

# Aktuelnosti u menadžmentu seapse

Asist. dr Jovan Javorac

# Sepsis Timeline: Sepsis-1, 2, or 3? Wait, What??



# DEFINICIJE – Sepsis-1 (1991)

- Definicije sepse i terapijski protokoli su se menjali značajno tokom godina.
- Prva moderna definicija sepse (*Sepsis-1*) data je 1991. godine od strane ACCP/SCCM i objavljena je u časopisu Chest 1992. godine. Tada su definisani termini SIRS, sepsa, teška sepsa i septični šok.
- **SIRS** (sindrom sistemskog inflamatornog odgovora) predstavlja prekomerni odgovor imunološkog sistema na infektivne ili neinfektivne agense. SIRS kriterijumi:
  1. *Telesna temperatura* iznad 38,3°C ili ispod 36°C;
  2. *Srčana frekvenca* iznad 90 otkucaja/min;
  3. *Respiratorna frekvenca* iznad 20 ciklusa/min ili PaCO<sub>2</sub> ispod 32 mmHg;
  4. *WBC* iznad 12,000/mm<sup>3</sup> ili normalan broj leukocita, ali sa više od 10% nezrelih (štapićastih) formi.
- **Sepsa** je definisana kao SIRS izazvan infekcijom.
- **Teška sepsa** – sepsa sa organskom disfunkcijom, znacima hipoperfuzije (laktatna acidoza, oligurija, izmenjem mentalni status) ili hipotenzijom.
- **Septični šok** – teška sepsa sa hipotenzijom refrakternom na nadoknadu volumena kristaloidima i vazopresore.

# DEFINICIJE – *Sepsis-2* (2001)

- Naredna revizija definicija i terminologije objavljena je 2001. godine od strane SCC/ESICM/ATS/SIS (*Sepsis-2*), kada je zadržana većina prethodnih (SIRS-zasnovanih) definicija, ali je uveden niz specifičnih kriterijuma za identifikaciju organskog oštećenja u sepsi.
- **Opšte karakteristike sepse:** *povišena telesna temperatura* (preko 38,3°C) ili *hipotermija* (ispod 36°C), *srčana frekvenca* preko 90 otk/min ili više od 2 SD u odnosu na normalnu frekvencu za odgovarajuću dob, *tahipneja* preko 20/min, *izmenjen mentalni status*, *značajni edemi ili pozitivan bilans tečnosti* (više od 20 ml/kg tokom 24h), *hiperglikemija* u odsustvu šećerne bolesti (glikemija iznad 7,7 mmol/l).
- **Inflamatorne karakteristike:** *leukocitoza* (WBC preko 12,000/mm<sup>3</sup>) ili *leukopenija* (WBC ispod 4,000/mm<sup>3</sup>) ili normalan broj leukocita sa *više od 10% nezrelih (štapićastih) formi*, vrednosti *CRP* i *prokalcitonina* više od 2 SD u odnosu na normalne.
- **Hemidinarske karakteristike:** *arterijska hipotenzija* (SBP ispod 90 mmHg, MAP ispod 70 mmHg ili pad SBP iznad 40 mmHg u odraslih ili manje od 2 SD ispod normalnih vrednosti za određenu dob).
- **Znaci oštećenja organa:** *arterijska hipoksemija* (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ispod 300), *akutna oligurija* (satna diureza ispod 0,5 ml/kg uprkos volumnoj nadoknadi), porast vrednosti *kreatinina* iznad 44,2 umol/l, *koagulacione abnormalnosti* (INR iznad 1,5 ili PT iznad 60 s), *trombocitopenija* (ispod 100,000/mm<sup>3</sup>) ili vrednosti *bilirubina* iznad 4 mg/dl.
- **Znaci tkivne hipoperfuzije:** *hiperlaktatemija* (preko 1 mmol/l), *smanjeno kapilarno punjenje*.

# Kriterijumi za postavljanje dijagnoze SIRS

- Prisustvo **najmanje dva** od sledeća četiri navedenih kriterijuma je u ranijim definicijama sepse (*Sepsis 1 i 2*) bilo neophodno za postavljanje dijagnoze, dok u aktuelnim definicijama sepse iz 2016. godine (*Sepsis 3*) nije neophodno ispunjavanje ovih kriterijuma, ali SIRS i dalje ostaje važan marker potencijalno ozbiljne infekcije i dalje se koristi naširoko za postavljanje dijagnoze sepse.
- SIRS kriterijumi:
  1. Telesna temperatura iznad 38,3°C ili ispod 36°C;
  2. Srčana frekvenca iznad 90 otkucaja/min;
  3. Respiratorna frekvenca iznad 20 ciklusa/min ili PaCO<sub>2</sub> ispod 32 mmHg (4,3 kPa);
  4. WBC iznad 12,000/mm<sup>3</sup> ili normalan broj leukocita, ali sa više od 10% nezrelih (štapićastih) formi.
- Umesto SIRS kriterijuma, u novim definicijama koristi se SOFA skor u cilju efikasnijeg postavljanja dijagnoze sepse (infekcija + SOFA skor ≥2).

# DEFINICIJE – *Sepsis-3* (2016)

- Prema najnovijim smernicama SCCM/ESICM iz 2016. godine (*Sepsis-3*) uvedene su radikalne promene, te se više *ne koriste termini teška sepsa, niti je prisustvo SIRS neophodno za postavljanje dijagnoze sepse*. Umesto SIRS kriterijuma, u novim definicijama koristi se *SOFA skor* u cilju efikasnijeg postavljanja dijagnoze sepse.
- Date su nove definicije sepse i septičnog šoka u cilju naglašavanja značaj imunoloških, cirkulatornih i metaboličkih abnormalnosti u sepsi i njihovim efektima na organsko oštećenje i rizik od mortaliteta.
- **Sepsa** se definiše kao životno urgožavajuća organska disfunkcija izazvana neregulisanim odgovorom domaćina na infekciju (slično prethodnoj dijagnozi teške sepse). Kriterijumi za postavljanje dijagnoze: **suspektna/dokumentovana infekcija + SOFA skor  $\geq 2$**  ili **pozitivni quick-SOFA** – dva ili više od sledećih kriterijuma: hipotenzija (SBP ispod 100 mmHg), izmenjen mentalni status (GCS 14 ili manje), tahipneja (RR iznad 22/min). U najnovijem vodiču iz 2021. godine data je preporuka za korišćenje i drugih bodovnih sistema sem **qSOFA** u cilju brzog prepoznavanja sepse, poput **NEWS**, **MEWS** i **SIRS** score.
- **Septični šok** je komplikacija sepse u kojoj postoje ozbiljni poremećaji cirkulatornog sistema i ćelijskih/metaboličkih mehanizama, povezanih sa povećanim mortalitetom. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze: **sepsa + terapija vazopresorima** neophodna da bi MAP bio iznad 65 mmHg + **laktati preko 2 mmol/l** uprkos nadoknadi tečnosti.
- Mora se naglasiti da Sepsis-3 definicije još uvek nisu univerzalno prihvaćene (npr. u USA), te se i dalje koriste stare definicije SIRS, sepse, teške sepse i septičnog šoka.



# SOFA skor

- Gasne analize
- Broj trombocita
- Bilirubin
- Srednji krvni pritisak
- GCS
- Kreatinin
- Diureza

| System or organ and measure                            | SOFA score |                   |                                          |                                                                 |                                                |
|--------------------------------------------------------|------------|-------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                        | 0          | 1                 | 2                                        | 3                                                               | 4                                              |
| Respiratory:                                           |            |                   |                                          |                                                                 |                                                |
| P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg | ≥400       | 300-399           | 200-299                                  | 100-199 with respiratory support                                | <100 with respiratory support                  |
| Coagulation:                                           |            |                   |                                          |                                                                 |                                                |
| Platelets, × 10 <sup>3</sup> /μL                       | ≥150       | 100-149           | 50-99                                    | 20-49                                                           | <20                                            |
| Liver:                                                 |            |                   |                                          |                                                                 |                                                |
| Bilirubin, μmol/L (mg/dL)                              | <20 (1.2)  | 20-32 (1.2-1.9)   | 33-101 (2.0-5.9)                         | 102-204 (6.0-11.9)                                              | >204 (12.0)                                    |
| Circulatory:                                           |            |                   |                                          |                                                                 |                                                |
| Mean arterial pressure, mm Hg                          | ≥70        | <70               | Low dose dopamine or any dose dobutamine | Low-medium dose noradrenalin or adrenalin; medium dose dopamine | High dose noradrenalin, adrenalin, or dopamine |
| Central nervous system:                                |            |                   |                                          |                                                                 |                                                |
| Glasgow Coma Scale score                               | 15         | 13-14             | 10-12                                    | 6-9                                                             | <6                                             |
| Renal:                                                 |            |                   |                                          |                                                                 |                                                |
| Creatinine, μmol/L (mg/dL)                             | <110 (1.2) | 110-170 (1.2-1.9) | 171-299 (2.0-3.4)                        | 300-440 (3.5-4.9)                                               | >440 (5.0)                                     |
| Urine output, mL/day                                   | –          | –                 | –                                        | <500                                                            | <200                                           |

\*Our recommendation applies to patients with an infection and a SOFA score of ≥2.

