

UDK 616.94-085  
COBISS.SR-ID 33162505

ISSN 0350-2899. - Vol. 45, br. 4 (2020), str. 153-158.

## ZNAČAJ HEMODINAMSKE STABILIZACIJE I ADJUVANTNE TERAPIJE U LEČENJU PACIJENATA SA SEPSOM I SEPTIČNIM ŠOKOM

Vesna Marjanović (1,2), Ivana Budić (1,2), Saša Ignjatijević (3), Marija Stević (4,5), Dušica Simić (4,5)

(1) UNIVERZITET U NIŠU, MEDICINSKI FAKULTET U NIŠU; (2) KLINIKA ZA ANESTEZIJU I INTENZIVNU TERAPIJU UKC NIŠ; (3) ZAVOD ZA HITNU MEDICINSKU POMOĆ NIŠ; (4) UNIVERZITET U BEOGRADU, MEDICINSKI FAKULTET U BEOGRADU; (5) UNIVERZITETSKA DEČJA KLINIKA TIRŠOVA

**Sažetak:** Sepsa predstavlja po život-opasno kliničko stanje, koje zahteva rano prepoznavanje, detaljnu početnu procenu i brzu primenu terapijskih postupaka. Dosadašnje preporuke iz 2016. godine u lečenju sepse su ukazale na važnost rane inicijalne nadoknade tečnosti, kontrole izvora infekcije, procene laboratorijskih parametara i preciznijeg monitoring hemodinamskog statusa septičnih pacijenata unutar 3 do 6 sati od dijagnostikovanja sepse sa ciljem poboljšanja njihovog krajnjeg ishoda. Poslednja revizija u lečenju sepse evidentirana 2018. godine ukazuje da svi postupci u lečenju moraju biti primenjeni unutar jednog sata od dijagnostikovanja sepse. Urgentna nadoknada tečnosti, dominantno izotonih slanah ili balansiranih kristaloidnih rastovora u volumenu od 30 ml/kg obezbeđuje adekvatnu hemodinamsku stabilnost septičnih pacijenata. U slučaju da se ordiniranom tečnošću ne može obezbediti hemodinamska stabilnost i zadovoljavajući srednji arterijski pritisak (> 65 mm Hg), potrebno je primeniti vazopresore. Najpoželjniji vazopresor za septične pacijente je norepinefrin, koji se može primeniti ponaosob ili u kombinaciji sa drugim vazopresorima poput epinefrina, vazopresina, terlipresina ili fenilefrina. Pored toga, septični pacijenti sa neadekvatnim minutnim volumenom srca nakon nadoknade tečnosti, sepsa-indukovanom kardiomiopatijom ili kombinovanim šokom, zahtevaju često primenu inotropnih lekova, epinefrina i dobutamina. Adjuvantna terapija poput kortikosteroida, imunoglobulina, antikoagulantne terapije, statina, primene vitamina C i B1, pokazuju izvestan benefit u lečenju septičnih pacijenata, ali njihova primena nije pokazala veliku prednost u poboljšanju krajnjeg ishoda ovih pacijenata. Zaključuje se da rano dijagnostikovanje sepse i septičnog šoka unutar jednog sata, adekvatna nadoknada tečnosti i primena vazoaktivnih lekova u cilju bržeg postizanja hemodinamske stabilnosti, može biti presudno u obezbeđivanju boljeg ishoda ovih pacijenata.

**Ključne reči:** sepsa, nadoknada tečnosti, vazoaktivni lekovi, adjuvantna terapija, kortikosteroidi, imunoglobulini

Ovaj rad je prezentovan na 6. Međunarodnom kongresu Urgentne medicine u Nišu 23.-25. oktobra 2020. godine pod naslovom "Hemodinamska stabilizacija i adjuvantna terapija kod septičnih pacijenata".

