Revijalni članak

NOVINE U DIJAGNOSTICI I
LEČENJU SEPSA I SEPTIČNOG
ŠOKA (Novine u lečenju sepsa)

Vesna Bumbaširević^{1,2}, Jelena Veličković^{1,2},
Ivan Palibrk^{1,2}, Bojan Jovanović^{1,2}, Jovana Avramović²

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

²Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije,
Beograd, Srbija

Sažetak

Sepsa je stanje koje ugrožava život i nastaje zbog neodgovarajuće odbrane organizma od infekcije. Sepsa i septični šok su veliki zdravstveni problemi, pogađaju milione ljudi širom sveta svake godine, a dovode do smrtnog ishoda kod svakog četvrtog obolelog (pa i češće). Uprkos razvoju moderne medicine, incidenca sepsa je u velikom porastu, lečenje je skupo, a smrtnost velika. Rana identifikacija i adekvatne terapijske mere u prvim satima od nastanka sepsa su od vitalnog značaja za pacijenta. Zato je sepsa proglašena za hitno medicinsko stanje, 1. oktobra 2011, pored infarkta miokarda, moždanog udara i politraume. Uprkos velikom značaju u ranom prepoznavanju, sepsa često ostaje nedovoljno razumljiv i neprepoznat problem. Osim toga, osnovne manifestacije sepsa dodatno otežavaju postavljanje dijagnoze. Brojne kliničke studije, rađene poslednjih godina, omogućile su kreiranje najnovijih preporuka od strane radne grupe Surviving Sepsis Campaign 2016. godine, sa dopunama i izmenama u odnosu na prethodne iz 2012. Preporuke se odnose na lečenje sepsa i septičnog šoka odraslih pacijenata u bolničkim uslovima. I pored toga, individualna procena kliničara u pojedinim situacijama ostaje primarna. Od izuzetne važnosti je pravovremeno sprovođenje niza postupaka u početnoj fazi ove vremenski zavisne bolesti.

Ključne reči: sepsa; septični šok; hitno stanje; Surviving Sepsis Campaign; preporuke

Uvod

Najnovije preporuke Surviving Sepsis Campaign (SSC) iz 2016. su donele i nove definicije sepsa i septičnog šoka, u okviru revizije stare podela na sepsu, tešku sepsu i septični šok¹. Termin

Review article

UPDATES IN THE DIAGNOSTICS AND
TREATMENT OF SEPSIS AND SEPTIC
SHOCK (Diagnostics and treatment of
sepsis and septic shock)

Vesna Bumbaširević^{1,2}, Jelena Veličković^{1,2},
Ivan Palibrk^{1,2}, Bojan Jovanović^{1,2}, Jovana Avramović²

1 University of Belgrade, School of Medicine

2 Center for anaesthesiology and reanimatology, Clinical Center of
Serbia

Summary

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by an inadequate host response to infection. Sepsis and septic shock represent a major public health problem, affecting millions of people each year worldwide, leading to a lethal outcome in one out of four patients. Despite the advancements of modern medicine, the incidence of sepsis is increasing with costly treatment and a significant mortality. Early identification of patients and an adequate initial resuscitation are of vital importance. Accordingly, sepsis has been proclaimed a medical emergency on October 1st 2011, together with the myocardial infarction, stroke and polytrauma. Despite a tremendous importance of early recognition, sepsis is still underdiagnosed and undertreated. Non-specific clinical presentation of sepsis represents an obstacle for a timely diagnosis. Surviving Sepsis Campaign released the new updated guidelines for diagnosis and treatment of sepsis and septic shock, based on a new evidence from numerous clinical studies. The recommendations are related to treatment of adult hospitalized patients with sepsis. Regardless, an individual clinical assessment is still the cornerstone of treatment in many cases. It is extremely important to implement bundles of care during the initial phase of this time-dependent clinical syndrome.

Key words: critically ill; nutrition; immunomodulation; glutamine

teška sepsa je izuzet iz nove verzije protokola SSC. Sepsa se definiše kao stanje koje ugrožava život i nastaje zbog neodgovarajuće odbrane organizma od infekcije. Septični šok je oblik sepsa sa hemodinamskom, ćelijskom i metaboličkom disfunkcijom, udruženom sa visokim rizikom od smrtnog

ishoda. Svetski statistički podaci ukazuju da je incidenca sepse u velikom porastu¹. Procenjuje se da je incidenca sepse u SAD oko 300/100000 stanovnika i da se polovina slučajeva sepse javi van jedinica intenzivnog lečenja (JIL). Svaki četvrti pacijent sa sepsom umre u toku hospitalizacije, a u slučaju septičnog šoka, beleži se mortalitet i do 50%^{2,3}. Sepsa je danas vodeći uzrok smrtnosti kod kritično obolelih u nekoronarnim jedinicama intenzivnog lečenja². Nažalost, još uvek ne postoje ni približno precizni epidemiološki podaci o učestalosti sepse u našoj zemlji. Izrada nacionalnog vodiča za prevenciju, dijagnostiku i lečenje sepse je jedan od bitnih koraka u programu borbe sa ovim sindromom⁴.

