агенты, активные против MRSA, были связаны с более высокой смертностью, особенно среди пациентов без MRSA [137, 151, 155, 156]. Нежелательные эффекты, связанные с ненужным охватом MRSA, также подтверждаются исследованиями, показывающими связь между ранним прекращением охвата MRSA и лучшими исходами у пациентов с отрицательными данными MRSA-ПЦР мазка из носа или бронхо-альвеолярного лаважа (BAL) [157–159].

Отсутствие охвата MRSA у пациента с MRSA может быть вредным, но ненужное использование активных в отношении MRSA препаратов у пациента без MRSA также



может быть вредным. Необходимы данные РКИ, включая оценку мазков из носа для отмены терапии MRSA, и необходимы исследования средств быстрой диагностики и правил клинического прогнозирования MRSA.

Рекомендации

19. Взрослым с сепсисом или септическим шоком и высоким риском развития микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) **мы предлагаем** использовать два противомикробных препарата активных в отношении грам- отрицательной флоры для эмпирического лечения по сравнению с одним препаратом, активным в отношении грам- отрицательной флоры

Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств

20. Взрослым с сепсисом или септическим шоком и низким риском развития микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью **мы предлагаем** не использовать два препарата, активных в отношении грам- отрицательной флоры, для эмпирического лечения по сравнению с одним препаратом

Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств

21. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем не** использовать два препарата, активных в отношении грам- отрицательной флоры, если известны возбудитель болезни и чувствительность.

Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств

Обоснование

Принимая во внимание рост числа бактерий с множественной лекарственной устойчивостью во многих частях мира и связь между задержками в активной терапии и худшими результатами, часто требуется первоначальное использование комбинированной лекарственной терапии, чтобы эмпирический режим включал хотя бы один эффективный агент, который активен против микроорганизма-возбудителя [12, 13]. На эмпирической фазе - до того, как станут известны возбудитель (микробы) и чувствительность, оптимальный выбор антибактериальной терапии зависит от местной распространенности резистентных организмов, факторов риска у пациентов для резистентных организмов и тяжести заболевания. В фазе таргетной терапии, когда известны возбудитель (микробы) и чувствительность, редко необходим охват грам-отрицательной флоры двумя препаратами, за исключением пациентов с высокорезистентными микроорганизмами.

Это было подтверждено в недавнем систематическом обзоре с метаанализом 10 РКИ, в котором также не наблюдалось различий в смертности или других важных для



пациента исходах между эмпирической моно- и комбинированной антибактериальной терапией у взрослых пациентов в ОИТ с тяжелым сепсисом или септическим шоком при учете тяжести заболевания [160]. Результаты самого крупного РКИ, включенного в метаанализ (сравнение продолжительных курсов моксифлоксацина и меропенема по сравнению с одним меропенемом в условиях низкой эндемической резистентности), соответствовали результатам метаанализа [161].

Рекомендации относительно использования более одного грамтрицательного агента для эмпирического лечения по сравнению с одним грамтрицательным агентом являются сложными, учитывая клиническую гетерогенность, включая характеристики пациента, источник инфекции, возбудителей и паттерны устойчивости к антибиотикам. Для выбора наиболее подходящей эмпирической антибиотикотерапии важна локальная информация о типах резистентности наиболее распространенных возбудителей сепсиса. По этой причине мы воздержались от рекомендаций относительно «двойного охвата» грам- отрицательной флоры у пациентов с сепсисом или септическим шоком в целом, а вместо этого рекомендуем адаптировать использование двойного охвата на основе риска для пациентов заражения патогенами с MDR. Факторы, определяющие это решение, включают: доказанную инфекцию или колонизацию устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами в течение предыдущего года, местную распространенность устойчивых к антибиотикам организмов, госпитальную / связанную с оказанием медицинской помощи инфекцию (по сравнению с внебольничной инфекцией), использование антибиотиков широкого спектра действия в течение предшествующих 90 дней, одновременное использование селективной деконтаминации ЖКТ, поездка в высоко эндемичную страну в течение предшествующих 90 дней (см. [https:// resistancemap.cddep.org /](https://resistancemap.cddep.org/)) и госпитализация за границей в течение предшествующих 90 дней [162–164]. В фазе таргетной терапии, когда известны возбудитель (агенты) и чувствительность, «двойной охват» не требуется, за исключением, возможно, пациентов с высокоустойчивыми организмами, у которых нет доказанных безопасных и эффективных терапевтических вариантов.

Общее качество доказательств было очень низким, а прямые затраты на антибиотики могут возрасти при рутинном использовании нескольких препаратов для лечения. Это может особенно заметно в условиях ограниченного ресурса.

В целом, у пациентов с высоким риском наличия микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью мы предлагаем использовать для эмпирического лечения два препарата, эффективных в отношении грамтрицательной флоры, чтобы повысить вероятность адекватного охвата, в то время как у пациентов с низким риском наличия микроорганизмов с множественной лекарственной



устойчивостью мы предлагаем использовать один препарат для эмпирической терапии, поскольку нет очевидных преимуществ использования двух агентов, но есть риск нежелательных эффектов, связанных с антимикробными препаратами, включая прямую токсичность, инфекцию *Clostridioides difficile* и развитие устойчивости к антибиотикам [165]. Эмпирический двойной охват грамотрицательных бактерий наиболее важен для пациентов с высоким риском резистентных организмов с тяжелым заболеванием, особенно с септическим шоком.

Противогрибковая терапия.

Рекомендации

22. Взрослым с сепсисом или септическим шоком и высоким риском грибковой инфекции мы **предлагаем** использовать эмпирическую противогрибковую терапию вместо отсутствия противогрибковой терапии. *Слабая рекомендация, низкое качество доказательств*

23. Взрослым с сепсисом или септическим шоком с низким риском грибковой инфекции мы **предлагаем не** использовать эмпирически противогрибковые препараты.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

Обоснование

Сепсис и септический шок, вызванные грибковой инфекцией, чаще всего наблюдаются в отделениях интенсивной терапии и связаны с плохими результатами [166–170]. Некоторые наблюдательные исследования показали, что быстрое начало соответствующей эмпирической противогрибковой терапии может быть связано со снижением смертности, однако эти исследования не доказывают причинно-следственную связь между противогрибковой терапией и исходом, а также не разъясняют роль сроков лечения и некоторых других факторов, другие исследования также не смогли продемонстрировать эту связь [167, 171–173].

В обновленном метаанализе эмпирической противогрибковой терапии по сравнению с отсутствием противогрибковой терапии у взрослых тяжелобольных пациентов не было обнаружено различий в краткосрочной смертности. В самом крупном и последнем РКИ - EMPIRICUS - также не было различий в результатах между пациентами, получавшими эмпирическую противогрибковую терапию (микафунгин), и пациентами, получавшими плацебо [174]. Общее качество доказательств было низким, а лечение эмпирическими противогрибковыми препаратами может быть связано с повышенными затратами.


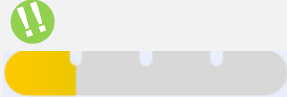










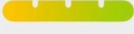
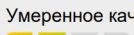
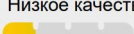
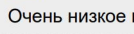


Таблица 1

Таблица текущих рекомендаций и изменений по сравнению с предыдущими рекомендациями 2016 г.

ТАБЛИЦА РЕКОМЕНДАЦИЙ 2021

НОВЫЕ и ОБНОВЛЕННЫЕ рекомендации выделены синим фоном.

СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ	
 <p>Умеренное</p>  <p>Очень низкое</p>	<p>1 Для больниц и систем здравоохранения мы рекомендуем использовать программу повышение эффективности при сепсисе, в том числе скрининг для пациентов с острыми заболеваниями, пациентов с высоким риском и стандартные операционные процедуры для лечения</p> <p>Скрининг</p> <p>Стандартная операционная процедура</p> <p>ЗАЯВЛЕНИЕ 2016</p> <p>***</p> <p><i>«Мы рекомендуем, чтобы больницы и больничные системы имели программу повышения эффективности лечения сепсиса, включая скрининг на сепсис у пациентов с острыми заболеваниями, относящимися к группе высокого риска».</i></p>
 <p>Умеренное</p>  <p>Очень низкое</p>	<p>2 Мы не рекомендуем использовать qSOFA по сравнению с SIRS, NEWS или MEWS в качестве единственного инструмента скрининга на сепсис или септический шок.</p> <p>3 Мы предлагаем измерять уровень лактата в крови взрослым с подозрением на сепсис</p>

-  Заявление наилучшей практики
-  Нет рекомендаций
-  Слабая рекомендация
-  Сильная рекомендация
-  Слабая рекомендация против
-  Сильная рекомендация против
-  Высокое качество данных
-  Умеренное качество данных
-  Низкое качество данных
-  Очень низкое качество данных
-  Обновление
-  Понижение
- Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016
- Новые/измененные рекомендации



ПЕРВИЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ



Наилучшая практика



Низкое

4

Сепсис и септический шок требуют неотложной медицинской помощи, и **мы рекомендуем** немедленно начать интенсивную терапию.

5

Пациентам с гипоперфузией или септическим шоком, вызванной сепсисом, **предлагаем** вводить не менее 30 мл / кг кристаллоидов внутривенно (в / в) в течение первых 3 часов интенсивной терапии

ЗАЯВЛЕНИЕ 2016



*«Мы **рекомендуем**, чтобы при первичной реанимации после гипоперфузии, вызванной сепсисом, в течение первых 3 часов вводили не менее 30 мл / кг растворов кристаллоидов».*



Очень низкое

6

Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** использовать динамические измерения для проведения инфузионной интенсивной терапии, помимо физического осмотра или только статических параметров.



Низкое

7

Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** проводить реанимационные мероприятия ориентируясь на снижение повышенного уровня лактата в крови в сравнении с неиспользованием уровня лактата



Низкое

8

Взрослым с септическим шоком мы **предлагаем** использовать время наполнения капилляров при проведении интенсивной терапии в качестве дополнения к другим мерам оценки перфузии.



Умеренное

9

Для взрослых с септическим шоком, которым используются вазопрессоры, мы **рекомендуем** исходное целевое среднее артериальное давление (САД) 65 мм рт.ст. по сравнению с более высокими целевыми значениями САД.



Заявление наилучшей практики



Нет рекомендаций



Слабая рекомендация



Сильная рекомендация



Слабая рекомендация против



Сильная рекомендация против



Высокое качество данных



Умеренное качество данных



Низкое качество данных



Очень низкое качество данных



Обновление



Понижение



Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016



Новые/измененные рекомендации



ПОСТУПЛЕНИЕ В ОТДЕЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ



Низкое

10

Взрослым с сепсисом или септическим шоком, которым требуется госпитализация в ОИТ, мы **предлагаем** поступление в течение 6 часов.

ИНФЕКЦИЯ



* * *

Наилучшая практика

11

Взрослым с подозрением на сепсис или септический шок, но не подтвержденной инфекцией, мы **рекомендуем** постоянно пересматривать и искать альтернативные диагнозы и прекращать эмпирическую антимикробную терапию, если выявлена или сильно подозревается альтернативная причина заболевания.

12

Взрослым с возможным септическим шоком или высокой вероятностью сепсиса мы **рекомендуем** вводить противомикробные препараты немедленно, в часа после распознавания.



Низкое

Септический шок



Очень низкое

Сепсис

ЗАЯВЛЕНИЕ 2016



«Мы **рекомендуем** начинать внутривенное введение противомикробных препаратов как можно скорее после распознавания и в течение одного часа для а) септического шока и б) сепсиса без шока».



* * *

Наилучшая практика

13

Взрослым с возможным сепсисом без шока мы **рекомендуем** быструю оценку вероятности инфекционных и неинфекционных причин острого заболевания.



Очень низкое

14

Для взрослых с возможным сепсисом без шока мы **предлагаем** ограниченный по времени курс быстрого обследования и, если опасения по поводу инфекции сохраняются, введение противомикробных препаратов в течение 3 часов с момента, когда впервые был выявлен сепсис.



Заявление наилучшей практики



Нет рекомендаций



Слабая рекомендация



Сильная рекомендация



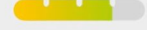
Слабая рекомендация против



Сильная рекомендация против



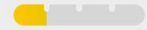
Высокое качество данных



Умеренное качество данных



Низкое качество данных



Очень низкое качество данных

↑ Обновление

↓ Понижение

Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016

Новые/измененные рекомендации



Очень низкое

15

Взрослым с низкой вероятностью сепсиса и без шока мы **предлагаем** отложить прием противомикробных препаратов, продолжая при этом внимательно наблюдать за пациентом.

ЗАЯВЛЕНИЕ 2016

«Мы **рекомендуем** начинать внутривенное введение противомикробных препаратов как можно скорее после распознавания и в течение одного часа для а) септического шока и б) сепсиса без шока».



Заявление наилучшей практики



Нет рекомендаций



Слабая рекомендация



Сильная рекомендация



Слабая рекомендация против



Сильная рекомендация против



Очень низкое

16

Взрослым с подозрением на сепсис или септический шок мы **предлагаем** не использовать прокальцитонин в сочетании с клинической оценкой, чтобы решить, когда начинать прием противомикробных препаратов, по сравнению с только клинической оценкой.



Высокое качество данных



Умеренное качество данных



Низкое качество данных



Очень низкое качество данных



↑ Обновление



↓ Понижение



* * *

Наилучшая практика

17

Взрослым с сепсисом или септическим шоком с высоким риском метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) мы **рекомендуем** использовать эмпирические противомикробные препараты с охватом MRSA вместо использования противомикробных препаратов без охвата MRSA.

Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016

Новые/измененные рекомендации



Низкое

18

Для взрослых с сепсисом или септическим шоком с низким риском метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) мы **предлагаем** не использовать эмпирически противомикробные препараты с охватом MRSA по сравнению с использованием противомикробных препаратов без активности в отношении MRSA.

ЗАЯВЛЕНИЕ 2016

«Мы **рекомендуем** эмпирическую терапию широкого спектра с одним или несколькими противомикробными препаратами для пациентов с сепсисом или септическим шоком, чтобы охватить все вероятные патогены (включая бактериальные и потенциально грибковые или вирусные инфекции)».



Очень низкое



Очень низкое



Очень низкое



Низкое



Низкое

19

Взрослым с сепсисом или септическим шоком и высоким риском развития микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) мы **предлагаем** использовать два противомикробных препарата активных в отношении грам-отрицательной флоры для эмпирического лечения по сравнению с одним препаратом, активным в отношении грам-отрицательной флоры

20

Взрослым с сепсисом или септическим шоком и низким риском развития микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью мы **предлагаем** не использовать два препарата, активных в отношении грам-отрицательной флоры, для эмпирического лечения по сравнению с одним препаратом

21

Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы не **рекомендуем** использовать два препарата, активных в отношении грам-отрицательной флоры, если известны возбудитель болезни и чувствительность

22

Взрослым с сепсисом или септическим шоком и высоким риском грибковой инфекции мы **предлагаем** использовать эмпирическую противогрибковую терапию вместо отсутствия противогрибковой терапии. Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

ЗАЯВЛЕНИЕ 2016

*«Мы **рекомендуем** эмпирическую терапию широкого спектра с одним или несколькими противомикробными препаратами для пациентов с сепсисом или септическим шоком, чтобы охватить все вероятные патогены (включая бактериальные и потенциально грибковые или вирусные инфекции)».*

23

Взрослым с сепсисом или септическим шоком с низким риском грибковой инфекции мы не **рекомендуем** эмпирически использовать противогрибковые препараты. Слабая рекомендация, низкое качество доказательств.

ЗАЯВЛЕНИЕ 2016

Заявление наилучшей практики



Нет рекомендаций



Слабая рекомендация



Сильная рекомендация



Слабая рекомендация против



Сильная рекомендация против



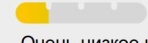
Высокое качество данных



Умеренное качество данных



Низкое качество данных



Очень низкое качество данных

↑ Обновление

↓ Понижение

Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016

Новые/измененные рекомендации



«Мы **рекомендуем** эмпирическую терапию широкого спектра с одним или несколькими противомикробными препаратами для пациентов с сепсисом или септическим шоком, чтобы охватить все вероятные патогены (включая бактериальные и потенциально грибковые или вирусные инфекции)».

Заявление наилучшей практики

Нет рекомендаций

Слабая рекомендация

Сильная рекомендация

Слабая рекомендация против

Сильная рекомендация против

Высокое качество данных

Умеренное качество данных

Низкое качество данных

Очень низкое качество данных

Обновление

Понижение

Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016

Новые/измененные рекомендации



Умеренное

24 Мы **не выработали** рекомендаций по использованию противовирусных препаратов

25 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** использовать длительную инфузию бета-лактамов для поддержания (после начального болюсного введения) вместо обычной болюсной инфузии.



* * *

Наилучшая практика

26 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **рекомендуем** оптимизировать стратегии дозирования противомикробных препаратов на основе принятых фармакокинетических/ фармакодинамических (PK/PD) принципов и конкретных свойств лекарства.



* * *

Наилучшая практика

27 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **рекомендуем** быстро выявить или исключить конкретный анатомический диагноз инфекции, требующий экстренного контроля источника, и реализовать все необходимые вмешательства контроля источника, как только это будет возможно с медицинской и логической точки зрения.



* * *

Наилучшая практика

28 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **рекомендуем** незамедлительно удалить устройства для внутрисосудистого доступа, которые являются возможным источником сепсиса или септического шока, после того, как будет установлен другой сосудистый доступ.



Очень низкое

29 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** ежедневную оценку для деэскалации противомикробной терапии по сравнению с использованием фиксированной продолжительности терапии.



30 Взрослым с первоначальным диагнозом сепсиса или септического шока и адекватным



Очень низкое



Низкое

контролем источника инфекции мы **предлагаем** использовать более короткую, а не более длительную антимикробную терапию.

31

Для взрослых с первоначальным диагнозом сепсиса или септического шока и адекватным контролем источников, когда оптимальная продолжительность терапии неясна, мы **предлагаем** использовать прокальцитонин И клиническую оценку для принятия решения об отмене противомикробных препаратов, а не только клиническую оценку.

УПРАВЛЕНИЕ ГЕМОДИНАМИКОЙ



Умеренное

32

Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **рекомендуем** кристаллоиды в качестве жидкости первой линии для реанимации.



33

Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** использовать сбалансированные кристаллоиды вместо физиологического раствора для реанимации.

ЗАЯВЛЕНИЕ 2016



*«Мы **предлагаем** использовать сбалансированные кристаллоиды или физиологический раствор для инфузионной реанимации пациентов с сепсисом или септическим шоком»*



Умеренное

34

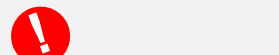
Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **предлагаем** использовать альбумин у пациентов, которые получали большие объемы кристаллоидов, а не только кристаллоиды.



Высокое

35

Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы не **рекомендуем** использовать крахмалы для реанимации.



Умеренное

36

Взрослым с сепсисом и септическим шоком мы **предлагаем не** использовать желатин для реанимации.



37

Взрослым с септическим шоком мы **рекомендуем** использовать норадреналин в качестве препарата первого ряда по сравнению с другими вазопрессорами. Дофамин.



Заявление наилучшей практики



Нет рекомендаций



Слабая рекомендация



Сильная рекомендация



Слабая рекомендация против



Сильная рекомендация против



Высокое качество данных



Умеренное качество данных



Низкое качество данных



Очень низкое качество данных



↑ Обновление



↓ Понижение

Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016

Новые/измененные рекомендации



Высокое



Умеренное



Низкое



Низкое



Очень низкое



Умеренное



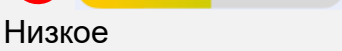
Низкое



Низкое



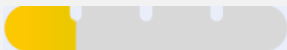
Низкое



Низкое



Очень низкое



Очень низкое

Вазопрессин.

Адреналин

Селепрессин.

Ангиотензин 2

38

У взрослых с септическим шоком, при неэффективности норадреналина (низкий уровень АД сред), мы **предлагаем** добавить вазопрессин вместо увеличения дозы норадреналина.

39

Для взрослых с септическим шоком и недостаточным уровнем АД сред, несмотря на норадреналин и вазопрессин, мы **предлагаем** добавить адреналин.

40

Мы **предлагаем не** использовать терлипрессин у взрослых с септическим шоком.

41

Взрослым с септическим шоком и сердечной дисфункцией со стойкой гипоперфузией, несмотря на адекватный объем и артериальное давление, мы **предлагаем** либо добавить добутамин к норадреналину, либо использовать только адреналин.

42

Взрослым с септическим шоком и сердечной дисфункцией со стойкой гипоперфузией, несмотря на адекватный объем и артериальное давление, мы **предлагаем не** использовать левосимендан.

43

Для взрослых с септическим шоком мы **предлагаем** использовать инвазивный мониторинг артериального давления вместо неинвазивного, как только это будет практически возможно и при наличии ресурсов.

44

Взрослым с септическим шоком мы **предлагаем** начинать введение вазопрессоров в периферические вены для восстановления АД сред, а не откладывать начало введения до тех пор, пока не будет обеспечен центральный венозный доступ.



Заявление наилучшей практики



Нет рекомендаций



Слабая рекомендация



Сильная рекомендация



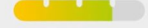
Слабая рекомендация против



Сильная рекомендация против



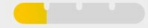
Высокое качество данных



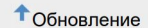
Умеренное качество данных



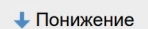
Низкое качество данных



Очень низкое качество данных



Обновление



Понижение

 Нет изменений по сравнению

с рекомендациями 2016

 Новые/измененные рекомендации



45

Недостаточно доказательств, чтобы дать рекомендации относительно использования ограничительной стратегии по сравнению с либеральной в отношении волемиического баланса в первые 24 часа реанимации у пациентов с сепсисом и септическим шоком, у которых все еще есть признаки гипоперфузии и гиповолемии после первоначальной реанимации.

ЗАЯВЛЕНИЕ 2016



«Мы **предлагаем** использовать сбалансированные кристаллоиды или физиологический раствор для инфузионной реанимации пациентов с сепсисом или септическим шоком».



«Мы **предлагаем** использовать кристаллоиды вместо желатина при реанимации пациентов с сепсисом или септическим шоком.»



Заявление наилучшей практики



Нет рекомендаций



Слабая рекомендация



Сильная рекомендация



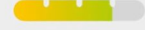
Слабая рекомендация против



Сильная рекомендация против



Высокое качество данных



Умеренное качество данных



Низкое качество данных



Очень низкое качество данных

↑ Обновление

↓ Понижение

Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016

Новые/измененные рекомендации

ВЕНТИЛЯЦИЯ



46

Недостаточно доказательств, чтобы дать рекомендацию об использовании консервативной оксигенотерапии у взрослых с гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом.



Низкое

47

У взрослых с гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом, **мы предлагаем** использовать высоко-поточную назальную оксигенацию вместо неинвазивной вентиляции.



48

Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать использование неинвазивной вентиляции по сравнению с инвазивной вентиляцией у взрослых с гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом.



Высокое

49

Взрослым с ОРДС, вызванным сепсисом, **мы рекомендуем** использовать стратегию вентиляции с низким дыхательным объемом (6 мл/кг) вместо стратегии с высоким дыхательным объемом (>10 мл/кг).



Умеренное



Умеренное



Низкое



Умеренное



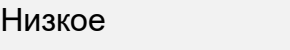
Умеренное



Умеренное



Умеренное



Низкое

50

Для взрослых с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, **мы рекомендуем** использовать верхний предел давления плато 30 см H₂O, а не более высокие давления плато.

51

Для взрослых с ОРДС, вызванным сепсисом от умеренной до тяжелой степени, **мы предлагаем** использовать более высокое ПДКВ вместо более низкого ПДКВ.

52

Для взрослых с дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом (без ОРДС), **мы предлагаем** использовать низкий дыхательный объем по сравнению с вентиляцией с высоким дыхательным объемом.

53

Для взрослых с умеренно-тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, **мы предлагаем** использовать традиционный рекрутмент маневр

54

При использовании рекрутмента **мы не рекомендуем** использовать возрастающее титрование ПДКВ

55

Взрослым с умеренно-тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, **мы рекомендуем использовать** вентиляцию лежа на животе более 12 часов в день.

56

Взрослым с умеренно-тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, **мы предлагаем** использовать прерывистые болюсы миорелаксантов вместо непрерывной инфузии

57

Взрослым с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, **мы предлагаем** использовать вено-венозную ЭКМО, когда традиционная искусственная вентиляция легких не дает результатов, в специализированных центрах с инфраструктурой, поддерживающей ее использование

58

Взрослым с септическим шоком и постоянной потребностью в вазопрессорах мы предлагаем использовать внутривенные кортикостероиды

ЗАЯВЛЕНИЕ 2016



Заявление наилучшей практики



Нет рекомендаций



Слабая рекомендация



Сильная рекомендация



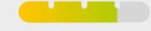
Слабая рекомендация против



Сильная рекомендация против



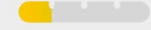
Высокое качество данных



Умеренное качество данных



Низкое качество данных



Очень низкое качество данных














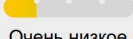











↑ Обновление

↓ Понижение

Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016

Новые/измененные рекомендации



  <p>Низкое</p>	<p>↑  </p> <p>«Мы предлагаем не использовать внутривенный гидрокортизон для лечения пациентов с септическим шоком, если адекватная жидкостная реанимация и вазопрессорная терапия способны восстановить стабильность гемодинамики (см. Цели для начальной реанимации). Если это невозможно, мы предлагаем внутривенное введение гидрокортизона в дозе 200 мг в день».</p> <p>59 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы предлагаем не использовать гемоперфузию с полимиксином В.</p> <p>ЗАЯВЛЕНИЕ 2016 «Мы не даем никаких рекомендаций относительно использования методов очистки крови.»</p>	<p> Заявление наилучшей практики</p> <p> Нет рекомендаций</p> <p> Слабая рекомендация</p> <p> Сильная рекомендация</p> <p> Слабая рекомендация против</p> <p> Сильная рекомендация против</p> <p> Высокое качество данных</p> <p> Умеренное качество данных</p> <p> Низкое качество данных</p> <p> Очень низкое качество данных</p> <p>↑ Обновление</p> <p>↓ Понижение</p> <p><input type="checkbox"/> Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Новые/измененные рекомендации</p>
<p></p> <p></p>  <p>Умеренное</p>	<p>60 Недостаточно доказательств, чтобы дать рекомендацию по использованию других методов эфферентной терапии.</p> <p>61 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы рекомендуем использовать рестриктивную (а не либеральную) стратегию гемотрансфузии.</p>	
<p></p>  <p>Низкое</p>	<p>62 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы предлагаем не использовать внутривенные иммуноглобулины.</p>	
<p></p>  <p>Умеренное</p>	<p>63 Взрослым с сепсисом или септическим шоком, у которых есть факторы риска желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), мы предлагаем использовать профилактику стрессовых язв.</p>	
<p></p>  <p>Умеренное</p>	<p>64 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы рекомендуем фармакологическую профилактику ВТЭО, если нет противопоказаний.</p>	
<p></p>  <p>Умеренное</p>	<p>65 Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы рекомендуем использовать НМГ вместо НФГ для профилактики ВТЭО.</p>	



Низкое



Низкое



Умеренное



Умеренное



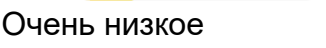
Низкое



Низкое



Низкое



Очень низкое

66

У взрослых с сепсисом или септическим шоком мы **не рекомендуем** использовать механическую профилактику ВТЭО в дополнение к фармакологической профилактике

67

терапию.

68

У взрослых с сепсисом или септическим шоком и ОПН, без определенных показаний к ЗПТ, мы **предлагаем не** использовать заместительную почечную терапию.

69

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

70

Взрослым с сепсисом или септическим шоком **предлагаем не** назначать витамин С внутривенно.

71

Взрослым с септическим шоком и лактацидозом, вызванным гипоперфузией, мы **предлагаем не** использовать терапию бикарбонатом натрия для улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах.

72

Взрослым с септическим шоком, тяжелым метаболическим ацидозом ($\text{pH} \leq 7,2$) и ОПП (AKIN 2 или 3) мы **предлагаем** использовать терапию бикарбонатом натрия.

73

Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, которых можно кормить энтерально, мы **предлагаем** раннее (в течение 72 часов) начало энтерального питания.

74

Мы **рекомендуем** совместно обсуждать цели лечения и прогноз с пациентами с сепсисом и септическим шоком и их семьями.



Заявление наилучшей практики



Нет рекомендаций



Слабая рекомендация



Сильная рекомендация



Слабая рекомендация против



Сильная рекомендация против



Высокое качество данных



Умеренное качество данных



Низкое качество данных



Очень низкое качество данных



Обновление



Понижение

Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016

Новые/измененные рекомендации

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

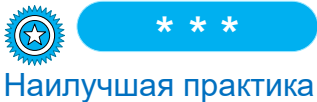


* * *

Наилучшая практика



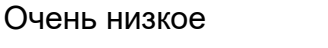
Низкое



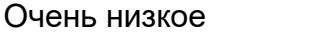
Наилучшая практика



Низкое



Очень низкое



Очень низкое



Наилучшая практика

75

Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем** решать задачи оказания помощи на ранней стадии (в течение 72 часов) и позже

76

Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать какой-либо конкретный стандартизованный критерий для инициирования обсуждения целей оказания медицинской помощи.

77

Для взрослых с сепсисом или септическим шоком **мы рекомендуем** интегрировать принципы паллиативной помощи (которые могут включать консультации по паллиативной помощи на основании заключения клинициста) в план лечения, когда это целесообразно, для устранения симптомов и страданий пациента и его семьи.

78

Для взрослых с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем не проводить** рутинные формальные консультации по паллиативной помощи для всех пациентов, а использовать консультации по паллиативной помощи, основанные на заключении клинициста.

79

Взрослым, пережившим сепсис или септический шок, и их семьям **предлагаем** направление в группы поддержки, если такое направление отсутствует.

80

Для взрослых, страдающих сепсисом или септическим шоком, **мы предлагаем** использовать процесс передачи критически важной информации при преемственности в оказании помощи.

81

Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать использование какого-либо конкретного инструмента структурированной преемственности в оказании помощи вместо обычных процессов преемственности в лечении

82

Взрослым с сепсисом или септическим шоком и их семьям **мы рекомендуем** пройти обследование на предмет экономической и социальной поддержки (включая жилье, питание, финансовую и духовную поддержку) и



Заявление наилучшей практики



Нет рекомендаций



Слабая рекомендация



Сильная рекомендация



Слабая рекомендация против



Сильная рекомендация против



Высокое качество данных



Умеренное качество данных



Низкое качество данных



Очень низкое качество данных

↑ Обновление

↓ Понижение

Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016

Новые/измененные рекомендации



Очень низкое



* * *

Наилучшая практика



Очень низкое



* * *

Наилучшая практика



* * *

Наилучшая практика



* * *

Наилучшая практика



направить к специалистам, где это возможно, для удовлетворения этих потребностей

83

Взрослым с сепсисом или септическим шоком и их семьям мы **предлагаем** предложить письменное и устное просвещение по вопросам сепсиса (диагностика, лечение и ПИТ-синдром/пост-сепсисный синдром) до выписки из больницы и в условиях последующего наблюдения.

84

Мы **рекомендуем** взрослым с сепсисом или септическим шоком и их семьям предоставить возможность участвовать в совместном принятии решений при планировании выписки из стационара и отделения интенсивной терапии, чтобы планы выписки были приемлемыми и осуществимыми.

85

Взрослым с сепсисом и септическим шоком и их семьям мы **предлагаем** использовать процесс преемственности интенсивной терапии при переводе в линейное отделение.

86

Взрослым с сепсисом и септическим шоком мы **рекомендуем** согласовывать прием лекарств как в отделении интенсивной терапии, так и при выписке из больницы.

87

Взрослым, пережившим сепсис и септический шок, и их семьям мы **рекомендуем** включать информацию о пребывании в отделении интенсивной терапии, сепсисе и связанных с ним диагнозах, лечении и общих нарушениях после сепсиса в письменное и устное резюме выписки из больницы.

88

Взрослым с сепсисом или септическим шоком, у которых развились новые нарушения, мы **рекомендуем** в планы выписки из больницы включать последующее наблюдение врачами, способными поддерживать и лечить новые и долгосрочные последствия.

89

Недостаточно доказательств для рекомендации относительно раннего наблюдения по сравнению с обычным наблюдением после выписки из больницы.

90

Недостаточно доказательств, чтобы дать рекомендации по ранней когнитивной терапии



Заявление наилучшей практики



Нет рекомендаций



Слабая рекомендация



Сильная рекомендация



Слабая рекомендация против



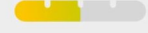
Сильная рекомендация против



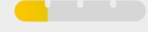
Высокое качество данных



Умеренное качество данных



Низкое качество данных



Очень низкое качество данных

↑ Обновление

↓ Понижение

Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016

Новые/измененные рекомендации



Наилучшая практика



Очень низкое



Очень низкое

для взрослых, переживших сепсис или септический шок.

91

Взрослым, пережившим сепсис или септический шок, мы **рекомендуем** обследование и последующее наблюдение по поводу физических, когнитивных и эмоциональных проблем после выписки из больницы.