### UVOD

Sepsa predstavlja urgentno medicinsko stanje uzrokovano neadekvatnom odbranom organizma na infekciju. Septični šok podrazumeva cirkulatorne, ćelijske i metaboličke poremećaje kod septičnih pacijenata, koji se prezentuje hipotenzijom rezistentnom na učinjenu nadoknadu tečnosti i potrebom za vazopresornom terapijom [1]. Oba klinička stanja zahtevaju rano prepoznavanje, detaljnu početnu procenu i brzu primenu terapijskih postupaka kako bi se smanjio stepen smrtnosti ovih pacijenata. Dosadašnje preporuke u lečenju sepse iz 2016. godine su

ukazale na važnost rane inicijalne nadoknade tečnosti, kontrole izvora infekcije, procene laboratorijskih parametara i preciznijeg monitoring hemodinamskog statusa pacijenata u cilju poboljšanja njihovog krajnjeg ishoda. Takođe se smatralo da je merenje laktata, uzimanje hemokulture pre ordiniranja antibiotika, ordiniranje antibiotika širokog spektra, brza nadoknada kristaloida 30ml/kg i primena vazopresora kod pacijenata rezistentnih na nadoknadu tečnosti, neophodno sprovesti unutar 3 do 6 sati od dijagnostikovanja sepse [2]. Poslednje promene u lečenju sepse evidentirane su 2018. godine kada se zaključilo

Adresa autora: Vesna Marjanović, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet u Nišu; Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju KC NIŠ

E-mail: drvesnamarjanovic@gmail.com

Rad primljen: 01.02.2021. Elektronska verzija objavljena: 08.03.2021.

www.tmg.org.rs

da svi navedeni elementi preporuke iz 2016. godine moraju biti započeti ili većim delom završeni unutar jednog sata od dijagnostikovanja sepse [3]. Usled nastalih promena u terapijskim postupcima sepse, neophodno je razmotriti važnost nadoknade tečnosti, vazopresora i adjuvantne terapije u stabilizaciji hemodinamskih parametara i poboljšanju krajnjeg ishoda pacijenata sa sepsom i septičnim šokom.

#### NADOKNADA TEČNOSTI, PROCENA HEMODINAMSKE STABILNOSTI I PRIMENA VAZOAKTIVNIH LEKOVA KOD SEPTIČNIH PACIJENATA

Sepsa kao životno-ugrožavajuće medicinsko stanje je povezana sa generalizovanim endotelnim oštećenjem, povećanom kapilarnom permeabilnošću, smanjenim cirkulišućim volumenom krvi i prilikom krvi u desno srce. Ovi hemodinamski efekti imaju za posledicu smanjenu tkivnu perfuziju i organsku disfunkciju. Cilj reanimacionih postupaka kod sepse i septičnog šoka je obnoviti cirkulišući volumen krvi, povećati isporuku kiseonika tkivima i smanjiti ili eliminisati sepsom uzrokovana organska oštećenja. Preporuka je da se nadoknada tečnosti mora započeti bolusima kristaloida u volumenu od 30 ml/kg unutar prvog, a završiti unutar trećeg sata od dijagnostikovanja sepse ili septičnog šoka [2].

Nadoknada tečnosti se kod septičnih pacijenata odvija unutar 4 faze:

- Faza spašavanja započinje unutar par minuta do par sati od dijagnoze sepse kod životno-ugroženih pacijenata sa znacima dekompenzovanog šoka (snižen krvni pritisak, znaci smanjene tkivne perfuzije), kada se ordinira tečnost u volumenu od 30 ml/kg kristaloida
- Faza optimalizacije, podrazumeva septičnog pacijenata, koji nije više u neposrednoj životnoj opasnosti već u stanju kompenzovanog šoka. Ordiniranje dodatnih količina tečnosti je opreznije i titrira se do optimalizacije minutnog volumena srca i tkivne perfuzije kao i izbegavanja neželjenih efekata hipervolemije.
- Faza stabilizacije, se dešava unutar 24 do 48 sati od dijagnoze sepse, pacijent je stabilnog opšteg stanja, a ordinirane

tečnosti su dovoljne da kupiraju standardne bubrežne, gastro-intestinalne ili nejasne gubitke tečnosti. Pacijenti nisu u stanju šoka, kao ni u neposrednoj opasnosti od šoka.