Definicija i dijagnostički kriterijumi

Nepouzdana podaci u vezi sa epidemiologijom sepse su, delimično, posledica različitih kriterijuma korišćenih za definisanje sepse. Sepsa je klinički sindrom, a ne bolest, i kao takav je dogovorno definisan. Prve definicije sepse, teške sepse i septičnog šoka su date 1992. godine⁵. Tada je sepsa definisana postojanjem sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) izazvanog infekcijom. Sepsa komplikovana organskom disfunkcijom je definisana kao teška sepsa, dok je septični šok definisan postojanjem sepsom-indukovane hipotenzije, koja se održava uprkos adekvatnoj nadoknadi tečnosti. Ove definicije su ostale u upotrebi više od 20 godina, uprkos brojnim nedostacima. Međunarodna radna grupa je 2016. godine dala predlog nove definicije sepse (Sepsis-3), sa ciljem da se ranije definicije pojasne, pojednostave i da se obezbedi bolja doslednost pri korišćenju šifara Međunarodne klasifikacije bolesti (ICD-10)¹.

Prema novoj definiciji Sepsis-3, sepsa je definisana kao životno ugrožavajuća organska disfunkcija izazvana poremećenim odgovorom domaćina na infekciju. Ovaj odgovor ne podrazumeva samo sistemsku inflamaciju već i disfunkciju u brojnim sistemima, kao što su hormonalni, metabolički, koagulacioni, mikro- i makro-vaskularni, anti-inflamatorni. Jedan od osnovnih razloga koji su iziskivali novu definiciju je činjenica da u situaciji u kojoj postoji infekcija, ili sumnja na nju, ranije korišćeni SIRS kriterijumi nisu uspevali da naprave razliku između nekomplikovane infekcije, koja možda i ne zahteva primenu antibiotika, i teške životno ugrožavajuće infekcije, koja dovodi do organske disfunkcije. (Tabela 1) Prema tome, ono

što je nekada definisano kao „teška sepsa”, prema novoj definiciji se definiše kao „sepsa”.

Tabela 1: SIRS kriterijumi

Dva ili više od:
• Temperatura > 38°C ili < 36°C
• Broj otkucaja srca > 90/min
• Broj respiracija > 20/min ili PaCO ₂ (PaCO ₂) < 32 mmHg (4,3 kPa)
• Broj leukocita > 12 000/mm ³ ili < 4000/mm ³ ili > 10% nezrelih formi

Originalne definicije iz 1992. godine nisu precizno definisale ni organsku disfunkciju i septični šok, što je dovelo do različitih interpretacija i značajnog variranja u učestalosti i mortalitetu. Prema novoj definiciji, organska disfunkcija se definiše kao akutna promena u ukupnom SOFA skor za 2 i više poena, koja je uzrokovana infekcijom. Računa se da je početni SOFA skor 0, kod pacijenta bez prethodne organske disfunkcije. (Tabela 2)

Nova definicija septičnog šoka podrazumeva istovremeno postojanje hipotenzije, koja zahteva primenu vazopresora u cilju održanja srednjeg arterijskog pritiska (MAP) > 65 mmHg i održavanje serumskog laktata > 2 mmol/l, uprkos adekvatnoj nadoknadi volumena.

U cilju što ranije identifikacije bolesnika sa rizikom od infekcije sa potencijalno lošim ishodom, nova definicija predlaže qSOFA skor (quick SOFA), koji uključuje promenjen senzorijum, sistolni pritisak < 100 mmHg i disajnu frekvencu ≥ 22/min. Kako ne zahteva laboratorijska merenja niti zahtevan monitoring, qSOFA može da se koristi za brzi skrining na terenu, u urgentnim prijemnim ili bolničkim odeljenjima¹. (Tabela 3) Potrebno je da se naglasi da prisustvo više od dva qSOFA parametra ne predstavlja dovoljan kriterijum za dijagnozu sepse, koja se postavlja tek nakon proširenog skorovanja SOFA skorom u jedinicama intenzivnog lečenja.

Osnovni principi u lečenju sepse i septičnog šoka

Surviving Sepsis Campaign (SSC) je još 2002. godine, kada je osnovana, predložila da su elementi dobre kliničke prakse u sepsi: rano prepoznavanje, kontrola izvora infekcije, pravovremena primena odgovarajućeg antibiotika, reanimacija intravenskim tečnostima i primena vazoaktivnih lekova. Predlog mera za rano zbrinjavanje sepse je

Tabela 2: SOFA skor (Sequential Organ Failure Assessment Score)

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Respiratorni					
P _a O ₂ / FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) uz respiratornu potporu	< 100 (13,3) uz respiratornu potporu
Koagulacija					
Trombociti, x10 ³ /μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Jetra					
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	< 1,2 (20)	1,2–1,9 (20–32)	2,0–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	> 12,0 (204)
Kardio vaskularni	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin < ili dobutamin (bilo koja doza)	Dopamin 5,1–15 ili epinefrin ≤ 0,1 ili norepinefrin ≤ 0,1 (μg/kg/min)	Dopamin > 15 ili epinefrin > 0,1 ili norepinefrin > 0,1
CNS					
Glasgow koma skor	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Bubreg					
Kreatinin, mg/dl (μmol/L)	< 1,2 (110)	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–400)	> 5,0 (440)

uglavnom bio baziran na protokolu i rezultatima Riversove studije, koja je svojim algoritmom pokušala da optimizuje dopremu kiseonika tkivima praćenjem nekoliko parametara, poput centralnog venskog pritiska (CVP), srednjeg arterijskog

