

ՍԵՊՏԻՍՈՎ ԵՎ ՍԵՊՏԻԿ ՇՈԿՈՎ ՄԵԾԱՀԱՍԱԿ ՊԱՅԻԵՆՏՆԵՐԻ ՎԱՐՄԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփում

Նպատակ

Ուղեցույցը տրամադրում է սեպսիսի և սեպտիկ շոկի արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել սեպսիսով և սեպտիկ շոկով մեծահասակ պացիենտների բուժման արդյունքները:

Մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի անեսթեզիոլոգների և ինտենսիվ թերապևտների միության անդամների կողմից: Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել «Վերապրել սեպսիսը նախաձեռնության» (Surviving Sepsis Campaign, SSC) աշխատանքային խմբի կողմից 2012 և 2016 թթ. հեղինակած «Ծանր սեպսիսի և սեպտիկ շոկի վարման միջազգային ուղեցույց»-ի և «Սեպսիսի և սեպտիկ շոկի վարման միջազգային ուղեցույց»-ի , «Սեպսիսի և սեպտիկ շոկի ձևակերպումների համաձայնեցման երրորդ միջազգային ժողով»-ի նյութերը, ինչպես նաև Cochrane library և UpToDate էլեկտրոնային շտեմարանների տվյալները: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի անեսթեզիոլոգների և ինտենսիվ թերապևտների միության կողմից (առձանագրությունը կցվում է):

Ուղեցույցը նախատեսված է անեսթեզիոլոգների, ինտենսիվ թերապևտների, վիրաբույժների, վարակաբանների, թոքաբանների, մանրէաբանների, ուրոլոգների, գինեկոլոգների ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա Ուղեցույցում լուսաբանվել են սեպսիսի և սեպտիկ շոկի սահմանումները, համաճարակաբանության, ռիսկի գործոնների, ախտորոշման, կլինիկական պատկերի, մոնիտորինգի, բուժական միջամտությունների և ելքերի հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տրաբերակները և աուդիտի ցուցանիշները: Ընդհանուր առմամբ ձևակերպվել է 95 խորհուրդ, որոնցից 36-ին շնորհվել է “ուժեղ”, 42-ին “թույլ” և 18-ին “լավագույն պրակտիկայի հայտարարգիր” մակարդակներ:

Հետևություններ

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության սեպտիսի և սեպտիկ շոկի վարման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների վերաբերյալ: Չնայած այն փաստին, որ շատ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ, այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը՝ դա բարձր մահացության ռիսկով պացիենտների բուժման արդյունքների բարելավման հիմքն է:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, Ցուցումների ուսումնասիրման, սրտեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, ուղեցույցեր, ինֆեկցիա, սեպտիս, սեպտիսի բուժական խմբեր, սեպտիկ շոկ, վերապրել սեպտիսը նախաձեռնություն

Պատասխանատու համակարգող

Մանգոյան Հ.Ն., բ.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի շարունակական բժշկական կրթության ֆակուլտետի անեսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոնի դոցենտ, «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի վերակենդանացման բաժանմունքի գիտական ղեկավար:

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- Գնունի Ա.Ս. ՀՀ ԱՆ գլխավոր անեսթեզիոլոգ-ռեանիմատոլոգ, «Նաիրի» բժշկական կենտրոնի գործադիր տնօրեն
- Մալխասյան Ի.Է. բ.գ.դ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի անեսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոնի վարիչ, պրոֆեսոր
- Վարոսյան Ա.Ֆ. բ.գ.թ., Հայաստանի անեսթեզիոլոգների և ինտենսիվ թերապևտների միության նախագահ, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի անեսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոնի դոցենտ, «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի նյարդավիրաբուժության բաժանմունքի բժիշկ-անեսթեզիոլոգ
- Ղազարյան Ա.Ա. բ.գ.թ., «Արմենիա» բժշկական կենտրոնի անզգայացման և վերակենդանացման ծառայության ղեկավար
- Ասոյան Ա., բ.գ.թ., ՀՀ ԱՆ Գլխավոր ինֆեկցիոնիստ, Նորքի ինֆեկցիոն կլինիկական հիվանդանոցի տնօրեն

- Կուրդիյան Ռ.Մ., բ.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի Վիրաբուժության ամբիոնի դոցենտ, «Աստղիկ» բժշկական կենտրոնի գլխավոր բժիշկ

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողը հայտարարում է, որ 2012, 2013 և 2016 թթ. ստացել է ճանապարհային գրանտներ ՄՍԴ (Merck Sharp & Dohme, MSD) և Ֆարմատեկ ՓԲԸ դեղագործական ընկերություններից արտասահմանում կայացող գիտաժողովների մասնակցության նպատակով: Աշխատանքային խմբի անդամների հայտարարագրերը կցվում են: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են ՀՀ ԱՆ կողմից: Ֆինանսավորող կառույցը չի ունեցել և ոչ մի ազդեցություն սույն ուղեցույցի մշակման որևէ փուլի վրա:

Շնորհակալական խոսք

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտությունն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր այն անդամների ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին, հատկապես՝ ՀՀ ԿԳՆ Երևանի պետական համալսարանի Ֆարմացիայի ինստիտուտի կենսաբժշկության ամբիոնի վարիչ, ՀՀ ԱՆ Առողջապահության ազգային ինստիտուտի «Ապացուցողական բժշկություն» դասընթացի ղեկավար, ՀՀ ԱՆ Հանրապետական գիտաբժշկական գրադարանի «Բժշկական սեղմագրերի հայկական հանդես»-ի գլխավոր խմբագիր, «Ապացուցողական բժշկության մասնագետների հայկական ասոցիացիա»-ի նախագահ՝ բ.գ.դ., պրոֆեսոր Ռուբեն Հովհաննեսյանին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է ինչպես ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում (ԻԹԲ) գտնվող, այնպես էլ ոչ ԻԹԲ-ում հոսպիտալացված հիվանդների համար:

Բովանդակություն

Նախաբան

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սահմանումներ

Համաճարակաբանություն

Հարուցիչներ

Ռիսկի գործոններ

Կլինիկական պատկեր

Մոնիտորինգ

Սեպսիսի և սեպտիկ շոկի բուժումը

Բուժման ելքեր / Կանխատեսում

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Գրականության ցանկ

Հավելված. Ապացույցների որակի դասակարգում (GRADE համակարգ)

Հապավումներ

ԵՖՓԹ՝ երիկամային ֆունկցիան փոխարինող թերապիա

ԶՃ՝ զարկերակային ճնշում

ՍԿ՝ սրտի կծկումների հաճախականություն

ՍՇ՝ ստանդարտ շեղում

ԻԹԲ՝ ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունք

ՀԲԹ՝ հակաբակտերիալ թերապիա

ԿԵԿ՝ կենտրոնական երակային կաթետր

ԿԵՃ՝ կենտրոնական երակային ճնշում

ՀԱԿՏՀ՝ հիպոֆիզի ադրենակորտիկոտրոպ հորմոն

ՀՇ՝ համակարգչային շերտագրություն

ՄՇԴՀ՝ մեծահասակների շնչառական դիստրես համախտանիշ

ՇՀ՝ շնչառության հաճախականություն

ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում

ԹԱՕ՝ թոքերի արհեստական օդափոխություն

aPTT (activated partial thromboplastin time)՝ Ակտիվացված մասնակի թրոմբապլաստինի ժամանակ (ԱՄԹԺ)

BPS (Best Practice Statement)՝ Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր

INR (international normalized ratio)՝ Միջազգային բնականնոնացվաց հարաբերակցություն (ՄԲՀ)

PEEP (positive end expiratory pressure)՝ արտաշնչման վերջում դրական ճնշում (ԱՎԴՃ)

SOFA (Sequential/Sepsis-induced/Organ Failure Assessment Scale)՝ Սեպսիսով պայմանավորված օրգանների անբավարարության սանդղակ

qSOFA (Quick Sequential/Sepsis-induced/Organ Failure Assessment Scale)՝ Սեպսիսով պայմանավորված օրգանների անբավարարության էքսպրես սանդղակ

Նախաբան

Սեպսիսը դա օրգանիզմի համակարգային խեղաթյուրված պատասխանն է ինֆեկցիայի նկատմամբ, որը կարող է հանգեցնել սուր բազմաօրգանային անբավարարության: Սեպսիսը և սեպտիկ շոկը լրջագույն առողջապահական խնդիրներ են, որոնք ներգրավում են միլիոնավոր մարդկանց ամբողջ աշխարհում խլելով ամեն չորրորդ հիվանդի կյանքը [1]: Համաշխարհային մակարդակով սեպսիսի հետևանքով տարեկան գրանցվում է 15-19.000.000 մահ [2]: Չնայած վերջին տասնամյակներում սեպսիսի ախտաբանության լուսաբանման և գործելակարգային վարման ոլորտներում գրանցված լուրջ հաջողություններին, այս հիվանդության բուժման վերջնական ելքերը շարունակում են մնալ խիստ մտահոգիչ: Ծանր է նաև սեպսիսի տնտեսական բեռը՝ 2014 թ. ԱՄՆ-ում սեպսիսով ամեն հիվանդի վրա ներհիվանդանոցային փուլում ծախսվել է միջինում \$24.000: Մինչդեռ այս ծախսերը կազմում են սեպսիսի ընդհանուր տնտեսական բեռի միայն 30%, մնացած կորուստները առանաջանում են աշխատունակության կորստի և կյանքի արդյունավետ տարիների կրճատման հետևանքով [3]: Ինչպես սրտամկանի ինֆարկտի և ուղեղի կաթվածի, այնպես էլ սեպսիսի պարագայում, ախտաբանության վաղ հայտնաբերումը և համակարգված մեկնարկային բուժումը էականորեն ազդում են վերջնական ելքերի վրա: Մինչդեռ ինչպես աշխարհում [4], այնպես էլ Հայաստանում սեպսիսի և սեպտիկ շոկի սահմանումների, ախտորոշման և բուժական մոտեցումների շրջանում առկա է լայն փոփոխականություն :

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի անեսթեզիոլոգների և ինտենսիվ թերապևտների միության անդամների կողմից: Տեղայնացման/ադատապատգիայի սկզբնաղբյուրներ են հանդիսացել «Վերապրել սեպսիսը նախաձեռնության» (Surviving Sepsis Campaign, SSC) աշխատանքային խմբի կողմից 2012 թ. հեղինակած «Ծանր սեպսիսի և սեպտիկ շոկի վարման միջազգային ուղեցույց»-ի և նրա 2016թ. թարմեցված տարբերակի [5, 6] հիման վրա: Օգտագործվել են նաև Cochrane library և UpToDate շտեմարանների արդի տվյալները: Գրականական աղբյուրները ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղայնացման/ադատապատգիայի աշխատանքները իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ միջմասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս:

Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Համաձայան այս համակարգի տեղեկատվության որակը կարող է տատանվել շատ բարձր (A) մակարդակից մինչև շատ ցածր (D) մակարդակ [7, 8]: Որակի մակարդակը որոշվում է հիմքում ընկած հետազոտությունների բնույթով՝ ամենա բարձր մակարդակը շնորհվում է պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներին, մինչդեռ, փարձագետների կարծիքը կամ այլ ոչ համակարգված տեղեկատվությանը ունի ամենա ցածր որակը: GRADE համակարգը դասում է բոլոր ցուցումները որպես «ուժեղ» և «թույլ», որոնց տրվում են համապատասխանաբար «1» և «2» արժեքները: Փաստորեն, ցուցումների ուժը արտահայտում է իրենց համոզվածությունը առավելությունների և հնարավոր բարդությունների կամ ծախսերի հաշվեկշռի վերաբերյալ: “Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր” (BPS) կամ ըստ 2012թ. SSC-ի ուղեցույցի “Չդասակարգված մակարդակ” (Ungraded) կարգավիճակը, շնորհվել է այն ուժեղ խորհուրդներին, որոնց վերաբերյալ չնայած առկա օգուտների և վնասների հստակ ապացույցների, ֆորմալ GRADE մեթոդաբանությամբ վերջիններիս գնահատումը չափազանց խնդրահարույց է: BPS-ը շնորհելիս վերլուծվում են մի շարք հարցեր, օրինակ՝ արդյ՞՞ոք խորհուրդը անհրաժեշտ է կամ արդյ՞՞ոք այն նպաստում է գործողությունների իրականացմանը թե ոչ: Այս մեթոդաբանության մանրամասները

ներառյալ 2012թ. և 2016թ. բնօրինակ ուղեցույցերում կիրառվող տերմինաբանության համեմատականը տես՝ Հավելվածում.