- Faza de-eskalacije se karakteriše odsustvom šoka kod pacijenata i oporavkom svih organskih funkcija, a ordiniranje tečnosti se primenjuje u cilju obezbeđivanja net-neutralnog ili lagano negativnog balansa tečnosti. Time se izbegava nepotrebno jatrogeno preopterećenje tečnostima [4,5].

Za inicijalnu nadoknadu tečnosti, u fazi spašavanja, predlažu se izotoni slani ili balansirani kristaloidni rastvorovi, pri čemu se u poslednjih 10 godina posebno favorizuje primena balansiranih kristaloida (rastvor Ringera i Ringer-laktata). Primenom izotoničnih rastvora češća je pojava hiperhloremične i metaboličke acidoze, koja izaziva renalnu vazokonstrikciju i redukuje protok krvi kroz korteks bubrega. Suprotno izotoničnim rastvorima, primenom balansiranih rastvora uočena je manja incidenca bubrežnih oštećenja, hemodijalize i smrtnosti kritično-obojele pacijenata [6,7,8]. Iako se klinička primena koloida može opravdati porastom onkotskog pritiska, redukovanjem kapilarne propustljivosti i količine ordinirane tečnosti, njena primena nije pokazala bolji ishod pacijenata sa sepsom i septičnim šokom. Tako primenom albumina u inicijalnoj reanimaciji septičnih pacijenata nije uočen benefit njegove primene u odnosu na ostale kristaloide osim u većoj ceni lečenja [9]. Takođe se ne preporučuje primena ni ostalih koloida, poput hidroksietil skroba, koji je povezan sa većom smrtnošću i bubrežnom insuficijencijom septičnih pacijenata [10].

Cilj svake nadoknade tečnosti je održati srednji arterijski pritisak (MAP) iznad 65 mm Hg i obezbediti adekvatnu perfuziju tkiva. Sa ordiniranjem velike količine tečnosti radi postizanja zadovoljavajućeg MAP, moguće je volumensko preopterećenje septičnih pacijenata. Ono se može manifestovati nastankom plućnog edema, hipoksemične respiratorne insuficijencije, edema perifernih tkiva, intra-abdominalne hipertenzije, produženim boravkom u Jedinici intenzivne nege (JIN) i većom smrtnošću ovih pacijenata [4,11]. Zbog toga je potrebno kontinuirano procenjivati volumenski status septičnih pacijenata merenjem statičkih parametara

(srednjeg arterijskog pritiska, centralno-venskog pritiska, satne diureze) kao i dinamičkih parametara. Pri tome je uočena značajna slabost statičkih parametara u predviđanju volumenskog preopterećenja septičnih pacijenata u odnosu na dinamičke parametre [12,13,14]. Takođe, sa primenom dinamičkih merenja postignuta je bolja nadoknada tečnosti i pozitivan efekat na minutni volumen srca, kao i kraće trajanje mehaničke ventilacije, boravak u JIN i manja smrtnost ovih pacijenata [15,16,17]. Ova dinamička merenja se sprovode nakon ordiniranja bolusa tečnosti ili pasivnog podizanja nogu, kojim se oko 200 do 300 ml krvi vraća iz donjih ekstremiteta u sistemsku cirkulaciju. Promene u minutnom volumenu srca nastale nakon toga, mogu se meriti direktno (termodilucijom ili ehokardiografijom) ili uočavanjem promena u pulsnom pritisku. Kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, promene u minutnom volumenu srca se procenjuju kroz varijacije pulsog pritiska, udarnog volumena srca i veličine v.cava inferior tokom inspirijuma i ekspirijuma [16, 17].