Tabela 3: qSOFA kriterijumi

Dva ili više od:
• Broj respiracija ≥ 22/min
• Izmenjen mentalni status
• Sistolni pritisak ≤ 100 mmHg

pritiska (MAP) i saturacije centralne venske krvi (S_{cv}O₂)⁶. Vrednosti ovih parametara su bile osnov za donošenje odluke o primeni intravenskih tečnosti, vazoaktivnih lekova i transfuzija eritrocita. Takav terapijski pristup, poznat kao rana ciljana terapija (Early Goal Directed Therapy – EGDT) u velikoj meri je promenio standarde lečenja sepse u svetu⁷. Gotovo 15 godina nakon publikovanja Riversove studije, „provera” njenog protokola je izvr-

šena istovremeno, u tri velike multicentrične randomizovane kliničke studije^{8,9,10}. ProCESS, ARISE i ProMISe studije su imale za cilj da uporede ishod lečenja sepse jasno definisanim protokolom (EGDT) u odnosu na standard lečenja^{8,9,10}. Sve tri studije su pokazale odsustvo razlike u mortalitetu između EGDT i standardnog lečenja, ali su ukazale i na jednu interesantnu činjenicu. Analiza kontrolnih grupa (standard lečenja) Riversove i ove tri studije je pokazala da je mortalitet u Riversovoj studiji bio 42%, dok se u ProCESS, ARISE i ProMISe studijama kretao između 10 i 20%. Ono što je zajedničko svim pacijentima u ovim studijama je rana primena antibiotika, tečnosti i vazopresora u periodu pre randomizacije, pa se iz njih može izvesti zajednički zaključak da ukoliko se pacijenti sa sepsom rano identifikuju, rano se započne sa i.v. primenom tečnosti i rano se primeni odgovarajući antibiotik, tada mere primenjene kasnije (EGDT, „standardno lečenje” ili neki drugi protokol) imaju malo uticaja na konačni ishod.

U odgovoru na nove dokaze proistekle iz ove tri studije, Izvršni komitet SSC je revidirao smernice

kada je u pitanju skup mera koje treba primeniti unutar 3 i unutar 6 sati od dijagnostikovanja sepsa.

Unutar 3 sata od postavljene sumnje na sepsu treba da se:

1. Izmeri nivo laktata
2. Uzme hemokultura pre primene antibiotika
3. Primeni antibiotika širokog spektra
4. Primeni 30 ml/kg kristaloida, kada postoji hipotenzija ili je laktat > 4 mmol/l.

Unutar 6 sati od postavljene sumnje na sepsu treba da se:

1. Primeni vazopresor (za hipotenziju koja ne reaguje na inicijalnu nadoknadu tečnosti) u cilju održavanja MAP > 65 mmHg
2. Ponovo razmotri volumni status i tkivna perfuzija i dokumentuje nalaz, u slučaju održavanja hipotenzije nakon početne nadoknade tečnosti (MAP < 65 i laktat > 4 mmol/l), tako što će se:
 - a) ili ponoviti fokusiran pregled (nakon inicijalne nadoknade tečnosti), koji podrazumeva vitalne parameter, kardiopulmonalni status, kapilarno punjenje, puls i nalaz na koži
 - b) ili registrovati bar dve navedene stvari: CVP, ScvO₂, kardiovaskularni ultrazvuk, dinamička responsivnost na volumen putem testa pasivnog odizanja nogu ili intravenski bolus tečnosti (fluid challenge)
3. Ponovo proveriti vrednost laktata, ukoliko je inicijalno bio povišen.

U odnosu na prethodne smernice SSC, promene su se odigrale samo u okviru mera koje treba da se dovrše unutar 6 sati.

Inicijalna reanimacija (terapija infuzionim rastvorima)

Tkivna hipoperfuzija indukovana sepsom se manifestuje kao akutna organska disfunkcija i/ili pad krvnog pritiska i povećanje serumskih laktata. Ranije preporuke za inicijalnu reanimacionu terapiju tkivne hipoperfuzije indukovane sepsom su se zasnivale na Riversovom protokolu, odnosno ranoj ciljanoj terapiji (EGDT)⁵. Prema protokolu, tokom prvih 6 sati reanimacije ciljevi inicijalnog zbrinjavanja su bili sledeći:

- CVP 8–12 mmHg
- MAP ≥ 65 mmHg
- Diureza $\geq 0,5$ ml/kg/h
- ScvO₂ $\geq 70\%$ ili SvO₂ $\geq 65\%$

Prema novim preporukama, inicijalna reanimacija podrazumeva infuziju 30 ml/kg kristaloida i.v. u toku prva tri sata od prepoznavanja simptoma sepsom indukovane hipoperfuzije¹¹. Nakon primene ovog početnog volumena, dalja nadoknada treba da bude rukovođena čestim praćenjem hemodinamskog statusa. Dinamičkom monitoringu (uključujući protok i volumetrijske indekse) daje se prednost u odnosu na statičke varijable¹¹.