P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> = partial pressure of oxygen (arterial). F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> = fraction of inspired oxygen.

## MEWS & NEWS

### Modified Early Warning Score

| Score                                  | 3         | 2         | 1       | 0       | 1                 | 2                | 3            |
|----------------------------------------|-----------|-----------|---------|---------|-------------------|------------------|--------------|
| Respiratory rate ( $\text{min}^{-1}$ ) |           | $\leq 8$  |         | 9-14    | 15-20             | 21-29            | $> 29$       |
| Heart rate ( $\text{min}^{-1}$ )       |           | $\leq 40$ | 41-50   | 51-100  | 101-110           | 111-129          | $> 129$      |
| Systolic BP (mmHg)                     | $\leq 70$ | 71-80     | 81-100  | 101-199 |                   | $\geq 200$       |              |
| Urine output (ml/kg/h)                 | Nil       | $< 0.5$   |         |         |                   |                  |              |
| Temperature ( $^{\circ}\text{C}$ )     |           | $\leq 35$ | 35.1-36 | 36.1-38 | 38.1-38.5         | $\geq 38.6$      |              |
| Neurological                           |           |           |         | Alert   | Reacting to voice | Reacting to pain | Unresponsive |

### Chart 1: National Early Warning Score (NEWS)\*

| PHYSIOLOGICAL PARAMETERS | 3           | 2        | 1           | 0           | 1           | 2           | 3          |
|--------------------------|-------------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Respiration Rate         | $\leq 8$    |          | 9 - 11      | 12 - 20     |             | 21 - 24     | $\geq 25$  |
| Oxygen Saturations       | $\leq 91$   | 92 - 93  | 94 - 95     | $\geq 96$   |             |             |            |
| Any Supplemental Oxygen  |             | Yes      |             | No          |             |             |            |
| Temperature              | $\leq 35.0$ |          | 35.1 - 36.0 | 36.1 - 38.0 | 38.1 - 39.0 | $\geq 39.1$ |            |
| Systolic BP              | $\leq 90$   | 91 - 100 | 101 - 110   | 111 - 219   |             |             | $\geq 220$ |
| Heart Rate               | $\leq 40$   |          | 41 - 50     | 51 - 90     | 91 - 110    | 111 - 130   | $\geq 131$ |
| Level of Consciousness   |             |          |             | A           |             |             | V, P, or U |

\*The NEWS initiative flowed from the Royal College of Physicians' NEWSDIG, and was jointly developed and funded in collaboration with the Royal College of Physicians, Royal College of Nursing, National Outreach Forum and NHS Training for Innovation.

### SIRS criteria (two or more)

### qSOFA criteria (two or more)

36 > Temperature > 38

Systolic blood pressure < 100 mmHg

Respiratory rate > 22/min

Respiratory rate > 20/min

Heart rate > 90 bpm

Glasgow Coma Scale  $\leq 14$

4000 > White cell count > 12,000

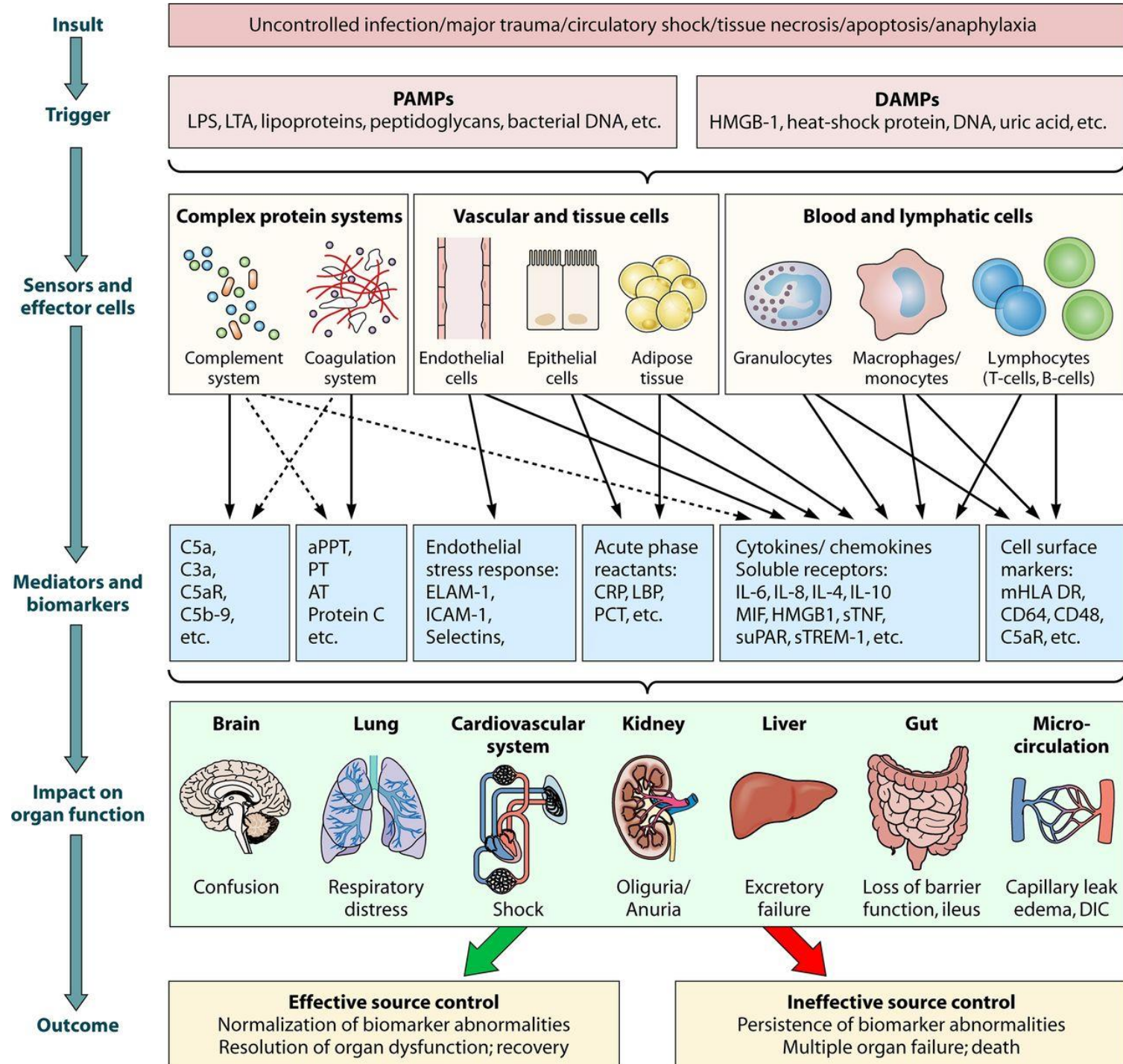
SIRS: Systemic Inflammatory Response Score; qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment.



| DEFINITIONS   | SEPSIS – 1 (1991)                                                                                                    | Sepsis – 2 (2001)                                                               | Sepsis – 3 (2016)                                                                                                                                                                |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sepsis        | Systemic response to infection manifested by 2 or more of SIRS criteria as a result of infection                     | Same definitions as Sepsis-1 with greater number & detail of signs and symptoms | A life threatening organ dysfunction caused by dysregulated host response to infection<br>Suspected or documented infection & increase SOFA >2                                   |
| Severe Sepsis | Sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion, or hypotension                                              | Same definitions as Sepsis-1 with greater number & detail of signs and symptoms | No longer applicable                                                                                                                                                             |
| Septic shock  | Sepsis-induced, with hypotension despite adequate fluid resuscitation along with presence of perfusion abnormalities | Same definitions as Sepsis-1 with greater number & detail of signs and symptoms | Can be identified with a clinical construct of sepsis with persistent hypotension, requiring vasopressor therapy to elevate MAP to 65 mm Hg despite adequate fluid resuscitation |

# Mehanizam nastanka SIRS i sepse

- **SIRS** se shvata kao prekomerna aktivacija imunskog sistema na prisustvo infektivnog agensa (**sepsa**). SIRS ne mora uvek biti iniciran infektivnim agensom, već se prekomerna aktivnost imunskog sistema može javiti kod *akutnog pankreatitisa, opekotina, ekstenzivnih trauma, aspiracije, plućne tromboembolije, anafilaksije, sistemskog eritemskog lupusa, sistemskog vaskulitisa, operacija* (ovakav SIRS se naziva neinfektivnim SIRS-om ili **pseudosepsom**).
- Kao posledica interakcije imuniteta sa infektivnim agensima dolazi do prekomerne aktivacije makrofaga i drugih imunskih ćelija sa posledičnim otpuštanjem inflamatornih citokina. Za razliku od normalne infekcije, gde je imunski odgovor balansiran, kod SIRS i sepse ova ravnoteža je poremećena i imunski sistem reaguje nekontrolisano, dovodeći do štetnih hemodinamskih efekata po domaćina (oštećenje endotela, povećana kapilarna propustljivost, vazodilatacija, hipotenzija, koagulacione abnormalnosti i mikrovaskularne povrede). Ove promene vode nastanku tkivne hipoperfuzije, organske disfunkcije, i ukoliko se sepsa ne leči, do smrtnog ishoda.
- Na taj način, pacijent u sepsi umre ne zbog delovanja samog infektivnog agensa, već zbog preterane aktivnosti sopstvenog imunološkog sistema u sklopu SIRS-a.
- Studije su pokazale da se u serumu septičnih bolesnika mogu naći visoke koncentracije proinflamatornih citokina (*TNF-alfa, IL-1*) i antiinflamatornih citokina (*IL-6, IL-10*) – **citokinska oluja**, što je povezano i sa povećanim mortalitetom.