92

Взрослым, пережившим сепсис или септический шок, мы **рекомендуем** направление на программу последующего наблюдения после критического заболевания, если таковая имеется.

93

Взрослым, пережившим сепсис или септический шок и получающим ИВЛ более 48 часов или находящимся в отделении интенсивной терапии более 72 часов, мы **предлагаем** направление на программу постбольничной реабилитации.



Заявление наилучшей практики



Нет рекомендаций



Слабая рекомендация



Сильная рекомендация



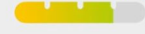
Слабая рекомендация против



Сильная рекомендация против



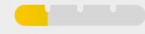
Высокое качество данных



Умеренное качество данных



Низкое качество данных



Очень низкое качество данных

↑ Обновление

↓ Понижение

Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2016

Новые/измененные рекомендации



В то время как пациенты с сепсисом или септическим шоком в целом могут не получить пользу от эмпирических противогрибковых препаратов, для некоторых пациентов с определенными факторами риска грибковой инфекции есть польза от назначения противогрибковой терапии; пациентов с фебрильной нейтропенией, у которых не удастся купировать лихорадку в течение 4-7 дней антибактериальной терапии широкого спектра действия находятся в зоне повышенному риску грибковых заболеваний (таблица 2) [175, 176]. Риск кандидозного сепсиса или септического шока для других популяций с ослабленным иммунитетом сильно зависит от заболевания и терапии. Важно отметить, что решение о начале эмпирической противогрибковой терапии зависит от типа и количества факторов риска, а также от местной эпидемиологии грибковых инфекций.

Соответственно, мы **предлагаем** использовать эмпирическую противогрибковую терапию у пациентов с высоким риском грибковой инфекции, в то время как мы **предлагаем** избегать этого, если риск низкий. Выбор противогрибкового средства для эмпирической терапии зависит от множества факторов, включая факторы связанные с пациентом, предшествующую колонизацию и инфекцию, предшествующее воздействие профилактической или терапевтической противогрибковой терапии, сопутствующие заболевания, а также токсичность и лекарственные взаимодействия при применении различных вариантов лечения.

Противовирусная терапия

Рекомендация

24. Мы не выработали рекомендаций по использованию противовирусных препаратов

Обоснование

Вирусные инфекции охватывают широкий спектр патогенов и болезней человека, но за исключением конкретных клинических ситуаций, таких как эпидемии / пандемии, редко являются основной причиной сепсиса. В недавнем крупном международном исследовании точечной распространенности вирусы были зарегистрированы менее чем в 4% инфекций [133].

Исторически грипп был одной из наиболее распространенных вирусных причин сепсиса. Однако неясно, в какой степени первичная вирусная инфекция, в отличие от коинфекции бактериальной пневмонией, является причиной органной дисфункции у этих пациентов [219–222]. Совсем недавно SARS-CoV-2 (вызывающий COVID-19) стал причиной многих случаев инфекции и сепсиса [223]. Продолжающаяся пандемия



SARS-CoV-2 привела к тому, что понимание этого состояния меняется очень быстро [224].

Таблица 2 Примеры факторов риска грибковой инфекции

Факторы риска кандидозного сепсиса
Многофокусная колонизация <i>Candida</i> [177–179]
Суррогатные маркеры, такие как анализ сывороточного бета-D-глюкана [177]
Нейтропения [180, 181]
Иммуносупрессия [173, 180, 181]
Тяжесть заболевания (высокий балл APACHE) [182, 183]
Более длительное пребывание в ОИТ [183]
Центральные венозные катетеры и другие внутрисосудистые устройства [168, 180, 181, 184]
Лица, употребляющие инъекционные наркотики [185]
Полное парентеральное питание [186]
Антибиотики широкого спектра действия [178, 187]
Перфорация желудочно-кишечного тракта и несостоятельность анастомоза [186, 188–190]
Неотложная хирургическая операция на желудочно-кишечном тракте или гепатобилиарной системе [190]
Острая почечная недостаточность и гемодиализ [186, 188]
Тяжелая термическая травма [191–193]
Предшествующее хирургическое вмешательство [186]
Факторы риска эндемичных грибов (криптококк, гистоплазма, бластомицеты, кокцидиоидомикоз)
Антигенные маркеры, такие как анализы криптококков, гистоплазмы или бластомицетов [194–196]
ВИЧ-инфекция [197–200]
Трансплантация органов [199, 201–203]
Терапия высокими дозами кортикостероидов [199]
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [204]
Определенные модификаторы биологического ответа [205, 206]
Сахарный диабет [207]
Фактор риска инвазивной грибковой инфекции
Нейтропения [204, 208]
Суррогатные маркеры, такие как анализ сыворотки или бронхоальвеолярного лаважа с галактоманном [209–211]
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [204, 208, 212]
Трансплантация органов [202, 212–214]
Терапия высокими дозами кортикостероидов [215, 216]
Некоторые модификаторы биологической реакции [206, 217, 218]

Решение о начале эмпирической противогрибковой терапии зависит от типа и количества факторов риска, а также от местной эпидемиологии грибковых инфекций.

Хотя, по-видимому, не наблюдается общего влияния ингибиторов нейраминидазы на смертность у пациентов с гриппозной пневмонией, эффект может наблюдаться при введении препаратов на ранних стадиях заболевания [225]. Для получения подробной



информации о конкретной противовирусной терапии, в том числе против гриппа и SARS CoV-2, пожалуйста, обратитесь к специальным руководствам по клинической практике [226–228].

Пациенты с ослабленным иммунитетом особенно уязвимы к вирусным инфекциям, включая пациентов с нейтропенией, ВИЧ-инфекцией, гематологическими злокачественными новообразованиями и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или трансплантатами органов; у этих пациентов вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус и респираторные вирусы, такие как аденовирусы, могут вызывать тяжелые заболевания [229]. В тропических и субтропических регионах наблюдаются эндемические и эпидемические вспышки зоонозных вирусных инфекций, в том числе вызванные вирусом Денге, Эбола, Ласса, Марбург, Син Номбре и вирусом Чикунгунья. Многие из них могут проявляться клиническими признаками сепсиса, особенно на ранних стадиях. К сожалению, для большинства этих вирусов отсутствуют эффективные методы лечения.

Желательные эффекты эмпирической противовирусной терапии неизвестны, и, как и для других противомикробных препаратов, существует риск нежелательных эффектов [165]. Данных о рентабельности не было.

В связи с быстро меняющейся позицией в отношении противовирусной терапии у пациентов в критическом состоянии с острой дыхательной недостаточностью, группа экспертов решила не выпускать рекомендации по противовирусной терапии и направить читателя к более конкретным руководствам [226].

Введение антибиотиков

Рекомендация

25. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем** использовать длительную инфузию бета-лактамов для поддержания (после начального болюсного введения) вместо обычной болюсной инфузии.

Слабая рекомендация, среднее качество доказательств

Обоснование

При сепсисе и септическом шоке бета-лактамы могут претерпевать изменения важных фармакокинетических параметров, что приводит к субтерапевтическим концентрациям [230, 231]. В отличие от обычной дискретной инфузии (инфузия ≤ 30 мин) введение путем длительной внутривенной инфузии либо в виде расширенной инфузии (антибиотик вводится в течение не менее половины



интервала дозирования), либо в виде непрерывной инфузии, приводит к устойчивому концентрации бета-лактама, что совпадает с фармакодинамикой этих препаратов.

Два метаанализа показали аналогичные результаты, подтверждающие снижение краткосрочной смертности (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,87) при длительной инфузии бета-лактамов [232, 233].

Ни в одном исследовании не оценивались нежелательные эффекты непрерывной инфузии, а желательные эффекты считались важными, в то время как общее качество доказательств было умеренным. Длительная инфузия является возможным вмешательством при наличии подходящего внутривенного доступа и ресурсов для обеспечения инфузии бета-лактама в течение необходимого периода времени. Последнее может быть проблемой в некоторых странах с ограниченными ресурсами, включая страны с низким и средним уровнем дохода.

Введение ударной дозы антибиотика перед продолжительной инфузией необходимо во избежание задержек в достижении эффективных концентраций бета-лактама [234]. В ходе терапии как расширенные, так и непрерывные инфузии будут занимать венозный катетер / больше, чем прерывистая инфузия, и для обеспечения эффективности терапии антибиотиками и другими лекарствами, вводимыми внутривенно важны условия стабильности и совместимости лекарств [235].

Снижение краткосрочной смертности от длительной инфузии бета-лактамов является значительным, поскольку вмешательство возможно с незначительными затратами, и нет данных, указывающих на худшие результаты при длительной инфузии. Соответственно, мы предлагаем пролонгированную инфузию бета-лактамов вместо обычной болюсной инфузии пациентам с сепсисом и септическим шоком при наличии необходимого оборудования. Необходимы дальнейшие исследования долгосрочных результатов, влияния на возникновение устойчивости к противомикробным препаратам и стоимости пролонгированной инфузии бета-лактамов по сравнению с болюсной [236].

Фармакокинетика и фармакодинамика.

Рекомендация

26. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы рекомендуем** оптимизировать стратегии дозирования противомикробных препаратов на основе принятых фармакокинетических / фармакодинамических (PK / PD) принципов и конкретных свойств лекарства.

Заявление о наилучшей практике

Обоснование



При сепсисе и септическом шоке антибиотики подвержены изменениям параметров РК / PD; результирующие концентрации могут быть слишком низкими, что может привести к неэффективности лечения, или слишком высокими, что приведет к токсичности (Таблица 3) [237–239]. Увеличенный почечный клиренс [240], ОПН [241], гипоальбуминемия [242], ЗПТ [243, 244] и экстракорпоральная мембранная оксигенация [245, 246] — вот примеры распространенных сценариев, которые влияют на концентрации некоторых антибиотиков. Введение антибиотиков с использованием подхода, который придерживается принципов РК/PD и схем дозирования, разработанных для пациентов с сепсисом и септическим шоком, с большей вероятностью приведет к эффективным и безопасным концентрациям лекарств по сравнению с использованием рекомендаций по дозировке, приведенных в информации производителя о препарате [247].

Мы не обнаружили каких-либо значимых данных, количественно определяющих ценность дозирования на основе принципов РК/PD у взрослых с сепсисом и септическим шоком. Но хотя нет никаких данных по этой теме, полученных непосредственно от взрослых с сепсисом и септическим шоком, данные, полученные от более широкой популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии, подтверждают повышенную вероятность достижения эффективных и безопасных концентраций антибиотиков при применении принципов РК/PD к дозированию [248]. В применении принципов РК/PD могут помочь клинические фармакологи [249]. В некоторых исследованиях, включавших пациентов в критическом состоянии сообщалось о положительном эффекте лечения [237, 250–253].

Применение РК/PD-подхода к дозированию антибиотиков требует поддержки со стороны членов команды клиницистов, обладающих соответствующими знаниями [254], использования руководства для конкретной популяции пациентов [255], использования терапевтического мониторинга лекарственных средств [256] и / или использования программного обеспечения для дозирования [238, 248]. Некоторые из этих потенциальных подходов к применению дозирования на основе РК/PD требуют дополнительных ресурсов, некоторые из которых могут быть доступны не во всех условиях, и в этом случае можно использовать свободно доступные ресурсы, такие как номограммы дозирования [234, 257, 258]. Руководство о том, как применять подход РК /PD для определенных классов препаратов, было описано в другом месте [237]. Необходимы дальнейшие исследования краткосрочных и долгосрочных показателей смертности, влияния на возникновение устойчивости к противомикробным препаратам, влияние на стабильность лекарств при длительных инфузиях и экономические аспекты различных подходов к дозированию, основанных на РК/PD (см. Таблицу 3).



Использование терапевтического мониторинга лекарственных средств описано для всех лекарств, хотя для большинства он не является широкодоступным.

Таблица 3 Рекомендации по дозированию на основе ФК/ФД для определенных классов лекарственных средств

Препарат или класс препаратов	Индекс ФК/ФД, связанный с киллингом бактерий или эффективностью	Целевая концентрация лекарственного средства	Рекомендации по оптимизации дозирования ^a	Литература
Антибактериальные препараты				
Аминогликозиды	$AUC_{0-24}/MIC; C_{max}/MIC$	$AUC_{0-24} 70-100$ $C_{max}/MIC 8-10$	Используйте дозирование с увеличенным интервалом в зависимости от веса пациента и функции почек.	[237]
Бета-лактамы	$fT > MIC$	$C_{min} > MIC$	Используйте пролонгированные инфузии, учитывайте вес пациента и функцию почек.	[253]
Колистин	AUC_{0-24}/MIC	Неспецифично	Учитывайте вес пациента и функцию почек	[259]
Даптомицин	$AUC_{0-24}/MIC; C_{max}/MIC$	$AUC_{0-24}/MIC > 200$	Учитывайте вес пациента и функцию почек	[237]
Фторхинолоны	$AUC_{0-24}/MIC; C_{max}/MIC$	$AUC_{0-24}/MIC 80-125$	Учитывайте функцию почек	[237]
Ванкомицин	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC 400$	Учитывайте вес пациента и функцию почек	[260]
Противогрибковые препараты				
Флуконазол	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC 100$	Учитывайте вес пациента и функцию почек	[261]
Позаконазол	AUC_{0-24}/MIC	$C_{min}^{1-4} MG/L$	Use formulation-specific dose	[261]
Вориконазол	AUC_{0-24}/MIC	$C_{min}^{2-6} MG/L$	Учитывайте вес пациента	[261]

Отношение AUC_{0-24} площади под кривой концентрация-время от 0 до 24 ч, MIC -минимальная ингибирующая концентрация МИК, $fT > MIC$ интервал времени передозировки, при котором свободный (несвязанный) препарат поддерживается выше МИК, C_{max} максимальная концентрация в интервале дозирования, C_{min} минимальная концентрация в интервале дозирования

^a Другие соображения, кроме перечисленных, могли быть перечислены в исследованиях в подгруппах пациентов в критическом состоянии



Контроль источника инфекции

Рекомендация

27. Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы **рекомендуем** быстро выявить или исключить конкретный анатомический диагноз инфекции, требующий экстренного контроля источника, и реализовать все необходимые вмешательства контроля источника, как только это будет возможно с медицинской и логистической точки зрения.

Заявление о наилучшей практике

Обоснование

Надлежащий контроль источников инфекции - ключевой принцип в лечении сепсиса и септического шока [12, 13]. Контроль источника может включать дренирование абсцесса, удаление инфицированной некротической ткани, удаление потенциально инфицированного устройства или окончательный контроль источника продолжающегося микробного заражения [262]. Очаги инфекции, которые реально поддаются вмешательству, включают внутрибрюшные абсцессы, перфорацию желудочно-кишечного тракта, ишемию или странгуляцию кишечника, холангит, холецистит, пиелонефрит, связанный с обструкцией или абсцессом, некротическую инфекцию мягких тканей, другие инфекции (например, эмпиема или септический артрит) и инфекции имплантированных устройств [262].

Недавние наблюдательные и кластерные рандомизированных исследования показали, что контроль источника инфекционных очагов был связан с улучшением выживаемости [120, 263, 264]. Контроль источника должен быть достигнут как можно скорее после первоначальной реанимации [265, 266]. В то время как есть ограниченные данные для окончательной рекомендации относительно сроков, в которые должно быть выполнено вмешательство, небольшие исследования показывают, что предпочтительным является контроль источников в течение 6–12 часов [265–271]. Исследования обычно показывают снижение выживаемости за пределами этих сроков. Неспособность продемонстрировать пользу от вмешательства, реализованного менее чем за 6 часов, может быть следствием ограниченного числа пациентов и гетерогенности операций. Следовательно, любое требуемое вмешательство по контролю за источниками при сепсисе и септическом шоке в идеале должно быть осуществлено, как только это будет возможно с медицинской и логистической точек зрения, после постановки диагноза [120]. Клинический опыт показывает, что без надлежащего контроля источников заболевания многие тяжелые проявления не стабилизируются или не улучшатся, несмотря на быструю реанимацию и



использование соответствующих противомикробных препаратов. Ввиду этого факта обычно не рекомендуется пролонгированная консервативная терапия вместо контроля источника у тяжелобольных, особенно при септическом шоке [272].

Таблица 4 Планируемая продолжительность эмпирической антимикробной терапии в РКИ: более короткая и более длительная терапия в соответствии с клиническим синдромом

Популяция/синдром	РКИ / систематический обзор	Авторы	Более короткая продолжительность	Более длительная продолжительность	Исходы
Пневмония	[301]	Capellier (2012)	8 дней	15 дней	Нет разницы
	[301, 302]	Chastre (2003)	8 дней	15 дней	Нет разницы
	[302]	El Moussaoui (2006)	3 дня	8 дней	Нет разницы
	[301-303]	Fekih Hassen (2009)	7 дней	10 дней	Нет разницы
	[302, 303]	File (2007)	5 дней	7 дней	Нет разницы
	[302, 303]	Kollef (2012)	7 дней	10 дней	Нет разницы
	[302, 303]	Leophonte (2002)	5 дней	10 дней	Нет разницы
	[301]	Medina (2007)	8 дней	12 дней	Нет разницы
	[302, 303]	Siegel (1999)	7 дней	10 дней	Нет разницы
	[302, 303]	Tellier (2004)	5 дней	7 дней	Нет разницы
Бактериемия	[302]	Chaudhry (2000)	5 дней	10 дней	Нет разницы
	[302]	Runyon (1991)	5 дней	10 дней	Нет разницы
	[304]	Yahav (2018)	7 дней	14 дней	Нет разницы
Интраабдоминальная инфекция	[305]	Montravers (2018)	8 дней	15 дней	Нет разницы
	[293]	Sawyer (2015)	Макс 5 дней	Макс 10 дней	Нет разницы
Инфекция мочевых путей	[290]	Peterson (2008)	5 дней	10 дней	Нет разницы

При выборе оптимальных методов контроля источников необходимо взвесить преимущества и риски конкретного вмешательства, предпочтения пациента, опыт клинициста, доступность, риски процедуры, возможные задержки и вероятность успеха процедуры. В общем, следует использовать наименее инвазивный вариант, который



эффективно обеспечит контроль источников. Открытое хирургическое вмешательство следует рассматривать, когда другие интервенционные подходы неадекватны или не могут быть выполнены своевременно. Открытая операция также может быть показана, когда сохраняется диагностическая неопределенность, несмотря на рентгенологическое обследование, когда не определена вероятность успеха чрескожной процедуры или когда нежелательные последствия неудачной процедуры высоки. Логистические факторы, уникальные для каждого учреждения, такие как доступность хирургического или интервенционного персонала, также могут играть роль в принятии решения. Необходимы дальнейшие исследования для изучения оптимального срока и метода контроля источника у пациентов с сепсисом и септическим шоком с источником инфекции, поддающимся дренированию.

Рекомендация

28. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы рекомендуем** незамедлительно удалить устройства для внутрисосудистого доступа, которые являются возможным источником сепсиса или септического шока, после того, как будет установлен другой сосудистый доступ.

Заявление о передовой практике

Обоснование

Удаление потенциально инфицированного устройства для внутрисосудистого доступа считается частью адекватного контроля источника [262]. Внутрисосудистое устройство, подозреваемое в качестве источника сепсиса, должно быть удалено после создания другого сосудистого доступа и после успешной начальной реанимации [265, 266]. При отсутствии септического шока или фунгемии, некоторые инфекции имплантированного туннельного катетера можно эффективно лечить с помощью длительной антимикробной терапии, если удаление катетера нецелесообразно [273]. Однако окончательным и предпочтительным методом лечения в большинстве случаев является удаление катетера с адекватной антимикробной терапией.

Мы идентифицировали одно релевантное РКИ [274] и два наблюдательных исследования [275, 276]. Не было доказательств разницы в смертности, однако исследованиям препятствовали значительные ограничения, включая риск искажения показаний (обсервационные исследования) и неточности (РКИ), поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью. Качество доказательств было очень низким.



Деэскалация антибиотиков

Рекомендация

29. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем** ежедневную оценку для деэскалации противомикробной терапии по сравнению с использованием фиксированной продолжительности терапии.

Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств

Обоснование

Воздействие противомикробных препаратов связано с развитием устойчивости к АМТ, и поэтому усилия по сокращению как количества вводимых антибиотиков, так и их спектра активности являются важными стратегиями у пациентов с сепсисом и септическим шоком [165]. Это особенно актуально при эмпирической терапии, где рекомендуется терапия широкого спектра действия, поскольку возбудитель, вызывающий заболевание, еще не идентифицирован. После того, как станут известны и патоген (ы), и чувствительность, антибактериальная деэскалация: отмена противомикробного препарата, в котором больше нет необходимости (в случае комбинированной терапии), или смена противомикробного препарата для сужения спектра действия, -поощряется. Учитывая неблагоприятные социальные и индивидуальные риски для продолжения ненужной противомикробной терапии, продуманная деэскалация противомикробных препаратов на основе адекватного клинического улучшения уместна, даже если посевы отрицательные. Если инфекция исключена, рекомендуется раннее прекращение всей антимикробной терапии [277]. В идеале снижение уровня противомикробных препаратов следует проводить как можно скорее, и методы быстрой диагностики могут облегчить это.

Мы нашли прямые доказательства из 13 исследований (1968 пациентов) [277], включая 1 РКИ [278]. В нашем метаанализе мы наблюдали улучшение краткосрочной смертности у пациентов с деэскалацией (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57–0,91) (Дополнительное приложение 2). Долгосрочная смертность оценивалась только в одном исследовании и не продемонстрировала разницы (ОР 0,99; 95% ДИ 0,64–1,52). Деэскалация была связана с более короткой продолжительностью пребывания в больнице (МД–5,56 дня; 95% ДИ от –7,68 до –3,44), но не в отделении интенсивной терапии (МД –2,6 дня; 95% ДИ от –5,91 до 0,72).

Большинство исследований были наблюдательными, и есть опасения, что деэскалация используется в первую очередь у пациентов, которые уже поправляются,



поэтому сообщаемое улучшение краткосрочной смертности следует интерпретировать с осторожностью [277, 279].

Деэскалация в целом безопасна, может дать экономию средств при отмене ненужных антибиотиков, и снижение риска устойчивости к противомикробным препаратам, а также важное значение может иметь снижение токсичности и побочных эффектов [280]. Учитывая очень низкие качества доказательств в целом, необходимы РКИ вместе с дополнительными исследованиями устойчивости к противомикробным препаратам.

Продолжительность антибактериальной терапии

Рекомендация

30. Взрослым с первоначальным диагнозом сепсиса или септического шока и адекватным контролем источника инфекции **мы предлагаем** использовать более короткую, а не более длительную антимикробную терапию.

Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств

Обоснование

Ограничение противомикробной терапии кратчайшим курсом, связанным с лучшими результатами, является важной частью управления антимикробными препаратами [281–285]. Оптимальная продолжительность антимикробной терапии для данного пациента с сепсисом или септическим шоком зависит от многих факторов, включая пациента, возбудитель, лекарство и анатомическое расположение (таблица 2) [99, 100].

За последние два десятилетия были предприняты значительные усилия по уточнению оптимальной продолжительности противомикробной терапии путем сравнения «коротких» курсов с традиционными («более длительными») курсами. Есть данные из РКИ по конкретным состояниям, таким как пневмония [286–289], инфекции мочевыводящих путей [290], бактериемия [291, 292] и интраабдоминальные инфекции [293]. Во многих исследованиях более короткий курс был столь же эффективным, как и более длительный курс, но сопровождался меньшим количеством неблагоприятных последствий. Однако исключительно тяжелобольным пациентам с сепсисом или септическим шоком было посвящено достаточно ограниченное количество работ, а общее качество доказательств было очень низким.

Учитывая отсутствие окончательных и поддающихся обобщению данных относительно оптимальной продолжительности терапии для пациентов, находящихся в критическом состоянии, неудивительно, что существуют значительные вариации в



практике [281, 294]. Консультации специалистов, по-видимому, связаны с улучшением результатов лечения различных инфекционных синдромов [295–300]. Обычно это приписывают улучшению микробиологической пригодности предоставленной эмпирической антимикробной схемы. Однако также возможно, что сокращение продолжительности ненужной терапии может объяснить, по крайней мере, часть пользы.

Таким образом, для взрослых с первоначальным диагнозом сепсиса или септического шока и адекватным контролем источников мы предлагаем более короткий курс антибиотиков, поскольку он менее дорогостоящий, имеет меньше нежелательных эффектов, не влияя отрицательно на исходы (см. Таблицу 4).

Биомаркеры для прекращения антибактериальных препаратов

Рекомендация

31. Для взрослых с первоначальным диагнозом сепсиса или септического шока и адекватным контролем источников, когда оптимальная продолжительность терапии неясна, мы **предлагаем** использовать прокальцитонин И клиническую оценку для принятия решения об отмене противомикробных препаратов, а не только клиническую оценку.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

Обоснование

В целом рекомендуется более короткая продолжительность антимикробной терапии; однако тяжелобольные пациенты часто получают противомикробные препараты дольше, чем необходимо [288, 301, 306]. Хотя обычно для определения продолжительности используется только клиническая оценка, дополнительную информацию могут давать биомаркеры. В этом отношении часто используется С-реактивный белок. Как у тяжелобольных, так и у некритических пациентов, наиболее широко изучался прокальцитонин, как для начала, так и для прекращения терапии [307].

Мы нашли прямые доказательства из 14 РКИ ($n = 4499$ пациентов), в которых оценивалось использование прокальцитонина для определения продолжительности противомикробной терапии у пациентов с сепсисом (два испытания включали пациентов в критическом состоянии в целом) [308–321]. Мета-анализ показал снижение смертности у пациентов, которые лечились с использованием прокальцитонина, по сравнению с контролем (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99), при этом не было никакого влияния на продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии или больнице.



Воздействие антибиотиков было существенно ниже у пациентов, которым исследовали прокальцитонин и проводилось клиническое обследование, однако во многих исследованиях общая продолжительность терапии в экспериментальной группе все еще составляла 7 дней или больше. Кроме того, алгоритмы антимикробной терапии, частота мониторинга прокальцитонина и пороговые значения (или процентное изменение концентрации прокальцитонина) для прекращения лечения различались в исследованиях. Таким образом, общее качество доказательств было оценено как низкое.

Нежелательные эффекты использования прокальцитонина вместе с клинической оценкой для принятия решения о прекращении приема противомикробных препаратов считаются минимальными и не перевешивают потенциальную пользу [322]. Доступны ограниченные данные о рентабельности, хотя в исследовании одного центра сообщалось о снижении госпитальных затрат, связанных с назначением антибиотиков под контролем ПКТ, у пациентов в отделениях интенсивной терапии с недифференцированным сепсисом [323]. Тестирование на прокальцитонин может быть доступно не во всех странах и медицинских учреждениях, включая страны с низким и средним уровнем дохода

Основываясь на очевидной пользе и отсутствии очевидных нежелательных эффектов, мы предлагаем использовать прокальцитонин вместе с клинической оценкой для принятия решения о прекращении использования противомикробных препаратов у взрослых с начальным диагнозом сепсиса или септического шока и адекватным контролем источника, если оптимальная продолжительность терапии неясна и если доступен ли прокальцитонин.

Управление гемодинамикой

Инфузионная терапия

Рекомендации

32. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы рекомендуем** кристаллоиды в качестве жидкости первой линии для реанимации.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

33. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем** использовать сбалансированные кристаллоиды вместо физиологического раствора для реанимации.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

34. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем** использовать альбумин у пациентов, которые получали большие объемы кристаллоидов, а не только кристаллоиды.



Слабая рекомендация, среднее качество доказательств

35. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы не рекомендуем** использовать крахмалы для реанимации.

Сильная рекомендация, высокое качество доказательств

36. Взрослым с сепсисом и септическим шоком мы **предлагаем не** использовать желатин для реанимации.

Слабая рекомендация, среднее качество доказательств

Обоснование

Инфузионная терапия - ключевая часть реанимации сепсиса и септического шока. Преимущество кристаллоидов в том, что они недорогие и широко доступны. Отсутствие явного преимущества после введения коллоидов по сравнению с растворами кристаллоидов поддерживает использование растворов кристаллоидов в реанимации пациентов с сепсисом и септическим шоком [324]. Выбор оптимального раствора остается предметом споров. На протяжении десятилетий введение физиологического раствора (0,9% хлорида натрия) было обычной практикой [325], но возможные побочные эффекты, включающие гиперхлоремический метаболический ацидоз, сужение почечных сосудов, повышенную секрецию цитокинов и опасения по поводу острого повреждения почек (ОПП), привели к повышенному интересу к растворам, ограничивающим содержание хлоридов, известным как сбалансированные или буферированные растворы [326–330]. Впоследствии метаанализ 14 РКИ пациентов с сепсисом показал при косвенном сравнении, что сбалансированные кристаллоиды были связаны со снижением смертности по сравнению с физиологическим раствором [331].

Недавно было проведено несколько РКИ, в которых оценивался вопрос о том, какой кристаллоид может быть наиболее эффективным у пациентов с сепсисом. В многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании SPLIT сравнение сбалансированных растворов и физиологического раствора не выявило различий в смертности или ОПП [332]. Но небольшой объем инфузии, преобладание хирургических больных и небольшое количество больных сепсисом (4%) исключают возможность обобщения результатов. В 2016 г. в пилотном исследовании SALT (n = 974) сравнивались сбалансированные растворы с физиологическим раствором; количество пациентов с сепсисом, вошедших в группы исследования составило 25% и 28% соответственно [333]. Первичный исход, комбинированный исход, включающий летальность, вновь возникшую потребность в ЗПТ или стойкую почечную дисфункцию (MAKE30 - major adverse kidney event within 30 days - серьезное нежелательное событие



со стороны почек в течение 30 дней), было одинаковым между группами (24,6% против 24,7%). Впоследствии в 2018 году было опубликовано исследование SMART - одноцентровое, перекрестное исследование, в котором участвовали 15802 пациента, которые получали сбалансированные растворы или физиологический раствор, чередуя их ежемесячно [334]. В предварительно определенной подгруппе пациентов, поступивших с сепсисом во все участвовавшие в ОИТ, 30-дневная смертность была ниже у тех, кто получал сбалансированные растворы, по сравнению с физиологическим раствором (OR 0,80; 95% ДИ 0,67–0,94). Аналогичным образом, во вторичном анализе, включающем только 1641 пациента, поступившего в отделения интенсивной терапии с диагнозом сепсис, сбалансированные растворы были связаны со снижением 30-дневной госпитальной смертности (OR 0,74; 95% ДИ 0,59–0,93) и MAКЕ30, и увеличением количества дней без вазопрессоров и ЗПТ [335].

Исследование SMART представляло собой одноцентровое исследование без рандомизации отдельных пациентов и без слепого распределения вмешательства. Участники исследования подвергались воздействию умеренного объема жидкости, определение подгрупп сепсиса основывалось на кодах МКБ-10, и в нем использовался комбинированный результат, который может быть не так важен, как исход, ориентированный на пациента [336]. Однако использование сбалансированных растворов при сепсисе может быть связано с лучшими результатами по сравнению с растворами, богатыми хлоридом. Никакие исследования экономической эффективности не сравнивали сбалансированные и несбалансированные кристаллоидные растворы. Поэтому мы рассмотрели желательные и нежелательные последствия в пользу сбалансированных растворов но, поскольку качество доказательств низкое, мы дали слабую рекомендацию. Два продолжающихся крупных РКИ предоставят дополнительные данные и сообщат информацию о будущих обновлениях рекомендаций [337, 338].

Хотя альбумин теоретически в большей степени способен поддерживать онкотическое давление, чем кристаллоиды [339], он более дорогостоящий и не дает явных преимуществ при его рутинном использовании. С момента публикации рекомендаций 2016 г. [12] по этой теме были опубликованы два одноцентровых исследования и два метаанализа [324, 340–342]. Кохрановский обзор, включающий РКИ с участием 12 492 пациентов, сравнивающих альбумин и кристаллоиды, не выявил различий в 30-дневной (OR 0,98; 95% ДИ 0,92–1,04) или 90-дневной смертности (OR 0,98; 95% ДИ 0,92–1,04) или необходимости проведения ЗПТ. между группами (OR 1,11; 95% ДИ 0,96–1,27) [324]. В этот метаанализ были включены пациенты в критическом состоянии, и хотя основным раствором, включенным в анализ, был альбумин,



некоторые исследования в других анализах включали свежемороженную плазму. Второй метаанализ, который также включал пациентов в критическом состоянии, обнаружил более низкое давление наполнение (MD -2,3 см H₂O; 95% ДИ 3,02–1,05) и среднее артериальное давление (MD -3,53 мм рт. ст.; 95% ДИ -6,71 до -0,36) при использовании кристаллоидов, но без разницы в смертности через 28 дней (ОР 1,0; 95% ДИ 0,92–1,10) или 90 дней (ОР 1,32; 95% ДИ 0,76–2,29) [340]. Крупнейшее клиническое исследование, проведенное в рамках сепсиса - исследование ALBIOS, сравнивающее комбинацию альбумина и кристаллоидов только с кристаллоидами у 1818 пациентов с сепсисом или септическим шоком, не продемонстрировало разницы в 28-дневной (ОР 1,0; 95% ДИ 0,87–1,14) или 90-дневной (ОР 0,94; 95% ДИ 0,85–1,05) летальности [339]. Следует отметить, что в этом испытании альбумин использовали в виде 20% раствора с целью достижения его содержания 30 г / л до выписки из ОИТ или в течение 28 дней. Метаанализ исследований с участием пациентов с сепсисом не показал значительных различий в смертности (ОР 0,98; 95% ДИ 0,89–1,08). Кроме того, не различались риски органных расстройств (ОР 1,02; 95% ДИ 0,93–1,11), дней без ИВЛ или без вазопрессоров. Хотя использование альбумина привело к большему эффекту лечения в подгруппе септического шока (ОР 0,88; 95% ДИ 0,77–0,99), чем в подгруппе сепсиса (ОР 1,03; 95% ДИ 0,91–1,17), анализ подгрупп не выявил подгрупповой эффект (P-взаимодействие = 0,19).