ProCESS i ARISE studije su podržale upotrebu ovog fiksno određenog volumena za ranu resuscitaciju, jer je 30 ml/kg bio prosečno korišćen volumen u fazi pre randomizacije^{8,10}. Prosečno primenjena količina tečnosti data u toku inicijalne reanimacije u PROMISE studiji je iznosila 2 L⁹. Mnogim pacijentima će biti potrebna i značajno veća količina tečnosti, a ona treba da bude data u skladu sa funkcionalnim hemodinamskim merenjima.

Primena vazopresora u terapiji septičnog šoka ima za cilj održavanje MAP > 65 mmHg. Pokazano je da se ispod ove vrednosti narušavaju autoregulatorni mehanizmi i tkivna perfuzija postaje linearно zavisna od vrednosti krvnog pritiska^{12,13}.

U okviru inicijalne resuscitacije, predlaže se normalizacija vrednosti laktata kod pacijenata sa povišenim laktatima, kao markerom tkivne hipoperfuzije¹¹. Iako hiperlaktatemija u stanju sepsa nije nužno pokazatelj tkivne hipoksije, već može biti posledica ubrzane glikolize usled adrenergičke stimulacije ili insuficijencije jetre, pokazano je da je ona prediktor lošeg ishoda¹⁴. Nekoliko randomizovanih studija je pokazalo značajno smanjenje mortaliteta kada je inicijalna nadoknada volumena bila rukovođena vrednostima laktata^{15,16}.

Nadoknada volumena se preporučuje sve dok hemodinamski parametri ukazuju na poboljšanje. Kristaloidni rastvori (balansirani kristaloidni rastvori ili slani rastvor) početni su izbor za inicijalnu reanimaciju i nadoknadu volumena kod pacijenata sa sepsom i septičnim šokom. Dodatak albumina kristaloidima se predlaže kod pacijenata koji zahtevaju upotrebu značajne količine kristaloida¹⁷.

Upotreba hidroksietil skroba (HES) ne preporučuje se za nadoknadu intravaskularnog volumena kod pacijenata sa sepsom i septičnim šokom¹⁸.

Antimikrobna terapija i kontrola izvora

Brojne studije su pokazale da je rano započinjanje antibiotske terapije od ključnog značaja za preživljavanje teške sepsa, pa mnogi vodiči suge-

rišu primenu empirijske antibiotske terapije unutar 3 sata ili čak 1 sata od postavljanja sumnje na sepsu¹¹. Iako je pitanje značaja vremenskog okvira za uključivanje antibiotske terapije kontroverzno, zbog retrospektivne prirode studija, koje onemogućavaju utvrđivanje kauzalnosti, nesumnjivo je da je odlaganje antibiotske terapije povezano sa većim mortalitetom. Čuvena studija Kumara i saradnika iz 2006. godine je pokazala veoma jaku korelaciju između zakasnele primene antibiotika i intrahospitalnog mortaliteta, nakon razvoja perzistentne hipotenzije¹⁹. Osim toga, prikazano je smanjenje preživljavanja za 7,6%, sa svakim satom kašnjenja antibiotske terapije²⁰. Novija retrospektivna analiza 17.990 pacijenata sa teškom sepsom i septičnim šokom, iz multicentrične baze podataka Surviving Sepsis Campaign, pokazala je, takođe, povećanje mortaliteta sa svakim satom odlaganja antibiotske terapije nakon postavljene sumnje na sepsu, koje je bilo statistički značajno već nakon 2 sata²¹. Prospektivna opservaciona studija Garnacho-Montero i saradnika, koja je analizirala bolesnike primljene u JIL zbog teške sepse i septičnog šoka, pokazala je da je neadekvatna terapija pre prijema u JIL bila češća kod nozokomijalne sepse²². Iako su skoro svi bolesnici (98,3%) pre prijema u JIL primili najmanje jednu dozu antibiotika, ispostavilo se da su oni bili adekvatni kod svega 31% pacijenata. Najvažniji zaključak ove studije je da je samo rana *adekvatna* antibiotska terapija udružena sa smanjenjem mortaliteta.

U skladu sa tim, nove preporuke SSC sugerišu inicijalni odabir jednog ili više antibiotika, koji su dovoljno širokog spektra da pokriju sve verovatne patogene i koji postižu visoke koncentracije u tkivima za koja se veruju da su žarišta sepse¹¹. Izbor empirijske antimikrobne terapije zavisi od brojnih faktora koji se tiču kliničkog statusa pacijenta, ali i lokalnih/epidemioloških činilaca. Ključni faktori vezani za pacijenta se tiču mesta i prirode infekcije, udruženih oboljenja i terapije, hronične organske disfunkcije, stanja imunosupresije, prisustva katetera in situ, ali i poznate kolonizacije nekim od patogena. Pored toga, važno je i mesto na kome se pacijent nalazio u vreme razvoja infekcije, jer vanbolnička i bolnička infekcija zahtevaju različiti pristup. Konačno, bitno je poznavanje i lokalne epidemiološke situacije, poput prevalencije određenih patogena i obrazaca njihove rezistencije na antibiotike. Imajući u vidu sve navedene faktore,