Սույն Ուղեցույցը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Սահմանումներ

Սեպսիսի սահմանման հիմնախնդիրները շարունակում են մնալ գիտնականների ուշադրության կենտրոնում: Մասամբ դա բացատրվում է նրանով, որ սեպսիսը առանձին հիվանդության դասական օրինակ չէ, այլ կլինիկական համախտանիշ՝ դեռևս ոչ լիովին պարզաբանված ախտաբանական մեխանիզմներով: Բնորոշումների բազմաթիվ տարբերակների առկայությունը և նրանց կամայական մեկնաբանումները դժվարեցնում են այս ախտաբանության իրական տարածվածության և մահացության վերաբերյալ օբյեկտիվ վիճակագրության հավաքագրումը և բուժման մարտավարությունների հավաստի համեմատականները [9-14]: Հաշվի առնելով վերոնշյալը Կրիտիկական վիճակների բժշկության միությունը (Society of Critical Care Medicine, SCCM) և Ինտենսիվ թերապիայի եվրոպական միությունը (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) 2016 թ.-ին համատեղ ստեղծեցին 19 մասնագետներից բաղկացած փորձագիտական խումբ պրոֆեսորներ Մերվին Ջինգերի և Քլիֆորդ Դոյչմանի ղեկավարությամբ [15]: Այս խումբը ամփոփելով վերջին երկու տասնամյակների բոլոր գիտաբժշկության նվաճումները և սզկզբունքային փոփոխությունները, առաջարկեց սեպսիսի սահմանման նոր ձևակերպում: Փորձագետ հեղինակները համարում են, որ հին բնորոշումները ունեն հետևյալ սկզբունքային թերություններ՝ բորբոքման բաղադրիչի վրա չափազանց սևեռում, սեպսիս/ծանր սպեսիս/սեպտիկ շոկ հաջորդականության կարծր մոդելը և համակարգային բորբոքային պատասխանի ցուցանիշների ոչ բավարար զգայունությունը և ուրույնություն: Նրանք առաջարկեցին ընդհանրապես չօգտագործել «ծանր սեպսիս» և «համակարգային բորբոքային պատասխան» (Systemic Inflammatory Response, SIRS) սահմանումները:

Համաձայն նոր առաջարկի **սեպսիսը՝ դա կյանքին վտանգ սպառնացող օրգանային դիսֆունկցիա է, որն առաջացել է օրգանիզմի ինֆեկցիայի հանդեպ անկառավարելի պատասխանի հետևանքով: Գործնական առումով օրգանային դիսֆունկցիան կամ անբավարարությունը բնորոշվում է որպես Սեպսիսով պայմանավորված օրգանային անբավարարության սանդղակի (Sequential /Sepsis-induced/Organ Failure Assessment**

Scale, SOFA) >2 միավորով սուր առաջացած փոփոխություն (տես՝ աղյուսակ 1): Տվյալ սանդղակը ընտրվել է հիմնվելով նրա լայն տարածվածության, հուսալիության և կիրառման պարզության վրա: Առանց նախորդող օրգանային անբավարարությամբ պացիենտների շրջանում SOFA-ի արժեքը ընդունվում է 0: Երկու և ավելի միավորների աճը ասոցացված է ներհիվանդանոցային մահացության >10% ավելացման հետ [16]:

Աղյուսակ 1

Սեպսիսով պայմանավորված օրգանային անբավարարության սանդղակ (SOFA)

Ցուցանիշ	Միավորներ				
	0	1	2	3	4
Շնչառություն PaO ₂ /FiO ₂ մմHg (kPa)	≥3,3	≤400 (53,3)	≤300 (40)	≤200 (26,7) շնչառական աջակցման պայմաններու մ	≤100 (13,3) շնչառական աջակցման պայմաններու ւմ
Մակարդելիություն թրոմբոցիտներ (× 10 ³ /մլ)	≥150	≤150	≤100	≤50	≤20
Լյարդ բիլիրոբին (մգ/դլ) (մմոլ/լ)	≤1,2 (20)	1,2-1.9 (20-32)	2,0-5.9 (33-101)	6,0-11.9 (102-204)	>12 (204)
Սիրտ-անոթային համակարգ	միջին ՋՃ <70 մմ ս.ս.	միջին ՋՃ <70 մմ ս.ս.	դոպամին ≤5 մկգ/կգ/ր կամ ցանկացած դեղաչափի դոբրուտամին	դոպամին 5,1-15 մգ/կգ/ր, կամ էպինեֆրին ≤0.1 կամ նորէպինեֆրին ն ≤0.1	դոպամին >15 մգ/կգ/ր, կամ էպինեֆրին ≤0,1 կամ նորէպինեֆրին ին ≤0,1
Կենտրոնական նյարդային համակարգ					

Գլազգոյի սանդղակ	15	13-14	10-12	6-9	<6
Երիկամներ կրեատինին մգ/դլ (մմոլ/լ) դիուրետիկ միջոցով	>1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) ≤500	>5 (440) <200

Ըստ Vincent JL et al. [16] (հարմարեցված տարբերակ)

Սեպտիկ շոկը հանդիսանում է սեպսիսի առավել խորը ցիրկուլատոր, բջջային և նյութափոխանակման խանգարումներով ենթատեսակ, որը բերում է ավելի բարձր մահացության սեպսիսի հետ համեմատած: Այս բնորոշման համաձայն, **սեպտիկ շոկը ախտորոշվում է հետևյալ երկու ցուցանիշների համաձայն՝ անոթասեղմիչների ներմուծման պայմաններում միջին զարկերակային ճնշման արժեքը ≤ 65 մմ ս.ս. և շիճուկային լակտատի արժեքը >2 մմոլ/լ (>18 մգ/դլ) հիպովոլեմիայի բացակայության պայմաններում:** Համաձայն մի շարք առաջատար ակադեմիական կլինիկաների տվյալների այս ցուցանիշների համալիրը բնութագրվում 40% մակարդակը գերազանցող ներհիվանդանոցային մահացությամբ:

Արտահիվանդանոցային պայմանների դեպքում, ընդունարանների և ոչ ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքների համար փորձագետները առաջարկում են ինֆեկցիայի կասկածով մեծահասակներին գնահատել որպես սեպսիսով հիվանդներ, եթե առկա են հետևյալ ցուցանիշներից առնվազն երկուսը՝

- **շնչառության հաճախականությունը ≥ 22 /ր,**
- **գիտակցության խանգարումներ,**
- **սիստոլիկ զարկերակային ճնշումը ≤ 100 մմ ս.ս.:**

Այս ցուցանիշների համալիրը իրենից ներկայացնում է SOFA սանդղակի էքսպրես տարբերակը (qSOFA): qSOFA-ի նպատակն է գրավել բժիշկի ուշադրությունը ինֆեկցիայի կասկածով հիվանդի ընդհանուր վիճակին վտանգ սպառանցող ախտանշանների նկատմամբ, ավելացնել վերահսկման հաճախականությունը և/կամ տեսակները, ձեռնարկել լրացուցիչ լաբորատոր-գործիքային քննություններ կամ քննարկել ԻԹԲ կամ այլ բուժհաստատություն տեղափոխման հարցը:

Այսպիսով, արդի պատկերացումների համաձայն սեպսիսը հարկավոր է բնորոշել որպես ֆիզիոլոգիական, կենսաբանական և կենսաքիմիական խանգարումների համախտանիշ,

որն առաջանում է օրգանիզմի ինֆեկցիայի հանդեպ անկառավարելի պատասխանի հետևանքով:

Համաճարակաբանություն

Սեպսիսը տարածված ախտաբանություն է, որի հաճախականությունը միջազգային կտրվածքով վերջին 20 տարիների ընթացքում կայուն հարաճում է: Միջազգային տեղեկատվական շտեմարանների հետահայաց ամփոփման տվյալներով սեպսիսի գլոբալ տարածվածությունը 1995-2015 թթ. ընկած ժամանակահատվածում կազմել է 437 դեպք 100.000 անձ/տարիներ հարաբերակցության համար [17]: Տարածվածության աճի հիմքում ընկած են մի շարք գործոններ, որոնցից գրեթե ամենա կարևորն են՝ տարեց բնակչության մասնաբաժնի ավելացումը, իմունիտետի ընկճումը և բազմակի կայուն մանրէների լայն տարածումը: Իր հնարավոր դերն ունի նաև սեպսիսի նկատմամբ զգոնության մակարդակի բարձրացումը, ախտորոշման գործիքների արդիականացումը [18-22]:

Տարածվածությունը տատանվում է ըստ էթնիկ խմբերի և ռասաների, ընդ որում՝ ամենա բարձր ցուցանիշները գրանցում են աֆրոամերիկացի տղամարդկանց շրջանում [23]: Ձմռանը նկատվում է սեպսիսի դեպքերի աճ, ինչը ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված է շնչառական ինֆեկցիաների ավելացմամբ [24]: Սեպսիսի դեպքերի 60-85% կազմում են 65 տարեկանից բարձր անձինք, ինչը խոսում է կյանքի միջին տևողության երկարացման հետ կապված սեպսիսի տարածվածության աճի մասին [25-26]:

Հարուցիչներ

Տարիների ընթացքում դիտվում է սեպսիսի ծագումնաբանության մեջ գերակշռող մասնաբաժին ունեցող հարուցիչների հաջորդական էվոլյուցիա [27]: Սկզբում սեպսիսի առաջացումը վերագրվում էր միայն Գրամ-բացասական մանրէներին: Այս թեզը պայմանավորված էր սեպսիսի ախտաձագման մեջ Գրամ բացասական մանրէների կողմից ձերբազատվող էնդոտոքսինի ենթադրյալ կարևոր դերով [28, 29]: Ուստի նույնիսկ մշակվեցին հատուկ բուժական միջամտություններ՝ ուղղված միայն Գրամ-բացասական մանրէների էնդոտոքսինի վերացմանը, որոնց արդյունավետությունը սակայն հետագայում չապացուցվեց: Այսօր ապացուցված է, որ սեպսիսը կարող է առաջանալ ցանակացած տիպի մանրէներից, վիրուսներից և սնկերից: Իսկ վերջին համաճարակաբանական հետազոտությունների արդյուքները հավաստում են տալիս սեպսիսի ախտաձագման մեջ Գրամ-դրական մանրէների և սնկերի դերի շեշտակի ավելացման մասին [30]:

Ռիսկի գործոններ

Սեպսիսի ռիսկի գործոնների հայտնաբերման կարևորության մասին է վկայում Մյուրեյի և համահեղինակների համաճարակաբանական ուսումնասիրության տվյալները այն մասին, որ նրանց առկայությունը հանդիսանում է վաղաժամ մահացության հետևանքով արդյունավետ կյանքի տարիների կրճատման հինգերորդ պատճառը [31]: Ստորև ներկայացվում են սեպսիսի զարգացման ապացուցված ռիսկի գործոնները.

- ԻԹԲ ընդունման փաստ՝ ԻԹԲ-ի պացիենտների 50%-ը ունեն նոզոկոմիալ ինֆեկցիա, որը նպաստում է սեպսիսի առաջացմանը [32]:
- Բակտերիեմիա՝ պացիենտների շրջանում հաճախ զարգանում են ինֆեկցիայի համակարգային նշաններ, որոնք 95% դեպքերում կապված էին սեպսիսի և սեպտիկ շոկի հետ [33]:
- Տարիքը ≥ 65 տ՝ սեպսիսը ավելի հաճախ է զարգանում տարեցների շրջանում և տարիքը հանդիսանում է մահացության անկախ կանխորոշիչ գործոն [34]:
- Իմուն համակարգի ընկճում՝ իմունիտետը ընկճող ուղեկցող հիվանդություններ (ուռուցքներ, երիկամային կամ լյարդային անբավարարություն, ձեռքբերված իմունանբավարարության համախտանիշ) և դեղորայք:
- Շաքարային դիաբետ և չարորակ ուռուցքներ:
- Արտահիվանդանոցային թոքաբորբ՝ այս ախտաբանությամբ հիվանդների շրջանում 48% դեպքում զարգանում է սեպսիս և 5% դեպքում սեպտիկ շոկ [35]:
- Հոսպիտալիզացիա անցյալում՝ հիվանդանոց ընդունվելը խախտում է օրգանիզմի նորմալ մանրէաբանական ֆլորան (միկրոբիոմը), հատկապես հակաբիոտիկների ստանալու պարագայում: Անցյալում հոսպիտալիզացիան հաջորդիվ 90 օրերի ընթացքում կապված է սեպսիսի ռիսկի եռապատկման հետ [36]:
- Ժառանգական գործոններ՝ փորձարարական և կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները ապացուցել են գենետիկ գործոնների դերը ինֆեկցիայի հանդեպ զգայունության հարցում [37]:

Կլինիկական պատկեր

Սեպսիսի կլինիկական ախտանշանները խիստ բազմազան են և հաճախ կարող են քողարկվել տարիքային առանձնահատկություններով ու ուղեկցող կամ հիմնական հիվանդությունների ախտանշաններով: Որևէ յուրահատուկ կլինիկական նշան գոյություն չունի: Պացիենտների մոտ հիմնականում նկատվում է տենդ, հիպոտենզիա, հաճախասրտություն, հաճախաշնչություն և լեյկոցիտոզ: Վիճակի ծանրանալու հետ մեկ տեղ

զարգանում են սեպտիկ շոկի սպառնալի նշանները՝ երիկամային անբավարարություն, գիտակցության խանգարումներ և այլ: Ստորև ներկայացված են սեպսիսի հիմնական կլինիկական ախտանշանները՝ ըստ օրգան-համակարգերի և լաբորատոր տվյալների.