Отсутствие доказанной пользы и более высокая стоимость альбумина по сравнению с кристаллоидами способствовали нашей сильной рекомендации использовать кристаллоиды в качестве инфузионных препаратов первой линии для реанимации при сепсисе и септическом шоке. Предложение рассматривать альбумин у пациентов, получавших большие объемы кристаллоидов, подтверждается данными, показывающими более высокое артериальное давление в ранние и более поздние моменты времени [339], более высокое давление наполнения [340] и более низкий положительный баланс жидкости [339] при использовании альбумина. Ограниченные данные не позволяют установить точное значение для инфузии кристаллоидов, выше которого альбумин может рассматриваться как часть интенсивной инфузионной терапии.

В рекомендациях SSC от 2016 г. была дана сильная рекомендация против использования гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) [12]. Новых данных не обнаружено. Предыдущий метаанализ РКИ у пациентов с сепсисом показал более высокий риск ЗПТ при использовании ГЭК 130 / 0,38–0,45 (ОР 1,36; 95% ДИ 1,08–1,72) и более высокий риск смерти в анализе с низким риском систематической ошибки (ОР 1,11; 95% ДИ



1,0–1,2) [343]. Сетевой метаанализ пациентов с сепсисом или септическим шоком также продемонстрировал более высокий риск смерти (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,99–1,30) и необходимость ЗПТ (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,17–1,66) [331] с крахмалом. в прямом сравнении с кристаллоидами. Таким образом, рекомендация 2016 г. не применять ГЭК в реанимации пациентов с сепсисом или септическим шоком не изменилась [331, 343].

Желатин - синтетический коллоид, используемый в качестве жидкости для реанимации; мощные, хорошо спланированные исследования, поддерживающие его применение при сепсисе и септическом шоке отсутствуют. Включенные исследования, как правило, небольшие и включают в основном послеоперационных больных. При косвенном сравнении метаанализ 4-узловой сети, проведенный у пациентов с сепсисом, не показал явного влияния на смертность по сравнению с кристаллоидами (ОШ 1,24; 95% ДИ 0,61–2,55) [331]. Точно так же другое РКИ не обнаружило влияния на смертность при использовании желатина (ОР 0,87; 95% ДИ 0,66–1,12) [344]. Неблагоприятные эффекты желатина были рассмотрены в сетевом метаанализе, который продемонстрировал более высокий риск ЗПТ при использовании желатина по сравнению с физиологическим раствором (ОР 1,27; 95% ДИ 0,44–3,64) и сбалансированными кристаллоидами (ОШ 1,50; 95% ДИ 0,56–3,96) [345]. В целом качество доказательств было умеренным из-за неточности и косвенности. В систематическом обзоре РКИ с включением пациентов с гиповолемией использование желатина увеличивало риск анафилаксии (ОР 3,01; 95% ДИ 1,27–7,14) по сравнению с использованием кристаллоидов [346]. Кроме того, препараты желатины могут влиять на гемостаз, а влияние на потребность в трансфузии препаратов крови было неясным (ОР 1,10; 95% ДИ 0,86–1,41). Таким образом, перед лицом неубедительного влияния на смертность, увеличения побочных эффектов и более высоких затрат группа экспертов выпустила слабую рекомендацию против использования желатина в инфузионной терапии. Необходимы дополнительные высококачественные исследования для включения их в следующие руководства



Вазоактивные препараты

Рекомендации

37. Взрослым с септическим шоком **мы рекомендуем** использовать норадреналин в качестве препарата первого ряда по сравнению с другими вазопрессорами.

Сильная рекомендация

Дофамин. Доказательства высокого качества

Вазопрессин. Доказательства среднего качества

Адреналин. Доказательства низкого качества

Селепрессин. Доказательства низкого качества

Ангиотензин II. Доказательства очень низкого качества

Примечание

В ситуациях, когда норадреналин недоступен, в качестве альтернативы можно использовать адреналин или дофамин, но мы поощряем усилия по повышению доступности норадреналина. Особое внимание следует уделять пациентам с риском аритмий при применении дофамина и адреналина.

38. У взрослых с септическим шоком, при неэффективности норадреналина (низкий уровень АД сред), **мы предлагаем** добавить вазопрессин вместо увеличения дозы норадреналина.

Слабая рекомендация, доказательства среднего качества

Примечание

В нашей практике введение вазопрессина обычно начинают, когда доза норадреналина находится в диапазоне 0,25–0,5 мкг/кг/мин.

39. Для взрослых с септическим шоком и недостаточным уровнем АД сред, несмотря на норадреналин и вазопрессин, **мы предлагаем** добавить адреналин.

Слабая рекомендация, доказательства низкого качества

40. Мы **предлагаем не** использовать терлипрессин у взрослых с септическим шоком.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств.

Обоснование

Норадреналин является мощным агонистом адренергических рецепторов α -1 и β -1, что приводит к сужению сосудов и увеличению АД сред с минимальным влиянием на частоту сердечных сокращений. Дофамин действует в зависимости от дозы на адренергические рецепторы дофамина-1, α -1 и β -1. В более низких дозах дофамин



вызывает расширение сосудов за счет активности в отношении рецептора дофамина-1 в почечном, внутреннем, церебральном и коронарном ложах. При более высоких дозах альфа-адренорецепторная активность дофамина преобладает, что приводит к сужению сосудов и повышению системного сосудистого сопротивления (ОПСС); его активность по отношению к β -1-адренорецепторам может приводить к ограничивающим дозу аритмиям. Норадреналин является более сильным сосудосуживающим средством, чем дофамин. В систематическом обзоре и мета-анализе 11 РКИ норадреналин ассоциировался с более низкой смертностью (RR 0,89; 95% ДИ 0,81–0,98) и более низким риском аритмий (RR 0,48; 95% ДИ 0,40–0,58) по сравнению с дофамином [347]. Хотя β -1 активность дофамина может быть полезной у пациентов с дисфункцией миокарда, более высокий риск аритмий ограничивает его использование [348].

Действие адреналина также зависит от дозы: сильная активность в отношении адренорецепторов β -1 и умеренная активность в отношении адренорецепторов β -2 и α -1. Активность адреналина в низких дозах в первую очередь обусловлена его действием на β -1 адренорецепторы, что приводит к увеличению сердечного выброса, снижению системного сосудистого сопротивления и различным эффектам на АД сред. Однако в более высоких дозах введение адреналина приводит к увеличению системного сосудистого сопротивления и сердечного выброса. Возможные побочные эффекты адреналина включают аритмию и нарушение спланхического кровообращения [349]. Адреналин может увеличивать аэробную продукцию лактата за счет стимуляции β -2 адренергических рецепторов скелетных мышц, что делает использование лактата сыворотки сложным для реанимации [350]. Рандомизированное слепое исследование, сравнивающее адреналин и норадреналин у пациентов с шоком, не показало различий в 90-дневной смертности (HR 0,88; 95% ДИ 0,63–1,25) и количестве дней без вазопрессоров [351]. Издательская группа настоятельно рекомендует норадреналин в качестве средства первой линии по сравнению с другими вазопрессорами (рис. 2).



Рисунок 2. Краткое изложение рекомендаций по вазоактивным препаратам

Вазопрессин — это эндогенный пептидный гормон, который вырабатывается в гипоталамусе и накапливается и выделяется задней долей гипофиза. Его механизм сосудосуживающей активности является многофакторным и включает связывание рецепторов V1 в гладких мышцах сосудов, что приводит к повышению артериального давления. Исследования показывают, что концентрация вазопрессина повышается при раннем септическом шоке, но снижается до нормального уровня у большинства пациентов между 24 и 48 часами по мере продолжения шока [352,353]. Это открытие было названо «относительной недостаточностью вазопрессина», поскольку при гипотонии можно было ожидать повышения уровня вазопрессина. Значение этого открытия неизвестно. В отличие от большинства вазопрессоров, вазопрессин не титруется до ответа, обычно его вводят в фиксированной дозе 0,03 Ед/мин для лечения септического шока. В клинических исследованиях вазопрессин применялся до 0,06 Ед/мин [354]. Более высокие дозы вазопрессина были связаны с ишемией сердца, пальцев и внутренних органов [355].

В исследовании *VANISH* было проведено прямое сравнение использования вазопрессина и норадреналина путем рандомизации пациентов с септическим шоком по факторному плану 2×2. Не было значительных различий между группами вазопрессина и норадреналина по 28-дневной смертности 30,9% против 27,5%; RR 1,13 (95% ДИ 0,85–1,51). Хотя не было различий в отношении повреждения почек (RR 0,89; 95% ДИ 0,72–



1,11), использование вазопрессина снижало частоту проведения ЗПТ (RR 0,71; 95% ДИ 0,53–0,97) [354].

Что касается комбинированной терапии, то основное исследование VASST, сравнивающее только норадреналин с норадреналином плюс вазопрессин (0,01–0,03 Ед/мин), не показало преимуществ в отношении 28-дневной смертности (39,3% против 35,4%, $p=0,26$) [356]. Однако в анализе подгрупп у пациентов с менее тяжелым шоком, получавших норадреналин <15 мкг/мин, увеличилась выживаемость при добавлении вазопрессина (26,5% против 35,7%, $p=0,05$). И *VANISH*, и *VASST* продемонстрировали катехоламин-сберегающий эффект вазопрессина. Таким образом, раннее применение вазопрессина в комбинации с норадреналином может помочь снизить адренергическую нагрузку, связанную с традиционными вазоактивными препаратами [357]. В нашем систематическом обзоре, включившем 10 РКИ, вазопрессин с норадреналином снижал смертность по сравнению с одним норадреналином (RR 0,91; 95% ДИ 0,83–0,99), но не уменьшал потребность в ЗПТ (RR 0,79; 95% ДИ 0,57–1,10). Не было различий в рисках развития ишемии конечностей (RR 1,01; 95% ДИ 0,33–9,84) или аритмий (RR 0,88; 95% ДИ 0,63–1,23). Порог добавления вазопрессина варьировался в разных исследованиях и остается неясным. Начало введения вазопрессина, когда доза норадреналина находится в диапазоне 0,25–0,5 мкг/кг/мин, кажется разумным [354]. Другой мета-анализ РКИ по распределительному шоку показал более низкий риск фибрилляции предсердий при комбинации вазопрессина и норадреналина по сравнению с одним норадреналином [358]. Однако недавний мета-анализ индивидуальных данных пациентов из 4 РКИ показал, что вазопрессин отдельно или в комбинации с норадреналином приводит к более высокому риску ишемии конечностей (разница в рисках [RD] 1,7%; 95% ДИ 0,3–3,2), но к более низкому риску аритмии (RD –2,8%; 95% ДИ от –0,2 до –5,3) по сравнению с одним норадреналином [359].

Доказательств относительно оптимальной терапевтической стратегии при шоке, требующей применения высоких доз вазопрессоров, немного [360]. Адреналин был предложен как вазопрессор второй или третьей линии для пациентов с септическим шоком. При использовании норадреналина в повышенных концентрациях рецепторы α_1 могут быть уже насыщены и подавлены [361]. Таким образом, использование другого препарата, такого как адреналин, нацеленного на те же рецепторы, может иметь ограниченную полезность, и вазопрессин может быть более адекватным в этом сценарии. При косвенном сравнении сетевой мета-анализ не выявил каких-либо существенных различий между адреналином и вазопрессином с точки зрения смертности (RR 0,94; 95% ДИ 0,47–1,88) [362]. Адреналин может быть полезен у пациентов с рефрактерным септическим шоком и дисфункцией миокарда.



Таким образом, мы рассмотрели желательные и нежелательные последствия применения этих вазопрессоров и настоятельно рекомендовали использовать норадреналин в качестве препарата первой линии вместо допамина, вазопрессина, адреналина и селепрессина и ангиотензина II у пациентов с септическим шоком в качестве средства первой линии. Хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что вазопрессин может превосходить норадреналин с точки зрения клинических исходов, группа экспертов приняла во внимание его более высокую стоимость и меньшую доступность и выпустила строгую рекомендацию использовать норадреналин в качестве препарата первой линии вместо вазопрессина. Мы также рассматриваем потенциальную пользу и нежелательные последствия использования комбинации норадреналина и вазопрессина и даем слабую рекомендацию по добавлению вазопрессина вместо увеличения дозы норадреналина. Необходимы дополнительные доказательства для правильного определения роли комбинированной вазопрессорной терапии при септическом шоке.

Группа также признала, что доступность норадреналина и опыт его применения могут различаться. В рамках глобальной кампании за всеобщее здравоохранение программа ВОЗ по основным лекарственным препаратам и товарам медицинского назначения работает над расширением глобального доступа к основным, высококачественным, безопасным, эффективным и доступным по цене медицинским товарам. Если норадреналин недоступен, можно использовать дофамин или адреналин, уделяя особое внимание риску аритмий.

Селепрессин является высокоселективным агонистом V1, вызывающим сужение сосудов за счет стимуляции гладких мышц сосудов. Он не разделяет типичные эффекты вазопрессина на рецепторы V1b и V2 (повышенные прокоагулянтные факторы, задержка натрия и воды, оксид азота и высвобождение кортикостероидов) и поэтому постулируется как потенциально привлекательная альтернатива не-катехоламиновому вазопрессору (норадреналин). Селепрессин изучался в двух рандомизированных исследованиях при септическом шоке. В первом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании фазы IIa сравнивались три возрастающие дозы селепрессина (1,25, 2,5 и 3,75 нг/кг/мин) для поддержания артериального давления с норадреналином [363]. Селепрессин в дозе 2,5 нг/кг/мин продемонстрировал свою эффективность в поддержании АД сред >60 мм рт. ст. без норадреналина примерно у 50% пациентов через 12 часов и примерно у 70% пациентов через 24 часа. В последующем исследовании фазы IIb/фазы III использовало адаптивный дизайн, первоначально сравнивающее три дозы (1,7, 2,5 и 3,5 нг/кг/мин) с возможностью добавления еще одной группы доз 5 нг/кг/мин [364]. Исследование было остановлено



из-за бесполезности после включения 828 пациентов без существенных различий между какими-либо ключевыми конечными точками [дни без ИВЛ и вазопрессоров, 15,0 (селепрессин) по сравнению с 14,5 (плацебо), $p=0,30$; 90-дневная смертность от всех причин, 40,6% против 39,4%, $p=0,77$; дни без ЗПТ через 30 дней, 18,5 против 18,2, $p=0,85$; дни без ОРИТ через 30 дней, 12,6 против 12,2, $p=0,41$]; Частота нежелательных явлений также была одинаковой между группами. Мета-анализ двух исследований не выявил значительной разницы в смертности [селепрессин: 41,8% против норадреналина: 40,45%; RR 0,99 (95% ДИ 0,84–1,18)]. Поскольку селепрессин не смог продемонстрировать клиническое превосходство над норадреналином, мы сочли желательные и нежелательные последствия в пользу норадреналина и дали слабую рекомендацию против использования селепрессина в качестве терапии первой линии. Более того, в настоящее время он недоступен в продаже.

Ангиотензин II — это естественный гормон с выраженным сосудосуживающим действием, запускаемый при стимуляции ренин-ангиотензиновой системы. Синтетический препарат для человека недавно стал доступен для клинического использования и прошел два клинических испытания. После небольшого краткосрочного пилотного проекта с участием 20 пациентов с вазодилаторным (септическим) шоком по 10 пациентов в каждой группе, которые показали физиологическую эффективность без очевидных проблем безопасности [365], более крупное РКИ с участием 344 пациентов было проведено у пациентов с вазодилаторным шоком (примерно в 90% случаев подтвержденный или предполагаемый сепсис) [366]. Первичная конечная точка, повышение АД сред как минимум на 10 мм рт. ст. или как минимум до 75 мм рт. ст. был достигнут у 114 из 163 пациентов в группе ангиотензина II и у 37 из 158 пациентов в группе плацебо (69,9% против 23,4%, $p < 0,001$). Мета-анализ не обнаружил разницы в уровне смертности между ангиотензином II и норадреналином (46,2% против 54,2%; RR 0,85 (95% ДИ 0,69–1,06); очень низкое качество). Не было явного увеличения частоты нежелательных явлений при применении ангиотензина II. Поскольку доступные доказательства очень низкого качества, а клинический опыт лечения сепсиса и, следовательно, демонстрация безопасности остается ограниченными, группа экспертов сочла, что ангиотензин не следует использовать в качестве препарата первой линии, но, продемонстрировав физиологическую эффективность, он может иметь роль как дополнительный вазопрессор.

Терлипрессин является про-лекарством и превращается в лизин-вазопрессин эндотелиальными пептидазами, вызывая эффект «медленного высвобождения» и обеспечивая эффективный период полувыведения около 6 часов. Терлипрессин более



специфичен для рецепторов V1, и он был изучен в 9 клинических исследованиях пациентов с сепсисом, с циррозом или без него, в которых участвовало всего 950 пациентов. Наш мета-анализ не показал разницы в смертности (терлипрессин: 42,9% против 49,0%; RR 0,89 (95% ДИ 0,70–1,13); низкое качество), но было отмечено увеличение частоты побочных эффектов. В самое крупное из этих исследований было включено 617 пациентов с септическим шоком, рандомизированных слепым методом в группы терлипрессина (или плацебо) в дозе от 20 до 160 мкг/ч и стандартного подхода с использованием норадреналина для достижения АД сред равного 65–75 мм рт. ст. [367]. Первичным исходом была смерть от любой причины через 28 дней. 28-дневная смертность в двух группах составила 40% для терлипрессина и 38% для норадреналина (OR 0,93; 95% ДИ 0,55–1,56, $p=0,80$), и не было различий в оценке SOFA на 7-й день или в количестве дней без вазопрессоров. У большего числа пациентов, получавших терлипрессин, наблюдались серьезные побочные эффекты; 33 из 260 (12%) пациентов испытали ишемию пальцев после введения терлипрессина по сравнению с только одним пациентом, получавшим норадреналин ($p < 0,0001$); диарея также чаще встречалась в группе терлипрессина (2,7% против 0,35%, $p=0,037$). Было три случая мезентериальной ишемии в группе терлипрессина по сравнению с одним в группе норадреналина. Таким образом, группа экспертов сочла, что нежелательные последствия чаще при использовании терлипрессина, и дала слабую рекомендацию против его использования у пациентов с септическим шоком.

Инотропы

Рекомендации

41. Взрослым с септическим шоком и сердечной дисфункцией со стойкой гипоперфузией, несмотря на адекватный объем и артериальное давление, **мы предлагаем** либо добавить добутамин к норадреналину, либо использовать только адреналин.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

42. Взрослым с септическим шоком и сердечной дисфункцией со стойкой гипоперфузией, несмотря на адекватный объем и артериальное давление, **мы предлагаем не** использовать левосимендан.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

Обоснование

Вызванная сепсисом дисфункция миокарда считается основным фактором нестабильности гемодинамики и связана с худшими исходами у пациентов с



септическим шоком [368]. Инотропная терапия может использоваться у пациентов со стойкой гипоперфузией после адекватной инфузионной реанимации, а также у пациентов с дисфункцией миокарда на основании предполагаемого или измеренного низкого сердечного выброса и повышенного давления наполнения сердца. Добутамин и адреналин - наиболее часто используемые инотропы. Физиологические исследования показывают, что добутамин увеличивает сердечный выброс и транспорт кислорода, увеличивает перфузию внутренних органов и оксигенацию тканей, корригирует внутрислизистый ацидоз и гиперлактатемию [369]. Однако эти эффекты нельзя предсказать [370]. Инфузия добутамина может вызвать сильное расширение сосудов и привести к снижению АД сред. Кроме того, инотропный ответ может быть притуплен при сепсисе с сохранением хронотропного эффекта, вызывая тахикардию без увеличения ударного объема [370]. В этой популяции не было РКИ, в которых сравнивали добутамин с плацебо. Косвенное сравнение с сетевым мета-анализом показало, что добутамин с норадреналином не оказал явного влияния на смертность по сравнению с отсутствием инотропных препаратов (OR 0,69; 95% ДИ 0,32–1,47) [362]. Ни в одном из исследований не сравнивали добутамин в сочетании с норадреналином с одним норадреналином. В обсервационном исследовании (420 пациентов с септическим шоком) использование инотропных препаратов (добутамин, левосимендан, адреналин или милринон) было независимо связано с увеличением 90-дневной смертности (OR 2,29; 95% ДИ 1,33–3,94) [371]. Тем не менее, анализ скорректирован только с учетом исходных характеристик, без учета изменяющихся во времени факторов, включая состояние пациента на момент введения инотропов, которые могут объяснить связь со смертностью. Группа экспертов сочла сетевой мета-анализ более качественным, чем обсервационные исследования, и предложила использовать инотропы только в отдельных ситуациях.

Нет данных, подтверждающих превосходство добутамина над адреналином. Адреналин обычно доступен, особенно в странах с ограниченными ресурсами [372]. При косвенном сравнении добутамина и адреналина сетевой мета-анализ не выявил явного влияния на смертность (OR 1,18; 95% ДИ 0,47–3,97) [362]. Поэтому мы сочли желательные и нежелательные последствия для обоих препаратов сопоставимыми и дали слабую рекомендацию использовать любой из них для пациентов с септическим шоком и сердечной дисфункцией с постоянной гипоперфузией, несмотря на адекватный волевический статус и АД сред. Оба препарата следует отменить при отсутствии улучшения гипоперфузии или при наличии побочных эффектов. Для правильного изучения роли инотропов при сепсисе необходимы дополнительные доказательства, полученные в результате высококачественных РКИ.



Левосимендан - препарат, повышающий чувствительность к кальцию, обладающий инотропными и сосудорасширяющими свойствами. Он был оценен при септическом шоке [373]. Мета-анализ трех РКИ (n=781) показал, что левосимендан по сравнению с отсутствием инотропных препаратов не влиял на смертность (RR 0,87; 95% ДИ 0,59–1,28). Данные исследования *LeoPARDS* (n=515) показали, что левосимендан по сравнению с отсутствием инотропных препаратов ассоциировался с более низкой вероятностью успешного прекращения ИВЛ и более высоким риском наджелудочковой тахикардии [373]. Мета-анализ семи РКИ, сравнивающих левосимендан и добутамин, показал, что левосимендан не превосходил добутамин у взрослых с сепсисом по показателям смертности (OR 0,80; 95% ДИ 0,48, 1,33; $p=0,39$) [374]. Таким образом, группа экспертов вынесла слабую рекомендацию против использования левосимендана на основании отсутствия пользы, помимо профиля безопасности, стоимости и ограниченной доступности препарата.

Мониторинг и внутривенный доступ

Рекомендации

43. Для взрослых с септическим шоком **мы предлагаем** использовать инвазивный мониторинг артериального давления вместо неинвазивного, как только это будет практически возможно и при наличии ресурсов.

Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств

44. Взрослым с септическим шоком **мы предлагаем** начинать введение вазопрессоров в периферические вены для восстановления АД сред, а не откладывать начало введения до тех пор, пока не будет обеспечен центральный венозный доступ.

Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств

Примечание

При периферическом введении вазопрессоров их следует вводить только в течение короткого периода времени и в вену в области локтевой ямки или проксимально от нее.

Обоснование

Оценка артериального давления с использованием неинвазивной манжеты имеет тенденцию быть неточной, а расхождение более выражено при шоковых состояниях [375–379]. Введение артериального катетера позволяет безопасно, надежно и непрерывно измерять артериальное давление и позволяет проводить анализ в реальном времени, так что терапевтические решения могут быть основаны на немедленной и



точной информации об артериальном давлении [380]. Систематический обзор наблюдательных исследований показал, что риск ишемии конечностей и кровотечения составлял менее 1% для лучевых катетеров, риск ишемии конечностей и кровотечения составлял менее 1% и 1,58% соответственно для бедренных катетеров. Наиболее частым осложнением была локализованная гематома: 14% - лучевые и 6% - бедренные катетеры [381]. Ультразвуковой контроль может увеличить вероятность успеха катетеризации артерии с первой попытки и снизить частоту осложнений [382,383]. Систематический обзор показал более высокий риск инфекций при использовании бедренного доступа по сравнению с радиальным (RR 1,93; 95% ДИ 1,32–2,84), а общая объединенная частота инфекции кровотока составила 0,96 на 1000 катетер-дней [384]. В предыдущей версии этих рекомендаций была дана слабая рекомендация использовать инвазивный мониторинг артериального давления вместо неинвазивного [12]. С тех пор новых соответствующих доказательств не поступало. По-прежнему отсутствуют крупные рандомизированные исследования, сравнивающие инвазивный мониторинг артериального давления с неинвазивными методами. Принимая во внимание низкий уровень осложнений и, вероятно, более высокую точность измерения артериального давления, преимущества артериальных катетеров, вероятно, перевешивают риски. Однако необходимо учитывать потенциально ограниченные ресурсы в некоторых странах и отсутствие высококачественных исследований. Таким образом, группа экспертов дала слабую рекомендацию в пользу использования артериального катетера. Артериальные катетеры следует удалить, как только отпадет необходимость в постоянном гемодинамическом мониторинге, чтобы свести к минимуму риск осложнений.

Немедленное назначение вазопрессоров для восстановления артериального давления - неотъемлемый компонент лечения септического шока. Вазопрессоры традиционно вводились через центральный венозный доступ из-за опасений экстравазации, местной ишемии тканей и повреждения при периферическом введении. Однако процесс обеспечения доступа к центральным венам может занимать много времени и требует специального оборудования и обучения, которые могут быть недоступны в условиях ограниченных ресурсов даже в странах с высоким уровнем доходов, что приводит к отсроченному началу введения вазопрессоров [385]. Отсутствуют крупные рандомизированные исследования, сравнивающие центральный и периферический путь введения вазопрессоров. В небольшом исследовании (n=263) пациенты случайным образом распределялись в группы периферического или центрального венозного доступа [386]. Потребность в вазопрессорах была показанием к венозному доступу у 70% пациентов. Частота серьезных осложнений, связанных с



катетером, была выше у пациентов, рандомизированных в группу периферического введения, без существенной разницы в частоте незначительных осложнений, связанных с катетером. Наиболее частым осложнением периферического венозного катетера была трудность установки. Почти половина пациентов, отнесенных к группе периферического доступа, не нуждалась в центральной линии на протяжении всего пребывания в отделении интенсивной терапии. Другие авторы также показали, что центральных линий можно избежать [387]. Введение вазопрессоров через периферические внутривенные катетеры в целом безопасно. Недавний систематический обзор показал, что экстравазация произошла у 3,4% (95% ДИ 2,5–4,7%) пациентов, у которых не было зарегистрировано эпизодов некроза тканей или ишемии конечностей [388]. В большинстве исследований сообщалось об отсутствии необходимости в активном лечении экстравазации, а систематический обзор пришел к выводу, что у большинства пациентов, у которых наблюдаются экстравазации, нет долгосрочных последствий [389]. Мета-анализ показал, что 85% зарегистрированных случаев экстравазации происходили, когда вазопрессоры вводились через катетер, расположенный дистальнее кубитальной ямки [389]. Возникновение местного повреждения тканей может быть более вероятным при длительном применении вазопрессоров. Введение вазопрессоров в течение короткого периода времени (<6 ч) в хорошо установленный периферический катетер проксимальнее кубитальной ямки вряд ли вызовет местное повреждение тканей [389].

Время до начала введения вазопрессоров может быть короче, если используется периферический доступ. Апостериорный анализ исследования *ARISE* показал, что 42% пациентов получали вазопрессоры через периферический катетер с более коротким временем до начала введения вазопрессоров (2,4 [1,3–3,9] против 4,9 ч [3,5–6,6], $p < 0,001$). [385]. Более того, большинство пациентов, которым вводили вазопрессоры периферически, достигали АД сред >65 мм рт. ст. в течение 1 часа. Задержка начала введения вазопрессоров и достижения АД сред 65 мм рт. ст. была ассоциирована с повышенной смертностью [390, 391].

Учитывая низкую частоту осложнений, связанных с периферическим введением вазопрессоров и возможность более быстрого восстановления артериального давления, преимущества введения вазопрессоров в течение короткого периода времени в вену, проксимальнее кубитальной ямки, вероятно, перевешивают риски. Поэтому мы дали слабую рекомендацию в пользу быстрого периферического введения вазопрессоров. Если инфузия вазопрессоров все еще необходима по прошествии короткого периода времени, как можно скорее и при наличии ресурсов, следует осуществить центральный венозный доступ, чтобы свести к минимуму риск осложнений. Недостаток доступности



и опыта в установке центральных венозных катетеров в различных условиях является важным соображением [55]. Хотя данные, как правило, скудны, исследование, проведенное в основном старшими врачами-резидентами в Нигерии, показало, что знания о размещении центрального венозного катетера были ограниченными [392]. Хотя группа экспертов предлагает периферическое введение норадреналина в качестве временной меры, пока не будет установлен центральный венозный катетер, его более длительное центральное введение может быть невозможно в некоторых ситуациях. Необходимы более масштабные проспективные исследования, чтобы получить более убедительные доказательства адекватности и безопасности периферических линий в этом сценарии.

Баланс жидкости

Рекомендация

45. Недостаточно доказательств, чтобы дать рекомендации относительно использования ограничительной стратегии по сравнению с либеральной в отношении волемического баланса в первые 24 часа реанимации у пациентов с сепсисом и септическим шоком, у которых все еще есть признаки гипоперфузии и гиповолемии после первоначальной реанимации.

Примечание

Волемическую реанимацию следует проводить только при наличии у пациентов признаков гипоперфузии.

Обоснование

В современной литературе нет четких указаний о наилучшей стратегии введения жидкости после начального болюсного введения. В четырех крупнейших клинических исследованиях по реанимации при сепсисе в первые 72 часа использовалось от умеренного до большого количества жидкости. Хотя *Rivers* [393] вводил более 13 л жидкости, в исследованиях *ProCESS* [64], *ARISE* [65] и *ProMISE* [66] вводили приблизительно 7–8 л жидкости в группах обычного лечения с низким уровнем смертности. Однако недавние данные свидетельствуют о том, что внутривенные жидкости, используемые для восстановления перфузии органов, могут повредить целостность сосудов и привести к дисфункции органов [394]. Данные наблюдательных исследований показали связь большеобъемной волемической реанимации и повышенной смертности, но на эти исследования, вероятно, влияют не измеряемые переменные (например, введение большего количества жидкости более тяжелым пациентам) [395,396]. Недавние данные, полученные из Африки, показали, что



большееобъемная волевическая реанимация у взрослых была связана с повышенной смертностью, но возможность обобщения этих данных ограничена из-за высокой распространенности ВИЧ/СПИДа и недоедания среди включенных в исследование пациентов, а также условий нехватки ресурсов с ограниченными возможностями к доступу в отделения интенсивной терапии [69].

Текущие данные, оценивающие стратегию рестриктивного внутривенного введения жидкостей при ведении пациентов с сепсисом, различаются в отношении критериев включения, определения рестриктивных и либеральных жидкостных стратегий, критериев, определяющих введение дополнительных внутривенных жидкостей (например, параметры перфузии в сравнении с гемодинамическими переменными), а также продолжительность вмешательств [397–401]. Более того, первичные исходы в основном были связаны с объемами, введенными в течение периода исследования, и, учитывая небольшой размер выборки, они не могли определять различия в исходах, ориентированных на пациента. Текущее исследование *Crystalloid Liberal или Vasopressors Early Resuscitation in Sepsis (CLOVERS)* и исследование *Conservative vs liberal fluid therapy in septic shock (CLASSIC)* прольют свет на этот вопрос [402, 403]. Учитывая качество доказательств и вариабельность существующих исследований, группа экспертов не дала рекомендаций по рестриктивной или либеральной тактике инфузионной терапии в первые 24 часа реанимации после начального внутривенного болюса у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Однако важно подчеркнуть, что это обсуждение не влияет на рекомендацию относительно начального внутривенного болюса и что инфузионная терапия после начального болюса должна определяться параметрами перфузии, а не только гемодинамическими переменными.

Вентиляция

Цели по кислороду

Рекомендация

46. Недостаточно доказательств, чтобы дать рекомендацию об использовании консервативной оксигенотерапии у взрослых с гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом.