teško je dati univerzalnu preporuku za empirijski antibiotski režim za sepsu i septični šok. Postoje mnogobrojni vodiči sa preporukama za lečenje specifičnih infekcija ili određenih kategorija bolesnika^{23,24,25}. Uopštene preporuke za inicijalnu antibiotsku terapiju najčešće podrazumevaju primenu karbapenema širokog spektra (meropenem, imipenem/cilastatin ili doripenem) ili penicilina širokog spektra sa inhibitorom beta laktamaze (piperacilin/tazobaktam ili tikarcilin/klavulanat). U sklopu kombinovane terapije, može biti primenjen i neki od cefalosporina treće ili četvarte generacije. Kliničari danas moraju da razmišljaju i o verovatnoći za rezistenciju među gram-negativnim uzročnicima na beta laktame širokog spektra ili karbapeneme u vanbolničkoj, a posebno bolničkoj sredini. U takvim situacijama se preporučuje uključivanje dodatnog antibiotika efikasnog protiv gram-negativnih klica, naročito kod kritično obolelih, kao i onda kada postoji visok rizik za infekciju izazvanu multirezistentnim patogenima (npr. *Pseudomonas*, *Acinetobacter*)^{25,26}. Slično tome, kada postoji rizik za infekciju meticilin-rezistentnim stafilokokom, mogu da se primene vankomicin, teikoplanin ili neki drugi anti-MRSA antibiotik. Prisustvo faktora koji podstiču imunosupresiju, posebno u bolničkoj sredini, opravdava primenu antimikotika. Pacijenti sa sepsom obično imaju poremećenu funkciju jetre i bubrega ili imaju veliki volumen distribucije, zbog ekscesivne nadoknade volumena, a zbog čega zahtevaju korekciju doze. Preporuke su da se terapija uvek započne sa punom, visokom početnom dozom za svaki lek.

Doziranje antibiotika treba da bude rukovodeno farmakodinamičkim i farmakokinetičkim principima i specifičnim svojstvima leka kod bolesnika sa sepsom i septičnim šokom. Empirijska terapija se ne preporučuje rutinski za druge teške infekcije, uključujući bakterijemiju i sepsu bez septičnog šoka.

Kada se identifikuje patogen i ustanovi njegova senzitivnost ili dođe do kliničkog poboljšanja, empirijska antimikrobna terapija treba da se suzi. Svakodnevna procena antimikrobnog režima, zbog moguće deeskalacije, značajna je u sprečavanju razvoja rezistencije, toksičnosti i troškova lečenja. Deeskalacija sa ukidanjem kombinovane terapije treba da se započne u prvim danima kliničkog poboljšanja. Ovo se odnosi kako na ciljanu tako i na empirijsku terapiju. Preporučuje se da terapija

traje 7 do 10 dana, ako je klinički indikovana, ali i duže kod pacijenata koji imaju sporiji klinički odgovor, nedrenirane fokuse infekcije, bakterijemiju sa *S. aureus*, neke virusne ili gljivične infekcije ili imunodeficienciju, uključujući neutropeniju. Pacijenti sa neutropenijom obično zahtevaju terapiju tokom celog njenog trajanja¹¹.

Merenje nivoa prokalcitonina pomaže pri donošenju odluke o skraćenju trajanja antimikrobne terapije²⁷.

Sistemska antimikrobna profilaksa nije proporcionalna u teškim inflamatornim stanjima neinficiranih organa (npr. težak pankreatitis, opekotine)¹¹.

Kontrola žarišta infekcije

Nakon uspešne inicijalne reanimacije, treba što pre da se otklone ili stave pod kontrolu žarišta infekcije za koje se sumnja da uzrokuju septični šok²⁸. U većini slučajeva to je potrebno učiniti unutar 6 do 12 sati²⁹. Kliničko iskustvo ukazuje da je bez adekvatne kontrole žarišta infekcije, uprkos brznoj inicijalnoj reanimaciji i primeni adekvatnih antibiotika, teško ozvodljivo stabilizovanje bolesnika sa teškim oblikom septičnog šoka²⁹.

Smernice SSC savetuju neodložno uklanjanje svih vaskularnih kanila koje su mogući izvor infekcije, nakon što se obezbedi drugi venski put¹¹.

Vazoaktivni lekovi

Noradrenalin je i u najnovijim preporukama SSC ostao vazopresor prve linije, čija primena, kao i primena svih drugih vazopresora, zahteva što ranije plasiranje arterijske linije, u cilju invazivnog merenja krvnog pritiska¹¹. U slučaju tvrdokorne hipotenzije, a u cilju smanjenja doze norepinefrina, kao vazopresori druge linije, mogu da se dodaju vazopresin (do 0,03/min) ili adrenalin¹¹. Dopamin se preporučuje samo kod strogo selektovanih bolesnika sa niskim rizikom za pojavu aritmija, dok se male doze dopamina u cilju renalne protekcije uopšte ne preporučuju³⁰. Ukoliko postoji hipoperfuzija, uprkos adekvatnoj nadoknadi volumena i primeni vazopresora, savetuje se primena dobutamina¹¹.

Postoje brojne kontroverze i nedostatak prospektivnih istraživanja koja se odnose na efekte vazopresorne i inotropne terapije na ishod kod bolesnika sa teškom sepsom. Savremena saznanja su objedinjena i na osnovu njih su sačinjene preporuke sadržane u međunarodnom i domaćem vodiču

za dijagnostiku, prevenciju i lečenje sepse i septičnog šoka^{4,11}.