# Hemodinamski sistemski efekti u SIRS i sepsi

- **Hipotenzija** – nastaje usled aktivacije endotelijalne NO sintetaze, koja uz smanjene nivoe vaopresina dovodi do *vazodilatacije* i *povećane kapilarne propustljivosti* i posledične hipotenzije.
- *Mikrovaskularna oštećenja* – nastaje kao rezultat povećane ekspresije athezionih proteina na endotelu, oštećene koagulacione aktivnosti uz aktivaciju sistema komplementa, smanjene fleksibilnosti eritrocita, te dolazi do formiranja i taloženja imunih kompleksa na endotelu, formiranja mikrotrombova, smanjenja difuzije kiseonika, diseminovane intravaskularne koagulacije.
- Hipooksigenacija tkiva i tkivna hipoperfuzija vode nastanku oštećenja organskih sistema (pojedinačnih ili multiplih – multiple organ dysfunction syndrome, MODS), sa posledičnim smrtnim ishodom.
- Organi koji su naročito osetljivi na hipoksična oštećenja su srce, bubrezi, mozak i gastrointestinalni trakt.



# Efekti seapse i SIRS na druge organske sisteme

- **Pluća** – plućni edem, ARDS.
- **GIT** – usled oštećenja normalne protektivne barijere creva, može doći do translokacije bakterija u sistemski krvotok i dodatne sistemske infekcije. Aspiracija bakterija iz GIT kod intubiranih pacijenata može doprineti nastanku dodatnih komplikacija.
- **CNS** – izmenjen mentalni status, encefalopatija i periferna neutopatija.
- **Jetra** – direktna kontaminacija bakterijama koje prodiru iz creva kroz portalnu cirkulaciju; oštećena jetrena funkcija sprečava eliminaciju endotoksina i drugih bakterijskih produkata koji se zadržavaju u cirkulaciji.
- **Bubrezi** – oligurija, anurija, akutno bubrežno oštećenje, bubrežna insuficijencija.

# FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK SEPSE

- Prisustvo IV linija i katetera (centralne i periferne venske linije, Folijev urinarni kateter)
- Mehanička ventilacija
- Hronični ulkusi i rane na koži
- Skorašnja hirurgija
- Teška hronična bolest (malignitet, HIV, jetrena bolest)
- Imunosupresija
- ICU hospitalizacija
- Produžena hospitalizacija
- Postpartalne komplikacije (endometritis, retencija placente, carski rez, infekcija vaginalnih rana)
- Invazivne procedure
- Starija životna dob (preko 65 godina)
- Alkoholizam
- Konzumacija IV narkotika



# EPIDEMIOLOGIJA

- U IHME Spesis Study iz 2017. godine, globalna godišnja incidencija sepse je procenjena na 48,9 miliona novih slučajeva, sa godišnjim mortalitetom od 11 miliona pacijenata, što je predstavljalo skoro 20% svih smrtnih ishoda u 2017. godini.
- U studiji Fleischmann-a iz 2016. godine dobijeni su skoro upola manji rezultati – godišnja incidenca 19,4 miliona i 5,3 miliona smrtnih ishoda zbog sepse.
- Najveći broj slučajeva se javlja u zemljama niskog i srednjeg stepena ekonomskog razvoja.
- Sepsa je zanačajan uzrok mortaliteta dece i mladih, naročito u nerazvijenim zemljama.

# ETIOLOGIJA – izvorište infekcije

- Najčešća **izvorišta sepsa** su (prema opadajućem redosledu): pneumonija, infekcije urinarnog trakta, intraabdominalne infekcije, infekcije nepoznatog porekla, infekcije kože i mekih tkiva, infekcije povezane sa kateterima, infekcije CNS, endokarditisi
- **Respiratorne infekcije** - CAP, HAP, VAP, empijem, apsces pluća;
- **Urinarne infekcije** – prisustvo Folijevog katetera, pijelonefritis, renalni apscesi, cistitis, prstatični apsces ili prostatitis, UTI povezane sa BHP, holelitijaza, kongenitalne malformacije urinarnog trakta;
- **Intra-abdominalne infekcije** – operacija, trauma, ruptura creva, peritonitis, ruptura apendiksa ili žučne kesice;
- **Infekcije kože i mekih tkiva** – ulceri, rane, osteomijelitis.
- **Kardiovaskularne infekcije** – inficirani centralni venski kateteri, inficirani prostetički uređaji, endokarditisi, IV upotreba narkotika;
- **CNS** – meningokokna sepsa;
- **Ginekološke infekcije** – STDs;
- **Obstetrične infekcije** – peri i postpartalne komplikacije, PROM, endometritis, retencija placente, carski rez, infekcija vaginalnih rana;

# ETIOLOGIJA – uzročnici

- **Gram + bakterije > Gram – bakterije > gljivice**
- Najčešći mikroorganizmi povezani sa septičnim šokom, visokim mortalitetom i multiplom rezistencijom na antibiotike su: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, MRSA, VRE, *Candida* spp.
- Gram – bakterijemije imaju veći rizik progresije u septični šok.
- Neutropenični bolesnici su u većem riziku od nastanka sepse izazvane G- uzročnicama i *Candida* spp.
- Pacijenti sa bolničkim infekcijama su predisponirani za nastanak sepse sa MRSA i VRE.

# POSTAVLJANJE DIJAGNOZE SEPSE

1. Anamneza i fizikalni pregled
2. Laboratorijske analize
3. Druge procedure
4. Imaging dijagnostika
5. Klinički skorevi – MODS, SOFA, CPIS

# ANAMNEZA

- *Sadašnja bolest* – prikupiti informacije od bolesnika ili medicinskog osoblja o toku, nastanku, trajanju i ozbiljnosti aktuelne bolesti
- *Ranije bolesti* – DM, adrenalna, bubrežna, kardiovaskularna, jetrena insuficijencija, bolesti GIT, skorašnje operacije ili invazivne procedure
- *Lična anamneza* – lekovi koji mogu uticati na lečenje septe (beta blokatori, PDE inhibitori, diuretici, insulin, kortikosteroidi), upotreba IV narkotika, konzumacija alkohola, pušenje, rizični seksualni kontakti
- *Socio-epidemiološka anamneza* – uslovi stanovanja
- *Faktori rizika* za nastanak nazokomijalnih infekcija: skorašnja ili aktuelna hospitalizacija u ICU, produženo trajanje hospitalizacije, transfer iz doma za stare ili sličnih centara, skorašnja ili aktuelna mehanička ventilacija, skorašnja operacija ili intervencija.



# FIZIČKI PREGLED

- VITALNI ZNACI – **temperatura, srčana frekvenca, respiratorna frekvenca, krvni pritisak!**
- *Inspekcija* – traženje vidljivog spoljašnjeg izvorišta infekcije (mehanička ventilacija, trauma, rane, dekubitalni ulkusi, inficirane venske linije, prisustvo katetra, ožiljaka od operacije). Koža pacijenata može biti topla u početnim stadijumima sepsa ili hladna u kasnijim stadijumima kao rezultat hipoperfuzije, mogu se javiti periferni *testasti edemi* (naročito ako je prekomerna nadoknada volumena), uočiti *znake petehijalnih krvarenja*.
- *Pregled grudnog koša* – uočiti fizikalne znake koji bi upućivali na pneumoniju kao izvor infekcije (pukoti pri auskultaciji uz oslabljen plućni disajni zvuk, tmulost pri perkusiji, naglašen vokalni fremitus), pregledati ispljuvak bolesnika kako bi se uočili znaci purulencije
- *Pregled stomaka* – evaluacija abdominalnog bola, tražiti znakove apendicitisa, holelitijaze i ascitesa, jer sve to može biti odraz abdominalne infekcije koja je izazvala sepsu
- *Pregled genito-urinarnog trakta* – bolnost pri sukusiji može ukazati na pijelonefritis, digitorektalnim pregledom se može uočiti uvećana prostata kod prostatitisa
- *Pregled nervnog sistema* – procena mentalnog statusa, prisustvo meningealnih znakova
- *Pregled ekstremiteta* – znaci testastih edema, petehija, purpure, pregled inficiranih venskih ili dekubitalnih ulkusa, dijabetesno stopalo, znaci artritisa

# Telesna temperatura u sepsi

- Iako u preko 90% slučajeva sepse postoji povišena telesna temperatura, ne treba pretpostaviti da će svaki septični bolesnik biti febrilan, jer u preostalih 10% slučajeva pacijenti mogu biti u hipotermiji (ispod 35,5°C).
- **Hipotermijska sepsa** povezana je sa lošijom prognozom i čak 2x većim mortalitetom u odnosu na febrilnu sepsu. To se dešava jer, s jedne strane, takva sepsa je obično izazvana patogenijim mikroorganizmima i kod pacijenata sa lošijim imunitetom, i s druge strane zbog kasnog prepoznavanja, dijagnostikovanja i lečenja.
- Hipotermijska sepsa se obično javlja kod starijih i imunokompromitovanih osoba (HIV, splenektomija, maligniteti, KS, imunosupresivi).
- Takođe, lekovi koji imaju antipiretsko delovanje, a primenjuju se iz drugih indikacija (NSAIL, KS) mogu da spreče nastanak febrilnosti i prikriju nastanak septičnog stanja.