Обоснование

Пациенты, которым проводится ИВЛ в отделении интенсивной терапии, часто получают высокую фракцию вдыхаемого кислорода и имеют высокое PaO_2 . Консервативное использование кислорода может уменьшить воздействие кислорода и



уменьшить легочное и системное окислительное повреждение. Доказательства использования консервативных целевых показателей по кислороду (обычно определяемых как PaO_2 55–70 мм рт. ст.; SpO_2 88–92%) у пациентов с сепсисом ограничены, и имеется три рандомизированных исследования среди пациентов в критическом состоянии [404–406]. В исследовании *ICU-ROX* с включением 1000 участников [405] консервативная оксигенотерапия не оказала значительного влияния на первичный результат, который представлял собой количество дней без ИВЛ, по сравнению с либеральной оксигенотерапией для вентилируемых взрослых в отделениях интенсивной терапии. Смертность на 90 и 180 сутки не различалась. Эти результаты расходятся с результатами предыдущего одноцентрового исследования, которое было прекращено преждевременно после незапланированного промежуточного анализа. В этом исследовании консервативная оксигенотерапия в отделении интенсивной терапии была связана со значительно более низким уровнем смертности, чем обычная оксигенотерапия [404]. В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе множественных клинических синдромов исследователи обнаружили, что консервативная кислородная стратегия была связана с более низким уровнем смертности у взрослых, чем либеральная кислородная стратегия [407]. Однако в ретроспективном анализе исследования *ICU-ROX*, включавшего взрослых с сепсисом, точечные оценки лечебного эффекта консервативной кислородной терапии на 90-дневную смертность повышают вероятность клинически значимого вреда [408]. Исследование *LOCO-2* было досрочно завершено комиссией по безопасности и мониторингу данных и не сообщило об отсутствии разницы в 28-дневной выживаемости у пациентов с ОРДС, которым проводилась консервативная стратегия оксигенации [409]. В настоящее время проводится несколько исследований консервативной стратегии оксигенотерапии, результаты которых будут использоваться в клинической практике в будущем. На данный момент недостаточно доказательств, чтобы дать рекомендацию, основанную на доказательных фактах.

Высоко-поточная назальная оксигенация

Рекомендация

47. У взрослых с гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом, **мы предлагаем** использовать высоко-поточную назальную оксигенацию вместо неинвазивной вентиляции.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств



Обоснование

Острая гипоксическая дыхательная недостаточность может быть следствием таких причин сепсиса, как пневмония или внелегочные инфекции, приводящие к ОРДС. Пациентов с гипоксией без гиперкапнии лечат высокими концентрациями вдыхаемого кислорода, который может доставляться обычным способом через интерфейсы, включая носовые канюли, лицевую маску с резервуаром или маску Вентури.

Расширенные вмешательства для пациентов с тяжелой гипоксией, требующие усиления поддержки, включают неинвазивную вентиляцию (НИВЛ) или высокопоточную оксигенотерапию. Оба метода лечения позволяют избежать осложнений интубации и инвазивной ИВЛ и способствуют взаимодействию с пациентом. Помимо улучшения газообмена, у некоторых пациентов НИВЛ может помочь уменьшить работу дыхания. Однако использование НИВЛ может быть связано с развитием осложнений, включая повышенный риск инсuffляции и аспирации, повреждение кожи лица, чрезмерно высокие дыхательные объемы, а также дискомфорт пациента, связанный с неспособностью есть или эффективно говорить во время терапии.

Назальная канюля с высоким потоком (HFNC) — это неинвазивный интерфейс для доставки кислорода с высокой концентрацией, который обеспечивает нагревание и увлажнение секрета, высокую скорость потока, чтобы лучше соответствовать потребностям пациента, вымывание мертвого пространства носоглотки и умеренный эффект положительного давления в дыхательных путях. Единственная инспираторная линия HFNC обеспечивает потоки воздуха до 60 л в минуту для достижения FiO_2 95–100%. Однако HFNC менее эффективна для снижения работы дыхания и обеспечении умеренного или более высокого уровня ПДКВ [410]. Возможны осложнения при использовании HFNC; однако они обычно купируются самостоятельно и не требуют прекращения терапии.

Было проведено одно большое рандомизированное исследование прямого сравнения НИВЛ и HFNC при острой гипоксемической дыхательной недостаточности [411]. Хотя первичный результат по частоте интубации через 28 дней не отличался, это исследование продемонстрировало улучшение 90-дневной выживаемости в группе HFNC по сравнению с НИВЛ (OR 0,42; 95% ДИ 0,21–0,85), и пациенты с HFNC пережили значительно больше дней без ИВЛ в течение 28-дневного периода исследования [411]. В ретроспективном анализе пациентов с тяжелой гипоксемией ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст. систематический обзор и мета-анализ девяти РКИ [2] показали, что HFNC снижает частоту интубации по сравнению с рутинно используемым кислородом (RR 0,85; 95% ДИ 0,74–0,99), но не влияет на риск смерти или



продолжительность пребывания в ОРИТ [412–414]. Однако методика НИВЛ не была стандартизирована, и опыт центров был разным.

Хотя качество доказательств низкое, преимущества HFNC у пациентов с сепсисом с не гиперкапнической прогрессирующей гипоксической ОДН по сравнению с НИВЛ кажутся оправданными. Пациенты, которым требуется HFNC по поводу острой гипоксемической дыхательной недостаточности, имеют высокий риск необходимости интубации; следовательно, такие исследования должны сопровождаться тщательным наблюдением на предмет недостаточности вентиляции.

Неинвазивная ИВЛ

Рекомендация

48. Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать использование неинвазивной вентиляции по сравнению с инвазивной вентиляцией у взрослых с гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом.

Обоснование

При прямом сравнении с инвазивной вентиляцией с положительным давлением НИВЛ может иметь аналогичные физиологические преимущества, включая улучшенный газообмен и снижение работы дыхания у некоторых пациентов, избегая при этом осложнений, связанных с интубацией, инвазивной вентиляцией и сопутствующей седацией. Напротив, НИВЛ может вызвать дискомфорт, связанный с маской, нераспознанную асинхронность пациента и аппарата ИВЛ из-за утечек и инсuffляции желудка. Основным риском НИВЛ при острой дыхательной недостаточности является возможность отсрочки необходимой интубации и повышение риска интервальных аспирационных событий. Исследования показали, что неэффективность НИВЛ является независимым фактором риска смертности именно в этой популяции, хотя тщательный отбор пациентов может снизить этот риск [415, 416].

Пациенты с гипоксической дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом, могут иметь или не иметь конкурирующее хроническое респираторное заболевание (например, ХОБЛ, ожирение), и использование НИВЛ для спасения пациентов с исключительно острой гипоксической дыхательной недостаточностью («дыхательная недостаточность *de novo*») менее хорошо изучено, но не редкость. Например, исследование *LUNG SAFE* продемонстрировало, что НИВЛ применялась у 15% пациентов с ОРДС с различной частотой неэффективности и смертности в зависимости от тяжести ОРДС [417].



Несколько небольших РКИ показали пользу НИВЛ при раннем или легком ОРДС или гипоксической дыхательной недостаточности *de novo* [418,419]. Со времени последнего распространения рекомендаций для анализа было добавлено только одно дополнительное исследование [420]. Из-за небольшого числа изученных пациентов, низкого качества доказательств, неуверенности в том, могут ли клиницисты выявлять пациентов с гипоксией с дыхательной недостаточностью, у которых НИВЛ может быть полезна, и данных наблюдений, которые предполагают возможность нанесения вреда в этих условиях, нет четких рекомендаций, которые могли быть сделаны. Если НИВЛ используется у пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью, связанной с сепсисом, мы предлагаем мониторинг для выявления раннего снижения работы дыхания и тщательный мониторинг дыхательных объемов [421].

Протективная ИВЛ при ОРДС

Рекомендация

49. Взрослым с ОРДС, вызванным сепсисом, **мы рекомендуем** использовать стратегию вентиляции с низким дыхательным объемом (6 мл/кг) вместо стратегии с высоким дыхательным объемом (>10 мл/кг).

Сильная рекомендация, высокое качество доказательств

Обоснование

Эта рекомендация аналогична предыдущим рекомендациям. Следует отметить, что в исследования, которые руководствуются рекомендациями в этом разделе, включали пациентов с использованием критериев American-European Consensus Criteria Definition for Acute Lung Injury and ARDS (Американо-европейский консенсус по критериям острого легочного повреждения и ОРДС) [422]. В данном документе мы использовали Берлинские дефиниции 2012 г. и термины легкой, умеренной и тяжелой ОРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, ≤ 200 и ≤ 100 мм рт. ст. соответственно) [423]. Было проведено несколько многоцентровых РКИ у пациентов с установленным ОРДС для оценки эффектов ограничения давления на вдохе посредством уменьшения дыхательного объема [424–427]. Эти исследования продемонстрировали разные результаты, которые могли быть вызваны различиями в давлении в дыхательных путях в экспериментальной и контрольной группах [423,424,428].

Несколько мета-анализов предполагают снижение смертности у пациентов со стратегией ограничения давления и объема при установленном ОРДС [353,354]. Крупнейшее исследование стратегии ограничения объема и давления показало абсолютное снижение смертности у пациентов с ОРДС, находящихся на ИВЛ с



дыхательным объемом 6 мл/кг, на 9% по сравнению с 12 мл/кг и стремлением к достижению давления плато ≤ 30 см H₂O [424].

Использование стратегий защиты легких у пациентов с ОРДС подтверждено клиническими исследованиями и широко признано; однако точный дыхательный объем для отдельного пациента с ОРДС требует корректировки таких факторов, как давление плато, выбранное ПДКВ, торакоабдоминальный комплайнс и дыхательное усилие пациента. Пациентам с тяжелым метаболическим ацидозом, высокой минутной вентиляцией или низким ростом могут потребоваться дополнительные манипуляции с дыхательными объемами. Некоторые клиницисты считают, что вентиляция с дыхательными объемами >6 мл/кг расчетной массы тела может быть безопасной, если давление плато может поддерживаться ≤ 30 см H₂O [429,430]. Давление плато действительно ценно только в том случае, если пациент пассивен во время задержки вдоха. И наоборот, пациенты с очень жесткими стенками грудной клетки/брюшной полости и высоким плевральным давлением могут переносить давление плато >30 см H₂O, потому что транспульмональное давление будет ниже. Ретроспективное исследование показало, что дыхательные объемы следует снижать даже при давлении плато ≤ 30 H₂O. [431], поскольку более низкое давление плато было связано с уменьшением госпитальной смертности [432]. Недавний посреднический анализ на уровне пациентов показал, что дыхательный объем, который приводит к driving pressure (давление плато минус установленное ПДКВ) ниже 12–15 H₂O, может быть полезным у пациентов без усилий спонтанного дыхания [433].

Перед тем, как рекомендовать этот подход, необходима проспективная валидация титрования дыхательного объема за счет driving pressure. При ОРДС следует избегать дыхательных объемов >6 см³/кг в сочетании с давлением плато >30 см вод. ст. Клиницисты должны использовать в качестве отправной точки цель уменьшения дыхательного объема в течение 1-2 часов от его начального значения к цели «низкого» дыхательного объема (≈ 6 мл/кг расчетной массы тела), достигаемой в сочетании с давлением плато в конце вдоха ≤ 30 см H₂O. Если давление плато остается >30 см H₂O после уменьшения дыхательного объема до 6 мл/кг, дыхательный объем может быть дополнительно уменьшен до 4 мл/кг. Клиницист должен помнить, что очень низкие дыхательные объемы могут вызвать значительную респираторную диссинхронию и дискомфорт пациента. Во время уменьшения дыхательного объема следует увеличить частоту дыхания максимум до 35 вдохов/мин для поддержания минутной вентиляции. Вентиляция с ограничением объема и давления может привести к гиперкапнии даже при такой максимально допустимой установленной частоте дыхания; это, по-видимому, переносится и безопасно при отсутствии противопоказаний (например, высокое



внутричерепное давление, серповидно-клеточный криз). Ни один из режимов вентиляции (регулировка давления, регулировка объема) не был последовательно продемонстрирован как преимущество по сравнению с любым другим режимом вентиляции, в котором соблюдаются те же принципы защиты легких.

Рекомендация

50. Для взрослых с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, **мы рекомендуем** использовать верхний предел давления плато 30 см H₂O, а не более высокие давления плато.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

Обоснование

Эта рекомендация не изменилась по сравнению с предыдущими рекомендациями, поскольку с тех пор не опубликованы результаты новых исследований, по оценке давления плато. Следует отметить, что в 3 РКИ, которые руководствуются этой рекомендацией, [424,426,427] были включены пациенты с использованием критериев American-European Consensus Criteria Definition for Acute Lung Injury and ARDS (Американо-европейский консенсус по критериям острого легочного повреждения и ОРДС) [422], тогда как в текущем документе используются Берлинские дефиниции 2012 года и термины легкий, умеренный и тяжелый ОРДС ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$, ≤ 200 и ≤ 100 мм рт. ст. соответственно [423]). В этих трех РКИ сравнивали стратегию низкого дыхательного объема и ограниченного давления на плато со стратегией, использующей более высокий дыхательный объем и давление на плато; объединенные данные свидетельствуют о снижении смертности (RR 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97) и большем количестве дней без ИВЛ (MD 1,8 дня; 95% ДИ 0,35–3,25) у пациентов с низким давлением плато.

Недавний систематический обзор, в который вошли пять РКИ, также выявил сильную взаимосвязь между давлением плато и смертностью [434]. Рекомендация также подтверждается данными наблюдений. *LUNGSAFE*, крупное международное обсервационное исследование, в котором сообщается, что давление плато коррелирует со смертностью; однако связь между ними не была очевидна, когда давление плато было ниже 20 см H₂O [435]. Вторичный анализ пяти наблюдательных исследований выявил пороговое значение давления плато 29 см H₂O, выше которого порядковое приращение сопровождалось увеличением риска смерти [436]. Поэтому мы рекомендуем, чтобы верхний предел давления плато менее 30 см H₂O.



Рекомендация

51. Для взрослых с ОРДС, вызванным сепсисом от умеренной до тяжелой степени, **мы предлагаем** использовать более высокое ПДКВ вместо более низкого ПДКВ.

Слабая рекомендация, среднее качество доказательств

Обоснование

Рекомендация не изменилась по сравнению с 2016 годом. Два РКИ [437,438] были опубликованы после Руководства 2016 года [12,13], но мы не включили эти исследования в мета-анализ, потому что оба исследования применяли маневры титрования уровней ПДКВ. Наши выводы не изменились при анализе чувствительности, который включает эти два исследования.

Применение более высокого ПДКВ у пациентов с ОРДС может открыть легочные участки для участия в газообмене и может повысить PaO_2 . Мы включили три многоцентровых РКИ [439–441] и одно пилотное РКИ [442], изучающих использование стратегий более высокого ПДКВ по сравнению с более низким ПДКВ в сочетании с низкими дыхательными объемами для ведения пациентов с ОРДС. Среди пациентов с ОРДС, ИВЛ у которых проводилась с более низким дыхательным объемом, мы не выявили значительного преимущества использования стратегии более высокого ПДКВ по сравнению с более низким ПДКВ для снижения смертности (RR=0,93; 95% ДИ 0,83–1,03), дней на ИВЛ (RR=0,00; 95% ДИ - 1,02–1,02) или дней без ИВЛ (RR=1,48; 95% ДИ 0,19–2,76); и не было увеличения риска баротравмы (RR=1,49; 95% ДИ 0,99–2,23).

Мета-анализ не показал преимущества более высокого ПДКВ у всех пациентов с ОРДС; однако у пациентов с умеренным или тяжелым ОРДС ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст.) смертность снизилась при использовании более высокого ПДКВ, тогда как у пациентов с легким ОРДС - нет [443]. Анализ на уровне пациентов двух рандомизированных исследований ПДКВ [440,441] показал, что пациенты с ОРДС, которые реагируют на повышенное ПДКВ улучшенной оксигенацией, имеют более низкий риск смерти; эта ассоциация была сильнее у пациентов с более тяжелым ОРДС ($PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт. ст.) по сравнению с пациентами с менее тяжелым ОРДС [444].

Оптимальный метод выбора более высокого уровня ПДКВ не ясен. Один из вариантов - титровать ПДКВ в соответствии с прикроватными измерениями торакопульмонального комплаенса с целью получения наилучшего комплаенса или самого низкого давления при движении, отражающего благоприятный баланс рекрутирования легких и чрезмерного растяжения [445]. Второй вариант - титровать ПДКВ вверх, пока дыхательный объем 6 мл/кг, пока давление плато в дыхательных путях не достигнет 28 см H_2O [441]. Третий вариант - использовать таблицу титрования



PEEP/FiO₂, которая титрует PEEP на основе комбинации FiO₂ и PEEP, необходимой для поддержания адекватной оксигенации [439–441]. Для предотвращения коллапса легких обычно требуется ПДКВ >5 см H₂O [446]. Титрование ПДКВ под контролем давления в пищеводе оценивалось в двух исследованиях [447,448]. В то время как пилотное исследование показало пользу [448], последующее многоцентровое РКИ, включившее 200 пациентов, в котором сравнивали титрование ПДКВ на основе измерения давления в пищеводе с эмпирическим титрованием высокого ПДКВ-FiO₂, не показало значительной разницы в комбинированном исходе смерти и количестве дней, свободных от ИВЛ в течение 28 дней исследования [449].

Низкий дыхательный объем при дыхательной недостаточности без ОРДС

Рекомендация

52. Для взрослых с дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом (без ОРДС), **мы предлагаем** использовать низкий дыхательный объем по сравнению с вентилиацией с высоким дыхательным объемом.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

Обоснование

Преыдушие версии руководств SSC содержали сильную рекомендацию с доказательствами среднего качества для использования вентилиации с низким дыхательным объемом (Vt 4–8 мл/кг прогнозируемой массы тела) по сравнению с более высокими дыхательными объемами (Vt >8 мл/кг) при ведении пациентов с ОРДС [12,13,226]. Однако не существует такой убедительной доказательной базы для пациентов с острой дыхательной недостаточностью, которым требуется ИВЛ, которые не соответствуют критериям ОРДС. Систематический обзор и мета-анализ 2015 года выявили снижение риска комбинированной конечной точки ОРДС или пневмонии во время пребывания в больнице в группе вентилиации с низким дыхательным объемом по сравнению с группой вентилиации с высоким дыхательным объемом (RR 0,72; 95% ДИ 0,52–0,98) [450]. Наш анализ трех РКИ (1129 пациентов) не показал различий в смертности при вентилиации с низким Vt (RR 1,07; 95% ДИ 0,91–1,26), с тенденцией к более низкому риску развития ОРДС (RR 0,59; 95% ДИ 0,34–1,02).

Имеются ограниченные данные о стратегиях вентилиации у пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом, которые не соответствуют критериям ОРДС. Однако сепсис является независимым фактором риска развития ОРДС, и задержки в диагностике ОРДС могут привести к отсроченному использованию низких дыхательных объемов. Поэтому мы предлагаем использовать вентилиацию с



низким дыхательным объемом у всех пациентов с сепсисом, которым проводится ИВЛ, чтобы избежать недостаточного или отложенного использования этого вмешательства. Кроме того, использование вентиляции с низким дыхательным объемом позволяет избежать риска повреждения легких, вызванного вентилятором, у пациентов с сепсисом, у которых был пропущен диагноз ОРДС.

Рекрутмент маневр

Рекомендации

53. Для взрослых с умеренно-тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, **мы предлагаем** использовать традиционный рекрутмент маневр.

Слабая рекомендация, среднее качество доказательств

54. При использовании рекрутмента **мы не рекомендуем** использовать возрастающее титрование ПДКВ.

Сильная рекомендация, умеренное качество доказательств.

Обоснование

Существует множество стратегий лечения рефрактерной гипоксемии у пациентов с тяжелым ОРДС [451]. Временное повышение транспульмонального давления может облегчить открытие ателектазированных альвеол для обеспечения газообмена [446], но также может привести к чрезмерному растяжению аэрированных единиц легкого, что приведет к повреждению легких, вызванному вентилятором, и преходящей гипотонии. С момента публикации предыдущего Руководства SSC были опубликованы два важных РКИ, в каждом из которых использовался «нетрадиционный» подход к рекрутмент маневру. Вместо «традиционного» маневра, который состоит из приложения постоянного положительного давления в дыхательных путях (например, 30–40 см H₂O в течение 30–40 с), в обоих исследованиях проводился рекрутмент с возрастающими уровнями ПДКВ с последующим возрастающим титрованием ПДКВ в соответствии с наилучшей статической податливостью дыхательной системы [452] или насыщением кислородом [437]. Когда исследования возрастающего рекрутмента ПДКВ анализируются отдельно от исследований, использующих традиционные методы, рекрутмент с возрастающим ПДКВ ассоциируется с увеличением 28-дневной смертности RR 1,12; 95% ДИ 1,00–1,25), что оправдывает настоятельную рекомендацию против использования возрастающего титрования ПДКВ для выполнения рекрутмента. Традиционные приемы рекрутмента, по-видимому, улучшают 28-дневную смертность (RR 0,79; 95% ДИ 0,64–0,96) у пациентов с ОРДС. Хотя эффекты маневров рекрутмента улучшают оксигенацию на начальном этапе,



эффекты могут быть временными [453]. Некоторым пациентам с тяжелой гипоксемией могут быть полезны маневры рекрутмента в сочетании с более высокими уровнями ПДКВ, но мало доказательств в поддержку рутинного использования у всех пациентов с ОРДС, поэтому мы сосредоточили наши рекомендации на пациентах с умеренным и тяжелым ОРДС [453]. Любой пациент, которому проводится рекрутмент, должен тщательно контролироваться, и манипуляции должны быть прекращены, если наблюдается ухудшение клинического статуса.

ИВЛ в прон-позиции

Рекомендация

55. Взрослым с умеренно-тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, **мы рекомендуем** использовать вентиляцию лежа на животе более 12 часов в день.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

Обоснование

Новых РКИ, оценивающих использование вентиляции на животе при тяжелом ОРДС, вызванном сепсисом, не было опубликовано со времени публикации рекомендаций 2016 года. Таким образом, рекомендация не была изменена. В 2017 году опубликован мета-анализ [454], который был обновлен по сравнению с предыдущим мета-анализом, опубликованным в 2010 году [455], к которому было добавлено только одно исследование *PROSEVA*, опубликованное в 2013 году [456]. Этот повторный мета-анализ подтвердил результаты предыдущей опубликованной работы: у пациентов с ОРДС и соотношением $PaO_2/FiO_2 < 200$, ИВЛ в положении лежа на животе по сравнению с положением лежа на спине в течение первых 36 часов интубации более 12 часов в день, показало улучшенную выживаемость. Мета-анализ, включающий это исследование, продемонстрировал снижение смертности у пациентов с тяжелым ОРДС, у которых ИВЛ проводилась лежа на животе, по сравнению с положением лежа на спине (RR 0,74; 95% ДИ 0,56–0,99), а также улучшение оксигенации, измеренное по изменению отношения PaO_2/FiO_2 (медиана на 23,5 выше; 95% ДИ (12,4–34,5 выше) [454]. Большинство пациентов реагируют на положение лежа на животе улучшенной оксигенацией и, возможно, у них улучшается эластичность легких [457–459]. Хотя положение лежа на животе может быть связано с потенциально опасными для жизни осложнениями, включая случайную экстубацию, это не было очевидно в объединенном анализе (RR 1,09; 95% ДИ 0,85–1,39). Однако положение лежа на животе ассоциировалось с увеличением пролежней (RR 1,22; 95% ДИ 1,05–1,41) [460,461], и у некоторых пациентов есть противопоказания к прон-позиции [460,461].



Миорелаксанты

Рекомендация

56. Взрослым с умеренно-тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, **мы предлагаем** использовать прерывистые болюсы миорелаксантов вместо непрерывной инфузии.

Слабая рекомендация, среднее качество доказательств

Обоснование

Наиболее частым показанием к применению миорелаксантов в отделениях интенсивной терапии является облегчение механической вентиляции [462]. Эти препараты могут улучшить эластичность грудной клетки, предотвратить респираторную диссинхронию и снизить пиковое давление в дыхательных путях [463]. Кроме того, использование миорелаксантов может снизить потребление кислорода за счет уменьшения работы дыхания [464]. В рекомендациях SSC 2016 мы дали слабую рекомендацию по использованию инфузии миорелаксантов в течение 48 часов при умеренном и тяжелом ОРДС, вызванном сепсисом [12,13]. Эта рекомендация была основана на мета-анализе 3 исследований, в которых изучалась роль миорелаксантов при ОРДС [465–467], которые показали снижение риска смерти (RR 0,72; 95% ДИ 0,58–0,91) и баротравмы (RR 0,43; 95% ДИ 0,20–0,90) при использовании цисатракурия [468].

С тех пор было опубликовано несколько РКИ [469–471], крупнейшим из которых является исследование *ROSE* [471]. Из-за наличия значительной статистической и клинической неоднородности мета-анализ всех семи исследований не проводился. Непрерывная инфузия миорелаксантов не улучшала смертность по сравнению со стратегией легкой седации с необходимыми болюсами миорелаксантов, но без непрерывной инфузии (RR 0,99; 95% ДИ 0,86–1,15). С другой стороны, непрерывная инфузия миорелаксантов снижала смертность по сравнению с глубокой седацией с необходимыми болюсами миорелаксантов (RR 0,71; 95% ДИ 0,57–0,89). В целом непрерывная инфузия миорелаксантов снижала риск баротравмы (RR 0,55; 95% ДИ 0,35–0,85), но влияние на дни без ИВЛ, продолжительность ИВЛ и ОРИТ-ассоциированную полинейропатию, оставалось неясным [472,473].

Учитывая сохраняющуюся неопределенность в отношении этих важных результатов и баланс между пользой и потенциальным вредом, группа экспертов дала слабую рекомендацию в пользу прерывистых болюсов миорелаксантов. Важно отметить, что при использовании миорелаксантов врачи должны обеспечить адекватную седацию и обезболивание пациента [191,474]. Недавно обновленные



руководства по клинической практике также доступны в качестве конкретных рекомендаций [472].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)

Рекомендация

57. Взрослым с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, **мы предлагаем** использовать вено-венозную ЭКМО, когда традиционная искусственная вентиляция легких не дает результатов, в специализированных центрах с инфраструктурой, поддерживающей ее использование.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

Обоснование

Вено-венозная (ВВ) экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) используется у пациентов с тяжелой острой дыхательной недостаточностью для облегчения газообмена в условиях рефрактерной гипоксемии или гиперкапнического респираторного ацидоза [475]. Ее также можно использовать для снижения интенсивности искусственной вентиляции легких. Доказательства использования ВВ-ЭКМО при ОРДС, вызванном сепсисом, ограничены: за последние 10 лет было проведено два РКИ для оценки потенциальной эффективности ВВ-ЭКМО при тяжелом ОРДС [476,477]. Критерии включения в исследования были строгими и сосредоточены на популяции пациентов с очень тяжелым ОРДС, невосприимчивых к традиционным методам вентиляции и другим методам лечения, таким как ИВЛ в прон-позиции. Доказательства в этом руководстве были понижены до очень низкого качества из-за косвенности.

Включенные исследования имели методологические ограничения. В одном исследовании все участники вмешательства лечились в одном центре, что могло увеличить размер эффекта, поскольку центр специализировался на проведении ЭКМО [477]. Кроме того, некоторым участникам этого исследования ЭКМО не проводилось [477]. Однако в недавнем систематическом обзоре было обнаружено, что ВВ-ЭКМО, проводимая в экспертных центрах, снижает смертность пациентов с тяжелым ОРДС [475]. В клинической практике отбор пациентов важен и обычно обсуждается до начала ЭКМО. Стоимость - существенная проблемы; данные регистра будут очень важны для документирования долгосрочных результатов у этих пациентов вне контекста клинических исследований.



Дополнительные методы лечения

Кортикостероиды

Рекомендация

58. Взрослым с септическим шоком и постоянной потребностью в вазопрессорах **мы предлагаем** использовать внутривенные кортикостероиды.

Слабая рекомендация; умеренное качество доказательств

Примечание

Типичным кортикостероидом, применяемым у взрослых с септическим шоком, является внутривенный гидрокортизон в дозе 200 мг/день, вводимый в виде 50 мг внутривенно каждые 6 часов или в виде непрерывной инфузии. Предполагается, что необходимо начинать введение кортикостероидов с дозы норадреналина или адреналина $\geq 0,25$ мкг/кг/мин, по крайней мере, через 4 часа после начала инфузии вазопрессоров.

Обоснование

В руководстве 2016 г. накопленные данные не подтверждают рекомендацию по применению кортикостероидов, если адекватная волемическая реанимация и вазопрессорная терапия могут восстановить гемодинамическую стабильность. [12,13] С тех пор было опубликовано три крупных РКИ. [354,478,479] Обновленный мета-анализ [480] показал, что системные кортикостероиды ускоряют разрешение шока (MD 1,52 дня; 95% ДИ 1,71–1,32). Мета-анализ, проведенный для этого пересмотра рекомендаций, выявил увеличение количества дней без вазопрессоров (MD 1,5 дня; 95% ДИ 0,8–3,11 дня); однако применение кортикостероидов усиливало нервно-мышечную слабость (RR 1,21; 95% ДИ 1,01–1,45) без явного влияния на краткосрочную или долгосрочную смертность.

Общее качество доказательств было умеренным. Группа экспертов оценила желательные эффекты (разрешение шока, дни без вазопрессоров), что перевешивало нежелательные эффекты низких доз кортикостероидов. Это наблюдение, если принять во внимание требуемые ресурсы, стоимость вмешательства и осуществимость, подтвердило слабую рекомендацию в пользу применения низких доз кортикостероидов при септическом шоке.

Оптимальная доза, время начала и продолжительность введения кортикостероидов остаются неопределенными; в недавних РКИ использовалось 200 мг гидрокортизона в день в/в разделенными дозами [354,479]. В трех исследованиях [354,478,479] также использовались разные критерии включения: в исследовании ADRENAL [479] подходящими пациентами были пациенты, получающие любую дозу



вазопрессора или инотропа в течение ≥ 4 часов для поддержания АД сред >60 мм рт. ст. В исследовании *APROCCHSS* [478] доза вазопрессора составляла $\geq 0,25$ мкг/кг/мин или ≥ 1 мкг/ч норадреналина, адреналина или любого другого вазопрессора в течение не менее 6 часов для поддержания АД сред ≥ 65 мм рт. ст. В исследовании *ADRENAL* [479] гидрокортизон вводили в течение максимум семи дней или до перевода из ОРИТ или смерти; в исследовании *APROCCHSS* [478] гидрокортизон вводили в течение семи дней; в исследовании *VANISH* [354] ежедневно вводили 200 мг гидрокортизона в течение 5 дней, а затем постепенно снижали в течение следующих 6 дней.

Наша рекомендация ориентирована на взрослых с септическим шоком с постоянной потребностью в вазопрессорной терапии. Мы определили текущую потребность как дозу норадреналина или адреналина $\geq 0,25$ мкг/кг/мин в течение не менее 4 часов для поддержания целевого АД сред. Доза гидрокортизона обычно составляет 200 мг/день. В предыдущем систематическом обзоре и мета-анализе не наблюдалось положительного эффекта от дозы [480].

Эфферентная терапия

Рекомендации

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

Слабая рекомендация; низкое качество доказательств

60. Недостаточно доказательств, чтобы дать рекомендацию по использованию других методов эфферентной терапии.

Обоснование

Гемоперфузия - циркуляция крови по экстракорпоральному контуру, который содержит картридж, содержащий адсорбент. Предыдущие руководства не содержали рекомендаций относительно использования эфферентных методов [12,13]. Обновленный поиск рекомендаций в литературе выявил одно новое релевантное рандомизированное контролируемое исследование [481].

Наиболее широко исследуемый метод включает использование иммобилизованных полимиксином В волокон на основе полистирола. Рандомизированные исследования этого метода ранее были обобщены в систематическом обзоре и мета-анализе [482]. Обновленный мета-анализ всех доступных РКИ продемонстрировал возможное снижение смертности (RR 0,87; 95% ДИ 0,77–0,98, низкое качество), однако этот результат был поставлен под сомнение



анализами чувствительности: после исключения высокого риска систематической ошибки в исследованиях коэффициент риска составляет 1,14 (95% ДИ 0,96–1,36); и после исключения исследований, опубликованных до 2010 г., мы наблюдали более высокую смертность при гемоперфузии (RR 1,23; 95% ДИ 1,04–1,46). В целом качество доказательств оценивается как низкое.

Существует значительная неопределенность относительно любого положительного эффекта, и частота нежелательных эффектов сообщается в нескольких исследованиях. Гемоперфузия с полимиксином В - дело дорогое, ресурсоемкое, потенциально неосуществимо в странах с низкими доходами. Учитывая все обстоятельства, группа экспертов дала слабую рекомендацию против использования эфферентной терапии с полимиксином В.

Мы не нашли новых доказательств в отношении других методов, таких как гемофильтрация, комбинированная гемоперфузия и гемофильтрация или плазмаферез. Соответственно, никаких рекомендаций относительно использования этих методов не дается. Это не изменилось по сравнению с руководством 2016 года. С момента анализа появились новые данные, но на данном этапе этого недостаточно, чтобы пересмотреть рекомендацию [483].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить влияние различных эфферентных методов на результаты лечения пациентов.