Primena produkata krvi

Transfuzije eritrocita se koriste kod kritično obolelih, sa ciljem povećanja kapaciteta krvi za transport kiseonika i izbegavanja ozbiljnih posledica kiseoničnog duga^{31,32,33}. Pored toga, septični bolesnici su izloženi rizicima od imunosupresivnih mikrocirkulatornih efekata transfuzije^{34,35}. Optimalna koncentracija hemoglobina kod bolesnika sa teškom sepsom nije specifično istraživana, ali su rezultati velike randomizovane studije koja je poredila efekte liberalne i restriktivne strategije za transfuziju eritrocita pokazali da nivo hemoglobina od 70 do 90 g/l, u poređenju sa 100 do 120 g/l, nije udružen sa povećanjem mortaliteta niti komplikacija kod kritično obolelih i septičnih bolesnika³⁶. I rezultati drugih studija govore u prilog restriktivnoj transfuzionoj terapiji, uz ograde koje se odnose na bolesnike sa miokardnom ishemijom i infarktom miokarda³⁷. Kod svih drugih bolesnika, nove smernice preporučuju primenu transfuzije eritrocita tek pri vrednostima hemoglobina manjim od 70 g/l¹¹.

Velika prospektivna opservaciona multicentrična studija je pokazala da 12,4% kritično obolelih primi zamrznutu svežu plazmu (ZSP) tokom lečenja, kao i da se 31% ZSP primeni kod bolesnika bez produženog INRa³⁸. Isto tako, 41% bolesnika bez krvarenja i sa INRom ispod 2,5 primi ZSP u toku lečenja³⁸. Osim toga, prikazano je i veliko variranje u doziranju ZSP³⁸. Dokazano je da transfuzija ZSP kod bolesnika sa blagim koagulacionim poremećajem i bez aktivnog krvavljenja ne dovodi do korekcije protrombinskog vremena³⁹. Nema dokaza ni da primena ZSP ima koristi u korekciji težih poremećaja koagulacije kod bolesnika koji nemaju aktivno krvavljenje³⁹.

Septični bolesnici sa trombocitopenijom imaju povećan rizik od krvavljenja. Pored apsolutnog broja trombocita, na potrebu za transfuzijom utiču i funkcija trombocita, planiranje invazivne procedure, priroda i mesto krvavljenja i prateći koagulacioni poremećaji^{40,41}. Savremeni vodiči preporučuju primenu trombocita u profilaktičke svrhe kod bolesnika sa teškom sepsom, kada je njihov broj manji od 10000/mm³, dok se veći broj trombocita ($\geq 50000/\text{mm}^3$) savetuje kada postoji aktivno krvavljenje ili se planira invazivna procedura⁴¹.

Imunoglobulini

Primena imunoglobulina u lečenju sepse je godinama otvoreno pitanje. Patofiziološko opravdanje za dodavanje poliklonalnih imunoglobulina G (IvIg) odnosi se na neutralizaciju endotoksina, pojačanje fagocitoze i modifikaciju oslobađanja citokina iz stimuliranih mononuklearnih ćelija krvi⁴². Uprkos ranijim ohrabrujućim rezultatima, metaanaliza izrađena u okviru Cochraneove kolaboracije, koja je uključila i dve nove, velike randomizovane studije koje se odnose na primenu IvIg u terapiji adultne i neonatalne sepse, pokazala je da IvIg ne doprinose smanjenju mortaliteta od sepse kod odraslih i novorođenčadi^{43,44,45}. Preparati imunoglobulina obogaćeni IgM mogli bi da imaju prednost nad poliklonalnim IvIg, te se ohrabruju istraživanja u tom smeru⁴⁶.

Mehanička ventilacija

Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) jedan je od najčešćih oblika organske disfunkcije u sepsi, a sprovođenje mehaničke ventilacije je od suštinskog značaja za preživljavanje septičnih bolesnika sa ARDS-om^{47,48}. Neadekvatna mehanička ventilacija može da izazove dodatno oštećenje pluća, putem prekomerne distenzije ventiliranih regiona pluća, posebno u toku ventilacije visokim disajnim volumenom⁴⁹. Takođe, ponavljano otvaranje i kolabiranje alveola, zbog neprilagođenih vrednosti end-ekspiratornog pritiska, podstiče inflamaciju i oštećuje parenhim.

Iako postoje brojni ventilatorni i neventilatorni terapijski modaliteti za ARDS, jedina mera za koju je pokazano da smanjuje mortalitet je protektivna mehanička ventilacija⁵⁰. Ona podrazumeva ventiliranje pluća malim disajnim volumenom (do 6 ml/kg predviđene telesne mase), sa ciljem postizanja plato pritiska manjeg od 30 cmH₂O^{51,52}. Kod veoma teških formi ARDS-a, može da se javi potreba za redukcijom disajnog volumena do 4 ml/kg, u cilju održavanja pomenutog plato pritiska. To je obično praćeno pojavom hiperkapnije, koja treba da se toleriše, ukoliko ne postoje kontraindikacije⁴.

Postojeća literatura nije pokazala prednost bilo kog režima ventilacije (volumenom ili pritiskom kontrolisana), ukoliko su na jednak način ispoštovani principi protektivne ventilacije.