# LABORATORIJSKE ANALIZE

- *GASNE ANALIZE* – u ranoj sepsi se nađe **respiratorna alkaloz**a usled hiperventilacije zbog tahipneje i delom zbog incijalne kompenzacije laktatne acidoze; u kasnoj sepsi nastaje **metabolička acidoza** (snižen pH, BE preko 2, povećan anjonski zjap) zbog hiperlaktatemije usled tkivne hipoperfuzije.
- *KKS* – **leukocitoza** preko 12,000 ili **leukopenija** ispod 4,000/mm<sup>3</sup> su kriterijumi za dijagnozu SIRS; teška neutropenija predisponira pacijenta za oportunističke infekcije (naročito fungalne). **Trombocitopenija** je marker teške sepse, a može ukazivati i na koagulativne poremećaje u sepsi (DIK).
- *MORFOLOŠKA ANALIZA LEUKOCITA* – promene u veličini i kompoziciji leukocita mogu biti značajan indikator sepse. Najznačajniji parametar za predikciju sepse je **MDW** (monocyte distribution width), s obzirom na ranu aktivaciju cirkulišućnih monocita u sepsi i njihovu morfološku transformaciju ka makrofagima.
- **LAKTATI** – povišene koncentracije laktata u serumu su znak tkivne hipoperfuzije. Oni mogu biti povišeni i bez znakova hipotenzije i drugih znakova sepse (latentna sepsa). Hiperlaktatemija povezana je sa povišenim rizikom mortaliteta usled sepse. Normalne vrednosti laktata ne isključuju prisustvo sepse. Serijsko praćenje vrednosti laktata (klirens laktata) je standard u praćenju progresije sepse. Snižavanje koncentracije laktata ukazuje na poboljšanu tkivnu perfuziju i efikasan tretman i dobar su prognostički indikator.

# LABORATORIJSKE ANALIZE

- **PROKALCITONIN** – povišene vrednosti PCT povezane su sa bakterijskom infekcijom i jedan su od važnih biomarkera bakterijske sepsa. Pored toga, postoje jaki dokazi o efikasnosti redukcije antibiotske terapije u skladu s vrednostima PCT. Veoma je važno praćenje trenda vrednosti PCT – konstantno visoke ili rastuće vrednosti ukazuju na perzistiranje ili pogoršavanje infekcije usled neadekvatnog efekta antibiotika i lošiju prognozu; snižavanje vrednosti ukazuje na povoljan terapijski odgovor i povoljniju prognozu.
- **CRP** – nespecifičan reaktant akutne faze inflamacije, čije vrednosti mogu biti povišene u infekciji, RA, IBD, AMI, pankreatitisu i brojnim drugim stanjima. Pojedine studije identifikuju povišene vrednosti CRP kao marker sepsa, a praćenje trenda vrednosti može ukazati na odgovor na terapiju.
- Pored standardnih biohemijskih markera (PCT, CRP, laktat), određivanje serumskih koncentracija drugih markera može biti značajno za identifikaciju sepsa – IL-6, IL-10, TNF-alfa, CD-64, sTREM-1, suPAR, angiopoietin 1 i 2 i drugi.
- **KOAGULACIONI STATUS** – u sepsi se može naći *produženi PT i aPTT* usled koagulativnih abnormalnosti. Sepsa može indukovati nastanak *DIK*, što se mora potvrditi dodatnim testovima (D-dimer, PLT, SE i ispitivanjem pojedinačnih koagulacionih faktora).

# LABORATORIJSKE ANALIZE

- *BIOHUMORALNI STATUS* :

- praćenje *elektroliskog bilansa* (voditi računa o ekstremnim Na i K vrednostima, visok anjonski gap ukazuje na metaboličku acidozu);
- *glikemija* (sepsa može dovesti do hiperglikemije koja zahteva primenu insulina ili do hipoglikemije, naročito u pedijatrijskoj populaciji);
- *vrednosti proteina i albumina* (hipoproteinemija može postojati u cirozi jetre i nefrotskim sindromom, što pacijente predisponira za nastanak ascitesa i spontanog bakterijskog peritonitisa);
- *jetrena funkcija* (povišene vrednosti transaminaza, bilirubina, GGT, ALP u sklopu jetrenog oštećenja kod MODS);
- *bubrežna funkcija* (povišene vrednosti kreatinina ukazuju na bubrežnu disfunkciju);
- *amilaze i lipaze* (isključivanje pankreatitisa kao uzročnika neinfektivnog SIRS);
- *srčani enzimi* (znak AMI uzrokovanog sepsom ili za isključivanje AMI)

- *ANALIZA URINA*:

- *Makroskopskim pregledom* urina može se uočiti замуćen izgled i/ili hematurija kod svih septičnih pacijenata, naročito ako imaju plasiran urinarni kateter; *pozitivna leukocitna esteraza i prisustvo nitrita* ukazuju na urinarnu infekciju (neophodno uzeti urinokulturu); *prisustvo leukocita i eritrocita* u urinu takođe je znak urinarne infekcije
- *Brzi antigenski testovi u urinu* su dostupni za dokazivanje brojnih patogena, kao što su pneumokok, Legionella spp., Histoplasma capsulatum.

# BAKTERIOLOŠKE ANALIZE

- Pre nego što se započne sa terapijom antibioticima, potrebno je uzorkovati krv za kultivaciju (**hemokulture**) sa multiplih mesta, za dve aerobne i anaerobne kulture, naročito ako postoje centralni venski kateteri. Sepsa se ne može isključiti ako se dobiju negativni nalazi hemokultura (što se dešava u više od 50% slučajeva).
- **Urinokulture** – uzorkovati urin tehnikom srednjeg mlaza ili uzorkovanjem iz urinarnog katetera.
- **Kulture sputuma i BAL** – ako je suspektna respiratorna infekcija
- Ostale kulture – **bris rane, hirurških mesta, stolica, likvor.**
- Kod imunosuprimiranih i neutropeničnih pacijenata uzeti mikotične kulture.
- U cilju brze identifikacije uzročnika (unutar 1h od uzorkovanja materijala) mogu se koristiti različiti **PCR paneli**, čime se omogućuje da se brzo usmeri antibiotska terapija, izbegne nastanak rezistencije i rizika od infekcije sa *Cl. Difficile*.
- Za fungalnu sepsu, koju najčešće izaziva *Candida spp.*, neophodno je određivanje screening testova za invazivnu kandidijazu, kao što je **1,3 beta-D-glukan, mannan i anti-mannan antitela.**

# IMAGING I OSTALA DIJAGNOSTIKA

- **RTG GRUDNOG KOŠA** – za inicijalnu evaluaciju plućnih promena, praćenje pneumonije i efekta terapije
- **CT GRUDNOG KOŠA/CTPA** – značajan za detekciju penumonije i isključivanje plućne embolije
- **CT ili MRI ABDOMENA I MALE KARLICE** – važno za detekciju nebilijarnih uzroka aintraabdominalnih infekcija (apscesi, renalne infekcije)
- **UZV ABDOMENA** – važan za detekciju holelitijaze i holecistitisa. Može da se koristi za detekciju kolapsibilnosti VCI (procena hidriranosti pacijenta)
- **EKG** – uraditi u cilju isključivanja akutnog infarkta miokarda
- **Adominalna paracenteza** – razmotriti u cilju dijagnoze bakterijskog peritonitisa
- **Torakocenteza** – neophodna za detekciju infektivnih pleuralnih izliva, naročito empijema
- **Lumbalna punkcija** – kada se sumnja na infekciju CNS-a (meningitis)
- **BAL** – u cilju uzorkovanja materijala kad se sumnja na pneumoniju, naročito kod mehanički ventiliranih pacijenata
- **Drenaža** – pod kontrolom CT-a i UZV-a, važno u cilju kontrole izvora sepse