Целевая гемотрансфузия

Рекомендация

61. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы рекомендуем** использовать рестриктивную (а не либеральную) стратегию гемотрансфузии.

Сильная рекомендация; умеренное качество доказательств

Примечание

Стратегия рестриктивной гемотрансфузии обычно включает триггер переливания при концентрации гемоглобина 70 г/л; однако при переливании эритроцитов не следует руководствоваться только концентрацией гемоглобина. Требуется оценка общего клинического статуса пациента и рассмотрение обстоятельств, таких как острая ишемия миокарда, тяжелая гипоксемия или острое кровотечение.

Обоснование

Преыдущее руководство было основано на двух РКИ [484,485]. В исследовании *The Transfusion Requirements in Septic Shock - Показания к переливанию крови при септическом шоке (TRISS)* изучался порог переливания 70 г/л по сравнению с 90 г/л у



1000 пациентов с септическим шоком после поступления в отделение интенсивной терапии. Результаты показали сходную 90-дневную смертность, частоту ишемических событий и использование средств жизнеобеспечения в двух группах лечения с меньшим количеством переливаний в группе с более низким порогом. Требования к переливанию крови в исследовании *Critical Care (TRICC)*, в котором сравнивался порог рестриктивного переливания 70 г/л против 100 г/л у 838 эволюемических пациентов в ОРИТ, не продемонстрировали никакой разницы в первичном исходе (30-ти дневная смертность). В подгруппе из 218 пациентов с сепсисом или септическим шоком 30-ти дневная смертность была одинаковой в двух группах (22,8% в группе рестриктивной терапии против 29,7% в группе либеральной терапии, $p=0,36$).

Наш поиск литературы выявил недавний систематический обзор и мета-анализ РКИ [486] и одно новое РКИ: *The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients - Показания к переливанию крови у онкологических больных в критическом состоянии (TRICOP)* [487]. В этом исследовании было рандомизировано 300 взрослых онкологических больных с септическим шоком для применения либеральной (порог гемоглобина <90 г/л) или рестриктивной стратегии (порог гемоглобина <70 г/л) гемотрансфузии. Через 28 дней после рандомизации уровень смертности в группе либерального подхода составил 45% (67 пациентов) по сравнению с 56% (84 пациента) в рестриктивного подхода (HR 0,74; 95% ДИ 0,53–1,04; $p=0,08$) без различий в длительности нахождения в ОРИТ и в стационаре. Через 90 дней после рандомизации уровень смертности в либеральной группе был ниже (59% против 70%), чем в рестриктивной (отношение рисков 0,72; 95% ДИ 0,53–0,97).

Наш обновленный мета-анализ не показал разницы в 28-дневной смертности (OR 0,99 95% ДИ 0,67–1,46, среднее качество). Это связано с включением исследования *TRICOP*, в котором наблюдалась более низкая смертность (28 человек) при либеральной стратегии. В целом качество доказательств было оценено как среднее.

Общий баланс эффектов неопределенный и не способствует ни вмешательству, ни сравнению. Тем не менее, ограничительная стратегия была определена, вероятно, полезной с точки зрения требуемых ресурсов, экономической эффективности и соображений справедливости в отношении здоровья. Ограничительная стратегия возможна в странах с низким и средним уровнем доходов. Сильная рекомендация 2016 года в пользу ограничительной стратегии осталась неизменной; однако общее качество доказательств изменилось с сильного на умеренное.



Иммуноглобулины

Рекомендация

62. Взрослым с сепсисом или септическим шоком мы предлагаем не использовать внутривенные иммуноглобулины.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

Обоснование

Пациенты с сепсисом и септическим шоком могут иметь признаки гипервоспаления и иммуносупрессии [488]. Нет качественных исследований, изучавших влияние внутривенных иммуноглобулинов на исходы пациентов с сепсисом или септическим шоком. Предыдущее руководство дало слабую рекомендацию против их использования [12,13].

Наш поиск литературы выявил два новых РКИ [489,490] и три мета-анализа [350,491,492], оценивающих эффекты поликлональных внутривенных иммуноглобулинов (IVIg) и поликлональных М-обогащенных иммуноглобулинов (IVIgM) у пациентов с сепсисом. Обновленные мета-анализы продемонстрировали снижение смертности при применении IVIg (RR 0,73; 95% ДИ 0,51–0,91) и IVIgM (RR 0,69; 95% ДИ 0,55–0,85), однако качество доказательств низкое, а многие из включенных исследований находятся на высоком уровне риска систематической ошибки, включая одноцентровые исследования с небольшим размером выборки, неопределенную рандомизацию, распределение и слепые процедуры, различные режимы дозирования и продолжительность лечения, различные методы контроля и несколько исследований, в которых сообщалось о нежелательных явлениях. Кроме того, после исключения исследований с высоким риском систематической ошибки значительное снижение смертности больше не является очевидным.

В целом баланс эффектов (положительных и нежелательных) остается неопределенным. Внутривенный иммуноглобулин также является относительно дорогостоящим, возможно, нерентабельным и может снизить справедливость в отношении здоровья. Его стоимость также ограничивает его применимость в странах с низкими и средними доходами. Основываясь на этих суждениях, врачи могут рассмотреть возможность отказа от рутинного использования иммуноглобулинов для внутривенного введения пациентам с сепсисом и септическим шоком. Необходимы крупные, многоцентровые, хорошо спланированные РКИ, чтобы разрешить неопределенность в отношении роли терапии иммуноглобулинами в этой популяции пациентов.



Профилактика стресс-язв ЖКТ

Рекомендация

63. Взрослым с сепсисом или септическим шоком, у которых есть факторы риска желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), мы предлагаем использовать профилактику стрессовых язв.

Слабая рекомендация, среднее качество доказательств

Обоснование

Стрессовые язвы ЖКТ развиваются у пациентов в критическом состоянии и могут быть связаны со значительной заболеваемостью и смертностью [493]. В 2016 г. руководство рекомендовало профилактику стрессовых язв у пациентов с факторами риска [12,13].

Наш поиск литературы выявил одно новое РКИ [494], и мета-анализ предыдущего руководства был обновлен. В целом, не было продемонстрировано влияния на смертность (RR 1,01, 95% ДИ 0,93–1,10) и снижение частоты ЖКК (RR 0,52, 95% ДИ 0,45–0,61). Анализ чувствительности, включающий только исследования с низким риском систематической ошибки, дал аналогичные результаты. Повышения частоты колита или пневмонии, вызванных *Clostridioides difficile*, не наблюдалось. Однако было отмечено, что самое последнее (и самое крупное) РКИ не продемонстрировало какого-либо эффекта пантопразола по сравнению с плацебо на 90-дневную смертность и комбинированный исход клинически важных событий [494]. Недавний мета-анализ, опубликованный после завершения поиска в литературе, показал, что существует более высокий риск повторных инфекций *Clostridioides difficile* при применении ингибиторов протонной помпы [495].

В целом, было сочтено, что данные, вероятно способствовали проведению профилактики стрессовых язв ЖКТ. Это вызвано умеренным сокращением частоты ЖКК, относительно чего имеются доказательства среднего качества. Хотя побочных эффектов не наблюдалось, качество доказательств этих исходов было низким. Профилактика стресс-язв ЖКТ относительно недорога, требует ограниченных ресурсов и применима в странах с низкими доходами. Эти суждения подтверждают слабую рекомендацию по использованию профилактики стресс-язв ЖКТ у пациентов из группы риска, что повлекло за собой понижение сильной рекомендации, основанной на доказательствах низкого качества, сделанных в 2016 году.

В недавнем систематическом обзоре оценивали факторы риска клинически значимого ЖКК [496]. После исключения исследований с высоким риском систематической ошибки факторы риска включали: коагулопатию (относительный



эффект (RE) 4,76; 95% ДИ 2,62–8,63), шок (RE 2,60; 95% ДИ 1,25–5,42) и хроническое заболевание печени (RE 7,64; 95% ДИ 3,32–17,58). Влияние ИВЛ на клинически значимое кровотечение было неясным (RE 1,93, 0,57–6,50, очень низкая достоверность).

Профилактика венозных тромбэмболических осложнений (ВТЭО)

Рекомендации

64. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы рекомендуем** фармакологическую профилактику ВТЭО, если нет противопоказаний.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

65. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы рекомендуем** использовать НМГ вместо НФГ для профилактики ВТЭО.

Сильная рекомендация, среднее качество доказательств

66. У взрослых с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем не** использовать механическую профилактику ВТЭО в дополнение к фармакологической профилактике.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

Обоснование

Пациенты в критическом состоянии подвержены риску тромбоза глубоких вен (ТГВ), а также тромбэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Частота ТГВ, приобретенного в отделении интенсивной терапии, может достигать 10% [497], частота приобретенной ТЭЛА может составлять 2–4% [498,499].

Никаких новых доказательств РКИ не обнаружено. Наш предыдущий мета-анализ продемонстрировал значительное снижение как ТГВ, так и ТЭЛА и отсутствие возрастания частоты кровотечений.

В целом эффект благоприятствует вмешательству с умеренным качеством доказательств. Стоимость вмешательства невелика и, вероятно, осуществима в странах с низким и средним уровнем дохода. Эти заключения подтверждают рекомендацию о применении фармакологической профилактики ВТЭО, если нет противопоказаний. Рекомендация не изменилась по сравнению с руководством 2016 года.

Наш обзор литературы не обнаружил новых доказательств РКИ, сравнивающих НМГ с НФГ. Предыдущий мета-анализ продемонстрировал значительно более низкую частоту ТГВ при использовании НМГ по сравнению с НФГ (RR 0,84, 95% ДИ 0,71–0,98). Никаких различий в частоте клинически значимых кровотечений, смертности или



ТЭЛА не наблюдалось. Общее качество доказательств было оценено как среднее: оно было снижено из-за неточности. Было определено, что баланс общих эффектов более благоприятен для НМГ по сравнению с НФГ. Любая разница в ресурсах, требуемых между двумя вмешательствами, считалась незначительной, а использование НМГ было возможным и применимо в странах с экономикой с низким и средним уровнем дохода. Кроме того, НМГ могут иметь большее признание потребителей, поскольку требуется только одна подкожная инъекция в день. Эти заключения подтверждают рекомендацию об использовании НМГ вместо НФГ для профилактики ВТЭО у пациентов с сепсисом или септическим шоком. Эта рекомендация не отличается от руководства 2016 года.

Комбинированная фармакологическая и механическая профилактика с прерывистой пневматической компрессией и/или градуированными чулками может предложить другой вариант для пациентов с сепсисом и септическим шоком. В рекомендациях 2016 г. предложение по возможности использовать комбинированную терапию было основано на косвенных и неточных данных [12,13]. Наш поиск литературы выявил одно новое РКИ, в котором сравнивали комбинацию механической и фармакологической профилактики с одной фармакологической профилактикой [500].

В исследовании *PREVENT* было рандомизировано 2003 тяжелобольных пациентов, которым проводилась прерывистая пневматическая компрессия голеней отдельно или в сочетании с фармакологической профилактикой [500]. Никаких различий в смертности (RR 0,98 95% ДИ 0,84–1,13) или частоте ТГВ и ТЭЛА не наблюдалось. Никаких различий в частоте развития ишемии нижних конечностей не выявлено. Оценка исследования была снижена во время оценки качества из-за неточности. По исходу смертности качество было оценено как умеренное; для других исходов оценка была снижена из-за риска систематической ошибки.

Было сочтено, что любые эффекты вмешательства (механическая профилактика в дополнение к фармакологической), полезные или нежелательные, были, вероятно, незначительными. Однако использование механической профилактики ВТЭО связано с нехваткой ресурсов и расходами. Это, вместе с отсутствием какого-либо влияния на исход, ориентированный на пациента, поддерживает слабую рекомендацию против использования комбинации механической и фармакологической профилактики.

Признано, что в некоторых ситуациях при сепсисе и септическом шоке фармакологическая профилактика может быть противопоказана. Этим пациентам может помочь механическая профилактика ВТЭО. Данных об этой популяции нет. Необходимы дальнейшие исследования.



Заместительная почечная терапия (ЗПТ)

Рекомендации

67. У взрослых с сепсисом или септическим шоком и ОПН, которым требуется ЗПТ, мы предлагаем использовать либо непрерывную, либо прерывистую заместительную почечную терапию.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

68. У взрослых с сепсисом или септическим шоком и ОПН, без определенных показаний к ЗПТ, мы предлагаем не использовать заместительную почечную терапию.

Слабая рекомендация, среднее качество доказательств

Обоснование

Два систематических обзора и мета-анализ [501,502] суммировали всю совокупность доказательств: они не показывают разницы в смертности между пациентами, получающими непрерывный и прерывистый гемодиализ. Результаты остались такими же, когда анализ ограничился РКИ [502].

Наш обновленный поиск литературы не выявил новых РКИ, но обнаружил два мета-анализа, сравнивающих непрерывную и прерывистую ЗПТ [503,504]. Качество доказательств было оценено как низкое. Баланс эффектов не благоприятствовал ни одному из методов ЗПТ. Было признано, что ресурсы, необходимые для вмешательств, различаются. В странах с низким и средним уровнем доходов специализированное оборудование, знания и персонал, необходимые для непрерывных модальностей, могут быть недоступны. Рекомендации для любого вмешательства не изменились по сравнению с руководством 2016 года.

Важно время начала ЗПТ. Предыдущие исследования показали пользу [505] или вред [506] для «раннего» по сравнению с «отложенным» началом ЗПТ. Наш поиск выявил новое РКИ, в котором сравнивали раннюю и отсроченную ЗПТ [507]. В это исследование были включены 488 пациентов с ОПН и септическим шоком. Его остановили досрочно, после второго запланированного промежуточного анализа, из-за бесполезности. Подходящими для исследования были пациенты с септическим шоком (в течение 48 часов от начала вазопрессорной терапии и ОПН, определяемой как олигурия ($<0,3$ мл/кг/час в течение ≥ 24 часов), анурия в течение 12 часов или более, или уровень креатинина в сыворотке крови увеличенный в 3 раза по сравнению с исходным, сопровождаемый быстрым увеличением $\geq 0,5$ мг/дл (44,2 мкмоль/л). После окончания поиска литературы были опубликованы результаты исследования *STARRTAKI*, в котором было рандомизировано 3000 участников. Не было продемонстрировано



никакой разницы в смертности между группами ускоренной и стандартной стратегии ЗПТ. Никакого дифференциального эффекта не наблюдалось в подгруппе сепсиса из 1689 пациентов [508].

Результаты этого исследования были включены в обновленный мета-анализ. Не наблюдалось влияния времени начала ЗПТ на смертность и восстановление почек. В исследовании *IDEALICU* [507] не сообщалось об инфекциях кровотока в результате центрального венозного доступа: результаты для этого исхода не изменились по сравнению с 2016 годом. Достоверность доказательств для ключевых исходов, таких как смертность, восстановление почек и инфекция кровотока, была наименее умеренной и была понижена из-за неточности. В целом баланс эффектов благоприятствовал отсроченному, а не раннему началу ЗПТ. Это в основном обусловлено более высокой частотой инфекции кровотока вследствие центрального венозного доступа при «раннем» начале ЗПТ. Таким образом, после рассмотрения требуемых ресурсов, затрат и вопросов справедливости в отношении здоровья, группа экспертов дала слабую рекомендацию против использования ЗПТ у пациентов с сепсисом и ОПП при повышении только креатинина или при олигурии и без других абсолютных показаний для диализа (уремические осложнения, рефрактерная ацидемия, рефрактерная перегрузка жидкостью или гиперкалиемия).

Контроль глюкозы

Рекомендация

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

Сильная рекомендация; умеренное качество доказательств

Примечание

После начала инсулиновой терапии целевой диапазон глюкозы в крови должен составлять 144–180 мг/дл (8–10 ммоль/л).

Обоснование

Гипергликемия (>180 мг/дл [10 ммоль/л]), гипогликемия и повышенная гликемическая вариабельность связаны с повышенной смертностью у пациентов в критическом состоянии [509–511]. Американская диабетическая ассоциация в своих последних рекомендациях по контролю гликемии у пациентов в критическом состоянии рекомендовала начинать инсулиновую терапию при стойкой гипергликемии >180 мг/дл



(10 ммоль/л) с последующим целевым диапазоном глюкозы 140–180 мг/дл (8–10 ммоль/л) [512].

В одноцентровом исследовании повышение уровня глюкозы в крови до 80–110 мг/дл (4.4–6.1 ммоль/л) снизило смертность в ОРИТ [513], однако этот результат не был воспроизведен в последующих многоцентровых РКИ [514, 515]. Мета-анализ также сообщает о более высокой частоте гипогликемии <40 мг/дл (2.2 ммоль/л) у пациентов в критическом состоянии, у которых уровень глюкозы в крови был нацелен на 80–110 мг/дл (4.4–6.1 ммоль/л) [516,517]. Предыдущая рекомендация начинать введение инсулина, когда два последовательных уровня глюкозы в крови превышают 180 мг/дл (10 ммоль/л), основана на исследовании *NICE-SUGAR* [518]. В этой версии рекомендаций мы задали новый вопрос: у взрослых с сепсисом или септическим шоком, какой уровень глюкозы должен быть триггером для старта инфузии инсулина (>180 или >150 мг/дл) (>10 или >8.3 ммоль/л)?

Мы идентифицировали недавний сетевой мета-анализ 35 РКИ [519]. В ходе анализа сравнивались четыре различных целевых уровня глюкозы в крови (<110, 110–144, 144–180 и >180 мг/дл) (<6.1, 6.1–8.0, 8.0–10.0 и >10 ммоль/л). Не наблюдалось существенной разницы в риске госпитальной смертности между четырьмя диапазонами уровня глюкозы в крови. Целевые концентрации <110 и 110–144 мг/дл (<6.1 и 6.1–8.0 ммоль/л) были связаны с повышением риска гипогликемии в 4–9 раз по сравнению с 144–180 и >180 мг/дл 8.0–10.0 и >10.0 ммоль/л). Не было продемонстрировано значительной разницы в риске гипогликемии при сравнении целевых значений 144–180 и >180 мг/дл 8.0–10.0 и >10.0 ммоль/л) (OR 1,72; 95% ДИ 0,79–3,7).

Общее качество доказательств было оценено как среднее. В целом баланс эффектов благоприятствовал началу инсулиновой терапии при уровне глюкозы >180 мг/дл (10.0 ммоль/л). В основном это было вызвано повышенным риском гипогликемии, наблюдаемой при более низких целевых показателях. Никаких существенных различий между оцененными уровнями глюкозы в крови между двумя режимами введения инсулинов не наблюдалось. После рассмотрения требуемых ресурсов, стоимости, вопросов справедливости в отношении здоровья и применимости к странам с низким и средним уровнем дохода группа экспертов дала строгую рекомендацию для начала инсулиновой терапии при уровне глюкозы ≥ 180 мг/дл (10 ммоль/л).

Дальнейшие исследования показаны для: (1) определения того, какие технологии, включая электронное управление уровнем глюкозы, непрерывный мониторинг глюкозы и системы с замкнутым циклом, могут более безопасно достичь лучшего гликемического контроля и более низкой частоты гипогликемии; и (2) определить



оптимальный гликемический контроль для различных популяций пациентов, включая пациентов с диабетом и не диабетиков, терапевтических и хирургических пациентов.

Витамин С

Рекомендация

70. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем** не назначать витамин С внутривенно.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

Обоснование

Известно, что витамин С обладает противовоспалительными свойствами [520]. В 2017 г. одноцентровое исследование дизайна до и после сообщило о более короткой продолжительности вазопрессорной терапии и более низкой смертности после назначения комбинации высоких доз витамина С, гидрокортизона и тиамината пациентам с сепсисом и септическим шоком [521]. В нашем обзоре литературы был обнаружен один систематический обзор и мета-анализ [522] (содержащий шесть РКИ) и одно дополнительное РКИ [523].

Наш обновленный анализ включал семь РКИ (416 тяжелобольных пациентов). Использование витамина С не снизило смертность по сравнению со стандартной терапией (RR 0,79; 95% ДИ 0,57–1,1, низкое качество). В одном исследовании сообщалось о снижении дозы вазопрессоров через 168 ч [523]. Из пациентов, живших через 7 дней, 22% (16/72) пациентов, которым вводили витамин С, продолжали получать вазопрессорную терапию по сравнению с 10% (6/59) в контрольной группе.

После окончания нашего литературного поиска были опубликованы результаты двух дополнительных РКИ использования витамина С по сравнению с плацебо [524,525]. В исследовании *Fujii et al.* [524], 211 взрослых с септическим шоком были рандомизированы в группы комбинации витамина С, гидрокортизона и тиамината по сравнению с одним гидрокортизоном. Авторы сообщили об отсутствии разницы в отношении первичного результата продолжительности жизни и отсутствия вазопрессоров до 168 часов между группой вмешательства и контрольной группой (медиана 122,1 часа [IQR 76,3–145,4 часа] против 124,6 часов [IQR 82,1–147 часов]; $p=0,83$). 90-дневная смертность составила 28,6% (30/105) в группе витамина С и 24,5% (25/102) в контрольной группе (HR 1,18; 95% ДИ 0,69–2,0). В исследовании *Moskowitz et al.* [525] 200 пациентов были рандомизированы в группу приема витамина С, гидрокортизона и тиамината по сравнению с плацебо. Никакой разницы в первичном исходе изменения среднего балла SOFA через 72 часа после включения в исследование



не наблюдалось. Через 30 дней умерли 34,7% (35/101) пациентов, рандомизированных в группу комбинированной терапии, по сравнению с 29,3% (29/99), рандомизированных в группу плацебо (HR 1,3; 95% ДИ 0,8–2,2; $p=0,26$). Когда эти данные добавляются к нашему мета-анализу, точечная оценка смертности становится RR 0,9 (95% ДИ 0,69–1,18: низкое качество).

Общий размер любого желаемого эффекта был оценен как небольшой при низком качестве доказательств. Имеются ограниченные доступные данные о каких-либо нежелательных эффектах: было отмечено, что точечная оценка HR для 90-дневной смертности в крупнейшем РКИ [524] составляла 1,18 (95% ДИ 0,69–2,00), то есть в пользу контрольной группы. Соответственно, баланс эффектов был оценен как не благоприятствующий вмешательству. Само вмешательство требует ограниченных ресурсов и осуществимо в странах с низким и средним уровнем дохода.

Группа экспертов дала слабую рекомендацию против использования витамина С у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Результаты текущих РКИ могут повлиять на качество доказательств и будущие обновления рекомендаций.

Бикарбонат натрия

Рекомендации

71. Взрослым с септическим шоком и лактат-ацидозом, вызванным гипоперфузией, **мы предлагаем не** использовать терапию бикарбонатом натрия для улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

72. Взрослым с септическим шоком, тяжелым метаболическим ацидозом ($pH \leq 7,2$) и ОПП (AKIN 2 или 3) мы предлагаем использовать терапию бикарбонатом натрия.

Слабая рекомендация, низкое качество доказательств

Обоснование

Предыдущее руководство было основано на двух небольших слепых перекрестных РКИ, в которых сравнивали эквимолярный физиологический раствор и бикарбонат натрия у пациентов с лактоацидозом и не выявили каких-либо различий в гемодинамических переменных или потребности в вазопрессорах [526,527]. Слабые рекомендации были даны против использования бикарбонатной терапии для улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах у пациентов с индуцированным гипоперфузией лактат-ацидозом с $pH \geq 7,15$.



Наш поиск литературы выявил одно новое РКИ [528]. В этом многоцентровом исследовании 400 пациентов с тяжелым метаболическим ацидозом ($\text{pH} \leq 7,20$) были случайным образом распределены в группы внутривенного введения 4,2% бикарбоната натрия с целью достижения pH артериальной крови 7,3 или контроля (без бикарбоната). Никаких различий между группами не наблюдалось в первичном исходе комбинации 28-дневной смертности и органной недостаточности на 7-й день. Однако гипернатриемия, гипокальциемия и метаболический алкалоз наблюдались чаще в группе бикарбоната натрия. В подгруппе пациентов с ОПП, определенных как 2 или 3 стадии ОПП по AKIN при рандомизации (182/389–47%), более низкая смертность наблюдалась при терапии бикарбонатом: контроль 57/90 (63%), бикарбонат (42/92–46%), абсолютное снижение риска (ARR) –17,7% (–33,0–2,3), $p=0,016$. Наблюдался значительный дифференциальный эффект между пациентами с оценкой AKIN 2 или 3 по сравнению с пациентами с 0–1 стадией (значение p для гетерогенности=0,023).

Сепсис был диагностирован у 61% (238/389) пациентов на момент рандомизации. Не наблюдалось различий между пациентами с сепсисом и без него. Не сообщалось об исходах пациентов с сепсисом и ОПП.

В целом качество доказательств низкое. После обсуждения группа экспертов поддержала слабую рекомендацию против вмешательства. Рекомендация 2016 г. практически не изменилась. Однако при рассмотрении подгруппы пациентов с септическим шоком, тяжелым метаболическим ацидозом и ОПП баланс эффектов, вероятно, благоприятствует внутривенному введению бикарбоната. Была дана слабая рекомендация по использованию внутривенного введения бикарбоната в этой подгруппе пациентов.

Нутритивная поддержка

Рекомендация

73. Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком, которых можно кормить энтерально, **мы предлагаем** раннее (в течение 72 часов) начало энтерального питания.

Слабая рекомендация; очень низкое качество доказательств

Обоснование

Раннее начало энтерального питания у пациентов с сепсисом и септическим шоком имеет потенциальные физиологические преимущества, связанные с поддержанием целостности кишечника и предотвращением кишечной проницаемости, ослаблением воспалительной реакции и модуляцией метаболических реакций, которые



могут снизить инсулинорезистентность [529,530]. Наш поиск литературы определил раннее энтеральное питание как начало энтерального питания в течение 72 часов после поступления в ОИТ. В качестве группы сравнения была группа пациентов с началом энтерального питания через 72 ч.

Поиск литературы выявил одно новое РКИ [531]. Это многоцентровое исследование, проведенное в 44 французских отделениях интенсивной терапии, рандомизировало 2410 пациентов с инвазивной механической вентиляцией легких с шоком в группы раннего энтерального питания и раннего парентерального питания. У 1504 (62%) участников исследования был сепсис. Результаты этого исследования были включены в мета-анализ четырех соответствующих исследований из руководства 2016 г. [532–535]. Никакого значительного эффекта в пользу раннего энтерального питания не наблюдалось для всех оцениваемых исходов. Качество доказательств было оценено как низкое или очень низкое: снижение было связано с риском систематической ошибки, непоследовательности и неточности.

Общий баланс эффектов не благоприятствовал раннему энтеральному питанию (в течение 72 часов) по сравнению с энтеральным питанием, начатым после этого времени. Хотя имеющиеся доказательства низкого качества, они не предполагают вреда после начала раннего энтерального питания. Ни одно из вмешательств не было сочтено более полезным при рассмотрении вопросов использования ресурсов, рентабельности и справедливости. Раннее энтеральное питание также считалось возможным в странах с низким и средним уровнем дохода.

Учитывая вероятную возможность пользы при рассмотрении доступных физиологических данных и отсутствие какого-либо видимого вреда, была дана слабая рекомендация начинать кормление рано у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Требуются дальнейшие исследования для решения этого вопроса у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

Долгосрочные результаты и цели лечения

Пациенты, пережившие длительный период лечения сепсиса в отделении интенсивной терапии, обычно сталкиваются с долгим и сложным путем выздоровления. Необходимо будет преодолеть не только проблемы физической реабилитации, но и большую неопределенность в отношении того, как организовать и координировать уход, как для содействия выздоровлению/предотвращению осложнений/рецидивов, так и для обеспечения соответствия лечения целям ухода за пациентом и его семьей.

Существует широкий консенсус в отношении того, что нынешняя система здравоохранения, вероятно, не соответствует тому, как может выглядеть оптимальная



помощь в период восстановления для этой группы пациентов. Однако создание надежной доказательной базы, на основе которой можно было бы дать конкретные рекомендации по изменению парадигмы медицинской помощи, оказалось чрезвычайно трудным. Некоторые трудности связаны с:

- не все пациенты одинаковы, и понимание того, какие пациенты должны получить какие вмешательства, далеко от желаемого;
- не все системы оказания медицинской помощи одинаковы - даже в рамках одной системы некоторые пациенты могут получать очень хорошую поддержку, а другие - нет, что действительно усложняет то, как выглядит «контрольная» группа лечения;
- отсутствие понимания дозировки и интенсивности многих из предлагаемых вмешательств, а также того, когда и следует ли их объединять в пакеты, как правило, отсутствует.

Несмотря на то, что эти проблемы неоднородности пациентов, различной контролируемой помощи и отсутствия понимания идеальной конфигурации вмешательств имеют многообещающий характер, они совершенно справедливы в этой обстановке: хотя два отделения интенсивной терапии могут быть разными, в каждом отделении интенсивной терапии пациентов выписывают в широкий и разнообразный набор условий. Различия в ведении тяжелобольных пациентов как в отделении интенсивной терапии, так и после отделения интенсивной терапии увеличивают сложность понимания и определения наилучшей практики.

Таким образом, если собрать все это вместе, есть некоторые всеобъемлющие концептуальные особенности, касающиеся «наилучшей практики», которые группа одобряет, признавая, однако, что природа, время и комбинация этих широких аспектов оказания помощи может варьироваться, и убедительные недвусмысленные доказательства того, что «как» для этих вещей часто будет не хватать.

Терапевтические цели

Рекомендации

74. **Мы рекомендуем** совместно обсуждать цели лечения и прогноз с пациентами с сепсисом и септическим шоком и их семьями.

Заявление о наилучшей практике

75. Взрослым с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем** решать задачи оказания помощи на ранней стадии (в течение 72 часов) и позже [72]

Слабая рекомендация, доказательства низкого качества



76. Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать какой-либо конкретный стандартизованный критерий для инициирования обсуждения целей оказания медицинской помощи.

Обоснование

Пациенты с сепсисом или септическим шоком имеют высокий риск полиорганной недостаточности, долгосрочных функциональных осложнений и смерти. Некоторые пациенты могут согласиться на любое лечение своего состояния, но другие могут учитывать ограничения в зависимости от прогноза, инвазивности вмешательств и прогнозируемого качества жизни (QoL). Обсуждение целей лечения и прогноза важно для определения того, какие виды лечения приемлемы, а какие вмешательства нежелательны [536].

Не было выявлено исследований, в которых сравнивались бы обсуждение целей лечения и прогноза с отсутствием такого обсуждения у тяжелобольных пациентов или пациентов с сепсисом. Хотя заблаговременное планирование ухода за пациентами с заболеванием, ограничивающим жизнь, может сократить использование поддерживающих жизнь методов лечения, оно также может увеличить использование хосписов и паллиативной помощи и улучшить соответствие между лечением и ценностями пациента [537]. Актуальность заблаговременного планирования медицинской помощи для будущих потребностей в области здравоохранения и целей обсуждения медицинской помощи во время критического заболевания неясна. Несмотря на отсутствие доказательств, группа экспертов признала, что обсуждение прогноза и изучение целей помощи с пациентами и/или семьей является необходимым предварительным условием для определения предпочтений пациентов в отношении лечения и оказания помощи, соответствующей ценностям. Таким образом, группа экспертов дала рекомендацию по наилучшей практике в отношении обсуждения целей лечения и прогноза с пациентами и их семьями.

Сроки обсуждения целей лечения и прогноза в отделении интенсивной терапии были рассмотрены в одном исследовании, в котором у 26% пациентов в качестве первичного диагноза была инфекция или сепсис [538]. Многокомпонентное вмешательство в поддержку семьи включало встречу через 48 часов после поступления в ОРИТ, на которой обсуждались цели лечения и прогноз. Вмешательство поддержки не повлияло на психологические результаты семьи, но улучшило воспринимаемое качество общения и восприятие заботы, ориентированной на пациента и семью. Было отмечено сокращение продолжительности пребывания в отделении интенсивной



терапии, но неизвестно, связано ли это сокращение с повышенной смертностью. На основании этого исследования предлагается раннее (в течение 72 часов после поступления в ОРИТ) обсуждение целей лечения.

Мы выявили несколько исследований, в которых изучается использование конкретных критериев для инициирования обсуждения целей оказания помощи тяжелобольным пациентам, хотя ни в одном из них не сообщается о доле пациентов с сепсисом или септическим шоком. В трех рандомизированных исследованиях интенсивной терапии [539–541] по инициированию консультации по этике в группе вмешательства использовалось лечение, основанное на конфликте по поводу ценностей. В двух исследованиях [539,540] было обнаружено сокращение количества дней интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких у пациентов, которые умерли до выписки из больницы, а в третьем исследовании было выявлено более короткое пребывание в отделении интенсивной терапии и в больнице в группе консультаций [541]. Консультации по этике не повлияли на общую смертность ни в одном исследовании. Продолжительность ИВЛ и продолжительность пребывания в ОРИТ использовались для запуска конкретных вмешательств в двух рандомизированных исследованиях [542,543]. Исследование *Carson et al.* рандомизировало пациентов после 7 дней искусственной вентиляции легких в группу, получившую информационную брошюру, и две семейные встречи со специалистами по паллиативной помощи для решения задач лечения, или группу, получившую информационную брошюру, и встречи под руководством команды ОРИТ [543].