Primena PEEP-a, u cilju poboljšanja oksigenacije i prevencije atelektotraume, imperativ je kod bolesnika sa ARDS-om⁴². Titrovanje PEEPa se vrši

ili sa ciljem postizanja najbolje komplijanse ili najbolje oksigenacije pri datom FiO₂.

Pokazano je da konzervativna strategija u nadoknadi tečnosti u ARDS-u ima prednosti u odnosu na liberalnu, jer iako ne utiče na 60-dnevni mortalitet, uzrokuje poboljšanje plućne funkcije, skraćuje trajanje mehaničke ventilacije i boravak u jedinici intenzivnog lečenja⁵³. Najnovije smernice SSC se ne razlikuju značajno u pogledu preporuka za mehaničku ventilaciju u odnosu na prethodne.

Sedacija, analgezija i neuromišićna blokada

Dugogodišnja je praksa da se kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji koristi duboka sedacija. Međutim, pokazano je da ograničeno korišćenje sedacije putem intermitentne primene, dnevnog prekida kontinuirane sedacije ili titrovanja do željenih efekata doprinosi kraćem trajanju mehaničke ventilacije, bržem otpustu iz JIL i kraćoj hospitalizaciji⁵⁴.

Rezultati ACURASYS studije ukazuju na korist od kratkotrajne miorelaksacije (do 48 h) u ranoj fazi teškog ARDS-a⁵⁵. Uočeno poboljšanje preživljavanja i bolja gasna razmena mogu da se objasne manjom učestalošću VALI-ja, što u ovoj studiji potvrđuje manja učestalost barotraume i pneumotoraksa u cisatrakurijumskoj grupi. Takođe, relaksacija omogućava neometano izvođenje protektivne ventilacije pluća, koja putem manje biotraume rezultuje u nižoj koncentraciji proinflammatoryh citokina⁵⁶.

Kontrola glikemije

Prethodnu deceniju obeležile su brojne studije iz oblasti glikoregulacije kod kritično obolelih, kojima je nesumnjivo potvrđen štetan uticaj hiperglikemije na ishod kod ovih bolesnika. Početno oduševljenje protokolima, sa ciljem održavanja glikemije u normalnom opsegu, zamenili su pragmatičniji algoritmi, sa ciljem održavanja glikemije ispod 10 mmol/l, uz obavezan intenzivan monitoring šećera u krvi^{57,58}.

Nutricija i metabolička kontrola

Iako postoje brojne smernice za parenteralnu i enteralnu ishranu kod kritično obolelih, opservacione studije pokazuju da čak 40% kritično obolelih nema nikakvu nutritivnu potporu tokom boravka u jedinicama intenzivnog lečenja, a da preko 60% obolelih uopšte ne dobije bilo kakvu ishranu tokom prvih 48 h⁵⁹. Novi internacionalni i nacionalni vodič za lečenje sepse sugeriše ranu primenu

oralne ili enteralne ishrane, u prvih 48 h od postavljanja dijagnoze teške seps^{4,11}. Iako nema mnogo studija koje ispituju uticaj ranog uvođenja enteralne ishrane na mortalitet, dokazan je povoljan efekat na incidencu infekcije, dužinu mehaničke ventilacije, boravka u JIL i hospitalizacije⁶⁰. Ipak, rano započinjanje ne znači i uvođenje punog kalorijskog unosa. Rezultati EDEN studije pokazuju da je pun kalorijski unos, rano u toku seps^e, povezan sa češćom gastrointestinalnom intolerancijom i većim rizikom od infekcije⁶¹. Rezultati novijih istraživanja ne preporučuju primenu omega-3 masnih kiselina kod septičnih bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, jer je pokazan nepovoljan uticaj na mortalitet, kao ni primenu imunonutricije⁶². Nove smernice SSC ne savetuju primenu parenteralne ishrane tokom prvih sedam dana kod kritično obolelih sa sepsom i septičnim šokom, kod kojih rana enteralna ishrana nije moguća¹¹.

Ostali oblici potporne terapije

Stavovi vezani za primenu nekih oblika potporne terapije u teškoj sepsi, poput potpore bubrežnoj funkciji, profilaksi duboke venske tromboze i profilaksi stres ulkusa, nisu se značajnije menjali u godinama između dve revizije internacionalnog vodiča za lečenje seps^e i septičnog šoka.

Kritično oboleli koji se leče od teške seps^e u jedinicama intenzivnog lečenja često, pored osnovne, dobijaju i veoma raznovrsne oblike potporne terapije. Nekada je to svrsishodno, a nekada, kao u stanju uznapredovale multiorganske disfunkcije, ne doprinosi preživljavanju, a značajno narušava kvalitet života pacijenata i njihovih porodica, uz enormno povećanje troškova⁶³.

Zato bi bilo poželjno da se rano u toku lečenja postave realni terapijski ciljevi u skladu sa prognozom i eventualno sprovede palijativno lečenje.

Kako bi jasno mogao da se proceni zbirni efekat različitih oblika potporne terapije na ishod lečenja teške seps^e, neophodna su dodatna istraživanja u okviru kojih bi se na dokazima zasnovani protokoli testirali u kliničkoj praksi.