# KLINIČKI SKOREVI

- Postoji veći broj kliničkih skorova koji se koriste za predikciju mortaliteta i evaluaciju infekcije i organske disfunkcije u sepsi, kao što su **APACHE**, **SAPS**, **MODS**, **SOFA**, **CPIS** i drugi.
- *MODS skor* – parametri koji se razmatraju su: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, serumski kreatinin ili diureza, serumski bilirubin, srčana frekvenca, broj trombocita, GCS skor. Ovaj skor se koristi za procenu mortaliteta.
- *SOFA* – PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, serumski kreatinin, serumski bilirubin, hipotenzija, broj trombocita, GCS skor. Takođe se koristi za procenu mortaliteta.
- *CPIS* – trahealna sekrecija, infiltrati na RTG grudnog koša, temperatura, broj leukocita, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, mikrobiologija. Ovaj test se koristi za procenu verovatnoće postojanja VAP.

| The APACHE II Score                                                                                                     |                     |          |         |           |                              |                       |           |                       |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------|---------|-----------|------------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------|----------------------|
| Physiologic Variable                                                                                                    | High Abnormal Range |          |         |           |                              | Low Abnormal Range    |           |                       |                      |
|                                                                                                                         | +4                  | +3       | +2      | +1        | 0                            | +1                    | +2        | +3                    | +4                   |
| Rectal Temp (°C)                                                                                                        | ≥41                 | 39-40.9  |         | 38.5-38.9 | 36-38.4                      | 34-35.9               | 32-33.9   | 30-31.9               | ≤29.9                |
| Mean Arterial Pressure (mmHg)                                                                                           | ≥160                | 130-159  | 110-129 |           | 70-109                       |                       | 50-69     |                       | ≤49                  |
| Heart Rate                                                                                                              | ≥100                | 140-179  | 110-139 |           | 70-109                       |                       | 50-69     | 40-54                 | ≤39                  |
| Respiratory Rate                                                                                                        | ≥50                 | 35-49    |         | 25-34     | 12-24                        | 10-11                 | 6-9       |                       | ≤5                   |
| Oxygenation<br>a) FiO <sub>2</sub> ≥ 0.5 record A-aDO <sub>2</sub><br>b) FiO <sub>2</sub> < 0.5 record PaO <sub>2</sub> | ≥500                | 350-499  | 200-349 |           | <200<br>PO <sub>2</sub> > 70 | PO <sub>2</sub> 61-70 |           | PO <sub>2</sub> 55-60 | PO <sub>2</sub> < 55 |
| Arterial pH                                                                                                             | ≥7.7                | 7.6-7.69 |         | 7.5-7.59  | 7.33-7.49                    |                       | 7.25-7.32 | 7.15-7.24             | <7.15                |
| HCO <sub>3</sub> (mEq/l)                                                                                                | ≥52                 | 41-51.9  |         | 32-40.9   | 22-31.9                      |                       | 18-21.9   | 15-17.9               | <15                  |
| K (mEq/l)                                                                                                               | ≥7                  | 6-6.9    |         | 5.5-5.9   | 3.5-5.4                      | 3-3.4                 | 2.5-2.9   |                       | <2.5                 |
| Na (mEq/l)                                                                                                              | ≥100                | 160-179  | 155-159 | 150-154   | 130-149                      |                       | 120-129   | 111-119               | ≤110                 |
| S. Creat (mg/dl)                                                                                                        | ≥3.5                | 2-3.4    | 1.5-1.9 |           | 0.6-1.4                      |                       | <0.6      |                       |                      |
| Hematocrit (%)                                                                                                          | ≥60                 |          | 50-59.9 | 46-49.9   | 30-45.9                      |                       | 20-29.9   |                       | <20                  |
| TLC (10 <sup>3</sup> /cc)                                                                                               | ≥40                 |          | 20-39.9 | 15-19.9   | 3-14.9                       |                       | 1-2.9     |                       | <1                   |
| GCS                                                                                                                     |                     |          |         |           |                              |                       |           |                       |                      |

**Age -score**  
<44 → 0  
45-54 → 2  
55-64 → 3  
65-74 → 5  
≥75 → 6

**GCS:**  
15 → 0    14 → 1    13 → 2  
12 → 3    11 → 4    10 → 5  
9 → 6    8 → 7    7 → 8  
6 → 9    5 → 10    4 → 11  
3 → 12

JAMA 1993;270(24):2957-2963

# DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

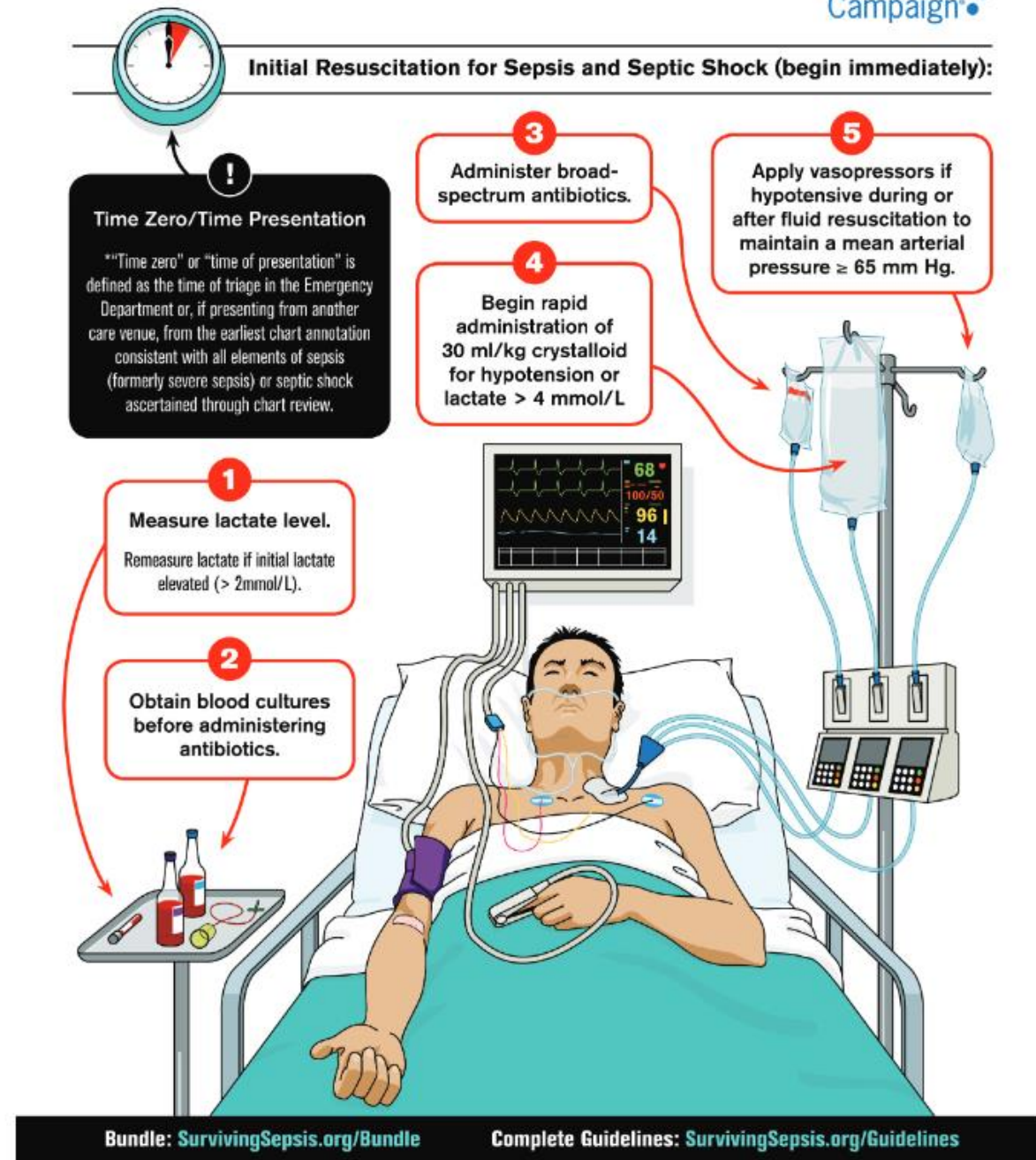
- Plućna tromboembolija
- Infarkt miokarda
- Adrenalna insuficijencija
- Dijabetesna ketoacidoza
- Masiva aspiracija/atelektaza
- Predoziranje narkoticima
- Šok druge etiologije (hemoragijski, kardiogeni, neurogeni, anafilaktički)

# *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* – protokoli za lečenje seapse

- SSC je osnovana 2002. godine kao konzorcijum posvećen povećanju svesnosti zdravstvenih radnika o značaju seapse.
- Ova organizacija je objavila prve vodiče za lečenje seapse **2004.** godine, sa tri nova objavljena vodiča **2008, 2012** i **2016.** godine. Poslednji vodič je iz **2021.** godine, a ovaj, kao i prethodni vodič iz 2016. godine, se zasniva na novim definicijama seapse i septičnog šoka (Sepsis-3).
- Pored toga, SSC objavljuje i tzv. *Sepsis Bundles* – set inicijalnih postupaka koje bi trebalo implementirati nakon postavljanja dijagnoze seapse.
- Prvi ovakvi vodiči su objavljeni 2004. godine koji je podrazumevao dva algoritma – *Sepsis resuscitation bundle* i *Sepsis management bundle*, koje je trebalo primeniti unutar prvih 6h, odnosno 24h, a slične preporuke su ostale u vodiču iz 2008. godine.
- U vodiču iz 2012. i 2015. godine date su preporuke za sprovođenje sličnih dijagnostičko-terapijskih postupaka kao u prethodnim vodičima, ali u znatno kraćem vremenskom periodu (*3-hour i 6-hour Sepsis Bundle*), da bi 2018. godine objavljen i **1-hour Sepsis Bundle**, koji je i danas aktuelan.