Совещания по паллиативной помощи не показали преимущества в снижении тревожности и депрессии у лиц, принимающих решения в группе вмешательства, но увеличили симптомы посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Не было продемонстрировано никаких преимуществ в отношении удовлетворенности семьи, дней интенсивной терапии или дней пребывания в больнице. *Andereck et al.* рандомизировали пациентов после 5 дней и более в хирургическом отделении интенсивной терапии для проактивной этической консультации по сравнению с обычным уходом [542]. Консультации по вопросам этики не привели к сокращению продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, госпитализации или поддерживающего лечения пациентов, которые не дожили до выписки. Ни одно из исследований не продемонстрировало влияния вмешательств на смертность. В одном исследовании [544] изучалось использование автоматической системы раннего предупреждения у пациентов, госпитализированных в медицинские отделения (27% с инфекцией). Система раннего предупреждения не повлияла на смертность в больницах или продолжительность пребывания в больнице, но уменьшила количество переводов



в ОРИТ и продолжительность пребывания в ОРИТ, а также увеличила объем документации о предварительных указаниях и статусе реанимации по сравнению с группой, получавшей обычную помощь.

Учитывая разнообразие триггеров, используемых в этих исследованиях, и отсутствие превосходства какого-либо одного триггера, нельзя дать никаких рекомендаций по конкретным критериям для инициирования обсуждения целей лечения. Выбор времени и триггеры для таких обсуждений должны учитывать текущее состояние пациента, преморбидное здоровье и качество жизни, прогноз, реакцию на лечение, рассматриваемые вмешательства, ожидаемое качество жизни после лечения, доступность ресурсов, а также готовность и возможности пациента или семьи участвовать в обсуждении.

Представители общественности посчитали важным оценить понимание пациентом и семьей информации, предоставленной для обсуждения целей лечения, и чтобы член группы по уходу проконсультировался с ними, чтобы определить, нужны ли дальнейшие объяснения. Дополнительные материалы включали рекомендацию о том, что при обсуждении целей лечения следует учитывать не только сепсис, но и хронические заболевания.

Паллиативная помощь

Рекомендации

77. Для взрослых с сепсисом или септическим шоком **мы рекомендуем** интегрировать принципы паллиативной помощи (которые могут включать консультации по паллиативной помощи на основании заключения клинициста) в план лечения, когда это целесообразно, для устранения симптомов и страданий пациента и его семьи.

Заявление о наилучшей практике

78. Для взрослых с сепсисом или септическим шоком **мы предлагаем не проводить** рутинные формальные консультации по паллиативной помощи для всех пациентов, а использовать консультации по паллиативной помощи, основанные на заключении клинициста.

Слабая рекомендация, доказательства низкого качества

Обоснование

Хотя целью лечения большинства пациентов с сепсисом или септическим шоком является повышение выживаемости, у некоторых пациентов наблюдаются серьезные сопутствующие заболевания, которые могут ограничивать жизнь или значительно



ухудшать качество жизни. Паллиативная (поддерживающая) помощь может быть особенно полезной для пациентов с сепсисом, которые не реагируют на лечение или для которых сепсис является конечным проявлением их основного хронического заболевания. Исследования оценивали вмешательства паллиативной помощи в отделениях интенсивной терапии, но не конкретно у пациентов с сепсисом [543,545–548]. Однако косвенные данные этих исследований были сочтены применимыми к пациентам с сепсисом.

Критерии включения пациентов и вмешательства в этих исследованиях демонстрируют значительную неоднородность. Критерии включения пациентов в ОРИТ включали: искусственную вентиляцию легких в течение 7 дней [543], высокий риск на скрининге паллиативной помощи [548], решение врача о том, что не следует проводить эскалацию лечения или прекращать лечение [545], убежденность врача в том, что пациент умрет через несколько дней [547], или смерть в отделении интенсивной терапии, или в течение 30 часов после перевода из отделения интенсивной терапии [546]. Вмешательства включали официальную консультацию по паллиативной помощи [543,545,548], комплексный проект улучшения качества ухода за пациентами в конце жизни [546] и запланированную конференцию в конце жизни, проводимую специалистами интенсивной терапии в соответствии с конкретными руководствами, а также брошюру о тяжелой утрате [547].

Сообщается о различных показателях исходов, но ни одно из исследований не оценивало критически важные исходы, ориентированные на пациента, такие как качество жизни, физическое или когнитивное восстановление, психологические исходы или симптомы. Только одно исследование со структурированным вмешательством паллиативной помощи [547] продемонстрировало положительный эффект более низкой распространенности симптомов тревоги и депрессии, а также симптомов посттравматического стрессового расстройства у членов семьи через 90 дней после смерти пациента. Напротив, *Carson et al.* обнаружили увеличение симптомов посттравматического стрессового расстройства у лиц, принимающих решения в семье, после консультации по паллиативной помощи [543]. Вмешательства по паллиативной помощи не оказали значительного влияния на удовлетворенность семьи уходом, продолжительность пребывания в ОИТ [543,545–548], продолжительность пребывания в больнице [543,545,548] или смертность [543,545,548].

Общие доказательства для рутинных формальных вмешательств по паллиативной помощи у пациентов интенсивной терапии имеют низкое качество и неоднозначные доказательства их пользы. Таким образом, группа экспертов предлагает отказаться от рутинных официальных консультаций по паллиативной помощи для всех пациентов с



сепсисом или септическим шоком, вместо этого использовать мнение клинициста, чтобы определить, какие пациенты и семьи могут получить пользу от консультации по паллиативной помощи.

Несмотря на отсутствие доказательств для официальных консультаций по паллиативной помощи, комиссия и члены общественности пришли к выводу, что принципы паллиативной помощи, независимо от того, устанавливаются ли они специалистами по паллиативной помощи, специалистами по интенсивной терапии или другими клиницистами, имеют важное значение для устранения симптомов и страданий пациентов и их семей. Таким образом, группа экспертов сделала заявление о наилучшей практике, рекомендуя включить принципы паллиативной помощи в уход за пациентами с сепсисом и септическим шоком.

Группы поддержки

Рекомендация

79. Взрослым, пережившим сепсис или септический шок, и их семьям **мы предлагаем** направление в группы поддержки, если такое направление отсутствует.

Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств

Обоснование

Группы поддержки использовались для ускорения выздоровления после болезни, когда выжившие имеют длительную инвалидность, но только недавно стали использоваться в отделениях интенсивной терапии и при сепсисе [549–551]. С ростом признания синдрома последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) у переживших критическое заболевание и их семей поддержка со стороны представляет собой ориентированный на пациента подход для улучшения долгосрочных результатов [552,553]. Представители общественности предположили, что направление к отдельному специалисту по поддержке во время госпитализации с сепсисом может обеспечить средства поддержки и надежду на выздоровление, в то время как направление переживших сепсис и их семьи в группу поддержки может помочь им восстановить функциональное и эмоциональное здоровье.

Существует множество моделей поддержки, включая личную или виртуальную поддержку со стороны сообщества; амбулаторные отделения интенсивной терапии (с психологической поддержкой или без); одноранговая поддержка внутри ОРИТ; и индивидуальные коллеги-наставники [551]. Мы не нашли достаточных исследований для проведения мета-анализа. Четыре обсервационных исследования изучали влияние групп поддержки на пациентов интенсивной терапии, хотя они не были специфичными



для пациентов с сепсисом. В этих исследованиях оценивалось влияние поддержки на выживших в хирургическом отделении интенсивной терапии [554], двух общих отделениях интенсивной терапии [555–557] и двух кардиологических отделениях интенсивной терапии [555,558]. Групповые модели варьировались: с личным участием [554,557], на основе группы, интегрированной с реабилитацией [555, 556] или «напарником» с программой «от пациента к пациенту» [558]. В нескольких качественных исследованиях выжившие в отделении интенсивной терапии описали поддержку как полезную помощь в выздоровлении [559–563]. Три качественных исследования определили две общие темы поддержки: (1) выгода от знания того, что другие разделяют аналогичный опыт, и (2) выгода совместного соучастия с другими [564].

Общее качество доказательств было оценено как очень низкое в отношении влияния групп поддержки на результаты. Никакие исследования не описали затраты, связанные с группами поддержки, которые будут варьироваться в зависимости от модели и доступности ресурсов. Необходимы исследования по оценке групп поддержки, при этом запланировано как минимум два РКИ [564–566].

Несмотря на очень низкую степень достоверности доказательств, комиссия дала слабую рекомендацию в пользу направления пациентов и их семей к поддержке, что повысит равенство доступа к таким услугам. Поскольку люди, которые получают направление к поддержке, имеют выбор участвовать или не участвовать (в зависимости от личных предпочтений, времени, местоположения, функционального статуса и требуемых ресурсов), слабая рекомендация дает возможность получить доступ к поддержке для переживших сепсис, которые в противном случае могут не знать, где повернуть [552].

Преимственность в оказании помощи

Рекомендации

80. Для взрослых, страдающих сепсисом или септическим шоком, **мы предлагаем** использовать процесс передачи критически важной информации при преимущественности в оказании помощи.

Слабая рекомендация, доказательства очень низкого качества

81. **Недостаточно доказательств**, чтобы рекомендовать использование какого-либо конкретного инструмента структурированной преимущественности в оказании помощи вместо обычных процессов преимущественности в лечении.



Обоснование

При переходе на другой этап лечения возможны ошибки, которые считаются препятствием для своевременного выявления и лечения сепсиса [567]. Улучшение преемственности в оказании помощи представляет собой возможность улучшить результаты лечения пациентов по всему спектру лечения сепсиса, от госпитализации до возвращения в общество.

Мы не обнаружили каких-либо исследований, специально посвященных оценке пациентов с сепсисом. Структурированные вмешательства для пациентов в критическом состоянии были оценены во многих переходах лечения пациентов (отделение неотложной помощи/ОРИТ, отделение/ОРИТ, ОРИТ/отделение и стационар/лечение на дому). Большинство из них представляют собой обсервационные исследования до и после лечения, и в них сообщается о таких показателях процесса, как полнота и точность коммуникации, а не о клинических результатах. Данных для мета-анализа недостаточно.

В одном РКИ с дизайном ступенчатого включения в 8 отделениях интенсивной терапии оценивалось влияние стандартизированного процесса преемственности, не обнаружив влияния на продолжительность искусственной вентиляции легких и продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии [568]. Наблюдательные исследования структурированного процесса преемственности лечения продемонстрировали смешанные эффекты, при этом некоторые из них обнаружили снижение неожиданных клинических событий [569], повторной госпитализации в ОИТ [570,571] и других без влияния на продолжительность пребывания [572], смертность [572,573] или повторного поступления в больницу [572,573].

Общее качество доказательств было оценено как очень низкое. Хотя неясно, влияет ли структурированная передача на другой этап лечения на важные исходы для пациентов, многие вмешательства и тесты при сепсисе зависят от времени, а сбои в общении могут увеличить вероятность серьезных медицинских ошибок. Структурированные процессы передачи, по-видимому, приводят к более полной и точной передаче информации без каких-либо нежелательных эффектов. Таким образом, несмотря на низкую достоверность доказательств, группа дала слабую рекомендацию в пользу структурированных процессов передачи при переходе на другой этап лечения. Из изученных инструментов структурированной передачи ни один не применим конкретно к сепсису. Учитывая большое разнообразие моделей укомплектования персоналом больниц, медицинских карт и процессов выписки, а также отсутствие доказательств, позволяющих рекомендовать какой-либо один инструмент по



сравнению с другим, группа решила не давать рекомендаций по конкретному инструменту структурированной передачи.

Экономическая или социальная поддержка

Рекомендация

82. Взрослым с сепсисом или септическим шоком и их семьям **мы рекомендуем** пройти обследование на предмет экономической и социальной поддержки (включая жилье, питание, финансовую и духовную поддержку) и направить к специалистам, где это возможно, для удовлетворения этих потребностей.

Заявление о наилучшей практике

Обоснование

Немедицинские социальные потребности и потенциально изменяемые факторы, такие как экономическая и социальная поддержка, в значительной степени влияют на результаты в отношении здоровья. В то время как выживаемость после сепсиса улучшается, долгосрочное здоровье требует, чтобы выжившие имели ресурсы для восстановления и возвращения в социум. Примечательно, что у тяжелобольных пациентов наблюдается снижение социально-экономического статуса (СЭС) после болезни [574]. Многие обсервационные исследования описывают взаимосвязь между различными социально-экономическими поддерживающими факторами и исходами для пациентов, которые предполагают, что низкий СЭС, злоупотребление психоактивными веществами и плохой пищевой статус приводят к плохим результатам, а критическое состояние само по себе приводит к более низкому СЭС после болезни. Кроме того, проживание в районах с низким СЭС связано с повышенным риском сепсиса [575], внебольничной бактериемии [575], смерти от бактериемии [576] и худших исходов [577]. Расовые различия при сепсисе [578] по крайней мере частично объясняются проживанием в районах с недостаточным медицинским обслуживанием [579].

Проверка на экономическую и социальную поддержку может помочь уменьшить это неравенство. Хотя социально-экономический скрининг считается частью стандартной клинической практики, все клинические бригады во многих условиях могут не проводить его. Это может быть особенно верно в учреждениях интенсивной терапии, где пациенты часто не могут общаться, а социальные детерминанты здоровья могут не учитываться во время лечения острого состояния.

Не было выявлено исследований, сравнивающих скрининг с отсутствием скрининга экономической и социальной поддержки. Кроме того, маловероятно, что



будет проведено много исследований, поскольку социальные потребности и поддержка на местном уровне различаются. В странах с низким уровнем дохода, где ресурсы ограничены, потребности могут быть огромными. Несмотря на эти различия, социально-экономический скрининг может выявить проблемы, с которыми сталкиваются выжившие после сепсиса, что позволит клиницистам определить потенциальные ресурсы и направления к специалистам, которые могут помочь улучшить долгосрочные результаты для здоровья.

Обучение пациентов и их семей по вопросам сепсиса

Рекомендация

83. Взрослым с сепсисом или септическим шоком и их семьям **мы предлагаем** предложить письменное и устное просвещение по вопросам сепсиса (диагностика, лечение и ПИТ-синдром/пост-сепсисный синдром) до выписки из больницы и в условиях последующего наблюдения.

Слабая рекомендация, доказательства очень низкого качества

Обоснование

Почти 40% выживших после сепсиса повторно госпитализируются в течение 3-х месяцев, часто по причине предотвратимых состояний [580], что способствует увеличению затрат на здравоохранение [581]. Учитывая риск заболеваемости после перенесенного сепсиса, просвещение по вопросам сепсиса может сыграть роль в своевременном обращении за медицинской помощью у переживших сепсис, которые испытывают осложнения. В международном опросе выживших после сепсиса из 41 страны 45% и 63% сообщили о неудовлетворенности обучением по сепсису в острой и подострой фазе соответственно [582]. Мы идентифицировали шесть РКИ, в которых оценивали образовательные мероприятия для пациентов в критическом состоянии и их семей [583–588]. Только одно РКИ специально изучало пациентов с сепсисом [588], оценивая комплексное вмешательство, которое включало обучение наряду с последующим наблюдением за первичной медико-санитарной помощью и мониторингом после выписки. Использовались различные методы обучения, включая обучение медсестер [586,588], мультимедийное обучение медсестер [585], информационные буклеты, разработанные медсестрами [584], информационный буклет для семьи [583] и информационные видеоролики с сопроводительным веб-контентом. [587].

Эти исследования предоставили ограниченные данные для обзора. Обучение в отделениях интенсивной терапии, по-видимому, не повлияло на тревожность и



депрессию пациентов [584,586,588], но повысило удовлетворенность семей уходом [583]. Группа пришла к выводу, что образование, вероятно, будет иметь переменную приемлемость, поскольку качественное исследование показало, что пациенты, пережившие сепсис, имели разные точки зрения, начиная от признания образования о сепсисе и заканчивая неспособностью вспомнить учебный сеанс и даже не любить его как напоминание о сепсисе и тяжести их состояния [587]. Основываясь на этих данных и отзывах общественности, мы предлагаем предложить множество возможностей для обучения до выписки из больницы и в ходе последующего наблюдения, принимая во внимание готовность пациентов и/или их семей обрабатывать информацию. Просвещение по вопросам сепсиса рассматривается как недорогое и выполнимое вмешательство даже в условиях ограниченных ресурсов, поскольку существует ряд онлайн-овых и опубликованных информационных ресурсов по сепсису [589]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять эффекты, рентабельность и оптимальный подход к обучению пациентов и их семей после сепсиса.

Совместное принятие решений

Рекомендация

84. Мы рекомендуем взрослым с сепсисом или септическим шоком и их семьям предоставить возможность участвовать в совместном принятии решений при планировании выписки из стационара и отделения интенсивной терапии, чтобы планы выписки были приемлемыми и осуществимыми.

Заявление о наилучшей практике

Обоснование

Совместное принятие решений — это процесс, в котором медицинские работники, пациенты и лица, осуществляющие лечение, совместно принимают решения о вариантах терапии [590]. Этот ориентированный на пациента подход может реже использоваться при планировании выписки из отделения интенсивной терапии и больницы, чем в других аспектах оказания неотложной помощи пациентам. Не было выявлено исследований, в которых сравнивали бы совместное принятие решений с другими типами ОРИТ или планированием выписки из больницы. Несмотря на отсутствие доказательств, совместное принятие решений при планировании выписки, как и при принятии других решений по тактике ведения, с большей вероятностью приведет к решениям, согласующимся с ценностями и предпочтениями пациента и семьи. Участие пациента и семьи в планировании выписки также может повысить удовлетворенность семьи. Небольшое исследование родственников отделения



интенсивной терапии показало, что уровень тревожности и депрессии был ниже у тех, кто предпочитал активную роль или совместную ответственность в принятии решений, по сравнению с теми, кто предпочитал пассивную роль [591]. Конференция по семейному уходу с медперсоналом во время выписки из отделения интенсивной терапии привела к более низким показателям тревожности у членов семьи по сравнению с контрольной группой, хотя неясно, участвовали ли семьи в совместном принятии решений [592]. Члены семьи, осуществляющие уход за тяжелобольными пациентами, выписанными домой, чувствовали себя подавленными и неподготовленными, и им было трудно справиться с ожиданиями [593]. Совместное принятие решений во время нахождения пациента в отделении интенсивной терапии или выписки из больницы может улучшить поддержку членов семьи, осуществляющих уход, поскольку было обнаружено, что общение важно для принятия решений членами семьи хронических пациентов в критическом состоянии [594]. Исследования инструментов, используемых для популяризации совместного принятия решений у пациентов с другими серьезными заболеваниями, показывают, что пациенты лучше осведомлены о вариантах лечения [595]. В связи с потенциальными преимуществами этого подхода и текущим акцентом на уходе, ориентированном на пациента, возможность для пациентов и/или членов семьи участвовать в совместном принятии решений в ОРИТ и при планировании выписки из больницы рекомендуется в качестве передового опыта.

Планирование выписки

Рекомендации

85. Взрослым с сепсисом и септическим шоком и их семьям **мы предлагаем** использовать процесс преемственности интенсивной терапии при переводе в линейное отделение.

Слабая рекомендация, доказательства очень низкого качества

86. Взрослым с сепсисом и септическим шоком **мы рекомендуем** согласовывать прием лекарств как в отделении интенсивной терапии, так и при выписке из больницы.

Заявление о наилучшей практике

87. Взрослым, пережившим сепсис и септический шок, и их семьям **мы рекомендуем** включать информацию о пребывании в отделении интенсивной терапии, сепсисе и связанных с ним диагнозах, лечении и общих нарушениях после сепсиса в письменное и устное резюме выписки из больницы.

Заявление о наилучшей практике



Обоснование

Перевод из отделения интенсивной терапии в линейное отделение и выписка из больницы являются уязвимыми периодами для пациентов с высокой частотой ошибок при приеме лекарств и потерей информации [596–602]. Пациенты с сепсисом, госпитализированные дольше среднего и имеющие более высокое бремя сопутствующих заболеваний, могут подвергаться особому риску неблагоприятных исходов при переходе. В нескольких исследованиях, в основном с дизайном до и после, изучалось влияние программ преемственности интенсивной терапии на сокращение повторной госпитализации или смертности пациентов, переведенных из отделения интенсивной терапии в палату [597,601,603–611]. В этих программах используются различные модели, но, как правило, врачи интенсивной терапии (например, медсестра, респираторный терапевт и/или врач) ежедневно следят за пациентами в палатах после перевода из отделения интенсивной терапии в течение нескольких дней или до тех пор, пока они не станут клинически стабильными. Мета-анализ этих исследований показывает, что программы преемственности интенсивной терапии снижают риск внутрибольничной смертности и потенциально снижают риск повторной госпитализации в ОРИТ. Влияние на рабочую нагрузку и рабочий процесс интенсивной терапии систематически не изучалось. Члены общественной комиссии поддержали такие программы, так как они могут дать пациентам уверенность и чувство защиты после того, как они покинут отделение интенсивной терапии.

Широко признано, что при передаче пациента важно согласование приема лекарств. Госпитализация и поступление в ОРИТ представляют собой периоды высокого риска для непреднамеренной ошибки при приеме лекарств - как продолжения приема лекарств по временным показаниям, так и непреднамеренного прекращения приема лекарств, которые пациент принимает регулярно [596,599,600,602]. Согласование приема лекарств было связано с меньшим количеством ошибок при приеме лекарств [598,612] и может помочь уменьшить частоту повторной госпитализации [613,614]. Учитывая частоту смены лекарств во время пребывания в отделении интенсивной терапии, мы рекомендуем согласовывать прием лекарств как при переводе из отделения интенсивной терапии, так и при выписке из больницы. Согласование приема лекарств при госпитализации при сепсисе включает в себя получение правильного списка лекарств и регулярную корректировку дозирования лекарств в ответ на динамические физиологические изменения во время лечения критического заболевания и после завершения периода лечения [580].

Ключевая информация о госпитализации часто отсутствует в документации о выписке из больницы [615–618]. Информация о синдроме после интенсивной терапии



(ПИТ-синдром) может быть предоставлена только одному из трех выживших в отделении интенсивной терапии [550,618]. Мы рекомендуем предоставить информацию о пребывании в отделении интенсивной терапии, диагностике сепсиса, основных методах лечения (например, искусственная вентиляция легких, диализ) и ПИТ-синдроме/пост-сепсисном синдроме. Члены общественной комиссии подчеркнули важность предоставления информации как в устной, так и в письменной форме и оценки того, что информация была понята. Растет количество онлайн-ресурсов и информационных брошюр о ПИТ-синдроме/пост-сепсисном синдроме [580], но необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных подходов к упреждающему руководству для пациентов и их семей после тяжелой болезни [582,619].

Рекомендации

88. Взрослым с сепсисом или септическим шоком, у которых развились новые нарушения, **мы рекомендуем** в планы выписки из больницы включать последующее наблюдение врачами, способными поддерживать и лечить новые и долгосрочные последствия.

Заявление о наилучшей практике

89. Недостаточно доказательств для рекомендации относительно раннего наблюдения по сравнению с обычным наблюдением после выписки из больницы.

Обоснование

Многие пережившие сепсис испытывают краткосрочные и/или долгосрочные последствия, такие как когнитивная и/или физическая инвалидность, с выздоровлением, продолжающимся в течение длительного времени [620]. Общественные эксперты оценили когнитивное и физическое восстановление, психологические симптомы у выживших и их семей, качество жизни и повторную госпитализацию и/или реанимацию как критически важные исходы. Эти результаты согласуются с качественным анализом областей качества жизни, связанных со здоровьем, выявленных у выживших после сепсиса в 2019 году [621]. Врачебное наблюдение после выписки из больницы — это один из этапов процесса выздоровления.

Выжившие после сепсиса подвергаются риску повторной госпитализации, что связано с повышенной смертностью или выпиской в хоспис [622,623]. Повторная госпитализация в течение 90 дней после выписки происходит примерно у 40% выживших после сепсиса и связана с высокими затратами [624]. Кроме того, выжившие



после сепсиса подвержены повышенному риску рецидива инфекции, ОПП и новых сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, госпитализированными по поводу других диагнозов [580]. Наблюдательные исследования у пациентов с застойной сердечной недостаточностью связывают раннее (в течение 7–14 дней) последующее наблюдение после выписки с уменьшением количества повторных госпитализаций [625]. Среди пожилых людей раннее наблюдение терапевтом после выписки (в течение 7 дней) было связано с более низким риском 30-ти дневной повторной госпитализации [626,627].

Три исследования, одно РКИ [628] и два обсервационных исследования [629,630] оценивали раннее наблюдение за пациентами с критическим заболеванием после выписки. Ни в одном из трех исследований не проводилась конкретная оценка популяции с сепсисом и не сообщалось о доле пациентов с сепсисом. Вмешательства и показатели качества жизни в трех исследованиях различались, каждое с серьезными ограничениями. При анализе пожилых людей с тяжелым сепсисом одно исследование показало, что сочетание ранней медицинской помощи на дому и посещения медицинского работника было связано со снижением риска повторной госпитализации [631]. Для проведения мета-анализа было недостаточно исследований, а ограниченные доказательства были очень низкого качества.

Несмотря на эти ограничения, группа экспертов рекомендует после выписки из больницы проконсультироваться с врачом для лечения новых проблем, связанных с сепсисом. Из-за низкого качества и отсутствия доказательств, специфичных для сепсиса, мы не можем дать рекомендации относительно раннего (7–14 дней) наблюдения по сравнению с обычным наблюдением после выписки из больницы. Своевременные, скоординированные ресурсы и последующее наблюдение могут привести к улучшению качества жизни выживших после сепсиса, однако необходимы дальнейшие исследования влияния последующего наблюдения после выписки.

Когнитивные нарушения

Рекомендация

90. Недостаточно доказательств, чтобы дать рекомендации по ранней когнитивной терапии для взрослых, переживших сепсис или септический шок.

Обоснование

Сепсис связан с вновь приобретенными когнитивными нарушениями и функциональной инвалидностью среди выживших [620]. Долгосрочные нарушения памяти, внимания, беглости речи, принятия решений и исполнительного



функционирования могут быть связаны с различными механизмами, такими как нарушения обмена веществ, церебральная ишемия, тяжелое воспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера, окислительный стресс и тяжелая активация микроглии, особенно в лимбической системе [632]. Пилотное, рандомизированное исследование выживших в общем терапевтическом/хирургическом ОРИТ, сравнивающее обычную помощь с комбинированной когнитивной, физической и функциональной реабилитации на дому после выписки, показало улучшение управляющих функций через 3 месяца [633]. В некоторых небольших одноцентровых исследованиях тестировались специфические методы ранней когнитивной терапии для улучшения когнитивного и общего функционального восстановления после критического заболевания [634,635].

Одноцентровое пилотное исследование, подтверждающее концепцию, направлено на оценку эффективности и безопасности использования многостороннего раннего вмешательства (когнитивная терапия в ОРИТ) у пациентов с дыхательной недостаточностью и/или шоком [634]. Пациенты ОРИТ были рандомизированы для получения либо комбинированной когнитивной и физиотерапии, либо только физиотерапии. Результаты продемонстрировали, что вмешательство было осуществимым и безопасным, но исследование было недостаточно мощным и, следовательно, неубедительным в отношении его клинического воздействия на когнитивные функции и показатели качества жизни, связанные со здоровьем, при последующем наблюдении через 3 месяца. Кроме того, проспективное когортное исследование, тестирующее серию когнитивных тренировок, начинающихся в отделении интенсивной терапии и продолжавшихся до 2-х месяцев, обнаружило в целом минимальную клиническую значимость, поскольку минимальная клинически значимая разница (MID) Монреальской когнитивной оценки (МОСА) была небольшой, с некоторыми значимыми результатами у более молодых пациентов, но не у людей среднего и старшего возраста [635,636].

Принимая во внимание эти результаты, группа экспертов сочла, что доказательств для вынесения рекомендации недостаточно. В центрах, где используется когнитивная терапия, ее можно было бы разумно продолжить, поскольку это, вероятно, приемлемо и осуществимо, но нет достаточных доказательств для изменения практики в центрах без такой терапии. Необходимы дальнейшие более масштабные исследования



пациентов с сепсисом, чтобы определить влияние ранней когнитивной терапии, а также стоимость и тип вмешательства.

Наблюдение после выписки

Рекомендации

91. Взрослым, пережившим сепсис или септический шок, **мы рекомендуем** обследование и последующее наблюдение по поводу физических, когнитивных и эмоциональных проблем после выписки из больницы.

Заявление о наилучшей практике

92. Взрослым, пережившим сепсис или септический шок, **мы предлагаем** направление на программу последующего наблюдения после критического заболевания, если таковая имеется.

Слабая рекомендация, доказательства очень низкого качества

93. Взрослым, пережившим сепсис или септический шок и получающим ИВЛ более 48 часов или находящимся в отделении интенсивной терапии более 72 часов, **мы предлагаем** направление на программу постбольничной реабилитации.

Слабая рекомендация, доказательства очень низкого качества

Обоснование

Учитывая распространенность новых или ухудшающихся физических, когнитивных и эмоциональных проблем, с которыми сталкиваются пациенты, пережившие сепсис [580,620], мы рекомендуем провести оценку этих проблем и последующее наблюдение после выписки из больницы. Недостаточно данных, чтобы предложить какой-либо конкретный инструмент для оценки этих проблем, и оптимальный подход будет зависеть от пациента и условий. Как минимум, врачи должны расспрашивать пациентов и их семьи о новых проблемах в этих областях.

Программы после критических заболеваний были разработаны как средство выявления и решения многогранных проблем, с которыми сталкиваются выжившие в отделениях интенсивной терапии. Эти программы различаются по своей структуре и не всегда доступны во всем мире [637]. Несколько рандомизированных исследований оценивали клинические проявления после критических заболеваний [588,628,638,639], и - в соответствии с недавним Кокрановским обзором [640] - наш мета-анализ не обнаружил отличий от обычного лечения с точки зрения смертности, качества жизни, физического состояния, функционирования или познания с возможным небольшим



улучшением психологических симптомов (тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство). Дальнейшие исследования программ последующего наблюдения после сепсиса находятся в процессе [641,642]. Мы предлагаем предложить направление в клиники после критических заболеваний, если таковые имеются. Хотя данные об эффективности неоднозначны, эти программы неизменно нравятся пациентам и предлагают среду для изучения проблем, с которыми сталкиваются пережившие сепсис, а также для пилотных и апробированных мероприятий по ускорению выздоровления [637,643]. Уроки, извлеченные в клиниках пост-критической помощи, могут быть адаптированы к другим, более масштабным вмешательствам, таким как телемедицинские консультации.

В нескольких рандомизированных исследованиях оценивали программы физической реабилитации для переживших критическое заболевание [581,606, 644–651]. Эти исследования были сосредоточены на пациентах в критическом состоянии, которые обычно определялись днями в ОРИТ или днями на ИВЛ и начинались после госпитализации. Мета-анализ предполагает возможные небольшие улучшения качества жизни и депрессивных симптомов, но без разницы в смертности, физических функциях или тревоге. Тем не менее, основываясь на их убедительном обосновании и пользе для родственников [580] (например, пожилые пациенты с когнитивными нарушениями, пациенты, перенесшие инсульт или черепно-мозговую травму), мы предлагаем направление на программы реабилитации для переживших сепсис. Это предложение согласуется с рекомендациями нескольких групп экспертов [646,652,653]. Дальнейшие исследования необходимы для определения оптимального подхода к функциональной реабилитации (время, дозировка, интенсивность, продолжительность) и отбору пациентов [643].