Pored dinamičkih merenja, nadoknada tečnosti se u fazi spašavanja može pratiti kroz analizu nivoa laktata i saturacije centralne venske krvi (ScvO<sub>2</sub>). Povišene vrednosti laktata tokom sepse mogu nastati usled tkivne hipoksije, ubrzane aerobne glikolize uzrokovane beta-adrenergičkom stimulacijom, uticaja lekovima (epinefrin,  $\beta$ -2 agonisti) ili hepatalne insuficijencije. Merenjima laktata se može objektivno proceniti odgovor pacijenata na postupke resuscitacije kao i predvideti njihov lošiji ishod. To je posebno evidentirano kod septičnih pacijenata sa nivoom laktata iznad 4 mmol/l [18,19]. Ukoliko su vrednosti laktata, kao markera tkivne hipoperfuzije, veće od 2 mmol/l pri inicijalnoj proceni pacijenata, neophodno je ponoviti ova merenja na svaka 2 do 4 sata do normalizacije njegovih vrednosti [19]. Time se može značajno redukovati mortalitet septičnih pacijenata [20,21]. Takođe, postupak nadoknade tečnosti kod ovih pacijenata se može pratiti kroz procenu ScvO<sub>2</sub> i kapilarnog refill-a, mada nije uočen benefit njihovog praćenja u odnosu na nivo laktata [20,22].

Adekvatnim odgovorom septičnih pacijenata na ordiniranu tečnost se smatra, ukoliko je nastala reverzija hipotenzije, porast sistolnog krvnog pritiska iznad 90 mmHg ili MAP iznad 65 mmHg bez uticaja vazopresora. Ipak,

izvestan broj pacijenata ostaje refraktaran na ordiniranu tečnost, što je evidentirano kod 36,2% pacijenata u retrospektivnoj studiji urađenoj na 3686 pacijenata [23]. Zbog refraktarnosti septičnih pacijenata na ordiniranu tečnost, registrovana je prolongirana mehanička ventilacija, boravak u JIN i hospitalizacija kao i veća stopa smrtnosti kod istih. Najčešći razlozi za nastanak refraktarnosti kod pacijenata su: zakasnelo ordiniranje tečnosti nakon inicijalnog prepoznavanja sepse (duže od 2 sata), prisustvo srčane insuficijencije, hipotermije, koagulopatije, imuno-kompromitovani pacijenti, kao i laktati iznad 4 mmol/l pri inicijalnoj proceni pacijenata [23].

Brzo obnavljanje zadovoljavajuće perfuzije tkiva vitalnih organa je osnov reanimacije kritično-oboletih pacijenata i ne sme se odlagati. Ukoliko se inicijalnom nadoknadom tečnosti nije ostvarila adekvatna perfuzija tkiva, moraju se primeniti vazopresori pojedinačno ili u kombinaciji sa inotropima u cilju ostvarivanja MAP većeg od 65 mmHg. Fiziološki efekti vazopresora i inotropa se ogledaju u porastu krvnog pritiska i minutnog volumena srca, što poboljšava isporuku kiseonika tkivima ovih pacijenata. Vazopresore treba titrirati do postizanja željenog MAP, a da se pri tome izbegnu potencijalno neželjeni efekti ovih lekova poput aritmija, ishemije srca, mezenterijuma, cerebrovaskularnog regiona ili perifernih delova tela [24]. Ukoliko se krvni pritisak ne može podići ovim lekovima iznad željenog (MAP>65 mmHg), tkivna perfuzija se linearno smanjuje i uočava značajno smanjenje satne diureze, menja mentalni status i smanjuje klirens laktata [25]. Norepinefrin je vazopresor prvog izbora kao potentan  $\alpha$ -adrenergički agonist i manje potentan  $\beta$ -adrenergički agonist. Rana administracija norepinefrina pokazuje veći benefit pri lečenju septičnog šoka u odnosu na ostale vazopresore, obezbeđuje bolju organsku perfuziju i smanjuje rizik od aritmije i redukuje mortalitet ovih pacijenata u odnosu na dopamin [26,27,28]. Sa ranim ordiniranjem norepinefrina (93 vs 192 minuta) postignuta je bolja kontrola septičnog šoka u prvih 6 sati, smanjena je učestalost kardiogenog plućnog edema i novonastalih aritmija u odnosu na kasnije ordiniran norepinefrin [29]. Da bi se ovo iskustvo implementiralo u svakodnevnu kliničku praksu, potrebne su nove studije sa većim stepenom dokaza. Pred norepinefrina, mogu se koristiti dodatni vazopresori poput epinefrina,