# 1-hour Sepsis Bundle

- SSC je skoro modifikovala vodič za menadžment sepsom, pri čemu su *update*-ovani inicijalni postupci koji su u prethodnim vodičima trebali biti ispunjeni u roku od 3h i 6h, a u aktuelnom vodiču su objedinjeni u tzv. **1-hour Sepsis Bundle**.
- Preporučeni koraci unutar prvog sata su:
  - Izmeriti nivo **laktata** u serumu (i ponovno određivanje laktata nakon 2-4h ako je vrednost bila preko 2 mmol/l)
  - Uzeti **hemokultura** pre davanja AB (dva seta)
  - Primeniti **AB širokog spektra**
  - Započeti sa brzom nadoknadom **kristaloida (30 ml/kg)** u slučajevima hipotenzije (MAP ispod 65 mmHg) i vrednosti laktata iznad 4 mmol/l
  - Uključiti **vazopresor** ako je pacijent hipotenzivan tokom ili nakon nadoknade volumena u cilju da se održi MAP preko 65 mmHg





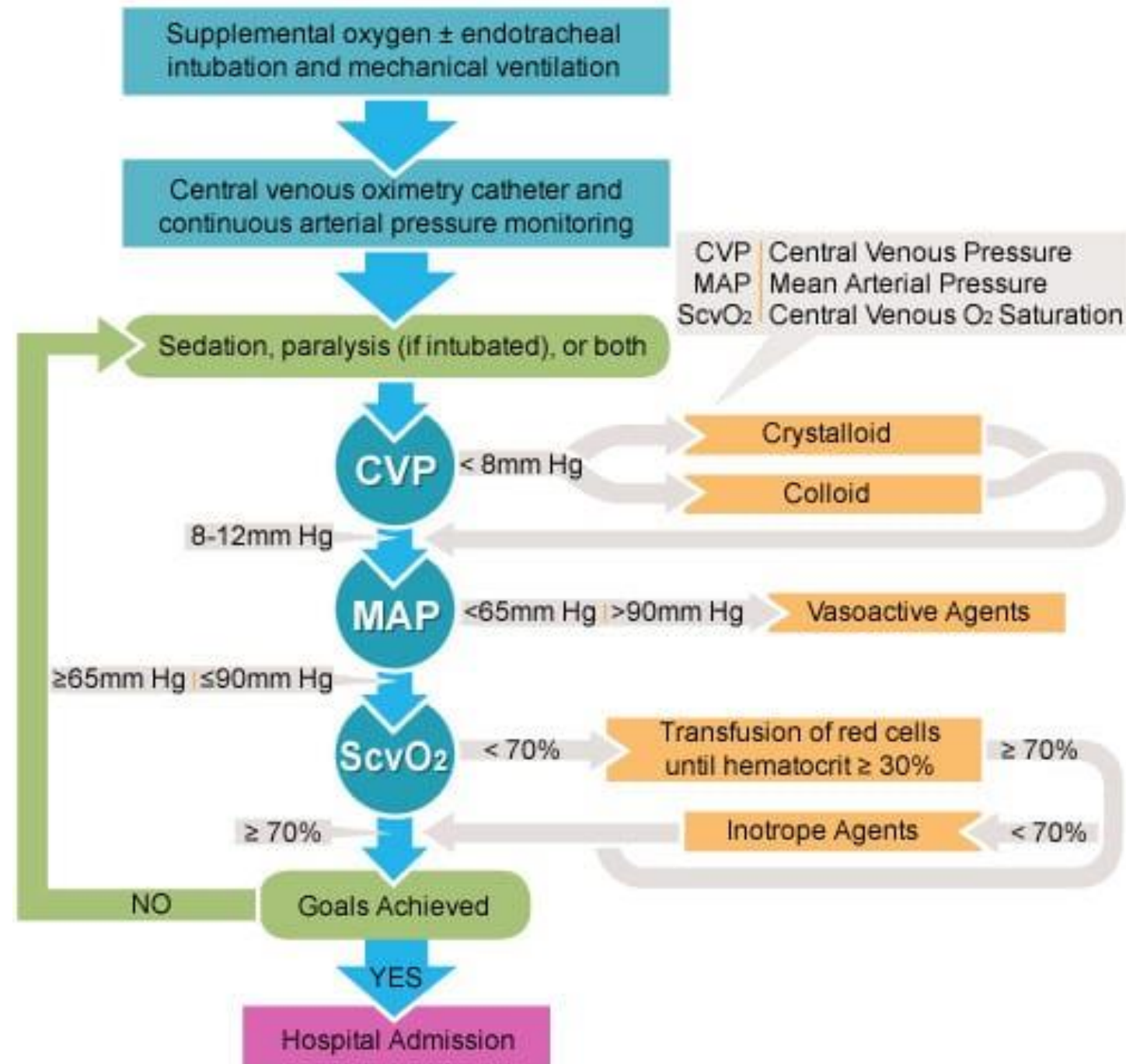
| 2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><i>6-hour Resuscitation Bundle</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Measure serum lactate</li> <li>• Obtain blood cultures prior to antibiotics</li> <li>• Administer broad spectrum antibiotics within 3 hours of ED or 1 hour non-ED admission</li> <li>• With hypotension &amp;/or serum lactate &gt; 4 mmol/L: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Crystalloid 20ml/Kg</li> <li>○ Vasopressors if unresponsive</li> </ul> </li> <li>• Persistent hypotension &amp;/or lactate &gt; 4 mmol/L achieve: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CVP <math>\geq</math> 8 mm Hg</li> <li>• ScvO<sub>2</sub> <math>\geq</math> 70 % or SvO<sub>2</sub> <math>\geq</math> 65%</li> </ul> </li> </ul> | <p><b><i>3-hour Bundle</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Measure serum lactate</li> <li>• Obtain blood cultures prior to antibiotics</li> <li>• Administer broad spectrum antibiotics</li> <li>• With hypotension &amp;/or serum lactate &gt; 4 mmol/L: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Crystalloid 30ml/Kg</li> </ul> </li> </ul> <p><b><i>6-hour Bundle</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasopressors for hypotension after fluid</li> <li>• For persistent arterial hypotension after fluid or with lactate &gt; 4 mmol/L; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Measure CVP</li> <li>• Measure ScvO<sub>2</sub></li> </ul> </li> </ul> | <p><b><i>1-hour Bundle</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Measure serum lactate. Re-measure if initial &gt; 2 mmol/L</li> <li>• Obtain blood cultures prior to antibiotics</li> <li>• Administer broad spectrum antibiotics</li> <li>• Begin rapid crystalloid 30 ml/kg</li> <li>• Apply vasopressors if hypotension remains after fluid resuscitation to MAP <math>\geq</math> 65 mm Hg</li> </ul> |
| <p><b><i>24-hour Management Bundle</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low dose steroids</li> <li>• Human activated protein C (rhAPC)</li> <li>• Maintain glucose 70 -150 mg/dL</li> <li>• Maintain median inspiratory plateau pressure &lt; 30 cm H<sub>2</sub>O in mechanical ventilation</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b><i>24-hour Bundle no longer recommended</i></b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

# TRETMAN SEPSE

- U tretmanu sepse VREME je ključni faktor. Rano prepoznavanje sepse, administracija antibiotska i hemodinamska stabilizacija su krucijalne komponente uspešnog lečenja sepse.
- Kako se koncept sepse razvijao tokom godina, u aktuelnoj Sepsis-3 definiciji i SSC smernicama iz 2016. i 2021. godine se preporučuje da se svi inicijalni postupci (laktati, kulture, antibiotici, IV nadoknada tečnosti, vazopresori kad su potrebni) trebaju odraditi unutar prvog sata od postavljanja dijagnoze (1-hour Sepsis Bundle), za razliku od ranije predlaganih 3h i 6h (mada ovakav pristup nije svugde prihvaćen).
- Ciljevi ovakvog pristupa su uspostavljanje:
  - **hemodinamske stabilnosti** pacijenta ( $MAP \geq 65$  mmHg;  $CVP > 8-12$  mmHg ako je palsirana centralna linija),
  - adekvatne **satne diureze** ( $> 0,5$  ml/kg/h),
  - adekvatne **oksigenacije** ( $Scv \geq 70\%$  ili  $SvO_2 \geq 65\%$  ako je plasirana centralna venska linija),
  - adekvatne **perfuzije tkiva** (normalizacija koncentracije laktata).
- Kod pacijenata sa respiratornim distresom neophodna je rana suplementacija **kiseonika** i **mehanička ventilacija** ako se razvije ARDS ( $PaO_2/FiO_2$  ispod 300 mmHg) ili neadekvatna saturacija na oksigenoterapiji.