Ընդհանուր բնույթի ցուցանիշներ

- Տենդ $>38.3^{\circ}\text{C}$
- Հիպոթերմիա՝ $< 36^{\circ}\text{C}$
- Հաճախասրտություն >90 զարկ/ր կամ տարիքին համապատասխան միջին արժեքից >2 ՍՇ-ից
- Հաճախաշնչություն
- Գիտակցության խանգարումներ
- Զգալի այտուցներ կամ հեղուկների դրական բալանս՝ > 20 մլ/կգ 24 ժամվա ընթացքում
- Հիպերգլիկեմիա՝ >140 մգ/դլ կամ 7,7 մմոլ/լ շաքարային դիաբետի բացակայության պարագայում

Բորբոքման ցուցանիշներ

- Լեյկոցիտոզ >12.000 մկլ⁻¹
- Լեյկոպենիա < 4.000 մկլ⁻¹
- Լեյկոցիտների նորմալ քանակ՝ ավելի քան 10% դեռահաս ձևերի առկայությամբ
- Պլազմայի C-ռեակտիվ սպիտակուցը տարիքին համապատասխան միջին արժեքից >2 ՍՇ-ից
- Պլազմայի պրոկալցիտոնինը >2 տարիքին համապատասխան միջին արժեքից >2 ՍՇ-ից

Հեմոդինամիկայի ցուցանիշներ

- Զարկերակային հիպոտենզիա՝ սիստոլիկ ՋՃ <90 մմ ս.ս, կամ միջին ՋՃ <70 մմ ս.ս, կամ սիստոլիկ ՋՃ իջեցում >40 մմ ս.ս, կամ տարիքին համապատասխան միջին արժեքից <2 ՍՇ-ից

Օրգանների կենսագործունեության խանգարման ցուցանիշներ

- Զարկերակային հիպոքսեմիա՝ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$
- Սուր օլիգուրիա՝ դիուրեզը <0.5 մլ/կգ/ժ առնվազն 2 ժամվա ընթացքում՝ հեղուկների քանակի համապատասխան վերականգնմամբ հանդերձ
- Կրեատինինի պարունակության աճ >0.5 մգ/դլ կամ 44.2 մկմոլ/լ
- Մակարդելիության շեղումներ՝ ՄԲՀ >1.5 վրկ կամ ԱՄԹԺ >60 վրկ
- Աղիների անանցանելիություն՝ աղիների պերիստալտիկայի բացակայություն

- Տրոմբոցիտոպենիա <100.000 մկլ⁻¹
- Հիպերբիլիռուբինեմիա՝ պլազմայի ընդհանուր բիլիռուբինը >4 մգ/դլ կամ 70 մկմոլ/լ

Հյուսվածքային պերֆուզիայի ցուցանիշներ

- Հիպերլակատատեմիա՝ >1 մմոլ/լ
- Մազանոթների լեցման նվազում

Հարկ է նշել, որ ոչ մի առանձին կլինիկական նշան կամ լաբորատոր թեստ չունի գերակշիռ դեր սեպսիսի ախտորոշման գործընթացում: Սեպսիսին բնորոշ յուրահատուկ ճառագայթաբանական նշաններ նույնպես գոյություն չունեն: Արյան մեջ հարուցիչ մանրէների հայտնաբերումը չի ընդգրկվել ախտորոշման համար անհրաժեշտ կլինիկական նշանների համալիրում այն պատճառով, որ մեծ մասամբ նրանց չի հաջողվում ֆիքսել և վերջիններիս առկայությունը կամ բացակայությունը դեր չի խաղում սեպսիսի կասկածով հիվանդին էմպիրիկ բուժում սկսելու որոշում կայացնելիս [38]: Ուստի սեպսիսի ախտորոշման նպատակով բժիշկը պետք է հավաքագրի թիրախային հիվանդության պատմությունը՝ ուշադրություն դարձնելով դիսկի գործոններին և վերլուծի ֆիզիկալ զննման և լաբորատոր ու գործիքային քննությունների արդյունքները [39]:

Մոնիտորինգ

Հաստատված սեպսիսով կամ նույնիսկ սեպսիսի կասկածով բոլոր պացիենտները շարունակական բազմակողմանի մոնիտորինգի կարիք ունեն: Տվյալ խմբի հիվանդները պետք է վարվեն ԻԹԲ-ում: Վերահսկման հիմքում ընկած են կլինիկական զննման, լաբորատոր և գործիքային թեստերի տվյալները: Պարտադիր պահանջ է միջին բուժանձնակազմի կողմից 24 ժ հսկողությունը:

Կլինիկական զննումը ներառում է կենտրոնական նյարդային, շնչառական և սիրտ-անոթային համակարգերի կենսական կարևոր ցուցանիշների հավաքագրում՝ գիտակցության մակարդակը ըստ Գլազգոյի սանդղակի, շնչառության հաճախականություն, ՋՃ, ՍԿՀ, ջերմություն, մազանոթային թեստ, դիուրեզ, ծայրամասային այտուցներ [40]: Բազային ցուցանիշների չափումների կողմնորոշիչ մինիմալ հաճախականությունը ներկայացված է Աղյուսակ 2-ում:

Աղյուսակ 2

Սեպսիսով հիվանդի բազային կլինիկական մոնիտորինգ

Ցուցանիշ	Հաճախականություն	Մեկնաբանություններ
----------	------------------	--------------------

Գիտակցություն	1 անգամ/ժամ	Կայուն վիճակում 4 անգամ/օրական Ապակոդմնորոշման կամ աժիտացիայի դեպքում կիրառել ԻԹԲ-ում դելիրիումի գնահատման սանդղակը
Շնչառության հաճախականություն	2 անգամ/ժամ	Կայուն վիճակում՝ 1 անգամ/ժամ*
Թոքերի աուսկուլտացիա թաց խզոցները ֆիքսելու համար	2 անգամ/ժամ	
Սատուրացիա	2 անգամ/ժամ	Կայուն վիճակում՝ 1 անգամ/ժամ*
ԶՃ	2 անգամ/ժամ	Կայուն վիճակում՝ 1 անգամ/ժամ*
ՍԿՀ	2 անգամ/ժամ	Կայուն վիճակում՝ 1 անգամ/ժամ*
ԿԵՃ	6 անգամ/օրական	Կենտրոնական կաթետրի առկայության դեպքում
Մազանոթային թեստ	6 անգամ/օրական	
Ջերմություն	6 անգամ/օրական	
Դիուրեզ	6 անգամ/օրական	Անկայուն վիճակում 1 անգամ/ժամ
Աղիների գործունեություն	2 անգամ/օրական	
Ծայրամասային այտուցներ	2 անգամ/օրական	
* վերակենդանացման փուլից դուրս հաջողիվ կայուն վիճակում՝ 4 անգամ/օրը		

Վերահսկման ենթակա բազային լաբորատոր հետազոտությունների ցանկը ներառում է արյան գլյուկոզայի, կրեատինինի, բիլիրուբինի, լակտատի մակարդակների որոշումը, արյան ընդլայնված ընդհանուր անալիզը, թթվահիմնային հավասարակշռության և մակարդելիոթային թեստերը: Վերոնշյալ հետազոտությունները անցկացվում են օրական առնվազն մեկ անգամ, իսկ շաքարային դիաբետի առկայության դեպքում արյան գլյուկոզայի մակարդակը վերահսկվում է առնվազն օրը երկու անգամ: Պարտադիր մոնիտորինգային գործիքային հետազոտություններից խորհուրդ է տրվում միայն ուլտրաձայնային սրտագրությունը:

Վերոնշյալ մոնիտորինգի տեսակները և նրանց հաճախականությունը իրենցից ներկայացնում են բազային անհրաժեշտ պահանջարկ և ենթակա են ընդլայնման՝ կախված հիվանդի վիճակի ծանրության աստիճանից: Հարկ է նշել, որ սեպսիսի մոնիտորինգի միջազգային համընդհանուր չափորոշիչներ գոյություն չունեն, փոխարենը խորհուրդ է տրվում սահմանել տեղային չափորոշիչներ, որտեղ ամրագրված կլինեն տվյալ բուժաստատության համար նախատեսված մինիմալ կամ բազային պահանջները [41]:

Սեպսիսի և սեպտիկ շոկի բուժումը

Ընդհանուր մարտավարություն

Սեպսիսի և սեպտիկ շոկի բուժումը իրենից ներկայացնում է առաջին ժամերին իրականացվող ինտենսիվ թերապիայի կամ վերակենդանացման, հեմոդինամիկ աջակցման ու ախտանշանային բուժման փուլերից բաղկացած միասնական համալիր: Սեպսիսը պահանջում է բազմամասնագիտական թիմի՝ բժիշկների, բուժքույրերի, շտապ օգնության անձնակազմի և առողջապահության կազմակերպիչների ներդաշնակ աշխատանք: Կարևորագույն նշանակություն ունի նեղ մասնագետների (վիրաբույժ, նյարդաբան և այլ) և լաբորատոր գործիքային հետազոտությունների (համակարգչային շերտագրություն, ուլտրաձայնային սրտագրություն և այլ) հասանելիությունը: Մարտավարության հիմքում ընկած է ախտորոշման հանդեպ բարձր զգոնություն և բուժական միջամտությունների գերարագ մատուցում: Սեպսիսի և սեպտիկ շոկի մեկնարկային բուժման գերակա առաջնահերթություններն են՝

- **շնչառության աջակցումը և շնչուղիների անցանելիության ապահովումը**
- **ծայրամասային հյուսվածքների պերֆուզիայի վերականգնումը**
- **լայն սպեկտրի էմպիրիկ հակաբիոտիկի վաղ ներմուծումը** [42]

Բուժման այս համապարփակ մեթոդները անհատական դեպքերում ուղորդվում են անհրաժեշտ ախտանշանային կամ աջակցող բուժման միջոցառումներով: Ժամանակի գործոնը սեպսիսի բուժման գործընթացում ունի կենսական կարևոր նշանակություն: Այսպես ապացուցվել է, որ նույնիսկ համապատասխան, ըստ գործելակարգի վերակենդանացման պայմաններում մահացության նվազումը դիտվել է հիվանդների միայն այն խմբում, որտեղ լիարժեք բուժումը սկսվել է ախտորոշմանը հաջորդող <24 ժամվա ընթացքում [43]:

Շնչառական թերապիա

Սեպսիսով բոլոր հիվանդները պետք է ստանան թթվածնային թերապիա և նրանց շրջանում պետք է իրականացվի թթվածնի հագեցվածության շարունակական մոնիտորինգ: Արհեստական շնչառության անցնելու ցուցումները չեն տարբերվում ինտենսիվ թերապիայի

այլ ասպարեզներում կիրառվողներից: Ինդուլցիայի և արհեստական շնչառության վերաբերյալ մանրամասն տեղեկատվությունը տես՝ «Լ. Թոքերի արհեստական օդափոխությունը սեպսիսով պայմանավորված շնչառական դիստրես համախտանիշի ժամանակ» բաժնում:

Ծայրամասային պերֆուզիայի վերականգնում

Ծայրամասային պերֆուզիայի ընկճման նշաններից են՝ զարկերակային հիպոտենզիան, հաճախասրտությունը, հիպերլակատատեմիան (>1 մմոլ/լ), սառը գունատ մաշկը ու տեսանելի լորձաթաղանթները և մազանոթների լեցման թեստի ցածր ցուցանիշները: Պերֆուզիայի վերականգնման առաջին քայլը պետք է լինի երակային մուտքի ապահովումը և հեղուկների ներմուծումը: Ապացուցված է, որ հեղուկների ժամանակին ներմուծումը ավելի կարևոր է քան նրանց տեսակը: Հիմնվելով բազմաթիվ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումների տվյալների վրա խորհուրդ է տրվում սկսել հեղուկների ներմուծումը սեպսիսի ախտորոշման կամ կասկածի դեպքում առավելագույնը 6 ժամերի ընթացքում: Ելնելով տեխնիկական պարզությունից և ժամանակի տնտեսումից առաջիկա 2 ժամերի ընթացքում կարելի է բավարարվել մեկ կամ երկու 18G ծայրամասային երակային կաթետրների տեղադրմամբ: Սակայն, հետագայում պետք է ձգտել ապահովել կենտրոնական երակային մուտք, որը անհրաժեշտ է ինչպես ԿԵՃ վերահսկման, այնպես էլ ինտենսիվ ինֆուզիոն թերապիայի և անոթասեղմիչների ներմուծման համար: Թոքային զարկերակի կաթետրավորումը հիմնավորված չէ: Ինֆուզիոն հեղուկների ընտրության և անոթասեղմիչների ներմուծման վերաբերյալ մանրամասն տեղեկատվությունը տես՝ «Ձ. Ինֆուզիոն թերապիա» բաժնում:

Հակաբիոտիկների ներմուծում

Լայն սպեկտրի հակաբիոտիկները սեպսիսի կասկածի ժամանակ հարկավոր է ներմուծել հնարավորինս շուտ: Միննոցյն ժամանակ հարկավոր է նշել որ, այս ցուցումի վերաբերյալ ըստ Cochrane library շտեմարանի տվյալների դեռ չի կուտակվել համապատասխան ապացուցողական հենգ [44]: Հակաբիոտիկների ներմուծման վերաբերյալ մանրամասն տեղեկատվությունը տես՝ «Դ. Հակաբակտերիալ թերապիա» բաժնում:

Բուժախտորոշիչ միջամտությունների խմբեր

Բուժախտորոշիչ միջամտությունների խմբերը ներկայացված են հիմնական գրականական աղբյուր հանդիսացող SSC-ի 2012 և 2016թթ. ուղեցույցերի օրինակով: Յուրաքանչյուր խորհուրդի մանրամասն գրականության վերլուծությունը և հիմնավորումները կարելի է

գտնել նույն սկզբնաղբյուներում: Խորհուրդների ուժի և որակի բնութագրերը տրված են վերոնշյալ երկու ուղեցույցերի օրինակներով՝ բառային (ուժեղ խորհուրդ բարձր որակի ապացույցներ և այլ) և ծածկագրային (1A, 2C և այլ): Որոշ խորհուրդների վերաբերյալ հավելյալ կարևոր տեղեկատվությունը տրված է մեջբերումների տեսքով:

Ա. Առաջնային վերակենդանացում/ինտենսիվ թերապիա

1. Սեպսիսը և սեպտիկ շոկը անհետաձգելի իրավիճակներ են և մենք խորհուրդ ենք տալիս անհապահ ձեռնարկել վերակենդանացման և բուժական միջոցառումները (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS)
2. Սեպսիսի հետևանքով առաջացած հիպոպերֆուզիայի դեպքերում հարկավոր է ներմուծել առնվազն 30 մլ/կգ ջրաաղային լուծույթ առաջիկա 3 ժամերի ընթացքում (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 1C) [45,46]
3. Մենք խորհուրդ ենք տալիս որպեսզի մեկնարկային հեղուկների նեմուծմանը հաջողորդող ինֆուզիոն թերապիան կատարվի հեմոդինամիկ կարգավիճակի հաճախակի վերազնահատումների հիման վրա (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS)
4. Կլինիկական զննման արդյունքում հստակ ախտորոշման բացակայության դեպքում մենք խորհուրդ ենք տալիս անցկացնել ընդլայնված հեմոդինամիկ գնահատում, օրինակ՝ սրտի ֆունկցիայի (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS)
5. Հասանելիության դեպքում հեղուկային ռեակտիվականության գնահատման նպատակով հարկավոր է օգտագործել դինամիկ թեստերը այլ ոչ թե ստատիկները (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [47, 48]
6. Սեպտիկ շոկով և անոթասեղմիչների կարիք ունեցող պացիենտների շրջանում հարկավոր է ապահովել միջին $2\Delta > 65$ մմ.ս.ս թիրախային արժեքը (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [49, 50]
7. Մենք խորհուրդ ենք տալիս լակտատի բարձր արժեք ունեցող պացիենտների շրջանում որպես վերակենդանացման թիրախ և հյուսվածքային պերֆուզիայի վերականգնման նշան ընտրել լակտատի մակարդակի նորմալացումը (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C): [51-55]

Մեջբերում

«Վերապրել սեպսիսը նախաձեռնության» 2012թ. խմբարգրման ուղեցույցում խորհուրդ էր տրվում կիրառել այսպես կոչված վաղ թիրախային թերապիան (Early Goal Directed Therapy, EGDT), որի հիմքում ընկած էր փարբեր ֆիզիոլոգիական ցուցանիշների՝ զարկերակային ճնշման, կենտրոնական երակային ճնշման կամ դիուրեզի, որոշված արժեքների թիրախային ապահովումը: Սակայն, հաջորդիվ ապացուցվեց նմանատիպ մարտավարության արդյունավետության բացակայությունը և 2016թ. ուղեցույցում EGDT-ն այլևս խորհուրդ չի տրվում: Պրակտիկ բժշկի համար այնուամենայնիվ օգտակար է ստորև ներկայացված Սխեմա 2-ում տրվող գործողությունների հերթականությունը, որը վերցված է SSC-ի 2012թ. ուղեցույցից: Մեր համոզմամբ, այն թույլ է տալիս կարգավորել բուժական միջամտությունները ըստ գերակայությունների խմբերի և ժամանակային գործոնի:

Սխեմա 2

Սեպսիսի բուժման մեկնարկային համալիր գործողություններ ըստ «Վերապրել սեպսիսը նախաձեռնություն» 2012թ. կլինիկական ուղեցույցի

Հարկավոր է ավարտել առաջիկա 3 ժամերի ընթացքում

1. Որոշել լակտատի մակարդակը:
2. Վերցնել արյան ցանքսերը մինչև հակաբակտերիալ թերապիայի սկիզբը:
3. Ներմուծել լայն սպեկտրի հակաբիոտիկ:
4. Ներմուծել 30 մլ/կգ ջրաաղային լուծույթ հիպոտենզիայի կամ լակտատի >4 մմոլ/լ արժեքի դեպքում

Հարկավոր է ավարտել առաջիկա 6 ժամերի ընթացքում

5. Մեկնարկային ինֆուզիոն թերապիայի հանդեպ կայուն հիպոտենզիայի դեպքում ներմուծել անոթասեղմիչներ, որպեսզի ապահովել միջին $2\Delta >65$ մմս.ս.:
6. Ինֆուզիոն թերապիայի հանդեպ կայուն պահպանվող հիպոտենզիայի (միջին $2\Delta <65$ մմս.ս.) կամ լակտատի <4 մմոլ/լ մեկնարկային արժեքի դեպքում՝ կատարել հեղուկների ծավալային կարգավիճակի և հյուսվածքային պերֆուզիայի վերագնահատում և անցնել հետևյալ քայլերի՝

Կրկնել

- Ø վիճակի թիրախային գնահատումը (հեղուկների ծավալային քանակի մեկնարկային վերականգնումից հետո) որակավորված անկախ մասնագետի կողմից գննման շրջանակներում ներառելով՝ հիմնական սիրտանոթային և շնչառական համակարգերի ցուցանիշները, մազանոթային տեսող, պուլսը և մաշկի վիճակը:

կամ կատարել ստորև նշվածներից առնվազն երկուսը

- Ø որոշել ԿԵՃ
 - Ø որոշել ScvO2
 - Ø տեղում կատարել ուլտրաձայնային սրտագրություն:
7. Կատարել հեղուկների հանդեպ զգայունության դինամիկ գնահատման տեստը ոտքերի պասիվ բարձրացմամբ կամ հեղուկային ծանրաբեռնվածության մեթոդով:
 8. Կրկնակի որոշել լակտատի մակարդակը մեկնարկային բարձր արժեքի դեպքում
-

Բ. Սեպսիսի մշտադիտարկում/սկրինինգ և վարման որակի բարելավում

1. **Մենք խորհուրդ ենք տալիս բուժհաստատություններին մշակել սեպսիսի վարման որակի բարելավման ծրագիր, որտեղ ընդգրկված կլինի նաև բարձր ռիսկի խմբի պացիենտների շրջանում սեպսիսի մշտադիտարկումը/սկրինինգը (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS): [56-58]**

Մեջբերում

Սեպսիսի վարման որակի մշտադիտարկման ծրագրերը նպաստում են բուժման ելքերի բարելավմանը: Այս ծրագրերը պետք է կրեն բազմամասնագիտական բնույթ և ներառեն մեկ թիմի կազմում բժիշկներին, բուժքույրական անձնակազմին, դեղաբաններին, թերապիստներին, սննդաբաններին և ադմինիստրատիվ ներկայացուցիչներին: Հաջողակ ծրագրերը բաղկացուցիչ մասերն են՝ տեղային/ներհիվանդանոցային գործելակարգերի և թիրախային ցուցանիշների մշակումը և ներդրումը, տեղեկատվության համակարգված հավաքագրումը և վստահելի հետադարձ կապի ապահովումը և շարունակական կրթական գործառույթները:

Գ. Ախտորոշում

1. **Մենք խորհուրդ ենք տալիս մինչ հակաբակտերիալ թերապիայի սկիզբը վերցնել համապատասխան ցանքերը մանրէաբանական քննությունների նպատակով եթե այդ գործողությունը էականորեն (>45 րոպեյով) չի հետաձգում հակաբիոտիկների ներմուծումը (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS): [59-62]**

Մեջբերում

Պատճառաբանական գործոն հանդիսացող հարուցիչի հայտնաբերման հավանականության ընդլայնման նպատակով հարկավոր է մինչ հակաբակտերիալ թերապիայի սկիզբը վերցնել արյան առնվազն երկու ցանքս (աէրոբ և անաէրոբ), որոնցից առնվազն մեկը պետք է վերցնել հարմաշկային իսկ մյուսը երակային մուտքից (եթե այն չի տեղադրվել <48 ժամ անց): Այս ցանքսերը պետք է կատարվեն միառժամանակ: Այլ տեղակայումների ցանքսերը (մեզի, ուղնուղեղային հեղուկի, վերքերի) նույնպես պետք է վերցվեն մինչ հակաբակտերիալ թերապիայի սկիզբը եթե այդ գործողությունը էականորեն չի հետաձգում հակաբիոտիկների ներմուծումը: Բոլոր հնարավոր տեղակայումների նմուշառումը (“Pan culture”) չի խրախուսվում, քանզի այն կարող է բերել հակաբիոտիկների անհիմն նշանակումների: Մենք խորհուրդ ենք տալիս ինֆեկցիայի հավանական օջախի հայտնաբերման նպատակով անհապաղ կատարել ճառագայթաբանական քննություններ: Ինֆեկցիաների հավանական օջախները պետք է նմուշառվեն հաշվի առնելով միջամտության և տեղափոխման ռիսկը պացիենտի համար (օրինակ՝ խիստ մոնիտորինգ ՀՇ-մբ վերահսկվող ասեղային ասպիրացիայի համար տեղափոխման ժամանակ): Տեղում անցկացվող քննությունները, օրինակ՝ գերձայնային հետազոտությունը, կարող են թույլ տալ խուսափել տեղափոխումների հետ կապված ռիսկից:

Դ. Հակաբակտերիալ թերապիա

1. **Ներմուծել արդյունավետ հակաբակտերիալ դեղորայք սեպսիսի և սեպտիկ շոկի ախտորոշման մեկ ժամվա ընթացքում (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [63-66] :**
2. **Մենք խորհուրդ ենք տալիս առաջնային էմպիրիկ հակաբակտերիալ թերապիայի կազմում ընդգրկել մեկ կամ ավել հակաբիոտիկներ, որոնք ազդում են բոլոր հնարավոր հարուցիչների վրա (մանրէների, վիրուսների, սնկերի) և արդյունավետ թափանցում են ինֆեկցիայի օջախ հանդիսացող հյուսվածքներ (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B): [67, 68]**