vazopresina, terlipresina ili fenilefrina [29,30]. Kombinovana primena norepinefrina i nekog od dodatnih vazopresora poput epinefrina se predlaže, ukoliko izolovana terapija norepinefrinom nije dovoljna u ostvarivanju zadovoljavajućeg MAP ili postoji opasnost od prekoračenja doze norepinefrina (40 - 50 µg/min) kod septičnih pacijenata. Iako postoje preporuke o kombinovanoj primeni norepinefrina i nekog od vazopresora, to se nije pokazalo efikasnim u studiji Zhou i sar. [31]. Primenom norepinefrina i vazopresina kod pacijenata sa sepsom i prethodno dijagnostikovanom srčanom insuficijencijom uočeno je slabije preživljavanje ovih pacijenata usled nastanka maligne aritmije u odnosu na pojedinačnu primenu norepinefrina ili dopamine [31]. Imajući u vidu navedene podatke, izbor odgovarajućeg vazopresora za lečenje septičnog šoka zahteva informaciju o prethodnim srčanim oboljenjima pre donošenja konačne odluke. Pored vazopresora, preporučuje se i primena inotropnih lekova, posebno kod pacijenata sa neadekvatnim minutnim volumenom srca nakon nadoknade tečnosti, usled nastanka sepsom indukovane kardiomiopatije ili postojanja kombinovanog šoka. Najčešće korišćeni inotropni lekovi su dobutamin i epinefrin [32,33]. Inotropi se mogu koristiti pojedinačno ili kombinovano sa vazopresorima, mada kombinovana primena dobutamina i norepinefrina nije poboljšala mortalitet septičnih pacijenata niti skratila trajanje šoka u odnosu na pojedinačnu primenu epinefrina [33]. Efekti lečenja inotropima se moraju proveravati kroz procenu minutnog volumena srca, ScvO<sub>2</sub> i drugih parametara tkivne perfuzije.

#### ADJUVANTNA TERAPIJA KOD SEPTIČNIH PACIJENATA

Kortikosteroidi regulišu neadekvatan inflamatorni odgovor koji se sreće kod sepse i uzrokuju supresiju nadbubrežne žlezde ili povećavaju rezistenciju tkiva na glikokortikoide [34]. Kod pacijenata sa septičnim šokom, primena kortikosteroida može da smanji primenu vazopresora i redukuje trajanje šoka, mehaničke ventilacije kao i dužinu boravka u JIN. Ipak dosadašnji podaci nisu pokazali da primena kortikosteroida može poboljšati klinički ishod i preživljavanje pacijenata sa sepsom ili septičnim šokom, te se oni ne predlažu kod ovih pacijenata ukoliko su pacijenti adekvatno reagovali na nadoknadu tečnosti i vazopresore i