Литература

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):801–810
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK et al (2016) Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 193(3):259–272
3. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N et al (2020) Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 46(8):1552–1562
4. Rhee C, Dantes R, Epstein L et al (2017) Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014. *JAMA* 318(13):1241–1249
5. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):762–774
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31(4):1250–1256



7. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39(2):165–228
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580–637
9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32(3):858–873
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM (2008) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 (vol 36, pg 296, 2008). *Crit Care Med* 36(4):1394–1396
11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al (2008) surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36(1):296–327
12. 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(3):486–552
13. 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(3):304–377
14. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W et al (2020) Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 46(Suppl 1):10–67
15. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W et al (2020) Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med* 21(2):e52–e106
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64(4):395–400
17. Akl EA, Johnston BC, Alonso-Coello P et al (2013) Addressing dichotomous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *PLoS One* 8(2):e57132
18. DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7(3):177–188
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336(7650):924–926
20. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64(4):401–406
21. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD et al (2013) GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 66(7):719–725
22. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al (2013) GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 66(2):158–172
23. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J et al (2017) GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 81:101–110
24. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B et al (2015) Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 68(5):597–600
25. Dellinger RP (2015) The future of sepsis performance improvement. *Crit Care Med* 43(9):1787–1789
26. Schorr C, Odden A, Evans L et al (2016) Implementation of a multicenter performance improvement program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical–surgical wards. *J Hosp Med* 11(S1):S32–S39
27. amiani E, Donati A, Serafini G et al (2015) Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 10(5):e0125827
28. Alberto L, Marshall AP, Walker R et al (2017) Screening for sepsis in general hospitalized patients: a systematic review. *J Hosp Infect* 96(4):305–315



29. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM (2017) Identifying patients with sepsis on the hospital wards. *Chest* 151(4):898–907
30. Makam AN, Nguyen OK, Auerbach AD (2015) Diagnostic accuracy and effectiveness of automated electronic sepsis alert systems: a systematic review. *J Hosp Med* 10(6):396–402
31. Warttig S, Alderson P, Evans DJ et al (2018) Automated monitoring compared to standard care for the early detection of sepsis in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 6(6):CD012404-CD
32. 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
33. Downing NL, Rolnick J, Poole SF et al (2019) Electronic health record-based clinical decision support alert for severe sepsis: a randomised evaluation. *BMJ Qual Saf* 28(9):762–768
34. Hooper MH, Weavind L, Wheeler AP et al (2012) Randomized trial of automated, electronic monitoring to facilitate early detection of sepsis in the intensive care unit*. *Crit Care Med* 40(7):2096–2101
35. Shimabukuro DW, Barton CW, Feldman MD et al (2017) Effect of a machine learning-based severe sepsis prediction algorithm on patient survival and hospital length of stay: a randomised clinical trial. *BMJ Open Respir Res* 4(1):e000234
36. Rao TSS, Radhakrishnan R, Andrade C (2011) Standard operating procedures for clinical practice. *Indian J Psychiatry* 53(1):1–3
37. Osborn TM (2017) Severe sepsis and septic shock trials (ProCESS, ARISE, ProMISe): what is optimal resuscitation? *Crit Care Clin* 33(2):323–344
38. 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(3):240–250
39. 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(9):2017
40. 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(4):266–275
41. 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(9):e0043
42. 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(3):646–655
43. Cinel I, Kasapoglu US, Gul F et al (2020) The initial resuscitation of septic shock. *J Crit Care* 57:108–117
44. Liu VX, Lu Y, Carey KA et al (2020) Comparison of early warning scoring systems for hospitalized patients with and without infection at risk for in-hospital mortality and transfer to the intensive care unit. *JAMA Netw Open* 3(5):e205191
45. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL et al (2012) Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem* 49(Pt 4):391–394
46. Liu G, An Y, Yi X et al (2017) Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Int J Exp Med* 10:37–47
47. Levy MM, Evans LE, Rhodes A (2018) The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med* 46(6):997–1000
48. Levy MM, Evans LE, Rhodes A (2018) The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 44(6):925–928
49. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al (2016) Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):775–787



50. Contenti J, Corraze H, Lemoel F et al (2015) Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med* 33(2):167–172
51. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM et al (2017) Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem* 50(16–17):956–958
52. Ljungstrom L, Pernestig AK, Jacobsson G et al (2017) Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* 12(7):e0181704
53. Morris E, McCartney D, Lasserson D et al (2017) Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: a systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract* 67(665):e859–e870
54. 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(2):175–183
55. 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(1):R10
56. 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(4):559–575
57. Bataar O, Lundeg G, Tsenddorj G et al (2010) Nationwide survey on resource availability for implementing current sepsis guidelines in Mongolia. *Bull World Health Organ* 88(11):839–846
58. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP et al (2019) 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(7):654–664
59. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA et al (2017) The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* 17(11):1180–1189
60. 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(9):893–895
61. Taniguchi LU, 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(2):193–201
62. 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(2):222–231
63. 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(11):1582–1590
64. Investigators P, Yealy DM, Kellum JA et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370(18):1683–1693
65. Peake SL, Delaney A, Bellomo R et al (2015) Goal-directed resuscitation in septic shock. *N Engl J Med* 372(2):190–191
66. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372(14):1301–1311
67. Rowan KM, Angus DC, Bailey M et al (2017) Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med* 376(23):2223–2234
68. 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(5):e0015
69. 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(13):1233–1240



70. Aya HD, Rhodes A, Chis Ster I et al (2017) Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: a quasi-randomized controlled study. *Crit Care Med* 45(2):e161–e168
71. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF et al (2016) Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med* 44(5):981–991
72. Misango D, Pattnaik R, Baker T et al (2017) Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 111(11):483–489
73. Levy B (2006) Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 12(4):315–321
74. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J (2015) Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 41(10):1862–1863
75. 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
76. Cecconi M, Hernandez G, Dunser M et al (2019) Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med* 45(1):21–32
77. Lara B, Enberg L, Ortega M et al (2017) Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One* 12(11):e0188548
78. Shrestha GS, Dunser M, Mer M (2017) The forgotten value of the clinical examination to individualize and guide fluid resuscitation in patients with sepsis. *Crit Care* 21(1):306
79. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM et al (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28(8):2729–2732
80. Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370(17):1583–1593
81. 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(7):703–715
82. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC et al (2016) Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 42(4):542–550
83. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K et al (2020) Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 323(10):938–949
84. Mohr NM, Wessman BT, Bassin B et al (2020) Boarding of critically ill patients in the emergency department. *Crit Care Med* 48(8):1180–1187
85. Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T et al (2011) Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Crit Care* 15(1):R28
86. Groenland CNL, Termorshuizen F, Rietdijk WJR et al (2019) emergency department to icu time is associated with hospital mortality: a registry analysis of 14,788 patients from six University Hospitals in The Netherlands. *Crit Care Med* 47(11):1564–1571
87. Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A et al (2007) Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med* 35(6):1477–1483
88. Harris S, Singer M, Sanderson C et al (2018) Impact on mortality of prompt admission to critical care for deteriorating ward patients: an instrumental variable analysis using critical care bed strain. *Intensive Care Med* 44(5):606–615
89. Montgomery A, Panagopoulou E, Kehoe I et al (2011) Connecting organisational culture and quality of care in the hospital: is job burnout the missing link? *J Health Organ Manag* 25(1):108–123
90. 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



91. Levin PD, Idrees S, Sprung CL et al (2012) Antimicrobial use in the ICU: indications and accuracy—an observational trial. *J Hosp Med* 7(9):672–678
92. Minderhoud TC, Spruyt C, Huisman S et al (2017) Microbiological outcomes and antibiotic overuse in Emergency Department patients with suspected sepsis. *Neth J Med* 75(5):196–203
93. 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(6):814–820
94. Tidswell R, Parker T, Brealey D, et al (2020) Sepsis—the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? *J Infect* 81(6):e31–e32.
95. Deuster S, Roten I, Muehlebach S (2010) Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy. *J Clin Pharm Ther* 35(1):71–78
96. Ferrer R, Artigas A, Suarez D et al (2009) Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180(9):861–866
97. 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(4):607–614
98. 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(23):2235–2244
99. Klompas M, Calandra T, Singer M (2018) Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA* 320(14):1433–1434
100. Prescott HC, Iwashyna TJ (2019) Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. *Ann Am Thorac Soc* 16(4):426–429
101. Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL et al (2018) Risk of subsequent sepsis within 90 days after a hospital stay by type of antibiotic exposure. *Clin Infect Dis* 66(7):1004–1012
102. Branch-Elliman W, O’Brien W, Strymish J et al (2019) Association of duration and type of surgical prophylaxis with antimicrobial-associated adverse events. *JAMA Surg* 154(7):590–598
103. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B et al (2012) Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 12(10):774–780
104. Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC et al (2017) Short-course adjunctive gentamicin as empirical therapy in patients with severe sepsis and septic shock: a prospective observational cohort study. *Clin Infect Dis* 64(12):1731–1736
105. Tamma PD, Avdic E, Li DX et al (2017) Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 177(9):1308–1315
106. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N et al (2019) Duration of exposure to antipseudomonal beta-lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy* 39(3):261–270
107. 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(1):360
108. Rhee C, Kadri SS, Danner RL et al (2016) Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: a survey of intensivists using case vignettes. *Crit Care* 20:89
109. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34(6):1589–1596
110. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD et al (2017) The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 196(7):856–863
111. Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR et al (2019) ED door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis. *Chest* 155(5):938–946



112. Abe T, Kushimoto S, Tokuda Y et al (2019) Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit Care* 23(1):360
113. Gaiieski DF, Mikkelsen ME, Band RA et al (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38(4):1045–1053
114. Ko BS, Choi SH, Kang GH et al (2020) Time to antibiotics and the outcome of patients with septic shock: a propensity score analysis. *Am J Med* 133(4):485-91e4
115. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI et al (2011) Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 39(9):2066–2071
116. Rothrock SG, Cassidy DD, Barneck M, et al (2020) Outcome of immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 76(4):427–441
117. Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH et al (2015) Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am J Med Sci* 349(4):328–333
118. Weinberger J, Rhee C, Klompas M (2020) A critical analysis of the literature on time-to-antibiotics in suspected sepsis. *J Infect Dis* 222(Supplement_2):S110–S118
119. Alam N, Oskam E, Stassen PM et al (2018) Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 6(1):40–50
120. Bloos F, Ruddel H, Thomas-Ruddel D et al (2017) Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 43(11):1602–1612
121. 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
122. Phua J, Koh Y, Du B et al (2011) Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ* 342:d3245
123. Thwaites CL, Lundeg G, Dondorp AM et al (2016) Recommendations for infection management in patients with sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 42(12):2040–2042
124. Urayeneza O, Mujyarugamba P, Rukemba Z et al (2018) 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(8):1357–1366
125. Urayeneza O, Mujyarugamba P, Rukemba Z et al (2018) Increasing evidence-based interventions in patients with acute infections in a resource-limited setting: a before-and-after feasibility trial in Gitwe, Rwanda. *Intensive Care Med* 44(9):1436–1446
126. Yokota PK, Marra AR, Martino MD et al (2014) Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock—a quality improvement study. *PLoS One* 9(11):e104475
127. Peng F, Chang W, Xie JF et al (2019) Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 85:158–166
128. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM et al (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13(5):426–435
129. Jensen JU, Hein L, Lundgren B et al (2011) Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 39(9):2048–2058
130. Layios N, Lambermont B, Canivet JL et al (2012) Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 40(8):2304–2309



131. Najafi A, Khodadadian A, Sanatkar M et al (2015) The comparison of procalcitonin guidance administer antibiotics with empiric antibiotic therapy in critically ill patients admitted in intensive care unit. *Acta Med Iran* 53(9):562–567
132. 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(7):e45–e67
133. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al (2020) Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA* 323(15):1478–1487
134. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H et al (2020) Multidrug-resistant bacterial infections in U.S. hospitalized patients, 2012–2017. *N Engl J Med* 382(14):1309–1319
135. Jones M, Jernigan JA, Evans ME et al (2019) Vital Signs: trends in *Staphylococcus aureus* infections in veterans affairs medical centers—United States, 2005–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 68(9):220–224
136. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P et al (2016) Global initiative for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 16(12):1364–1376
137. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP et al (2020) Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Netw Open* 3(4):e202899
138. 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(3):201–209
139. Epstein L, Mu Y, Belflower R et al (2016) Risk factors for invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after recent discharge from an acute-care hospitalization, 2011–2013. *Clin Infect Dis* 62(1):45–52
140. Shorr AF, Myers DE, Huang DB et al (2013) A risk score for identifying methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients presenting to the hospital with pneumonia. *BMC Infect Dis* 13:268
141. Torre-Cisneros J, Natera C, Mesa F et al (2018) Clinical predictors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nosocomial and healthcare-associated pneumonia: a multicenter, matched case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37(1):51–56
142. Wooten DA, Winston LG (2013) Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. *Respir Med* 107(8):1266–1270
143. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA et al (2013) Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 68(6):1423–1430
144. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA et al (2013) Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect* 19(11):1049–1057
145. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L et al (2003) Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 36(11):1418–1423
146. Paul M, Kariv G, Goldberg E et al (2010) Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 65(12):2658–2665
147. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA et al (2006) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: the importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 34(8):2069–2074
148. Fang CT, Shau WY, Hsueh PR et al (2006) Early empirical glycopeptide therapy for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 57(3):511–519



149. Gomez J, Garcia-Vazquez E, Banos R et al (2007) Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: the role of empiric antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26(4):239–245
150. Griffin AT, Peyrani P, Wiemken TL et al (2013) Empiric therapy directed against MRSA in patients admitted to the intensive care unit does not improve outcomes in community-acquired pneumonia. *Infection* 41(2):517–523
151. Kett DH, Cano E, Quartin AA et al (2011) Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 11(3):181–189
152. Khatib R, Saeed S, Sharma M et al (2006) Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25(3):181–185
153. Kim SH, Park WB, Lee KD et al (2004) Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 54(2):489–497
154. Yoon YK, Park DW, Sohn JW et al (2016) Effects of inappropriate empirical antibiotic therapy on mortality in patients with healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a propensity-matched analysis. *BMC Infect Dis* 16:331
155. Jones BE, Ying J, Stevens V, et al (2020) Empirical anti-MRSA vs standard antibiotic therapy and risk of 30-day mortality in patients hospitalized for pneumonia. *JAMA Intern Med* 180(4):552–560
156. Webb BJ, Sorensen J, Jephson A, et al (2019) Broad-spectrum antibiotic use and poor outcomes in community-onset pneumonia: a cohort study. *Eur Respir J* 54(1):1900057
157. Baby N, Faust AC, Smith T, et al (2017) Nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) PCR testing reduces the duration of MRSA-targeted therapy in patients with suspected MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 61(4):e02432-16
158. Cowley MC, Ritchie DJ, Hampton N et al (2019) Outcomes associated with de-escalating therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in culture-negative nosocomial pneumonia. *Chest* 155(1):53–59
159. Paonessa JR, Shah RD, Pickens CI et al (2019) Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in BAL: a pilot randomized controlled trial. *Chest* 155(5):999–1007
160. Sjovall F, Perner A, Hylander MM (2017) Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis—a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect* 74(4):331–344
161. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G et al (2012) Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 307(22):2390–2399
162. Alevizakos M, Karanika S, Detsis M et al (2016) Colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 48(6):647–654
163. Rottier WC, Bamberg YR, Dorigo-Zetsma JW et al (2015) Predictive value of prior colonization and antibiotic use for third-generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae bacteremia in patients with sepsis. *Clin Infect Dis* 60(11):1622–1630
164. Rottier WC, van Werkhoven CH, Bamberg YRP et al (2018) Development of diagnostic prediction tools for bacteraemia caused by third-generation cephalosporin-resistant enterobacteria in suspected bacterial infections: a nested case-control study. *Clin Microbiol Infect* 24(12):1315–1321
165. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S et al (2020) Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* 46(2):225–235
166. 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(6):839–845



167. 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(12):1739–1746
168. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W et al (2014) Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 370(13):1198–1208
169. Mean M, Marchetti O, Calandra T (2008) Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care* 12(1):204
170. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al (2016) Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 62(4):e1-50
171. 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(1):25–31
172. Marriott DJ, Playford EG, Chen S et al (2009) Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care* 13(4):R115
173. 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(9):3640–3645
174. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C et al (2016) 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(15):1555–1564
175. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 52(4):e56-93
176. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ et al (2018) Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 36(14):1443–1453
177. Clancy CJ, Nguyen MH (2018) Diagnosing invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 56(5):e01909-17

178. Kullberg BJ, Arendrup MC (2015) Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 373(15):1445–1456
179. Sandven P, Qvist H, Skovlund E et al (2002) Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 30(3):541–547
180. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D et al (2008) The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 112(11):2493–2499
181. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ et al (2009) Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 48(12):1695–1703
182. Andes DR, Safdar N, Baddley JW et al (2012) Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 54(8):1110–1122
183. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM et al (2011) *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 39(4):665–670
184. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM et al (2015) Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008–2013: results from population-based surveillance. *PLoS One* 10(3):e0120452

185. Zhang AY, Shrum S, Williams S et al (2020) The changing epidemiology of candidemia in the united states: injection drug use as an increasingly common risk factor-active surveillance in selected sites, United States, 2014–2017. *Clin Infect Dis* 71(7):1732–1737



186. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al (2001) Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis* 33(2):177–186
187. Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM et al (2015) Activation of HIF-1alpha and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. *Nat Med* 21(7):808–814
188. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R et al (2008) Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 36(7):1993–1998
189. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG (2006) Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 34(3):857–863
190. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK et al (2016) Intra-abdominal candidiasis: the importance of early source control and antifungal treatment. *PLoS One* 11(4):e0153247
191. Ballard N, Robley L, Barrett D et al (2006) Patients' recollections of therapeutic paralysis in the intensive care unit. *Am J Crit Care* 15(1):86–94 (quiz 5)
192. Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM et al (2007) Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg* 245(6):978–985
193. Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR et al (2008) Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns* 34(8):1108–1112
194. Baughman RP, Rhodes JC, Dohn MN et al (1992) Detection of cryptococcal antigen in bronchoalveolar lavage fluid: a prospective study of diagnostic utility. *Am Rev Respir Dis* 145(5):1226–1229
195. Ford N, Shubber Z, Jarvis JN et al (2018) CD4 cell count threshold for cryptococcal antigen screening of HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 66(2):S152–S159
196. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL et al (2011) A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 53(5):448–454
197. Clumeck N, Sonnet J, Taelman H et al (1984) Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. *N Engl J Med* 310(8):492–497
198. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS et al (1999) Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. *Cryptococcal Active Surveillance Group. J Infect Dis* 179(2):449–454
199. Maziarz EK, Perfect JR (2016) Cryptococcosis. *Infect Dis Clin N Am* 30(1):179–206
200. McCarthy KM, Morgan J, Wannemuehler KA et al (2006) Population-based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naive South African province with a high HIV seroprevalence. *AIDS* 20(17):2199–2206
201. Husain S, Wagener MM, Singh N (2001) *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 7(3):375–381
202. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR et al (2010) Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50(8):1101–1111
203. Singh N, Gayowski T, Wagener MM et al (1997) Clinical spectrum of invasive cryptococcosis in liver transplant recipients receiving tacrolimus. *Clin Transplant* 11(1):66–70
204. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ et al (2010) Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 50(8):1091–1100
205. Nath DS, Kandaswamy R, Gruessner R et al (2005) Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplant Proc* 37(2):934–936
206. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT et al (2008) Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 83(2):181–194
207. Nsenga L, Kajjimu J, Olum R et al (2021) Cryptococcosis complicating diabetes mellitus: a scoping review. *Ther Adv Infect Dis* 8:20499361211014770



208. Wald A, Leisenring W, van Burik JA et al (1997) Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 175(6):1459–1466
209. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA et al (2009) Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 9(2):89–96
210. White PL, Bretagne S, Klingspor L et al (2010) *Aspergillus* PCR: one step closer to standardization. *J Clin Microbiol* 48(4):1231–1240
211. White PL, Wingard JR, Bretagne S et al (2015) *Aspergillus* polymerase chain reaction: systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing. *Clin Infect Dis* 61(8):1293–1303
212. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J et al (2007) Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 45(2):205–216
213. Barnes PD, Marr KA (2006) Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin N Am.* 20(3):545–561 (vi)
214. Gavalda J, Len O, San Juan R et al (2005) Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 41(1):52–59
215. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA et al (2003) Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 102(3):827–833
216. Pagano L, Busca A, Candoni A et al (2017) Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev* 31(2):17–29
217. Baddley JW (2011) Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol* 49(Suppl 1):S7–S12
218. Ruiz-Camps I, Aguilar-Company J (2021) Risk of infection associated with targeted therapies for solid organ and hematological malignancies. *Ther Adv Infect Dis* 8:2049936121989548
219. Cantan B, Luyt CE, Martin-Loeches I (2019) Influenza infections and emergent viral infections in intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 40(4):488–497
220. Legoff J, Zucman N, Lemiale V et al (2019) Clinical significance of upper airway virus detection in critically ill hematology patients. *Am J Respir Crit Care Med* 199(4):518–528
221. Muscedere J, Ofner M, Kumar A et al (2013) The occurrence and impact of bacterial organisms complicating critical care illness associated with 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 144(1):39–47
222. van Someren GF, Juffermans NP, Bos LDJ et al (2018) Respiratory viruses in invasively ventilated critically ill patients—a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 46(1):29–36
223. Aziz S, Arabi YM, Alhazzani W, et al (2020) Managing ICU surge during the COVID-19 crisis: rapid guidelines. *Intensive Care Med* 46(7):1303–1325
224. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC et al (2020) Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 324(8):782–793
225. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR et al (2014) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2(5):395–404
226. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM et al (2020) Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 46(5):854–887
227. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC et al (2008) The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 47(3):303–327
228. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS et al (2019) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 68(6):895–902
229. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB et al (2018) Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol* 9:2147



230. Goncalves-Pereira J, Pova P (2011) Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 15(5):R206
231. Mohd Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM et al (2012) Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anesthesiol* 78(1):94–104
232. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS et al (2016) Continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 194(6):681–691
233. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A et al (2018) Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 18(1):108–120
234. 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(5):461–463
235. 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(1):11–18
236. Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ et al (2019) A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. *Crit Care Resusc* 21(1):63–68
237. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al (2014) Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 14(6):498–509
238. Roberts JA, Paul SK, Akova M et al (2014) DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58(8):1072–1083
239. Veiga RP, Paiva JA (2018) Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care* 22(1):233
240. 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(1):126–131
241. Gregoire N, Marchand S, Ferrandiere M et al (2019) Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. *J Antimicrob Chemother* 74(1):117–125
242. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J et al (2011) The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 50(2):99–110
243. Choi G, Gomersall CD, Tian Q et al (2009) Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 37(7):2268–2282
244. Roberts JA, Joynt G, Lee A, et al (2020) The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational SMARTR Study. *Clin Infect Dis* 72(8):1369–1378
245. Bougle A, Dujardin O, Lepere 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(5):493–497
246. 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(2):103–112
247. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y et al (2019) Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Societe Francaise de Pharmacologie et Therapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation-SFAR). *Crit Care* 23(1):104
248. Turner RB, Kojiro K, Shephard EA et al (2018) Review and validation of bayesian dose-optimizing software and equations for calculation of the vancomycin area under the curve in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 38(12):1174–1183



249. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC et al (2009) Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 66(1):82–98
250. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ (2008) Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 31(4):345–351
251. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK et al (2003) Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* 42(15):1411–1423
252. Rubino CM, Bhavnani SM, Forrest A et al (2012) Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tigecycline in patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 56(1):130–136
253. Wong G, Taccone F, Villosio P et al (2020) beta-Lactam pharmacodynamics in Gram-negative bloodstream infections in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* 75(2):429–433
254. Fleuren LM, Roggeveen LF, Guo T et al (2019) Clinically relevant pharmacokinetic knowledge on antibiotic dosing among intensive care professionals is insufficient: a cross-sectional study. *Crit Care* 23(1):185
255. Ehmann L, Zoller M, Minichmayr IK et al (2019) Development of a dosing algorithm for meropenem in critically ill patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Int J Antimicrob Agents* 54(3):309–317
256. Wong G, Briscoe S, McWhinney B et al (2018) Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother* 73(11):3087–3094
257. Williams P, Beall G, Cotta MO et al (2020) Antimicrobial dosing in critical care: a pragmatic adult dosing nomogram. *Int J Antimicrob Agents* 55(2):105837
258. Williams P, Cotta MO, Roberts JA (2019) Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of beta-Lactams and Therapeutic Drug Monitoring: From Theory to Practical Issues in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med* 40(4):476–487
259. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V et al (2017) Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 64(5):565–571
260. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA et al (2011) Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 55(6):2704–2709
261. Sinnollareddy M, Peake SL, Roberts MS et al (2012) Using pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimise dosing of antifungal agents in critically ill patients: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 39(1):1–10
262. Jimenez MF, Marshall JC, International Sepsis F (2001) Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):S49-62
263. Kim H, Chung SP, Choi SH et al (2019) Impact of timing to source control in patients with septic shock: a prospective multi-center observational study. *J Crit Care* 53:176–182
264. Martinez ML, Ferrer R, Torrents E et al (2017) Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 45(1):11–19
265. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D et al (2014) Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 18(3):R87
266. Bloos F, Thomas-Ruddel D, Ruddel H et al (2014) Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18(2):R42
267. Buck DL, Vester-Andersen M, Moller MH (2013) Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 100(8):1045–1049



268. Chao WN, Tsai CF, Chang HR et al (2013) Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 206(1):32–39
269. Karvellas CJ, Abrales JG, Zepeda-Gomez S et al (2016) The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 44(7):755–766
270. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM (1996) Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 31(8):1142–1146
271. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S et al (2003) Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 85(8):1454–1460
272. 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(2):133–164
273. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al (2009) Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49(1):1–45
274. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C et al (2004) Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med* 30(6):1073–1080
275. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Palomar-Martinez M et al (2008) Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med* 34(12):2185–2193
276. Lorente L, Martin MM, Vidal P et al (2014) Should central venous catheter be systematically removed in patients with suspected catheter related infection? *Crit Care* 18(5):564
277. 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 (ESGCIIP). *Intensive Care Med* 46(2):245–265
278. Leone M, Bechis C, Baumstarck K et al (2014) De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 40(10):1399–1408
279. 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(8):1009–1017
280. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al (2020) Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med* 46(7):1404–1417
281. Fernandez-Lazaro CI, Brown KA, Langford BJ et al (2019) Late-career physicians prescribe longer courses of antibiotics. *Clin Infect Dis* 69(9):1467–1475
282. Hanretty AM, Gallagher JC (2018) Shortened courses of antibiotics for bacterial infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 38(6):674–687
283. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP et al (2018) shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 13(5):336–342
284. Spellberg B (2016) The new antibiotic mantra-"Shorter Is Better". *JAMA Intern Med* 176(9):1254–1255
285. Wald-Dickler N, Spellberg B (2019) Short-course antibiotic therapy-replacing constantine units with "Shorter Is Better." *Clin Infect Dis* 69(9):1476–1479
286. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290(19):2588–2598



287. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A et al (2011) Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 17(12):1852–1858
288. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al (2016) Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 63(5):e61–e111
289. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A et al (2019) Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: a multihospital cohort study. *Ann Intern Med* 171(3):153–163
290. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M et al (2013) Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 68(10):2183–2191
291. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR et al (1991) Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 100(6):1737–1742
292. Yahav D, Franceschini E, Koppel F et al (2019) Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled Trial. *Clin Infect Dis* 69(7):1091–1098
293. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB et al (2015) Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 372(21):1996–2005
294. Corona A, Bertolini G, Ricotta AM et al (2003) Variability of treatment duration for bacteraemia in the critically ill: a multinational survey. *J Antimicrob Chemother* 52(5):849–852
295. Burnham JP, Olsen MA, Stwalley D et al (2018) Infectious diseases consultation reduces 30-day and 1-year all-cause mortality for multidrug-resistant organism infections. *Open Forum Infect Dis* 5(3):ofy06
296. Macheda G, Dyar OJ, Luc A et al (2018) Are infection specialists recommending short antibiotic treatment durations? An ESCMID international cross-sectional survey. *J Antimicrob Chemother* 73(4):1084–1090
297. Madaline T, Wadskier Montagne F, Eisenberg R et al (2019) Early infectious disease consultation is associated with lower mortality in patients with severe sepsis or septic shock who complete the 3-hour sepsis treatment bundle. *Open Forum Infect Dis* 6(10):ofz408
298. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R et al (2014) Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis* 58(1):22–28
299. Turner RB, Valcarlos E, Won R et al (2016) Impact of infectious diseases consultation on clinical outcomes of patients with staphylococcus aureus bacteremia in a community health system. *Antimicrob Agents Chemother* 60(10):5682–5687
300. Viale P, Tedeschi S, Scudeller L et al (2017) Infectious diseases team for the early management of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Clin Infect Dis* 65(8):1253–1259
301. Pugh R, Grant C, Cooke RP et al (2015) Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD007577
302. Havey TC, Fowler RA, Daneman N (2011) Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 15(6):R267
303. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE et al (2008) Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 68(13):1841–1854
304. Tansarli GS, Andreatos N, Pliakos EE, et al (2019) a systematic review and meta-analysis of antibiotic treatment duration for bacteremia due to enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 63(5):e02495-18



305. Montravers P, Tubach F, Lescot T et al (2018) Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 44(3):300–310
306. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB et al (2002) The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surg Infect (Larchmt)* 3(3):175–233
307. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP et al (2018) Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin* 34(1):139–152
308. Annane D, Maxime V, Faller JP, et al (2013) Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 3(2):e002186
309. Bloos F, Trips E, Nierhaus A et al (2016) Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 176(9):1266–1276
310. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375(9713):463–474
311. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 16(7):819–827
312. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR et al (2013) Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 76(3):266–271
313. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM et al (2009) Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 13(3):R83
314. Liu BH, Li HF, Lei Y et al (2013) Clinical significance of dynamic monitoring of procalcitonin in guiding the use of antibiotics in patients with sepsis in ICU. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 25(11):690–693
315. Nobre V, Harbarth S, Graf JD et al (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 177(5):498–505
316. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR et al (2013) Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 41(10):2336–2343
317. Qu R, Ji Y, Ling Y et al (2012) Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis. A randomized prospective single-center controlled trial. *Saudi Med J* 33(4):382–387
318. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T et al (2009) Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 394(2):221–226
319. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM et al (2014) Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 190(10):1102–1110
320. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P et al (2009) Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 34(6):1364–1375
321. Xu XL, Yan FD, Yu JQ et al (2017) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment of sepsis patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 97(5):343–346
322. Arulkumaran N, Khpal M, Tam K et al (2020) Effect of antibiotic discontinuation strategies on mortality and infectious complications in critically ill septic patients: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care Med* 48(5):757–764



323. Collins CD, Brockhaus K, Sim T et al (2019) Analysis to determine cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis. *Am J Health Syst Pharm* 76(16):1219–1225
324. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ et al (2018) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD000567
325. Awad S, Allison SP, Lobo DN (2008) The history of 0.9% saline. *Clin Nutr* 27(2):179–188
326. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST et al (2012) A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 256(1):18–24
327. Kellum JA (2002) Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med* 30(2):300–305
328. Kellum JA, Song M, Almasri E (2006) Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 130(4):962–967
329. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P et al (2001) Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 93(4):817–822
330. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA et al (1999) The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 88(5):999–1003
331. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A et al (2014) Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 161(5):347–355
332. Young P, Bailey M, Beasley R et al (2015) Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314(16):1701–1710
333. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM et al (2017) Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 195(10):1362–1372
334. Semler MW, Self WH, Wanderer JP et al (2018) Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 378(9):829–839
335. Brown RM, Wang L, Coston TD et al (2019) Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 200(12):1487–1495
336. Myburgh J (2018) Patient-Centered Outcomes and Resuscitation Fluids. *N Engl J Med* 378(9):862–863
337. Zampieri FG, Azevedo LCP, Correa TD et al (2017) Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): a factorial randomised trial. *Crit Care Resusc* 19(2):175–182
338. Institute G (2020) Plasma-Lyte 148® versus Saline Study (PLUS).: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02721654). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02721654>
339. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L (2014) Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 371(1):84
340. 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
341. 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(10):e798–e805
342. Kakaei FHS, Asheghvatan A, Zarrintan S, Asvadi T, Beheshtirouy S, Mohajer A (2017) Albumin as a resuscitative fluid in patients with severe sepsis: a randomized clinical trial. *Adv Biosci Clin Med* 5(4):9–16
343. Haase N, Perner A, Hennings LI et al (2013) Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 346:f839



344. Annane D, Siami S, Jaber S 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(17):1809–1817
345. Rochweg B, Alhazzani W, Gibson A et al (2015) Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 41(9):1561–1571
346. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D et al (2016) How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 35:75–83
347. Avni T, Lador A, Lev S et al (2015) Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10(8):e0129305
348. Regnier B, Safran D, Carlet J et al (1979) Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med* 5(3):115–120
349. De Backer D, Creteur J, Silva E et al (2003) Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 31(6):1659–1667
350. Cui J, Wei X, Lv H et al (2019) The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care* 9(1):27
351. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A et al (2008) A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34(12):2226–2234
352. Holmes CL, Patel BM, Russell JA et al (2001) Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 120(3):989–1002
353. Landry DW, Levin HR, Gallant EM et al (1997) Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95(5):1122–1125
354. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N et al (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316(5):509–518
355. Dunser MW, Mayr AJ, Tur A et al (2003) Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* 31(5):1394–1398
356. Russell JA, Walley KR, Singer J et al (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358(9):877–887
357. Ukor IF, Walley KR (2019) Vasopressin in Vasodilatory Shock. *Crit Care Clin* 35(2):247–261
358. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W et al (2018) Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 319(18):1889–1900
359. 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(6):844–855
360. Gamper G, Havel C, Arrich J et al (2016) Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD0037709
361. Akinaga J, Lima V, Kiguti LR et al (2013) Differential phosphorylation, desensitization, and internalization of alpha1A-adrenoceptors activated by norepinephrine and oxymetazoline. *Mol Pharmacol* 83(4):870–881
362. 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
363. Russell JA, Vincent JL, Kjolbye AL et al (2017) Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. *Crit Care* 21(1):213