Zaključak

Sepsa je klinički sindrom odlikovan visokom incidencijom i još uvek neprihvatljivo velikim mortalitetom. Nova definicija seps^e, Sepsis-3, otklanjajući nejasnoće iz prethodnih definicija, omo-

gućava da se bolesnici sa sepsom ili pod rizikom od seps^e ranije identifikuju i da blagovremeno bude započeto adekvatno lečenje. Novi međunarodni vodiči sistematizuju terapijske modalitete za različite aspekte ovog kliničkog sindroma. Za kliničare je od prvorazrednog značaja rano postavljanje sumnje na sepsu i hitno sprovođenje predloženih mera u prvim satima nakon toga, jer se jedino na taj način može značajno da se poveća šansa za preživljavanje septičnih bolesnika i da se umanje troškova koji su povezani sa lečenjem seps^e.

Literatura:

1. Singer M; Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3); JAMA. 2016; 315(8):801–810
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303–10
3. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. Virulence 2014; 5(1):4–14
4. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Sepsa, teška sepsa i septični šok. Available at: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Novembar/VodicZaPrevencijuDijagnostickuiLecenjeSepseTeskeSepseiSepticnogSoka.pdf>. Last accessed September 25th 2017.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20(6):864–74
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368–1377
7. Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The Surviving Campaign Care Bundle and outcome: results from the International Multicenter Prevalence Study on Sepsis (The IMPRESS study). Intensive Care Med 2015; 41:1620–1628
8. The Process Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med 370; 1683–93
9. Mouncey PR, Osborn TM, Power SG, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med 2015; 372:1301–11
10. The ARISE investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med 2014; 371:1496–1506
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care Med 2017; 45(3):486–552
12. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Crit Care Med 2000; 28:2729–2732

13. Thooft A, Favory R, Salgado DR, et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 2011; 15:R222
14. Veličković J, Thiery G, Veličković D, et al. Serum lactate: role in the assessment of microhemodynamics in critically ill. *Acta Chir Jugoslav* 2016; 63(2):41–47
15. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752–761
16. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Emergency medicine shock research network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:739–746
17. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al; SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247–2256
18. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16:R94
19. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 2006;34:1589–1596.
20. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A metaanalytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38:1651–1664.
21. Ferrer R, Martin-Loeches I, Philips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42:1749–1755
22. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarraya A, Escoreca-Ortega A, et al. Adequate antibiotic therapy prior to ICU admission in patients with severe sepsis and septic shock reduces hospital mortality. *Crit Care* 2015; 19:302
23. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1–50
24. Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 2014;93:1083–1095
25. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections:2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:147–159
26. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1742–1748
27. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach E, et al. Use of prokalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2010;375(9713):463–474
28. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al. 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* 2014;18:R42
29. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:1454–1460
30. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356(9248):2139–2143
31. Russell JA, Phang PT. The oxygen delivery/consumption controversy: an approach to management of the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:533–7.
32. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, et al. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993;21:1312–1318
33. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, et al. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001;5:362–7
34. Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood* 1994;84:1703–21
35. Langenfeld JE, Livingston DH, Machiedo GW. Red cell deformability is an early indicator of infection. *Surgery* 1991;110:398–404
36. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409–17
37. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1559–67
38. Stanworth JS, Walsh TS, Prescott RJ et al. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Critical Care* 2011; 15:R108
39. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006;46:1279–85
40. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. American Society of Clinical Oncology: Platelet transfusion in patients with cancer: Clinical practice guidelines of the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1519–38
41. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMITI) Work Group: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7:132–15
42. Andersson J, Skansen-Saphir U, Sparrelid E, et al. Intravenous immune globulin affects cytokine production in T lymphocytes and monocytes/macrophages. *Clin Exp Immunol* 1996;104(Suppl):1:10–20

43. Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring III JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 9:CD001090
44. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al; Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35:2693–2701
45. Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al; INIS Collaborative Group: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011; 365:1201–1211
46. Molnar Z, Nierhaus A, Esen F. Immunoglobulins in Sepsis: Which patients will benefit the most? Annual Update in intensive Care and emergency Medicine. Edited by J.-L. Vincent, Springer 2013; 145–152
47. Sakr Y, Lobo S, Moreno R, et al. Patterns and early evolution of organ failure
48. in the intensive care unit and their relation to outcome. *Crit Care* 2012; 16:R222
49. Girard T, Bernard G. Mechanical ventilation in ARDS. State-of-art. *Chest* 2007; 131:921–929
50. Tsuno K, Miura K, Takeya M, Kolobow T, Morioka T. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1115–20
51. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: 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* 2000; 342:1301–1308
52. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354
53. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators: 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* 2008; 299:637–645
54. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDSARDS) Clinical Trials Network; Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564–2575
55. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126–134
56. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al; ACURASYS Study Investigators: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107–1116
57. Forrel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34(11):2749–2757
58. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367
59. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297
60. Heyland DK, Schroter-Noppe D, Drover JW, et al. Nutrition support in the critical care setting: current practice in Canadian ICUs-opportunities for improvement? *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:74–83
61. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al: Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009; 35:2018–2027
62. The National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trial Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury. The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 307(8):795–803
63. Heyland D, Muscedere J, Wichmeyer P, et al. A randomised trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368:1489–1497
64. Kon AA, Shepard EK, Sederstrom NO et al. Defining futile and potentially inappropriate interventions: a policy statement from the Society of Critical Care Medicine Ethics Committee. *Crit Care Med* 2016; 44(9):1769–1774