postigli hemodinamsku stabilnost [35,36,37]. Češće se dodaju kao pomoćna terapija kod pacijenata, koji zahtevaju više doze vazopresora [34]. Ukoliko se kortikosteroidi koriste, preporučuje se primena hidrokortizona u dozi od 200 mg za 24 sata kontinuirano ili 50 mg na 6 sati tokom sledeća 3 dana [38]. Sa primenom kortikosteroida uočena je značajna redukcija boravka u JIN i hospitalizacije, dok je 28-dnevni i ukupni mortalitet septičnih pacijenata redukovano sa umerenim stepenom dokaza. Rizik za pojavu velikih komplikacija nakon primene kortikosteroida je jako mali. Sa primenom kortikosteroida može se povećati rizik za nastanak mišićne slabosti, hipernatremije, a verovatno i rizik od hiperglikemije [39]. Neophodne su nove studije, koje će definisati kada će se započeti kortikosteroidna terapija u odnosu na početak šoka i koliko će ona trajati, a sve u odnosu na klinički ishod septičnih pacijenata.

Sa ordiniranjem intravenskih imunoglobulina kod septičnih pacijenata mogu se postići efekti neutralizacije antigena, blokiranja Fc-receptora na fagocitima i imunomodulacija citokinskog i celularnog odgovora [40]. Iako je u nekim studijama potvrđena klinička efikasnost intravenskih imunoglobulina u smislu redukcije hospitalnog mortaliteta septičnih pacijenata posebno kod njihovog ordiniranja u visokim dozama (1,5-2 g/kg), neophodna su dalja istraživanja u cilju pronalaženja novih i sigurnijih dokaza za njihovu široku primenu [41,42]. Druga studija ukazuje da je potrebno uključiti sledeće parametre u proceni kliničke efikasnosti intravenskih imunoglobulina tokom lečenja sepse i septičnog šoka kod pacijenata a to su: procena količine imunoglobulina koji se nalaze u ordiniranim preparatima, vremenskog perioda kada se imunoglobulini uključuju u odnosu na početak sepse (bolji su efekti sa njihovim uključivanjem unutar 24 sata od početka sepse), doze imunoglobulina u odnosu na stepen inflamacije i infekcije kod pacijenata sa sepsom [43]. Zbog čestih kontradiktornosti i slabih dokaza o primenljivosti imunoglobulina kod septičnih pacijenata, neophodna su dalja istraživanja u cilju rasvetljavanja efekata imunoglobulina.

Iako su brojni klinički trajali pokazali efikasnost antikoagulantne terapije kao adjuvantne terapije kod septičnih pacijenata, i dalje je malo dokaza da oni mogu redukovati

mortalitet ovih pacijenata. Najveći benefit u korišćenju antikoagulanasa je primećen kod pacijenata sa sepsom indukovanom diseminovanom intravaskularnom koagulopatijom [44].

Sa primenom statina u pojedinim opservacionim studijama je uočena značajna redukcija mortaliteta septičnih pacijenata u odnosu na randomizirane studije. Zbog toga su potrebna dalja istraživanja koja bi odgovorila na pitanje efikasnosti, bezbednosti i primenjene doze statina [45]. Pored toga, nagoveštava se značaj adjuvantne terapije poput rane aplikacije intravenskih vitamina C i B1 kod septičnog šoka, s obzirom na registrovan deficit ovih vitamina kod istih pacijenata. Iako rana aplikacija ovih vitamina nije poboljšala preživljavanje septičnih pacijenata, smatra se da uz standardne terapijske postupke može biti korisna kod ovih pacijenata [46,47].

#### ZAKLJUČAK

Lečenje pacijenata sa sepsom i septičnim šokom je izuzetno kompleksno, s obzirom na multifaktorijalnost sepse. Dobro poznavanje patofizioloških procesa, rano otkrivanje sepse i septičnog šoka, hitna i adekvatna nadoknada tečnosti unutar prvog sata od dijagnoze sepse uz primenu vazoaktivnih lekova u cilju postizanja hemodinamske stabilnosti, može biti presudno u obezbeđivanju boljeg ishoda ovih pacijenata. Adjuvantna terapija poput kortikosteroida, imunoglobulina, antikoagulantne terapije, statina, primene vitamina C i B1, imaju izvestan benefit u lečenju septičnih pacijenata, ali su potrebne dodatne kliničke studije i informacije, koje će sa većom preciznošću i sigurnošću potvrditi njihovu efikasnost.