3. Մենք խորհուրդ ենք տալիս հարուցիչի նույնականացումից և զգայունության թեստերի արդյուքները ստանալուց հետո կրճատել հակաբակտերիալ թերապիայի սպեկտրը (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS): [69]
4. Մենք դեմ ենք ծանր ոչ ինֆեկցիոն բնույթի բորբոքային վիճակներում գտնվող պացիենտների շրջանում (ծանր պանկրեատիտ, այրվածքներ) համակարգային հակաբակտերիալ թերապիային (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS) [70, 71]
5. Սեպսիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների շրջանում մենք խորհուրդ ենք տալիս օպտիմալացնել հակաբակտերիալ դեղորայքի դեղաչափերը հիմնվելով ընդունված ֆարմակոկինետիկ/ֆարմակոդինամիկ սկզբունքների և դեղորայքի յուրահատուկ հատկությունների վրա (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS) [72-78]
6. Սեպտիկ շոկի մեկնարկային բուժման շրջանակներում մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել համակցված հակաբակտերիալ թերապիա (առնվազն երկու տարբեր խմբերի պատականող հակաբիոտիկներով) ուղղված ամենա հավանական բակտերիալ հարուցիչների դեմ (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [79, 80]
7. Մենք խորհուրդ ենք տալիս պլանային կարգով չօգտագործել համակցված ՀԲԹ այլ ծանր ինֆեկցիաների դեպքերում ներառյալ բակտերիեմիայի և սեպսիսի առանց սեպտիկ շոկի (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [79, 81]
8. Մենք խորհուրդ չենք պլանային կարգով օգտագործել համակցված ՀԲԹ նեյտրոպենիայով ընթացող սեպսիսի կամ բակտերիեմիայի դեպքերում (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B)* [82, 83]

*Այս դրույթը չի արգելում բազմակի դեղորայքի կիրառումը հակաբակտերիալ սպեկտրի ընդլայնման նպատակով

9. Սեպտիկ շոկի համակցված ՀԲԹ-ի պարագայում մենք խորհուրդ ենք տալիս մի քանի օր անց դադարեցնել այն և հաջորդիվ կատարել դեէսկալացիա ի պատասխան կլինիկական բարելավման կամ ինֆեկցիայի նշանների վերացման: Այս խորհուրդը վերաբերվում է ինչպես էմպիրիկ այնպես էլ թիրախային/ընտրողական ՀԲՏ-ին (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS:.) [84-88]
10. Մենք խորհուրդ ենք տալիս շարունակել հակաբակտերիալ թերապիան 7-10 օր (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C): [89-94]

11. Ավելի երկարատև բուժման սխեմաները կտորդ են անհրաժեշտ լինել հետևյալ պացիենտների շրջանում՝ դանդաղ զարգացող կլինիկական ապաքինման ընթացքով, ինֆեկցիայի չբացազայտված օջախների առկայությամբ, *S. aureus* մանրէնով պայմանավորված բակտերիեմիայի առկայությամբ, որոշ սնկային և վիրուսային ինֆեկցիաներով պայմանավորված նեյտրոպենիայի առկայությամբ (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) : [95, 96]
12. Մենք առաջարկում ենք հետևյալ պացիենտների շրջանում օգտագործել ավելի կարճ ՀԲՏ կուրսեր՝ որովայնային կամ ուրոլոգիական ինֆեկցիայի օջախի հաջողված վերահսկմանը հաջորդող արագ կլինիկական ապաքինումով կամ առանց անատոմիական շեղումների պիելոներֆրիտով (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C)
13. Սեպսիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների մոտ մենք խորհուրդ ենք տալիս կատարել օրական վերազանահատում դեթեսկալացիայի անցկացնելու նպատակով (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS):
14. Մենք խորհուրդ ենք տալիս, որ պրոկալցիտոնինի արժեքները կարող են օգտակար լինել սեպսիսով պացիենտների ՀԲԹ-ի տևողության կրճատման հարցում (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C):
15. Մենք խորհուրդ ենք տալիս այն պացիենտների շրջանում որոնց մոտ հետագայում բացակայում են ինֆեկցիայի կլինիկական նշանները՝ էմպիրիկ հակաբակտերիալ թերապիայի ընդհատման որոշում կայացնելիս օգտվել պրոկալցիտոնինի կամ այլ բիոմարկերների ցածր մակարդակների տվյալներից (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C): [97-102]

Մեջբերում

Սեպսիսի և սեպտիկ շոկի օպտիմալ էմպիրիկ ՀԲԹ-ի ընտրությունը ունի կենսական կարևոր նշանակություն: Ոչ արդյունավետ էմպիրիկ ռեժիմները ասոցացված են ապրելունակության ավելի քան հնգակի նվազման հետ: Ճշգրիտ ընտրությունը բարդ խնդիր է և անհայտ պացիենտի բուժման վերաբերյալ որոշում ընդունելիս վարող բժիշկը պետք է հիմնվի հետևյալ գործոնների միասնական վերլուծության վրա.

- ինֆեկցիայի անատոմիական տեղակայման իր բնորոշ մանրէաբանական ֆլորայով և հակաբիոտիկների հավանական պենետրացիայի աստիճաններով
- համայնքում, հիվանդանոցում և նույնիսկ տվյալ բաժանմունքում գերակշռող մանրէների վերաբերյալ տեղեկատվության

- վերբոնշյալ գերակշռող/դոմինանտ հարուցիչների կայունության բնութագրերի
- անհատ դեպքերում ինուն համակարգի խնդիրների առկայության՝ նեյտրոպենիայի, սպլենէկտոմիայի, դժվար կառավարվող մարդու իմունանթավարարության վարակի, իմունոգլոբուլինների, կոմպլեմենտի կամ լեյկոցիտների բնածին կամ ձեռէքերովի դեֆեկտների
- փարիքի և ուղեկցող խրոնիկ հիվանդությունների (օրինակ՝ դիաբետ, լյարդային կամ երիկամային անբավարարություն) և միջամտական սարքերի/գործիքների առկայության (օրինակ՝ կենտրոնական երակային կամ միզային կաթեյրներ), ինչը կարող է ազդել հակահնֆեկցիոն պաշտպանական մեխանիզմների վրա
- բազմակի կայունությամբ մանրէների առկայության ռիսկի գործոնների

Հաշվի առնելով վերոնշյալ գործոնների և/կամ նրանց հնարավոր համակցությունների բազմազանությունը սեպսիսի և սեպտիկ շոկի սպեցիֆիկ ՀԲԹ-ի վերաբերյալ հիմնավոր խորհուրդներ ձևակերպել անհնար է: Կարելի միայն փաստել, որ էմպիրիկ ռեժիմներում ամենա հաճախակի ընդգրկված դեղորայքներից են՝ կարբապենեմները (մերոպենեմը, իմիպենեմ-ցիլաստատինը, դորիպենեմը) կամ լայն սպեկտրի պենիցիլինի և բետա-լակտամազների ինհիբիտորների համակցությունները (պիպերացիլին-տազոբակտամը կամ տիկարցիլին-կլավուլանատը): Սակայն, մի շարք երրորդ և ավելի բարձր սերունդների ցեֆալոսպորինները նույնպես կարող են կիրառվել, հատկապես բազմադեղորայքային ռեժիմների շրջանակներում:

Էմպիրիկ ՀԲԹ-ի բավականաչափ լայն ծածկույթ ապահովելու նպատակով հաճախակի անհրաժեշտ է լինում կիրառել բազմադեղորայքային ռեժիմներ, որոնց դեպքում վարող բժիշկը պետք է միշտ վերլուծի մանրէների կայունության տեղային պատկերները: Լրացուցիչ Գրամ բացասական ծածկույթով հակաբիոտիկը հիմնավորված է բազմակի դեղորայքների հանդեպ կայունությամբ մանրէների դեպքում՝ *Pseudomonas* կամ *Acinetobacter*: Նույն տրամաբանությամբ MRSA-ի բարձր ռիսկի դեպքում մեկնարկային ՀԲԹ-ի շրջանակներում ընդգրկվում է վանկոմիցինը, *Legionella*-ի պարագայում՝ մակրոլիդները կամ ֆլորիտինոլոնները իսկ *Candida*-ի դեպքում՝ հակասնկային դեղորայքը:

Պատճառաբանական հարուցիչների հայտնաբերումից հետո հարկավոր է վերազնահատել մեկնարկային ՀԲԹ-ի ռեժիմները և շարունակել ավելի թիրախային հակաբիոտիկով: Սակայն, հարկ է նշել, որ սեպսիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների մոտ մեկ երրորդի մոտ չի հաջողվում հայտնաբերել հարուցիչ: Ուստի խորհուրդ է տրվում քննարկել դեէսկալացիայի հնարավորությունը հիմնելով դրական կլինիկական դինամիկայի վրա: ՀԲԹ-ն հարկավոր է ընդհատել երբ հետազա քննությունների արդյունքում ինֆեկցիայի առկայությունը հերքվել է:

Տարբեր հակաբիոտիկների օպտիմալ արդյունավետության համար պահանջվում են տարբեր շիճուկային կոնցենտրացիաներ: Այս թիրախային մակարդակների ապահովման խնդիրները ասոցացված են ամինոգլիկոզիդների, ֆտորիսինոլոնների և բետա-լակտամներով (պենիցիլիններ, ցեֆալոսորիններ և կարբապենեմներ) բուժումների ծախսողման հետ: Բուժման արդյունավետությունը ամինոգլիկոզիդների և ֆտորիսինոլոնների դեպքում կախված է մեկնարկային բարձր շիճուկային կոնցենտրացիա ապահովելուց, մինչդեռ բետա-լակտամների պարագայում՝ մանրէների ընկճման համար պահանջվող մինիմալ կոնցենտրացիայից ավելի բարձր շիճուկային մակարդակների ապահովման արևողությունից: Ուստի ամինոգլիկոզիդների և ֆտորիսինոլոնների դեպքում օպտիմալ տարբերակ է համարվում օրական դեղաչափի մեկանգամյա ներմուծումը, իսկ բետա-լակտամների համար՝ երկարատև շարունակական ներմուծումները (≥ 2 ժամ) և նրանց հաճախականության ավելացումը: Մինչ այս հակաբիոտիկների երակարատև ներմուծում սկսելը հարկավոր է ներարկել մեկնարկային բեռնող դեղաչափը (loading dose), որը իդեալ կախված չի պացիենտի երիկամային ֆունկցիայից:

Ե. Ինֆեկցիայի օջախի վերահսկում

- 1. Մենք խորհուրդ ենք տալիս հնարավորինս շուտ փնտրել և վերացնել ինֆեկցիայի օջախը (պերիտոնիտ, խոլանգիտ, թարախակույտ և այլ): Օջախի վերջնական վերահսկումը ցանկալի է ապահովել ախտորոշումից ոչ ուշ քան 12 ժամվա ընթացքում (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 1C) [103-105]**
- 2. Օջախի վերահսկման նպատակով կիրառվող միջամտություններից պետք է ընտրել ամենա քիչ ինվազիվը: Օրինակ՝ թարախակույտի հարմաշկային դրենավորում այլ ոչ թե կտրվածքի կատարում (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS)**
- 3. Այն դեպքերում երբ ներանոթային կաթետրները կամ սարքերը հանդիսանում են սեպսիսի հավանական պատճառներ նրանք պետք է անհապաղ հեռացվեն երակային այլ մուտք ապահովելուց անմիջապես հետո (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS) [106]**

Մեջբերում

Ինֆեկցիայի օջախի վերահսկումը ենթադրում է սեպսիսի հնարավոր աղբյուրների ակտիվ փնտրում, հայտնաբերում և շտապ վերացման հնարավորությունների և տարբերակների

վերլուծություն: Վերահսկմանն ուղղված միջամտությունների օրինակներից են՝ թարախակույտի բացազատումը, մեռուկացված հյուսվածքների հատումը, հավնական ինֆեկցված սարքի/կաթեպրի հեռացումը ր այլ: Անմիջապես վերացման ենթակա ինֆեկցիայի աղբյուրների օրինակներն են՝ ներորովայնային թարախակույտը կամ ստամոքսազիքային թափածակումը, խոլանգիտը և պիելոնեֆրիտը, աղիքային իշեմիան, փափուկ հյուսվածքների մոռուկացնող ինֆեկցիան և այլ: Ցանկացած օջախի վերահսկմանն ուղղված միջամտություն պլանավորելիս հարկավոր է գնահատել ռիսկերը և հավանական առավելությունները: Բաց վիրաբուժական տակտիկական հարկավոր է քննարկել միայն այն ժամանակ երբ այլ մինիմալ միջամտական մարտավորությունները ձախողվել են և ճառագայթաբանական քննությունները չեն կարողանում պարզաբանել իրավիճակը: Կոնկրետ կլինիկական իրավիճակներու որոշման ընդունման վրա ազդում են հասանելի ռեսուրսները, պացիենտի ընտրությունը և բժշկական թիմի փորձը:

2. Ինֆուզիոն թերապիա

1. Մենք խորհուրդ ենք տալիս կիրառել հեղուկների ծանրաբեռնվածության թեստը այնքան ժամանակ մինչև հեմոդինամիկ ցուցնիշները շարունակում են բարելավվել (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS): [107-111]
2. Մենք խորհուրդ ենք տալիս սեպսիսի և սեպտիկ շոկի վերակենդանացման առաջնային փուլում որպես առաջին ընտրության ներերակային հեղուկներ օգտագործել ջրաաղային լուծույթները (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B): [112-113]
3. Սեպսիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների շրջանում մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել հավասարակշռված ջրաաղային լուծույթներ կամ 0.9% նատրիումի քլորիդի ֆիզիոլոգիական լուծույթ (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [114]
4. Մենք խորհուրդ ենք տալիս ծանր սեպսիսի և սեպտիկ շոկի վերակենդանացման առաջնային փուլում չօգտագործել հիդրոքսիէթիլօսալայի լուծույթները (մակարդակ 1B): [115]
5. Մենք խորհուրդ ենք տալիս սեպսիսի և սեպտիկ շոկի վերակենդանացման առաջնային փուլում երբ առաջանում է ջրաաղային լուծույթների քանակության

զգալի կարիք, ներմուծել ալբումինի լուծույթներ (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C): [116-122]

6. Մենք խորհուրդ ենք տալիս ժելատինի և ջրաաղային լուծույթների միջև ընտրություն կատարելիս, նախապատվությունը տալ վերջիններին (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [123]

Մեջբերում

Ջրաաղային լուծույթների նախապատվությունը պայմանավորված է կոլոիդների ակնհայտ առավելությունների բացակայության, կողմնակի ազդեցությունների և բարձր արժեքների գործոններով:

Առկա են երեք լայնածավալ ՊԲՎՓ-ի արդյունքներ հիդրոքսիէթիլօսուլայի 6% (130/0.4) լուծույթների կիրառման վերաբերյալ: CRYSTMAS –ը ցույց տվեց մահացության փարբերության բացակայություն հիդրոքսիէթիլօսուլայի 6% (130/0.4) լուծույթների և նապրոֆենի քլորիդի 0.9% լուծույթի սպեդիկ շոկի ժամանակ օգտագործման դեպքերում: Համաձայն 6S Trial Group սկանդինավյան հետազոտության տվյալների 6% հիդրոքսիէթիլօսուլայի ներմուծումը իհամեմատ Ռինգերի լակտատի հանգեցրել էր մահացության աճի (51% vs. 43% $p=0.03$): Իսկ CHEST հետազոտության տվյալներով 6% հիդրոքսիէթիլօսուլա ստացած ծանր սեպսիսով պացիենտների մոտ իհամեմատ նապրոֆենի 0.9% լուծույթ ստացողների գրանցվել էին 90 օրական մահացության համարժեք թվեր սակայն երկամային աջակցման թերապիայի հավաստի ավելի բարձր մակարդակներ: Վերջերս ավարտված CRYSTAL հետազոտության արդյունքները դեռ սպասում են իրենց վերջնական վերլուծությանը և կարող են լրացուցիչ տեղեկատվություն հաղորդել այս հարցի շուրջ: SAFE հետազոտությունը ցույց տվեց, որ ախբումինը նույնչափ անվտանգ է և ռադյունավետ ինչպես նապրոֆենի քլորիդի 0.9% լուծույթը: Մեդա-վերլուծությունը, որտեղ ամփոփվել էին 17 ռանդոմիզացված հետազոտությունների արդյունքները ցույց տվեց ալբումինի առավելությունները ջրաաղային լուծույթների համեմատ սպեդիկ շոկով հիվանդների մահացության նվազեցման առումով:

Պացիենտի հեղուկների ներմուծման հանդեպ զգայունությունը կամ ռեակտիվականությունը գնահատող դինամիկ տեսությունը վերջերս դառնում են ավելի ու ավելի պահանջված և փարածված: Այս փորձերը հիմնված են մեխանիկական արհեստական օդափոխության կամ ուտոմնասիրության վրա: Ըստ 29 հետազոտություններ ընդգրկող համակարգված ամփոփ տեսության տվյալների հեղուկների ներմուծման զգայունության փոփոխող ուժը կազմել է

59.86% իսկ պուսային ճնշման և սրտի հարվածային ծավալի փոփոխումներին՝ 27.34%: Դինամիկ թեստերի հիմնական սահմանափակումներն են՝ ճշգրտության նվազումը նախասրտերի շողացման, ինքնուրույն շնչառության պայմաններում և սեղացիայի պահանջը:

Է. Անոթասեղմիչներ և ինոտրոպներ

1. Մենք խորհուրդ ենք տալիս որպես անոթասեղմիչ թերապիայի թիրախ ընտրել միջին 2Ճ >65 մմ ս.ս. (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 1C) [124]
2. Մենք խորհուրդ ենք տալիս նորադրենալինը որպես առաջին ընտրության անոթասեղմիչ (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [125]
3. Մենք խորհուրդ ենք տալիս ավելացնել վազոպրեսինը (0.03 Ս/ր դեղաչափով) (մակարդակ 2B) կամ էպինեֆրինը (ի լրացումն նորադրենալինի ներմուծման) երբ անհրաժեշտ է երկրորդ դեղորայքի կիրառում՝ թիրախային 2Ճ մակարդակը ապահովելու կամ նորէպինեֆրինի դեղաչափը նվազեցնելու համար (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [126-128]
4. Դոպամինը որպես այլընտրանքային անոթասեղմիչ կարող է կիրառվել միայն խիստ սահմանափակ դեպքերում՝ տախիարիտմիայների ցածր ռիսկ ունեցող պացիենտների կամ բացարձակ/հարաբերական դանդաղասրտությամբ պացիենտների շրջանում (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C): [129, 130]
5. Մենք խորհուրդ չենք տալիս օգտագործել ցածր դեղաչափերով դոպամինը երիկամային պաշտպանության նպատակով (ուժեղ խորհուրդ, բարձր որակի ապացույցներ, 1A) [131, 132]
6. Բավարար քանակով հեղուկների և անոթասեղմիչների ներմուծման ֆոնին կայուն հիպոպերֆուզիայի նշաններով պացիենտների շրջանում մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել դոբուտամին (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [133]
7. Մերն առաջարկում ենք անոթասեղմիչ թերապիա ստացող պացիենտների մոտ հնարավորության դեպքում ապահովել զարկերակային կաթետրի միջոցով

հեմոդինամիկայի ինվազիվ հսկողություն (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D) [134, 135]

Մեջբերում

Անոթասեղմիչ թերապիան ցուցված է կյանքին վրանգ սպառնացող հիպոտենզիայի դեպքում նույնիսկ եթե վոլեմիան դեռ շրկված չէ: Շեմքային միջին ՋՃ-ից ցածր մակարդակների պայմաններում կենսական կարևոր միկրոցիրկուլյատոր անոթային հուններում ինքնակառավարման մեխանիզմները հյուծվում են և հոյսվածքների պերֆուզիան ուղիղ համեմատական է դառնում ճնշմանը: Ապացուցվել է, որ նորէպինեֆրինի փոփոխումը մինչև միջին ՋՃ ≥ 65 mmHg արժեքները պաշտպանում է հոյսվածքային պերֆուզիան:

Նորէպինեֆրինը համարվում է ավելի հզոր և արդյունավետ սեպտիկ շոկի պարագայում քան դոպամինը: Դոպամինը կարող է առավելապես օգտակար լինել խանգարված սիստոլիկ ֆունկցիայով հիվանդների մոտ, սակայն նևա կիրառումը հոյի է լուրջ առիթմիաներով իհամամետ նորէպինեֆրինի: Հինգ ՊԲՎՓ-ի փոփոխությունը վկայում են, որ դոպամինը համեմատած նորէպինեֆրինի չպետք է պլանային օգտագործվի սեպտիկ շոկի ժամանակ: Մեկ ծավալուն ՊԲՎՓ և մետա-վերլուծություն ցույց տվեցին ցածր դեղաչափերով դոպամինի ինֆուզիաների և պլացեբոյի միջև փոփոխության բացակայությունը բուժման այնպիսի ելքերի վրա ազդեցության հարցում ինչպիսիսիք էին՝ կրեատինինի առավելագույն մակարդակը շիճուկում, դիալիզի անհրաժեշտություն, դիուրեզ, երիկամային ֆունկցիայի վերականգնման համար պահանջվող ժամանակ և ԻԹԲ-ում կամ հիվանդանոցում ապրուսակության մակարդակները:

Դոբութամինը առաջին ընտրության ինտրոպ դեղարայքն է ցածր սրտային արտամղումով, ձախ փորոքի բավարար լցման ճնշումով և ադեկվատ միջին ՋՃ-ով պացիենտների համար: Սեպտիկ պացիենտները, որոնք շարունակում են մնալ հիպոտենզիվ չնայած բավարար հեղուկային վերակենդանացման ծավալների կարող են ունենալ ցածր, նորմալ կամ բարձր սրտային արտամղում: Այս պատճառով է, որ այն դեպքերում երբ արտամղման ֆրակցիան հնարավոր չէ չափել խորհուրդ է տրվում անկացել կոմբինացված ինտրոպ/անոթակրճարիչ թերապիա: Արտամղման ֆրակցիան չափելու հնարավորության դեպքում կարելի է կիրառել միայն նորէպինեֆրինը աշխատելով հասնել միջին ՋՃ թիրախային արժեքներին:

Ը. Կորտիկոստերոիդներ

1. **Մենք խորհուրդ չենք տալիս սեպտիկ շոկով մեծահասակ պացիենտների շրջանում օգատագործել ներերակային հիդրոկորտիզոնի ներմուծումը երբ համապատասխան ինֆուզիոն և անոթասեղմիչ թերապիան ապահովում է հեմոդինամիկայի կայունություն:** Հակառակ դեպքում (հեմոդինամիկ անկայունություն) խորհուրդ է տրվում կիրառել միայն հիդրոկորտիզոնի ինֆուզիա 200 մգ/օրը դեղաչափով (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C): [136-138]

Մեջբերում

Համաձայան մեկ ֆրանսիական բազմակենտրոնային հետազոտության փվյալների հարաբերական ադրենալ անբավարարությամբ և անոթասեղմիչների հանդեպ կայունությամբ սեպտիկ շոկով պացիենտների մոտ հիդրոկորտիզոնի ներմուծումը ապահովել էր շոկի վերահսկում և մահացության նվազում: Երկու ավելի փոքրածաված ՊԲՎՓ-եր նույնպես ցուցյ փվեցին սեպտիկ շոկի վերահսկում սպերոդիոների կիրառմանն ունին: Միևնույն ժամանակ մեծ բազմակենտրոն եվրոպական CORTICUS հետազոտությունը, որի շրջանակներում ընդգրկվել էին անոթասեղմիչների հանդեպ զգայուն սեպտիկ շոկով և մահվան համեմատաբար ավելի ցածր ռիսկով պացիենտներ չկարողացավ գտնել հիդրոկորտիզոնի բարենպաստ ազդեցության ապացույցներ: Մի շարք այլ համակարգված ամփոփիչ հետազոտություններ նույնպես փվեցին բավականին իրարամերժ արդյունքներ: Համաձայն վերջին հետազոտության փվյալների հիդրոկորտիզոնի կիրառումը ապահովում է մահացության նվազման չափավոր միտում միայն մահվան բարձր ռիսկով ($\geq 60\%$ պլացեբոյի խմբում) սեպտիկ պացիենտների մոտ:

Թ. Արյան բաղադրամասերի փոխներարկում

1. **Հյուսվածքային հիպոպերֆուզիայի վերացումից հետո և այնպիսի ուղեկցող խնդիրների բացակայության պարագայում ինչպիսիք են՝ սրտամկանի իշեմիան, ծանր հիպոքսեմիան, սուր արյունահոսությունը կամ սրտի իշեմիկ հիվանդությունը մենք խորհուրդ ենք տալիս կատարել էրիթրոցիտների զանգվածի փոխներարկում սկսած հեմոգլոբինի < 7 գ/դլ արժեքից:** Թիրախային հեմոգլոբինի արժեք պետք է կազմի 7-9 գ/դլ (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B): [139]

2. Մենք խորհուրդ ենք տալիս չօգտագործել էրիթրոպոետինը որպես սեպսիսով պացիենտների շրջանում սակավարյունության դեմ պայքարի միջոց (մակարդակ 1B): [140, 141]
3. Մենք խորհուրդ չենք տալիս օգտագործել թարմ սառեցված պլազմա մակարդեղիության խանգարումների վերացման նպատակով եթե չկա արյունահոսություն կամ չի սպասվում վիրահատական միջամտություն (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D): [142]
4. Սեպսիսով և առանց ակնհայտ արյունահոսության պացիենտների շրջանում մենք խորհուրդ ենք տալիս կատարել թրոմբոցիտների կանխարգելիչ փոխներարկում՝ եթե վերջիններիս քանակը $< 10.000 \text{ մմ}^3$ ($10 \times 10^9/\text{լ}$): Արյունահոսության բարձր ռիսկով պացիենտների շրջանում թրոմբոցիտների շեմային արժեքը պետք է կազմի $< 20.000 \text{ մմ}^3$ ($20 \times 10^9/\text{լ}$): Իսկ ակտիվ արյունահոսությամբ, կամ սպասվող վիրահատությամբ պացիենտների շրջանում հարկավոր է պահպանել ավելի բարձր շեմ՝ $\geq 50.000 \text{ մմ}^3$ ($50 \times 10^9/\text{լ}$) (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D): [143-145]

Մեջբերում

Չնայած հեմոգլոբինի օպտիմալ մակարդակը սեպսիսով հիվանդների մոտ հստակ չի որոշված “Ինտենսիվ թերապիայում փոխներարկումների պահանջը” ուսումնասիրության (Transfusion Requirements in Critical Care trial) արված ժամկետով հեմոգլոբինի մակարդակը 7-9 գ/դԼ չի ուղեկցվում մահացության աճով իհամեմատ 10-12գ/դԼ մակարդակի: Սեպսիկ շոկով պացիենտների ենթախմբում նույնպես չեն գրանցվել մահացության էական տարբերություններ: հարկավոր է հիշել, որ սպեցիկ պացիենտների մոտ էրիթրոցիտար զանգվածի փոխներարկումները բարձրացնում են թթվածնի մատակարարումը բայց ոչ կլանումը:

Էրիթրոպոետինի օգտագործումը կրիտիկական ծանր պացիենտների շրջանում նվազեցնում է էրիթրոցիտար զանգվածի փոխներարկման պահանջները առանց մահացության վրա ազդեցության: Ենթադրվում է, որ սեպսիսով և սեպտիկ շոկով հիվանդների մոտ էրիթրոպոետինը չունի հավելյալ առավելություններ իհամեմատ այլ կրիտիկական ծանր հիվանդների

Գոյություն չունեն կլինիկական հետազոտություններ, որտեղ գնահատվել է թարմ սառեցված պլազմայի (ԹՄՊ) փոխներարկման ազդեցությունը կրիտիկական ծանր պացիենտների բուժման վերջնական ելքերի վրա: Չնայած դրան մասնագիտական միությունները

խորհուրդն են տալիս կատարել ԹՄԴ-ի փոխներարկումներ միայն երբ առկա են մակարդելիության գործոնների փաստակի դեֆիցիտ, սուր արյունահոսություն կամ սպասվող վիրահատություն: Ավելին՝ ԹՄԴ-ի փոխներարկումները չեն ապահովում արյունահոսություն չունեցող և չափավոր մակարդելիության խանգարումներով հիվանդների պրոտրոմբինային ժամանակի շրկումը: Ոչ մի հետազոտություն չի ենթադրել, որ ավելի ծանր մակարդելիության խանգարումներով և արյունահոսություն չունեցող հիվանդների մոտ մակարդելիության շրկումը ապահովել է ավելի բարենպաստ բուժման ելքեր:

Տրոմբոցիտների փոխներարկման վերաբերյալ ցուցումները հիմնված են քիմիաթերապիա ստացող տրոմբոցիտոպենիայով հիվանդների ուսումնասիրությունների վրա: Սեպսիսով հիվանդների մոտ կարող է լինել ինչպես տրոմբոցիտների առաջացման ընկճում (քիմիաթերապիայի ազդեցության նման) այնպես էլ նրանց սպառման ավելացում: Խորհուրդները հաշվի են առնում տրոմբոցիտոպենիայի ծագումնաբանությունը, տրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակը, արյունահոսության վտանգը և ուղեկցող խնդիրները: Արյունահոսության ռիսկի գործոնները հաճախակի առկա են սեպտիկ հիվանդների մոտ: Նրանց տարածված օրինակներն են՝ տենդը $\geq 38^{\circ}\text{C}$, մոտ անցյալում տեղի ունեցած փոքր ծավալի արյունահոսության դրվագը, տրոմբոցիտների քանակի կտրուկ անկումը և այլ մակարդելիության խանգարումները:

Ժ. Իմունոգլոբուլիններ

- 1. Մենք խորհուրդ ենք տալիս չօգտագործել իմունոգլոբուլիններ ն/ե ճանապարհով ծանր սեպսիսով կամ սեպտիկ շոկով մեծահասակների բուժման գործընթացում (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C): [146, 147]**

Մեջբերում

Ներերակային իմունոգլոբուլինների ազդեցությունը ուսումնասիրող հետազոտությունները հիմնականում փոքրածավալ են բացառությամբ մեկի ($n=624$), որը ցույց է տվել այս դեղորայքի անարդյունավետությունը սեպսիսով և սեպտիկ շոկով մեծահասակների մոտ: Ենթախմբային վերլուծությունները բնութագրվում են արտահայտված հետերոզենությամբ: Ապացույցների անուղղակի բնույթը և հաղորդման սխալը նույնպես հաշվի են առնվել այս խորհուրդին ցածր ապացուցողական մակարդակ շնորհելիս: Ամեն դեպքում, բարձրակարգ հետազոտությունների վիճակագրությունը ցույց է տալիս ներերակային իմունոգլոբուլինի անարդյունավետությունը:

Ի. Հակատրոմբին III, արյան մաքրման մեթոդներ, հեպարին և տրոմբոմոդուլին

1. **Մենք խորհուրդ չենք տալիս օգտագործել հակատրոմբին III սեպսիսի և սեպտիկ շոկի բուժման շրջանակներում (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B)**
2. **Արյան մաքրման մեթոդների (հեմոֆիլտրացիա, հեմոադսորբցիա) վերաբերյալ մենք չենք ձևակերպում որևէ խորհուրդ* [148 - 150]**
3. **Հեպարինի և տրոմբոմոդուլինի վերաբերյալ մենք չենք ձևակերպում որևէ խորհուրդ***

*ապացույցները համոզիչ չեն կամ սպասվում են նոր արդյունքներ ընթացքում գտնվող հետազոտություններից

Մեջբերում

Մեծ դեղաչափի հակատրոմբինի III ազդեցությունը ուսումնասիրող հեղափոխությունը արձանագրեց 28 օրական մահացության մակարդակների բացակայություն ծանր սեպսիսի և սեպտիկ շոկով մեծահասակների մոտ: Հեպարինի և մեծ դեղաչափի հակատրոմբինի զուգակցված կիրառումը ուղեկցվում է արյունահոսությունների քանակի զգալի ավելացմամբ:

L. Թորքերի արհեստական օդափոխանակությունը սեպսիսով պայմանավորված շնչառական դիստրես համախտանիշի ժամանակ

1. **Սեպսիսով պայմանավորված մեծահասակների շնչառական դիստրես համախտանիշի (ՄՇԴՀ) ժամանակ մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել 6 մլ/կգ (կանախատեսվող մարմնի զանգվածի հաշվարկով) շնչառական ծավալներ համեմատած 12 մլ/կգ ծավալի հետ (ուժեղ խորհուրդ, բարձր որակի ապացույցներ, 1A) [151-156]**
2. **Սեպսիսով պայմանավորված շնչառական անբավարարության ժամանակ առանց ՄՇԴՀ-ի մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել համեմատաբար ցածր շնչառական ծավալներ (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C)**
3. **Մենք խորհուրդ ենք տալիս շարունակական վերահսկել շնչուղիների «պլատո» ճնշումը և ձգտել վերջինիս <30 սմ H₂O արժեքի ապահովմանը (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [153, 155, 157]**

4. Ալվեոլների կոլապսի կանխարգելման նպատակով մենք խորհուրդ ենք տալիս արտաշնչման վերջում կիրառել դրական ճնշում (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B): [158, 159]
5. Սեպսիսով պայամանավորված ՄՇԴՀ-ի ժամանակ մենք խորհուրդ ենք տալիս արտաշնչման վերջում նախապատվությունը տալ դրական ճնշման ավելի բարձր արժեքներին համեմատած ցածր արժեքների հետ (թույլ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 2B)
6. Սեպսիսով պայամանավորված ծանր ՄՇԴՀ-ով և կայուն հիպոքսեմիայով պացիենտների բուժման համար մենք խորհուրդ ենք տալիս կիրառել կոլապսի ենթարկված ալվեոլների հարկադրական ներգրավման հնարքը (recruitment maneuver) (թույլ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 2B) [160-162]
7. Մենք խորհուրդ ենք տալիս սեպսիսով պայամանավորված ծանր ՄՇԴՀ-ով և $PaO_2/FiO_2 < 100$ մմ ս.ս. պացիենտների շրջանում՝ համապատասխան փորձ ունեցող անձնակազմի առկայությամբ բաժանմունքներում կիրառել «փորի վրա դիրքը» (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B): [163, 164]
8. Մենք խորհուրդ չենք տալիս օգտագործել բարձր հաճախականության օսցիլյատոր օդափոխանակությունը սեպսիսով պայամանավորված ծանր ՄՇԴՀ-ով մեծահասակ պացիենտների շրջանում (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [165, 166]
9. Արհեստական շնչառության պայմաններում գտնվող սեպսիսով պացիենտների շրջանում մենք խորհուրդ ենք տալիս մշտապես ապահովել մահճակալի գլխատակի $35-40^{\circ}$ -ից բարձր դիրք՝ ասպիրացիայի և ԹԱՕ-ամբ պայամանավորված թոքաբորբերի կանխարգելման նպատակով (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B): [167]
10. Սեպսիսով պայամանավորված ՄՇԴՀ-ի ժամանակ ոչ ինվազիվ օդափոխության վերաբերյալ մենք խորհուրդ չենք ձևակերպում [168-170]
11. Հարկավոր է կիրառել ԹԱՕ պայմաններից դուրս բերման ընթացակարգ և իրականացնել կանոնավոր ինքնուրույն շնչառության անցման փորձեր, որոնց ժամանակ գնահատել պացիենտի շնչառական ֆունկցիայի վերականգնման աստիճանը (ուժեղ խորհուրդ, բարձր որակի ապացույցներ, 1A): [171-173]
12. Սեպսիսով պայամանավորված ՄՇԴՀ-ով և հոյսվածքային հիպոպերֆուզիայի նշաններ չունեցող հիվանդների շրջանում հարկավոր է կիրառել ինֆուզիոն

թերապիայի պահպանողական մարտավարություն (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [174-177]

13. **Սեպսիսով պայմանավորված ՄՇԴՀ-ի ժամանակ՝ բացառությամբ որոշակի վիճակների (օրինակ՝ բրոնխոսպազմի առկայություն), մենք խորհուրդ չենք տալիս օգտագործել $\beta 2$ ազոնիստներ (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [178-182]**