# EGDT – early goal-directed therapy

- Iako se EGDT i centralni venski monitoring više ne preporučuju prema rezultatima iz ProCESS, ARISE i ProMISe studija, ovi principi i dalje imaju značaj u tretmanu sepsa.
- Ciljevi:
  1. CVP 8-12 mmHg (12-15 mmHg kod mehanički ventiliranih);
  2. MAP iznad 65 mmHg;
  3. Satna diureza iznad 0,5 ml/kg
  4. ScvO<sub>2</sub> (centralna venska saturacija) iznad 70% ili SvO<sub>2</sub> (mešana venska saturacija) iznad 65%.





# HEMODINAMSKA POTPORA U SEPSI

- **KRISTALOIDI** - svim bolesnicima potrebno je primeniti IV kristaloide (*fiziološki rastvor, Ringer laktat*) **30 ml/kg unutar prvog ili prva tri sata**, a nakon toga administracija tečnosti bi trebala biti vođena ponavljanom evaluacijom hemodinamskog statusa (srčana frekvenca, TA, SpO<sub>2</sub>, RR, t, satna diureza, kapilarno punjenje). Mora se voditi računa da se pacijent volumno ne optereti.
- **KOLOIDI** – mogu se koristiti rastvori *4% i 20% albumina* kao dodatna terapija kada pacijenti zahtevaju velike količine kristaloida. Ne preporučuju se rastvori želatina i hidroksietil skroba.
- **VAZOPRESORI** – uključuju se ako se ne može uspostaviti hemodinamska stabilnost nadoknadom tečnosti, u cilju održavanja MAP iznad 65 mmHg; preporučuju se *NORADRENALIN* kao prvi izbor, a mogu mu se dodati i *vazopresin ili adrenalin* u cilju postizanja ciljnog MAP; *dopamin* se može koristiti kao alternativa noradrenalinu kod izabranih pacijenata zbog visokog rizika od aritmija i povećanoj stopi smrtnosti.
- **INOTROPI** – dodaju se vazopresoru ukoliko se ispoljavaju znaci hipoperfuzije uprkos nadoknadi volumena i postignutim odgovarajućim vrednostima MAP; lek izbora je *DOBUTAMIN*.
- **IV HIDROKORTIZON** – ne treba ga davati ako se nadoknadom tečnosti i vazopresorima postigne hemodinamska stabilnost; ako se ne postigne preporučuje se *200 mg/dan IV hidrokortizna u tri dnevne doze*. Kada vazopresori ne budu više potrebni u terapiji potrebno je smanjiti dozu KS.



# Vasoactive Agent Management



Use norepinephrine as first-line vasopressor

*For patients with septic shock on vasopressor*



Target a MAP of 65mm Hg



Consider invasive monitoring of arterial blood pressure

*If central access is not yet available*



Consider initiating vasopressors peripherally\*

*If MAP is inadequate despite low-to-moderate-dose norepinephrine*



Consider adding vasopressin

*If cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion is present despite adequate volume status and blood pressure*



Consider adding dobutamine or switching to epinephrine



Strong recommendations



Weak recommendations

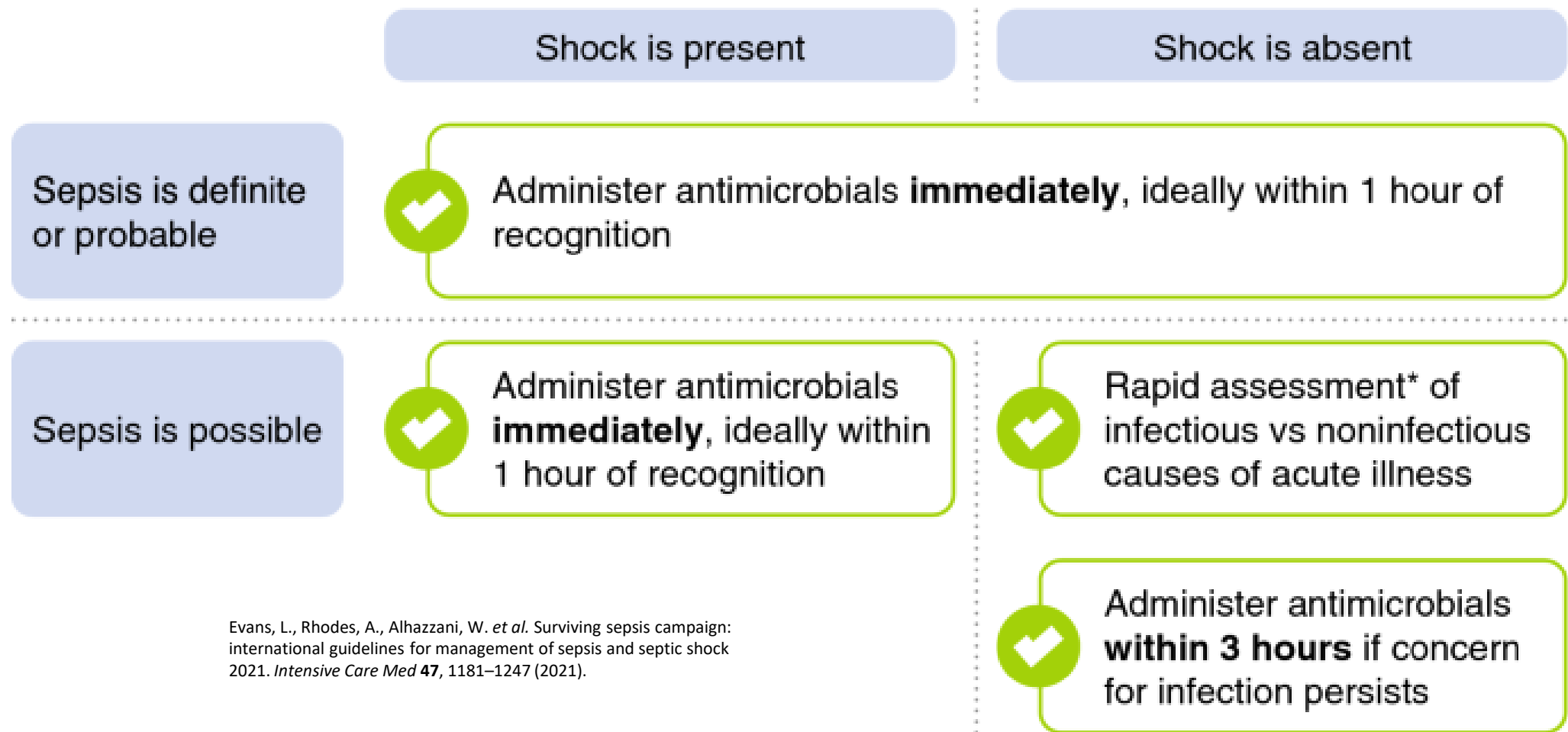
\*When using vasopressors peripherally, they should be administered only for a short period of time and in a vein proximal to the antecubital fossa.

Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W. *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47, 1181–1247 (2021).

# ANTIBIOTSKA TERAPIJA

- Administracija intravenskih antibiotika be trebalo biti izvršena što pre moguće. Ako je dokazana infekcija, kao i u slučaju prisustva septičnog šoka, neophodno je uključiti antibiotike **unutar prvog sata**; ako nije dokazana infekcija, a pacijent nema septični šok mogu se primeniti antibiotici **unutar prva tri sata** (u međuvremenu pokušati isključiti infektivni uzrok sepse).
- Empirijski uključiti antibiotike **širokog spektra** (*jedan ili više*) koji deluju protiv najčešćih/verovatnih bakterijskih, gljivičnih ili virusnih patogena. Ako se koristi kombinovana antibiotska terapija, de-eskalacija i diskontinuacija se preporučuje nakon nekoliko dana po postizanju kliničkog poboljšanja.
- Evaluacija upotrebljenog antibiotskog režima treba da se vrši svakodnevno u cilju sprečavanja nastanka rezistencije na antibiotike, smanjenja toksičnosti i troškova. Nivoi prokalcitonina mogu da se koriste u cilju vođenja antibiotske terapije.
- Trajanje antibiotske terapije je **7-10 dana** je adekvatno u većini ozbiljnih infekcija povezanih sa sepsom i septičnim šokom. Duži protokoli mogu se primeniti kod pacijenata sa sporijim kliničkim odgovorom, izvorišnim fokusom koji je nemoguće drenirati, bakterijemija izazvanim *S. aureus*, nekim gljivičnim i virusnim uzročnicima, ili kod imunoloških deficijencija uključujući neutropeniju. Kraći protokoli mogu se primeniti kod dobrog kliničkog odgovora sa dobrom kontrolom izvora infekcije.
- Pacijenti sa neinfektivnim SIRS ne treba da dobijaju antimikrobnu profilaksu.