#### LITERATURA:

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377.
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925-928.
- Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Regenmortel NV, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014;46(5):361-380.
- Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369:1726-34.
- Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):829-839.
- Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(16):1701-1710.
- Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg*. 2015;102(1):24-36.
- Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e114666.
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124-134.
- Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfi S, Nanchal R, Shah B, Kluge S, et al. Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: results from a large international audit. *Crit Care Med*. 2017;45(3):386-394.
- Goldstein S, Bagshaw S, Cecconi M, Okusa M, Wang H, Kellum J, et al. Pharmacological management of fluid overload. *Br J Anaesth*. 2014;113:756-763.
- Frazee E, Kashani K. Fluid Management for Critically Ill Patients: A Review of the Current State of Fluid Therapy in the Intensive Care Unit. *Kidney Dis (Basel)*. 2016;2(2):64-71.
- Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*. 2013;41:1774-1781.
- Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bellet D, et al. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2017;45(9):1538-1545.
- Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2642-2647.
- Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1935-1947.
- Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43:567-573.
- Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Visser SJS, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):752-761.



20. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, 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.
21. Lyu X, Xu Q, Cai G, Yan J, Yan M. Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95:496–500.
22. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(7):654–664.
23. Leisman DE, Doerfler ME, Schneider SM, Masick KD, D'Amore JA, D'Angelo JK. Predictors, Prevalence, and Outcomes of Early Crystalloid Responsiveness Among Initially Hypotensive Patients With Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2018;46(2):189–198.
24. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. A randomised controlled trial of low dose vasopressin versus norepinephrine infusion in patients who have septic shock. *N Engl J Med*. 2008;17:877–887.
25. Leone M, Asfar P, Radermacher P, Vincent JL, Martin C. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Crit Care*. 2015;19:101.
26. Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul JL. Norepinephrine in septic shock: when and how much? *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(4):342–347.
27. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012;40(3):725–730.
28. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0129305.
29. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1097–1105.
30. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD003709.
31. Zhou D, Zhu B, Jiang J, Zhou G, Zhou S. Norepinephrine, Dopamine, and Vasopressin in Patients with Sepsis and Preexisting or Acute Heart Failure: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit*. 2021;27:e927716.
32. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368–1377.
33. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9588):676–684.
34. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. 2017;45(12):2078–2088.
35. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):809–818.
36. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):797–808.
37. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragnon F, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1411–1420.
38. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD002243.
39. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD002243.
40. Kakoullis L, Pantzaris ND, Platanaki C, Lagadinou M, Papachristodoulou E, Velissaris D. The use of IgM-enriched immunoglobulin in adult patients with sepsis. *J Crit Care*. 2018;47:30–35.
41. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I, Donati A, Girardis M. Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anestesiol*. 2016;82(5):559–72.
42. Yang Y, Yu X, Zhang F, Xia Y. Evaluation of the Effect of Intravenous Immunoglobulin Dosing on Mortality in Patients with Sepsis: A Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2019;41(9):1823–1838.e4.
43. Aubron C, Berteau F, Sparrow RL. Intravenous immunoglobulin for adjunctive treatment of severe infections in ICUs. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(5):417–422.
44. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, Yuhara H, Fujimi S. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):518–30.
45. Kruger PS, Venkatesh B. Are there any benefits from statin treatment for the septic patient? *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(1):378.
46. Shin TG, Kim YJ, Ryoo SM, Hwang SY, Jo JJ, Chung SP, et al. Early Vitamin C and Thiamine Administration to Patients with Septic Shock in Emergency Departments: Propensity Score-Based Analysis of a Before-and-After Cohort Study. *J Clin Med*. 2019;8(1):102.
47. Wilson JX. Evaluation of vitamin C for adjuvant sepsis therapy. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(17):2129–40.