364. Laterre PF, Berry SM, Blemings A, et al (2019) Effect of selegressin vs placebo on ventilator- and vasopressor-free days in patients with septic shock: the SEPSIS-ACT randomized clinical trial. *JAMA* 322(15):1476–1485
365. 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(5):534
366. Khanna A, English SW, Wang XS et al (2017) Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 377(5):419–430
367. Liu ZM, Chen J, Kou Q et al (2018) Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med* 44(11):1816–1825
368. Walley KR (2018) Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 24(4):292–299
369. Cunha-Goncalves D, Perez-de-Sa V, Larsson A et al (2009) Inotropic support during experimental endotoxemic shock: part II. A comparison of levosimendan with dobutamine. *Anesth Analg* 109(5):1576–1583
370. Dubin A, Lattanzio B, Gatti L (2017) The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine—from healthy subjects to septic shock patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 29(4):490–498
371. Wilkman E, Kaukonen KM, Pettila V et al (2013) Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 57(4):431–442
372. Dunser MW, Festic E, Dondorp A et al (2012) Recommendations for sepsis management in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 38(4):557–574
373. Gordon AC, Perkins GD, Singer M et al (2016) Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 375(17):1638–1648
374. Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S et al (2017) Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 39:67–72
375. Araghi A, Bander JJ, Guzman JA (2006) Arterial blood pressure monitoring in overweight critically ill patients: invasive or noninvasive? *Crit Care* 10(2):R64
376. 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(2):371–376
377. Kaur B, Kaur S, Yaddanapudi LN et al (2019) Comparison between invasive and noninvasive blood pressure measurements in critically ill patients receiving inotropes. *Blood Press Monit* 24(1):24–29
378. Lehman LW, Saeed M, Talmor D et al (2013) Methods of blood pressure measurement in the ICU. *Crit Care Med* 41(1):34–40
379. 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(4):202–207
380. Vincent J (2019) Arterial, central venous, and pulmonary artery catheters. In: JE P (ed) *Critical care medicine: principles and diagnosis and management in the adult*, 5th edn. Elsevier, Philadelphia, pp 40–49
381. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ (2002) Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 6(3):199–204
382. Bhattacharjee S, Maitra S, Baidya DK (2018) Comparison between ultrasound guided technique and digital palpation technique for radial artery cannulation in adult patients: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 47:54–59
383. Gu WJ, Wu XD, Wang F et al (2016) Ultrasound guidance facilitates radial artery catheterization: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Chest* 149(1):166–179
384. O’Horo JC, Maki DG, Krupp AE et al (2014) Arterial catheters as a source of bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 42(6):1334–1339



385. 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(2):210–219
386. 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(9):2108–2115
387. Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG et al (2015) Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med* 10(9):581–585
388. Tian DH, Smyth C, Keijzers G et al (2020) Safety of peripheral administration of vasopressor medications: a systematic review. *Emerg Med Australas* 32(2):220–227
389. Loubani OM, Green RS (2015) A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care* 30(3):653e9-17
390. Beck V, Chateau D, Bryson GL et al (2014) Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care* 18(3):R97
391. Black LP, Puskarich MA, Smotherman C et al (2020) Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 1(3):222–230
392. Edaigbini SAAM, Delia IZ, Ibrahim A, Okwunodulo O, Alegbejo-Olarinoye M (2017) Clinical competence with central venous lines by resident doctors in a Nigerian teaching hospital. *Sub-Saharan Afr J Med* 4:47–51
393. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345(19):1368–1377
394. Alphonsus CS, Rodseth RN (2014) The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 69(7):777–784
395. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA et al (2011) Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39(2):259–265
396. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA et al (2017) Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med* 43(5):625–632
397. Chen C, Kollef MH (2015) Targeted fluid minimization following initial resuscitation in septic shock: a pilot study. *Chest* 148(6):1462–1469
398. 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(7):951–959
399. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H 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(11):1695–1705
400. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM et al (2018) Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 44(12):2070–2078
401. Semler MW, Janz DR, Casey JD, et al (2019) Conservative fluid management after sepsis resuscitation: a pilot randomized trial. *J Intensive Care Med* 35(12):1374–1382. <https://doi.org/10.1177/0885066618823183>
402. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Moller MH et al (2019) Conservative vs liberal fluid therapy in septic shock (CLASSIC) trial-Protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand* 63(9):1262–1271
403. Self WH, Semler MW, Bellomo R et al (2018) Liberal versus restrictive intravenous fluid therapy for early septic shock: rationale for a randomized trial. *Ann Emerg Med* 72(4):457–466
404. Girardis M, Busani S, Damiani E et al (2016) Effect of Conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 316(15):1583–1589



405. Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G et al (2020) Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 382(11):989–998
406. Panwar R, Hardie M, Bellomo R 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(1):43–51
407. Chu DK, Kim LH, Young PJ et al (2018) Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 391(10131):1693–1705
408. Young P, Mackle D, Bellomo R et al (2020) Conservative oxygen therapy for mechanically ventilated adults with sepsis: a post hoc analysis of data from the intensive care unit randomized trial comparing two approaches to oxygen therapy (ICU-ROX). *Intensive Care Med* 46(1):17–26
409. Barrot L, Asfar P, Mauny F et al (2020) Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 382(11):999–1008
410. Mauri T, Turrini C, Eronia N et al (2017) Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 195(9):1207–1215
411. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372(23):2185–2196
412. Ni YN, Luo J, Yu H et al (2018) The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 36(2):226–233
413. Ou X, Hua Y, Liu J et al (2017) Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 189(7):E260–E267
414. Rochweg B, Granton D, Wang DX et al (2019) High-flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: author’s reply. *Intensive Care Med* 45(8):1171
415. Demoule A, Chevret S, Carlucci A et al (2016) Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med* 42(1):82–92
416. Demoule A, Girou E, Richard JC et al (2006) Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 32(11):1756–1765
417. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al (2017) Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 195(1):67–77
418. Antonelli M, Conti G, Rocco M et al (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339(7):429–435
419. Honrubia T, Garcia Lopez FJ, Franco N et al (2005) Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. *Chest* 128(6):3916–3924
420. Belenguer-Muncharaz A, Cubedo-Bort M, Blasco-Asensio D et al (2017) Non-invasive ventilation versus invasive mechanical ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure in an Intensive Care Unit. A randomized controlled study. *Minerva Pneumologica* 56:1–10
421. Tonelli R, Fantini R, Tabbi L et al (2020) Early inspiratory effort assessment by esophageal manometry predicts noninvasive ventilation outcome in de novo respiratory failure. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 202(4):558–567
422. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149(3 Pt 1):818–824
423. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307(23):2526–2533



424. Brower RG, Matthay MA, Acute Respiratory Distress Syndrome N et al (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1301–1308
425. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338(6):347–354
426. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158(6):1831–1838
427. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE et al (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27(8):1492–1498
428. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM et al (2002) Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 166(11):1510–1514
429. Marini JJ, Gattinoni L (2004) Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* 32(1):250–255
430. Tobin MJ (2000) Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1360–1361
431. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL et al (2005) Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 172(10):1241–1245
432. Checkley W, Brower R, Korpak A et al (2008) Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 177(11):1215–1222
433. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS et al (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 372(8):747–755
434. Papazian L, Aubron C, Brochard L et al (2019) Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 9(1):69
435. Laffey JG, Bellani G, Pham T et al (2016) Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med* 42(12):1865–1876
436. Villar J, Martin-Rodriguez C, Dominguez-Berrot AM et al (2017) A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation. *Crit Care Med* 45(5):843–850
437. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y et al (2019) Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP). A phase II, multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 200(11):1363–1372
438. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I et al (2017) Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 318(14):1335–1345
439. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351(4):327–336
440. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):637–645
441. Mercat A, Richard JC, Vielle B et al (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):646–655
442. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D et al (2016) Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized. controlled trial. *Crit Care Med* 44(1):32–42



443. Briel M, Meade M, Mercat A et al (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303(9):865–873
444. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD et al (2014) Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med* 190(1):70–76
445. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1995) Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152(6 Pt 1):1835–1846
446. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354(17):1775–1786
447. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM et al (2019) Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-Fio₂ strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 321(9):846–857
448. Talmor D, Sarge T, Malhotra A et al (2008) Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 359(20):2095–2104
449. Turbil E, Galerneau LM, Terzi N et al (2019) Positive-end expiratory pressure titration and transpulmonary pressure: the EPVENT 2 trial. *J Thorac Dis* 11(Suppl 15):S2012–S2017
450. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA et al (2012) Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 308(16):1651–1659
451. Pipeling MR, Fan E (2010) Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 304(22):2521–2527
452. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN et al (2017) Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 318(14):1335–1345
453. Fan E, Wilcox ME, Brower RG et al (2008) Recruitment maneuvers for acute lung injury a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 178(11):1156–1163
454. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ et al (2017) Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14(Supplement_4):S280–s8
455. Sud S, Friedrich JO, Taccone P et al (2010) Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 36(4):585–599
456. Guérin C, Reignier J, Richard JC et al (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(23):2159–2168
457. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC (1998) Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26(12):1977–1985
458. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK (1994) Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150(1):184–193
459. Stocker R, Neff T, Stein S et al (1997) Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 111(4):1008–1017
460. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al (2001) Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345(8):568–573
461. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S et al (2004) Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 292(19):2379–2387
462. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ et al (1992) A National Survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle-relaxants. *Crit Care Med* 20(9):1341–1345



463. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H et al (2002) Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 30(1):142–156
464. Hansenflaschen JH, Brazinsky S, Basile C et al (1991) USE OF sedating drugs and neuromuscular blocking-agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory-failure—a National Survey. *JAMA* 266(20):2870–2875
465. Forel JM, Roch A, Marin V et al (2006) Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34(11):2749–2757
466. Gannier M, Roch A, Forel JM et al (2004) Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 32(1):113–119
467. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363(12):1107–1116
468. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R et al (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17(2):R43
469. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM et al (2017) Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 43(3):408–418
470. Lyu G, Wang X, Jiang W et al (2014) Clinical study of early use of neuromuscular blocking agents in patients with severe sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 26(5):325–329
471. National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M et al (2019) Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 380(21):1997–2008
472. Alhazzani W, Belley-Cote E, Moller MH, et al (2020) Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intensive Care Med*
473. Tarazan N, Alshehri M, Sharif S et al (2020) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med Exp* 8(1):61
474. Johnson KL, Cheung RB, Johnson SB et al (1999) Therapeutic paralysis of critically ill trauma patients: perceptions of patients and their family members. *Am J Crit Care* 8(1):490–498
475. Munshi L, Walkey A, Goligher E et al (2019) Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 7(2):163–172
476. Combes A, Hajage D, Capellier G et al (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 378(21):1965–1975
477. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374(9698):1351–1363
478. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C et al (2018) Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 378(9):809–818
479. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J et al (2018) Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 378(9):797–808
480. Rygård SL, Butler E, Granholm A et al (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44(7):1003–1016
481. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M 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(14):1455–1463
482. Zhou F, Peng Z, Murugan R et al (2013) Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9):2209–2220



483. David S, Bode C, Putensen C et al (2021) Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock. *Intensive Care Med* 47(3):352–354
484. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al (1999) a multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340(6):409–417
485. Holst LB, Haase N, Wetterslev J et al (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371(15):1381–1391
486. Hirano Y, Miyoshi Y, Kondo Y et al (2019) Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 23(1):262
487. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G et al (2017) Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: the transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial. *Crit Care Med* 45(5):766–773
488. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 13(3):260–268
489. Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB et al (2017) Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 43(11):1585–1593
490. Welte T, Dellinger RP, Ebelt H et al (2018) Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med* 44(4):438–448
491. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF et al (2013) Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 9:Cd001090
492. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I et al (2016) Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anestesiol* 82(5):559–572
493. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al (1994) Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 330(6):377–381
494. Krag M, Marker S, Perner A et al (2018) Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 379(23):2199–2208
495. D'Silva KM, Mehta R, Mitchell M, et al (2021) Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*
496. Granholm A, Zeng L, Dionne JC et al (2019) Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45(10):1347–1359
497. Cook D, Crowther M, Meade M et al (2005) Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 33(7):1565–1571
498. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ et al (2013) Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9):2088–2098
499. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al (2012) Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e195S–e226S
500. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA et al (2019) Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *N Engl J Med* 380(14):1305–1315
501. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al (2002) Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28(1):29–37
502. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D (2002) Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 40(5):875–885
503. Zha J, Li C, Cheng G et al (2019) The efficacy of renal replacement therapy strategies for septic-acute kidney injury: a PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98(16):e15257



504. Zhao Y, Chen Y (2020) Effect of renal replacement therapy modalities on renal recovery and mortality for acute kidney injury: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Semin Dial* 33(2):127–132
505. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C et al (2016) Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315(20):2190–2199
506. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F et al (2016) Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 375(2):122–133
507. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A et al (2018) Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med* 379(15):1431–1442
508. Investigators S-A, Canadian Critical Care Trials G, Australian et al (2020) Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 383(3):240–251
509. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA et al (2012) Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med* 40(12):3180–3188
510. Krinsley JS (2008) Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 36(11):3008–3013
511. Siegelaar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM et al (2010) Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Crit Care* 14(6):R224
512. Diabetes Care in the Hospital (2018) Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 41(Supplement 1):S144–S151
513. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345(19):1359–1367
514. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358(2):125–139
515. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al (2009) A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 35(10):1738–1748
516. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM et al (2009) Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 180(8):821–827
517. Song F, Zhong LJ, Han L, et al (2014) Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2014:698265. <https://doi.org/10.1155/2014/698265>
518. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–1297
519. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M et al (2017) The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Med* 43(1):16–28
520. Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM et al (2018) Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 31(1):55–60
521. Marik PE, Khangoora V, Rivera R et al (2017) Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 151(6):1229–1238
522. Putzu A, Daems AM, Lopez-Delgado JC et al (2019) The effect of vitamin c on clinical outcome in critically ill patients: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 47(6):774–783
523. Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD et al (2019) Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322(13):1261–1270
524. Fujii T, Luethi N, Young PJ et al (2020) Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 323(5):423–431



525. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC et al (2020) Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324(7):642–650
526. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR et al (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112(7):492–498
527. Mathieu D, Neviere R, Billard V et al (1991) Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 19(11):1352–1356
528. Jaber S, Paugam C, Futier E et al (2018) Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 392(10141):31–40
529. Kudsk KA (2002) Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 183(4):390–398
530. McClave SA, Heyland DK (2009) The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 24(3):305–315
531. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L et al (2018) Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 391(10116):133–143
532. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D et al (2002) Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26(3):174–181
533. Malhotra A, Mathur AK, Gupta S (2004) Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. *J Postgrad Med* 50(2):102–106
534. Pupelis G, Austrums E, Jansone A et al (2000) Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: preliminary report. *Eur J Surg* 166(5):383–387
535. Singh G, Ram RP, Khanna SK (1998) Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 187(2):142–146
536. Ely EW (2017) The ABCDEF Bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med* 45(2):321–330
537. Brinkman-Stoppelenburg A, Rietjens JA, van der Heide A (2014) The effects of advance care planning on end-of-life care: a systematic review. *Palliat Med* 28(8):1000–1025
538. White DB, Angus DC, Shields AM et al (2018) A randomized trial of a family-support intervention in intensive care units. *N Engl J Med* 378(25):2365–2375
539. Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD (2000) Impact of ethics consultations in the intensive care setting: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 28(12):3920–3924
540. 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(9):1166–1172
541. Chen C, Michaels J, Meeker MA (2019) Family outcomes and perceptions of end-of-life care in the intensive care unit: a mixed-methods review. *J Palliat Care* 35(3):143–153. <https://doi.org/10.1177/0825859719874767>
542. Andereck WS, McGaughey JW, Schneiderman LJ et al (2014) Seeking to reduce nonbeneficial treatment in the ICU: an exploratory trial of proactive ethics intervention. *Crit Care Med* 42(4):824–830
543. Carson SS, Cox CE, Wallenstein S et al (2016) Effect of palliative care-led meetings for families of patients with chronic critical illness: a randomized clinical trial. *JAMA* 316(1):51–62
544. Picker D, Dans M, Heard K et al (2017) A randomized trial of palliative care discussions linked to an automated early warning system alert. *Crit Care Med* 45(2):234–240



545. Cheung W, Aggarwal G, Fugaccia E et al (2010) Palliative care teams in the intensive care unit: a randomised, controlled, feasibility study. *Crit Care Resusc* 12(1):28–35
546. Curtis JR, Nielsen EL, Treece PD et al (2011) Effect of a quality-improvement intervention on end-of-life care in the intensive care unit: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 183(3):348–355
547. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B et al (2007) A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med* 356(5):469–478
548. 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(12):1707–1715
549. Clark E, MacCrosain A, Ward NS et al (2020) The key features and role of peer support within group self-management interventions for stroke? A systematic review. *Disabil Rehabil* 42(3):307–316
550. Govindan S, Iwashyna TJ, Watson SR et al (2014) Issues of survivorship are rarely addressed during intensive care unit stays. Baseline results from a statewide quality improvement collaborative. *Ann Am Thorac Soc* 11(4):587–591
551. Wobma R, Nijland RH, Ket JC et al (2016) Evidence for peer support in rehabilitation for individuals with acquired brain injury: a systematic review. *J Rehabil Med* 48(10):837–840
552. McPeake J, Hirshberg EL, Christie LM et al (2019) Models of peer support to remediate post-intensive care syndrome: a report developed by the Society of Critical Care Medicine Thrive International Peer Support Collaborative. *Crit Care Med* 47(1):e21–e27
553. Mikkelsen ME, Jackson JC, Hopkins RO et al (2016) Peer support as a novel strategy to mitigate post-intensive care syndrome. *AACN Adv Crit Care* 27(2):221–229
554. Halm MA (1990) Effects of support groups on anxiety of family members during critical illness. *Heart Lung* 19(1):62–71
555. Fridlund B, Stener-Bengtsson A, Wannman AL (1993) Social support and social network after acute myocardial infarction; the critically ill male patient's needs, choice and motives. *Intensive Crit Care Nurs* 9(2):88–94
556. McPeake J, Shaw M, Iwashyna TJ et al (2017) Intensive care syndrome: promoting independence and return to employment (InS:PIRE). Early evaluation of a complex intervention. *PLoS One* 12(11):e0188028
557. Sabo KA, Kraay C, Rudy E et al (1989) ICU family support group sessions: family members' perceived benefits. *Appl Nurs Res* 2(2):82–89
558. Parent N, Fortin F (2000) A randomized, controlled trial of vicarious experience through peer support for male first-time cardiac surgery patients: impact on anxiety, self-efficacy expectation, and self-reported activity. *Heart Lung* 29(6):389–400
559. Damianakis T, Tough A, Marziali E et al (2016) Therapy online: A web-based video support group for family caregivers of survivors with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 31(4):E12–20
560. Harvey C, Dixon M, Padberg N (1995) Support group for families of trauma patients: a unique approach. *Crit Care Nurse* 15(4):59–63
561. Jones C, Macmillan RR, Griffiths RD (1994) Providing psychological support for patients after critical illness. *Clin Intensive Care* 5(4):176–179
562. Peskett M, Gibb P (2009) Developing and setting up a patient and relatives intensive care support group. *Nurs Crit Care* 14(1):4–10
563. Sacco TL, Stapleton MF, Ingersoll GL (2009) Support groups facilitated by families of former patients: creating family-inclusive critical care units. *Crit Care Nurse* 29(3):36–45
564. Haines KJ, Beesley SJ, Hopkins RO et al (2018) Peer support in critical care: a systematic review. *Crit Care Med* 46(9):1522–1531
565. Danesh V (2019) A prospective, 2-arm, single-blind, randomized controlled clinical feasibility trial design is planned. Forty CCI survivors will be randomized (1:1) to either the PS-PICS (peer support) intervention or usual care (control) group. NCT03788096 2019 Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03788096>



566. Haines KJHC, Cranwell K, Skinner EH, Holton S, MacLeod-Smith B, Bates S, Iwashyna TJ, French C, Booth S, Carmody J (2019) Development of a peer support model using experience-based co-design to improve critical care recovery. *Crit Care Explor.* 1(3):e0006
567. Matthaeus-Kraemer CT, Thomas-Rueddel DO, Schwarzkopf D et al (2016) Crossing the handover chasm: Clinicians' perceptions of barriers to the early detection and timely management of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 36:85–91
568. Parent B, LaGrone LN, Albirair MT et al (2018) Effect of standardized handoff curriculum on improved clinician preparedness in the intensive care unit: a stepped-wedge cluster randomized clinical trial. *JAMA Surg* 153(5):464–470
569. Nanchal R, Aebly B, Graves G et al (2017) Controlled trial to improve resident sign-out in a medical intensive care unit. *BMJ Qual Saf* 26(12):987–992
570. Hess DR, Tokarczyk A, O'Malley M et al (2010) The value of adding a verbal report to written handoffs on early readmission following prolonged respiratory failure. *Chest* 138(6):1475–1479
571. Hoffman RL, Saucier J, Dasani S et al (2017) Development and implementation of a risk identification tool to facilitate critical care transitions for high-risk surgical patients. *Int J Qual Health Care* 29(3):412–419
572. Chaboyer W, Lin F, Foster M et al (2012) Redesigning the ICU nursing discharge process: a quality improvement study. *Worldviews Evid Based Nurs* 9(1):40–48
573. Medlock S, Eslami S, Askari M et al (2011) Improved communication in post-ICU care by improving writing of ICU discharge letters: a longitudinal before-after study. *BMJ Qual Saf* 20(11):967–973
574. Griffiths J, Hatch RA, Bishop J et al (2013) An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care* 17(3):R100
575. Donnelly JP, Lakkur S, Judd SE et al (2018) Association of neighborhood socioeconomic status with risk of infection and sepsis. *Clin Infect Dis* 66(12):1940–1947
576. Koch K, Norgaard M, Schonheyder HC et al (2013) Effect of socioeconomic status on mortality after bacteremia in working-age patients A Danish population-based cohort study. *PLoS One* 8(7):e70082
577. Ho KM, Dobb GJ, Knuiman M et al (2008) The effect of socioeconomic status on outcomes for seriously ill patients: a linked data cohort study. *Med J Aust* 189(1):26–30
578. Ogundipe F, Kodadhala V, Ogundipe T et al (2019) Disparities in sepsis mortality by region, urbanization, and race in the USA: a Multiple Cause of Death Analysis. *J Racial Ethn Health Dispar* 6(3):546–551
579. Goodwin AJ, Nadig NR, McElligott JT et al (2016) Where you live matters: the impact of place of residence on severe sepsis incidence and mortality. *Chest* 150(4):829–836
580. Prescott HC, Angus DC (2018) Enhancing recovery from sepsis: a review. *JAMA* 319(1):62–75
581. Gruther W, Pieber K, Steiner I et al (2017) Can early rehabilitation on the general ward after an intensive care unit stay reduce hospital length of stay in survivors of critical illness?: A randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 96(9):607–615
582. Huang CY, Daniels R, Lembo A et al (2019) Life after sepsis: an international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome. *Int J Qual Health Care* 31(3):191–198
583. Azoulay E, Pochard F, Chevret S et al (2002) Impact of a family information leaflet on effectiveness of information provided to family members of intensive care unit patients: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 165(4):438–442
584. Bench S, Day T, Heelas K et al (2015) Evaluating the feasibility and effectiveness of a critical care discharge information pack for patients and their families: a pilot cluster randomised controlled trial. *BMJ Open* 5(11):e006852
585. Demircelik MB, Cakmak M, Nazli Y et al (2016) Effects of multimedia nursing education on disease-related depression and anxiety in patients staying in a coronary intensive care unit. *Appl Nurs Res* 29:5–8



586. Fleischer S, Berg A, Behrens J et al (2014) Does an additional structured information program during the intensive care unit stay reduce anxiety in ICU patients?: a multicenter randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 14:48
587. Gehrke-Beck S, Bänfer M, Schilling N et al (2017) The specific needs of patients following sepsis: a nested qualitative interview study. *BJGP Open*. 1(1):bjgpopen17X100725
588. Schmidt K, Worrack S, Von Korff M 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(24):2703–2711
589. Oermann MH, McInerney SM (2007) An evaluation of sepsis Web sites for patient and family education. *Plast Surg Nurs* 27(4):192–196
590. Légaré F, Adekpedjou R, Stacey D et al (2018) Interventions for increasing the use of shared decision making by healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev* 7(7):Cd006732
591. Anderson WG, Arnold RM, Angus DC et al (2009) Passive decision-making preference is associated with anxiety and depression in relatives of patients in the intensive care unit. *J Crit Care* 24(2):249–254
592. Bokinskie JC (1992) Family conferences: a method to diminish transfer anxiety. *J Neurosci Nurs* 24(3):129–133
593. Choi J, Lingler JH, Donahoe MP et al (2018) Home discharge following critical illness: a qualitative analysis of family caregiver experience. *Heart Lung* 47(4):401–407
594. Moss KO, Douglas SL, Baum E et al (2019) Family surrogate decision-making in chronic critical illness: a qualitative analysis. *Crit Care Nurse* 39(3):e18–e26
595. Austin CA, Mohottige D, Sudore RL et al (2015) Tools to promote shared decision making in serious illness: a systematic review. *JAMA Intern Med* 175(7):1213–1221
596. Bell CM, Brener SS, Gunraj N et al (2011) Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA* 306:840–847
597. Fabes J, Seligman W, Barrett C et al (2017) Does the implementation of a novel intensive care discharge risk score and nurse-led inpatient review tool improve outcome? A prospective cohort study in two intensive care units in the UK. *BMJ Open* 7(12):e018322
598. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA (2016) Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 41(2):128–144
599. Morandi A, Vasilevskis E, Pandharipande PP et al (2013) Inappropriate medication prescriptions in elderly adults surviving an intensive care unit hospitalization. *J Am Geriatr Soc* 61:1128–1134
600. Scales DC, Fischer HD, Li P et al (2016) Unintentional continuation of medications intended for acute illness after hospital discharge: A population-based cohort study. *J Gen Intern Med* 31:196–202
601. Stelfox HT, Bastos J, Niven DJ et al (2016) Critical care transition programs and the risk of readmission or death after discharge from ICU. *Intensive Care Med* 42(3):401–410
602. Tomichek JE, Stollings JL, Pandharipande PP et al (2016) Antipsychotic prescribing patterns during and after critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care* 20:378
603. Ball C, Kirkby M, Williams S (2003) Effect of the critical care outreach team on patient survival to discharge from hospital and readmission to critical care: non-randomised population based study. *BMJ* 327(7422):1014
604. Baxter AD, Cardinal P, Hooper J et al (2008) Medical emergency teams at The Ottawa Hospital: the first two years. *Can J Anaesth* 55(4):223–231
605. Choi S, Lee J, Shin Y et al (2016) Effects of a medical emergency team follow-up programme on patients discharged from the medical intensive care unit to the general ward: a single-centre experience. *J Eval Clin Pract* 22(3):356–362
606. Elliott D, McKinley S, Alison J et al (2011) Health-related quality of life and physical recovery after a critical illness: a multi-centre randomised controlled trial of a home-based physical rehabilitation program. *Crit Care* 15:R142



607. Garcea G, Thomasset S, McClelland L et al (2004) Impact of a critical care outreach team on critical care readmissions and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 48(9):1096–1100
608. Green A, Edmonds L (2004) Bridging the gap between the intensive care unit and general wards-the ICU Liaison Nurse. *Intensive Crit Care Nurs* 20(3):133–143
609. Leary T, Ridley S (2003) Impact of an outreach team on re-admissions to a critical care unit. *Anaesthesia* 58(4):328–332
610. Pittard AJ (2003) Out of our reach? Assessing the impact of introducing a critical care outreach service. *Anaesthesia* 58(9):882–885
611. Williams TA, Leslie G, Finn J et al (2010) Clinical effectiveness of a critical care nursing outreach service in facilitating discharge from the intensive care unit. *Am J Crit Care* 19(5):e63-72
612. Pronovost P, Weast B, Schwarz M et al (2003) Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. *J Crit Care* 18(4):201–205
613. Ravn-Nielsen LV, Duckert ML, Lund ML et al (2018) Effect of an in-hospital multifaceted clinical pharmacist intervention on the risk of readmission: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 178(3):375–382
614. Taylor SP, Chou SH, Sierra MF et al (2020) Association between Adherence to Recommended Care and Outcomes for Adult Survivors of Sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 17(1):89–97
615. Etesse B, Jaber S, Mura T et al (2010) How the relationships between general practitioners and intensivists can be improved: the general practitioners' point of view. *Crit Care* 14(3):R112
616. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO et al (2007) Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *JAMA* 297:831–841
617. Robelia PM, Kashiwagi DT, Jenkins SM et al (2017) Information transfer and the hospital discharge summary: National primary care provider perspectives of challenges and opportunities. *J Am Board Fam Med* 30(6):758–765
618. Weissman GE, Harhay MO, Lugo RM et al (2016) Natural language processing to assess documentation of features of critical illness in discharge documents of acute respiratory distress syndrome survivors. *Ann Am Thorac Soc* 13(9):1538–1545
619. Needham DM, Davidson J, Cohen H et al (2012) Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 40:502–509
620. 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
621. Konig C, Matt B, Kortgen A et al (2019) What matters most to sepsis survivors: a qualitative analysis to identify specific health-related quality of life domains. *Qual Life Res* 28(3):637–647
622. Dietz BW, Jones TK, Small DS et al (2017) The relationship between index hospitalizations, sepsis, and death or transition to hospice care during 30-day hospital readmissions. *Med Care* 55(4):362–370
623. A, Gaieski DF, Fuchs BD et al (2015) Hospital-based acute care use in survivors of septic shock. *Crit Care Med* 43(4):729–737
624. Mayr FB, Talisa VB, Balakumar V et al (2017) Proportion and cost of unplanned 30-day readmissions after sepsis compared with other medical conditions. *JAMA* 317(5):530–531
625. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC et al (2010) Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA* 303(17):1716–1722
626. Field TS, Ogarek J, Garber L et al (2015) Association of early post-discharge follow-up by a primary care physician and 30-day rehospitalization among older adults. *J Gen Intern Med* 30(5):565–571
627. Shen E, Koyama SY, Huynh DN et al (2017) Association of a dedicated post-hospital discharge follow-up visit and 30-Day readmission risk in a Medicare Advantage population. *JAMA Intern Med* 177(1):132–135



628. Douglas SL, Daly BJ, Kelley CG et al (2007) Chronically critically ill patients: health-related quality of life and resource use after a disease management intervention. *Am J Crit Care* 16(5):447–457
629. Jónasdóttir RJ, Jónsdóttir H, Gudmundsdóttir B et al (2018) Psychological recovery after intensive care: Outcomes of a long-term quasi-experimental study of structured nurse-led follow-up. *Intensive Crit Care Nurs* 44:59–66
630. Kansagara D, Ramsay RS, Labby D et al (2012) Post-discharge intervention in vulnerable, chronically ill patients. *J Hosp Med* 7(2):124–130
631. Deb P, Murtaugh CM, Bowles KH et al (2019) Does early follow-up improve the outcomes of sepsis survivors discharged to home health care? *Med Care* 57(8):633–640
632. Annane D, Sharshar T (2015) Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med* 3(1):61–69
633. 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(4):1088–1097
634. 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(3):370–379
635. Zhao J, Yao L, Li M et al (2019) Effects of early intervention training on cognitive impairment in critical patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 31(3):298–302
636. Wong GKC, Mak JSY, Wong A et al (2017) Minimum clinically important difference of Montreal Cognitive Assessment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Clin Neurosci* 46:41–44
637. Teixeira C, Rosa RG (2018) Post-intensive care outpatient clinic: is it feasible and effective? A literature review. *Rev Bras Ter Intensiva* 30(1):98–111
638. Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK 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
639. Jensen JF, Egerod I, Bestle MH et al (2016) A recovery program to improve quality of life, sense of coherence and psychological health in ICU survivors: a multicenter randomized controlled trial, the RAPIT study. *Intensive Care Med* 42(11):1733–1743
640. Schofield-Robinson OJ, Lewis SR, Smith AF et al (2018) Follow-up services for improving long-term outcomes in intensive care unit (ICU) survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD012701
641. Kowalkowski M, Chou SH, McWilliams A et al (2019) Structured, proactive care coordination versus usual care for Improving Morbidity during Post-Acute Care Transitions for Sepsis (IMPACTS): a pragmatic, randomized controlled trial. *Trials* 20(1):660
642. Paratz JD, Kenardy J, Mitchell G et al (2014) IMPOSE (IMProving Outcomes after Sepsis)-the effect of a multidisciplinary follow-up service on health-related quality of life in patients postsepsis syndromes-a double-blinded randomised controlled trial: protocol. *BMJ Open* 4(5):e004966
643. Prescott HC, Iwashyna TJ, Blackwood B et al (2019) Understanding and enhancing sepsis survivorship. Priorities for research and practice. *Am J Respir Crit Care Med* 200(8):972–981
644. Batterham AM, Bonner S, Wright J et al (2014) Effect of supervised aerobic exercise rehabilitation on physical fitness and quality-of-life in survivors of critical illness: an exploratory minimized controlled trial (PIX study). *Br J Anaesth* 113:130–137
645. 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(1):18–26
646. 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(3):589–598
647. Jones C, Skirrow P, Griffiths RD et al (2003) Rehabilitation after critical illness: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 31:2456–2461



648. Jones TK, Fuchs BD, Small DS et al (2015) Post-acute care use and hospital readmission after sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 12(6):904–913
649. 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(7):594–595
650. 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(3):179–190
651. Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL 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
652. Health Nif, Excellence C (2014) Rehabilitation after critical illness in adults: NICE Reino Unido; 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs158/resources/rehabilitation-after-critical-illness-in-adults-pdf-75545546693317>. Accessed 17 Mar 2021
653. Major ME, Kwakman R, Kho ME et al (2016) Surviving critical illness: what is next? An expert consensus statement on physical rehabilitation after hospital discharge. *Crit Care* 2016 20:354