# Antibiotic Timing



Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W. *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* **47**, 1181–1247 (2021).

\*Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and non-infectious causes of acute illness and immediate treatment for acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible this should be completed within 3 hours of presentation so that a decision can be made as to the likelihood of an infectious cause of the patient's presentation and timely antimicrobial therapy provided if the likelihood is thought to be high.

# Izbor antibiotika - sepsa sa poznatim uzročnikom

- **Respiratorna sepsa:**

- Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter species: lečenje po protokolu za HAP, HCAP, VAP: ceftriakson ili levofloksacin, moksifloksacin, ciprofloksacin ili ampicilin-sulbaktam ili ertapenem.
- Legionella species: makrolid ili fluohinoloni (levofloksacin);

- **Urosepsa:**

- Aerobni G- bacili: aztreonam ili levofloksacin ili cefalosporini III/IV generacije ili aminoglikozidi;
- Komplikovane infekcije: meropenem
- Enterococcus faecalis: ampicilin ili vankomicin;
- Nazokomijalne infekcije: piperacilin ili imipenem ili meropenem;

- **Intraabdominalna ili pelvična infekcija:**

- Aerobni G- bacili (E.coli, Klebsiella), aerobni G+ (Streptococci, enterococci), anaerobi (Bacteroides fragilis): monoterapija sa ertapenemom ili imipenemom ili meropenemom ili piperacilin-tazebaktamom ili ampicilin-sulbaktamom; dualna terapija sa cefalosporinom III i IV generacije/ciprofloksacinom/aztreonamom + metronidazol ili gentamicin+klindamicin;

# Izbor antibiotika - sepsa sa poznatim uzročnikom

- **Infekcije centralnih venskih katetera:**

- MRSA, MSSA: meropenem ili cefepim + linezolid ili vankomicin ili teikoplanin ili daptomicin (ako se sumnja na MRSA);

- **Infekcije kože i mekih tkiva:**

- G+ aerobne koke (S. aureus, S. pyogenes, S. agalactiae, S. anginosus): piperacilin-tazobaktam ili ampicilin-sulbaktam ili klindamicin ili cefalosporini koji pokrivaju G+ bakterije (cefazolin, cefuroksim);
- suspektan MRSA: vankomicin ili daptomicin ili telavancin ili ceftarolin ili linezolid; razmotriti uzimanje novih lekova tedizolid, dalbavancin ili oritavancin;
- kombinovana G+/G-, MDR: delafloksacin, tigeciklin;

- **Infekcija bilijarnog trakta:**

- E. coli, Klebsiella, Enterococcus faecalis: ertapenem ili imipenem ili meropenem ili piperacilin;

# Izbor antibiotika - sepsa sa poznatim uzročnikom

- **Meningokokna sepsa:**

- *Neisseria meningitidis*: III generacija cefalosporina (ceftriakson, cefotaksim) ili penicilin G;

- **Gljivične infekcije:**

- *Candida* spp: azoli (flukonazol, vorikonazol) ili ehinokanidi (anidulafungin, mikafungin, kapsofungin) ili amfotericin B;

- **Ostalo:**

- *Clostridium difficile*: vankomicin, fidaksomicin, teikoplanin ili metronidazol;
- VRE: linezolid ili teikoplanin;
- Bakterije koje proizvode beta-laktamaze (enterobakterije): karbapenemi, novi cefalosporini, meropenem, tigeciklin, eravaciklin;
- Karbapenemi rezistentne enterobakterije i *Klebsiella*: aminoglikozidi (gentamicin, amikacin), tigeciklin, kolistin;

# Sepsa nepoznatog porekla (verovatno *Pseudomonas*)

- Antipseudomonasni cefalosporin (ceftazidim/cefepim) ili
  - Antipseudomonasni beta laktam (piperacilin-tazobaktam) ili
  - Karbapenemi (imipneme/meropenem) ili
  - Antipseudomonasni fluohinoloni (ciprofloksacin) ili
  - Aminoglikozidi (gentamicin/amikacin) ili
  - Monobaktami (aztreonam)
- +
- Vankomicin ili
  - Linezolid



# Sepsa nepoznatog porekla (verovatno nije *Pseudomonas*)

- Cefalosporini III i IV generacije (ceftriakson/cefotaksim) ili
  - Beta-laktami (piperacilin-tazobaktam) ili
  - Karbapenemi (imipenem/meropenem)
- +
- Vankomicin ili
  - Linezolid

# MEHANIČKA VENTILACIJA U SEPSI

- Sepsa je jedan od vodećih uzroka **ARDS** usled povrede pluća usled cirkulišućih inflamatornih medijatora.
- Sepsom indukovani ARDS je najčešće komplikacija pneumonije, ali se može razviti i kod sepse čije je ishodište vanplućno.
- ARDS obično izaziva izrazito poremećenu gasnu razmenu koja zahteva primenu mehaničke ventilacije. Zbog mogućnosti oštećenja manje zahvaćenih delova pluća usled barotraume, mehanička ventilacija u sepsom indukovanom ARDS-u mora biti protektivna, sa tipično manjim Tidalovim volumenima i nižim plato pritiscima.
- ✓ Ciljani Tidalov volumen od 6 ml/kg prediktivne težine;
- ✓ Ciljana gornja vrednost plato pritiska ispod 30 cmH<sub>2</sub>O (ako plato pritiska ostane preko 30 cmH<sub>2</sub>O nakon redukcije V<sub>t</sub> na 6 ml/kg PBW, dodatno smanjiti V<sub>t</sub> na 4 ml/kg PBW);
- ✓ Održavati SpO<sub>2</sub> između 88% i 95%;
- ✓ Preporučuje se Fowler-ov položaj (naslon kreveta podignut 30-45°) kako bi se limitirao rizik od aspiracije; prone pozicija u slučaju ARDS sa PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ispod 150 mmHg.
- ✓ Sedacija (bilo kontinuirana, bilo intermitentna) treba biti minimalizovana. U slučaju PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ispod 150 mmHg nakon 48h uključiti neuromuskularne blokatore.

# Identifikacija izvora i lečenje

- Kontrola izvora infekcije odnosi se na otklanjanje bilo kog izvora aktuelne mikrobne kontaminacije.
- Ove mere podrazumevaju, ali nisu isključujuće: **drenaža apscesa, debridman inficiranog nekrotičnog tkiva, otklanjanje potencijalnih inficiranih katetera.**
- Identifikaciju mesta infekcije potrebno je uraditi što brže, unutar 6-12h maksimalno. Bilo koja intervencija za kontrolu mesta infekcije treba biti primenjena što pre moguće.
- Mogući inficirani intravaskularni katetri trebali bi biti odstanjeni čim se obezbede novi vaskularni pristupi.

# SUPPORTIVNA TERAPIJA U SEPSI

- **HAT terapija** – hidrokortizon 50 mg IV 4x dnevno tokom 7 dana, potom smanjiti dozu + vitamin C 1,5 g 4x dnevno tokom 4 dana + vitamin B1 200 mg 2x dnevno tokom 4 dana ili otpusta iz ICU.
- **ANTIPIRETICI** – rezultati nekih studija ukazuju da delovanje antipireticima samo kada su dostignute više vrednosti temperature može imati pozitivne efekte i sniziti mortalitet. Druge studije govore u prilog agresivnog snižavanja temperature antipireticima (acetaminofen ili ibuprofen).
- **TRANSFUZIJE** – transfuzija resuspendovanih eritrocita bi se trebala primeniti u situacijama pada koncentracije hemoglobina ispod 7 g/dL; transfuzije trombocita mogu se dati kod pada broja trombocita ispod 10,000/mm<sup>3</sup> u odsustvu krvarenja, ispod 20,000/mm<sup>3</sup> ako postoji značajan rizik krvarenja, ili ispod 50,000/mm<sup>3</sup> ako postoji aktivno krvarenje.
- **INSULINSKA TERAPIJA** – započeti ako su vrednosti glikemije u dva navrata izmerene preko 180 mg/dL, s ciljem da vrednosti glikemiju budu ispod navedene vrednosti.
- **RRT** – kontinuirana ili intermitentna zamena bubrežne funkcije se preporučuje kod pacijenata sa akutnim bubrežnim oštećenjem.
- **PROFILAKSA DVT** – sa UFH ili LMWH, kombinovano sa mehaničkom profilaksom kada je moguće.
- **PROFILAKSA STRES ULKUSA** – sa IPP ili H2 antagonistima treba dati kod pacijenata sa sepsom ili septičnim šokom koji imaju faktor rizika za nastanak GIT krvarenja; pacijenti bez rizika ne treba da primaju profilaksu.
- **NUTRITIVNA POTPORA** – što ranije započeti enteralnu nutriciju u cilju održavanja integriteta intestinalne mukoze i sprečavanja translokacije bakterije u krvotok iz lumena i organsku disfunkciju;

Hvala na pažnji!

Kontakt: [jovan.javorac@mf.uns.ac.rs](mailto:jovan.javorac@mf.uns.ac.rs)