Մեջբերում

Ճնշման և ծավալի սահմանափակման վրա հիմնված ամենա մեծ հեղափոխությունը ցույց տվեց բոլոր պարամետրից մահացության բացարձակ 9% իջեցում 6 մլ/կգ շնչառական ծավալների պայմաններում ի համեմատ 12մլ/կգ: Ներկայումս այս մեթոդումները համարվում են լայնորեն ընդունված և քննարկումները ընթանում են միայն անհատ պացիենտների մոտ ցածր շնչառական ծավալների օպտիմալ արժեքների վերաբերյալ: Գտնում են, որ այսպեղ հարկավոր է վերլուծել պլապո ճնշման և արտաշնչման վերջում դրական ճնշման (Positive End-expiratory Pressure, PEEP) թվերը, թորակոսթրոմինալ հատվածի առաձգականությունը և պացիենտի սպոնտան շնչառության մակարդակը: Ծանր մեդաբոլիկ ագիդոզով, բարձր պարտադրական թուպեական վենտիլյացիայով և կարճահասակ պացիենտների դեպքում կարող են պեղք գալ շնչառական ծավալի հավելյալ խմբագրումներ: Որոշ կլինիցիստներ կարծում են, որ 6 մլ/կգ շնչառական ծավալներով վենտիլյացիան ապահով է այնքան մինչ պլապոյի ճնշումը ≤ 30 սմ H₂O: Հարկ է հիշել, որ “կարծր” կրծքավանդակով պացիենտները իրենց կենսական ցուցանիշների ապահովման համար կարող են պահանջել ≥ 30 սմ H₂O պլապոյի ճնշում: Այսպիսի պաշտպանակակ մարտավարության պայմաններում ոչ մի վենտիլյացիոն ռեժիմ չունի էական առավելություն մյուսի հանդեպ:

ՄՇԴՀ-ի ժամանակ թոքերի այրուցի զարգացման մեխանիզմներն են՝ մազանոթների պատի թափանցելիության բարձրացումը, հիդրոստատիկ ճնշման աճը և օնկոտիկ ճնշման նվազումը: Մի շարք փոքրածավալ առաջահայաց հեղափոխություններ ցույց տվեցին, որ ՄՇԴՀ-ով պացիենտների մոտ քաշի ավելացման կանխարգելումը ասեցացված է օքսիգենացիայի բարելավմամբ և ԹԱՕ օրերի կրճատմամբ: Պահպանողական ինֆուզիոն թերապիան, որը վերահսկվում է ԿԵԿ-ի ($ԿԵՃ \leq 4$ mmHg), թոքային զարկերակի կաթնաթորի (թոքային զարկերակի սեպման ճնշումը ≤ 8 mmHg) և կլինիկական նշանների վերահսկմամբ ուղեկցվում է ԹԱՇ-ի օրերի և ԻԹԲ-ում գտնվելու փակողության զգալի նվազումով առանց երիկամային անբավարարության կամ մահացության վար ազդեցության: Այս մարտավարությունը օգտագործվել է միայն առանց շոկի ՄՇԴՀ-ով պացիենտների մոտ, կամ շոկի դուրս գալուց հետո:

Խ. Սեղացիան, ցավազրկումը և նյարդամկանային ռելաքսացիան

1. ԹԱՕ պայմաններում գտնվող սեպսիսով պացիենտների շրջանում մենք խորհուրդ ենք տալիս հասցնել նվազագույնի սեդատիվ դեղորայքի ինչպես կոտորակային այնպես էլ շարունակական ներմուծումը: Դեղորայքի ներմուծումը պետք է իրականացվի ըստ հստակ կլինիակական թիրախային ցուցանիշների (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS) [183-188]
2. Մինչ սեդատիվ դեղորայքի ներմուծումը մենք խորհուրդ ենք տալիս քննարկել ցավազրկող դեղորայքի կարիքը (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS) [189]
3. Սեպսիսով պայմանավորված ՄՇԴՀ-ով և $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ մմ ս.ս. պացիենտների շրջանում մենք խորհուրդ ենք տալիս կիրառել նյարդամկանային ռելաքսանտների կարճատև (≤ 48 ժամ տևողությամբ) սխեմաներ (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [190, 191]

Մեջբերում

Բազմաթիվ հետազոտություններից կուրակվող տեղեկատվությունը վկայում է, որ սեղացիայի սահմանափակումը կրիտիկական ծանր պացիենտների շրջանում կրճատում է մեխանիկական օդափոխության օրերի քանակը և ԻԹԲ-ում հոսպիտալիզացիայի տևողությունը: Տրամաբանական է ենթադրել, որ սեպսիսով պացիենտները նույնպես կշահեն այս կարգի մոտեցումից: Սեղացիայի սահմանափակման ճանապարհներից մեկն է արձանագրերի օգտագործումը: Նրանք նվազեցնում են թոքերի արհեստական օդափոխության (ԹԱՕ) օրերի քանակը և ԻԹԲ-ում հոսպիտալիզացիայի տևողությունը և շնչափողակապման հաճախականությունը: Մեկ այլ մարտավարություն է՝ սեղացիայից ընհանրապես խուսափելը: Համաձայն վերջին դիտորդային հետազոտության արդյունքների՝ խորը սեղացիան շար փարածված պրակտիկա է է ԹԱՕ-ով հիվանդների մոտ: ՊԲՎՓ ցույց տվեց, որ միայն մորֆին ստացած պացիենտների խումբը բնութագրվում էր ԹԱՕ, ԻԹԲ-ում և հիվանդանոցում ավելի կարճատև հոսպիտալիզացիայի տևողություններով իհամեմատ խմբի, որտեղ մորֆինին ավելացվում էր սեդատիվ դեղորայք՝ պրոպոֆոլ կամ միդազոլամ: Սակայն, ուսումնասիրվող խմբում դիտվում էր ասիմետրիկ դեֆիցիտի ավելի բարձր մակարդակներ: Թիրախային կլինիակական ցուցանիշներ

հետապնդող սեղացիան, որն ուղեկցվում է հիպնոտիկ դեղորայքի ամենօրյա ռեգուլյար ընդհատումներով, հավաստիորեն նվազեցնում է ԹԱՕ տևողությունը: Նյարդամկանային ռեյաքսասանտներ ստացող պացիենտների դեպքերում նրանց ընդհատման հարցը պետք է վերլուծվի անհատականորեն: Այս դեղորայքի շարունակական ինֆուզիաները իհամեմատ կոտորակային ներմուծումների հանգեցնում են ԹԱՕ և հոսպիտալիզացիայի տևողությունների երկարացմանը:

Համաձայն վերջին ՊԲՎՓ տվյալների ցիստրակուրիումի շարունակական ներմուծումները ՄՇԴՀ-ով և $PaO_2/FiO_2 \leq 150$ պացիենտների շրջանում ուղեկցվել էր ապրելունակության բարձրացմամբ և բազամասոզանային անբավարարության օրերի ընդհանուր քանակի նվազումով առանց ԻԹԲ-ում ձեռքբերված մկանային թուլության զարգացման:

Ծ. Գլուկոզայի մակարդակի վերահսկում

- 1. Մենք խորհուրդ ենք տալիս կիրառել գլիկեմիայի վերահսկման ընթացակարգային մոտեցում, որի պարագայում հարկավոր է սկսել ինսուլինի ներմուծումը՝ երբ երկու հաջորդական անալիզներով հայտնաբերված գլուկոզայի արժեքները >180 մգ/դլ: Արյան մեջ գլուկոզայի մակարդակը հարկավոր է պահպանել ≤ 180 մգ/դլ այլ ոչ թե ≤ 110 մգ/դլ սահմաններում (ուժեղ խորհուրդ, բարձր որակի ապացույցներ, 1A) [192-200]**
- 2. Մենք խորհուրդ ենք տալիս մինչև արյան մեջ գլուկոզայի և ինսուլինի արժեքների կայունացումը վերահսկել գլուկոզայի մակարդակը յուրաքանչյուր 1-2 ժամը մեկ: Հաջորդիվ վերահսկումը հարկավոր է կատարել ամեն 4 ժամը մեկ (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS):**
- 3. Մենք խորհուրդ ենք տալիս զգուշությամբ մեկնաբանել գլուկոզայի մակարդակի ցուցանիշները մազանոթային արյան մեջ, քանզի դրանք ճշգրիտ կերպով չեն արտացոլում զարկերակային արյան կամ շիճուկի մեջ գլուկոզայի մակարդակների արժեքները (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS) [201]**
- 4. Զարկերակային կաթետրի առկայության դեպքում մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտվել զարկերակային արյան նմուշներից այլ ոչ թե մազանոթային (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [202]**

Մեջբերում

Մեծամասամբ սրտային հիվանդներ ընդունող ԻԹԲ-ում անցկացված մեկ ՊԲՎՓ ցույց տվեց մահացության նվազում ինտենսիվ ինսուլինթերապիայի ֆոնին (Լեուվենի արձանագիր), որի թիրախներն են գլյուկոզային արժեքները 80-110 մգ/դԼ: Երեք ԻԹԲ-ում անցկացված հետազոտության շրջանակներում, որտեղ հոսպիտալացվում էին թերապևտիկ հիվանդներ, չհաջողվեց հաստատել Լեուվենի արձանագրի բարենպաստ ազդեցությունը: Հետագայում անցկացված ՊԲՎՓ-րը և նրանցից բխող գերվերլուծությունները նույնպես չհաստատեցին այս մոտեցման արդյունավետությունը: Ավելին, NICE-SUGAR հետազոտությունը ցույց տվեց մահացության աճ գլյուկոզայի մակարդակը ինտենսիվ վերահսկվող խմբում: (331)

4. Երիկամային ֆունկցիայի փոխարինման թերապիա

- 1. Մենք ենթադրում ենք, որ ծանր սեպսիսով և սուր երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների շրջանում շարունակական և ընդհատվող դիալիզի տարբերակները հավասարաթեք են քանզի ապահովում են կարճաժամկետ ապրելունակության նույն մակարդակները (թույլ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 2B) [203-205]**
- 2. Հեմոդինամիկայի անկայուն ցուցանիշներ ունեցող սեպսիսով պացիենտների հեղուկային հավասարակշռության վերահսկման նապատկով մենք խորհուրդ ենք տալիս նախապատվությունը տալ դիալիզի շարունակական մեթոդներին (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D):**
- 3. Մենք խորհուրդ չենք տալիս սեպսիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների մոտ օգտագործել ԵՖՓՏ-ը կրեատինինի աճի կամ օլիգուրիայի հիման վրա առանց դիալիզի այլ հստակ ցուցումների պայամաններում (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [206, 207]**

Մեջբերում

Չնայած բազմաթիվ ոչ ՊԲՎՓ-րը ցույց են տվել շարունակական դիալիզի մեթոդների առավելությունը ընդհատվողի համեմատ, վերջին երկու գերվերլուծությունները չեն հաստատել այդ դրույթը: Առկա է այս հարցը լուսաբանող հինգ ՊԲՎՓ-եր, որոնցից չորսում մեթոդների միջև փարբերություն չի հայտնաբերվել:

Երկու հեղուկության արդյունքներ վկայում են շարունակական մեթոդի առավելությունների մասին հեմոդինամիկ կայունության առումով սակայն առանց ռեգիոնալ պերֆուզիայի կամ մահացության մակարդակների բարելավման: Մինչդեռ չորս այլ հեղուկություններ չեն հայտնաբերել սիստոլիկ ճնշման իջեցման արժեքների ոչ մի փոփոխություն: Երկու հեղուկություն հաղորդում են հեղուկային հավասարակշռության զգալիորեն ավելի լավ վերահսկում շարունակական մեթոդի խմբում: Ամփոփելով, կարելի է ասել, որ ներկայումս գոյություն չունի երիկամային աջակցման թերապիայի որևէ փոփոխության առավելությունների վերաբերյալ հստակ ապացուցողական բազա:

Շարունակական դիալիզի ծավալների վերաբերյալ տեղեկատվությունը բավականաչափ իրարամերժ է: Առկա հեղուկություններից և ոչ մեկը չի անցկացվել սեպսիսով ապացիենտների շրջանում: Չնայած ապացույցների կուրակային զանգվածը խոսում է ի օգուտ ավելի բարձր ծավալներին սակայն այս հեղուկությունը դեռ չի կարելի ընդհանրացնել: Երկու մեծածավալ րանդոմիզացված հեղուկություններ, որոնք ուսումնասիրում էին ավելի ագրեսիվ ծավալային թերապիան չկարողացան ձեռք բերել այս մոտեցման հստակ ապացույցներ: Շարունակական դիալիզի փոփոխված ծավալը սովորաբար կազմում է 20-25 մլ/կգ/ժ դիալիզատի արտադրություն

Ը. Բիկարբոնատային թերապիա

1. **Մենք խորհուրդ չենք տալիս օգտագործել նատրիումի բիկարբոնատ՝ հեմոդինամիկայի վերականգնման կամ անոթասեղմիչների պահանջարկի նվազեցման համար՝ հիպոպերֆուզիայի հետևանքով առաջացած լակտատ ացիդոզի դեպքերում երբ $pH \geq 7.15$ (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 2B) [208, 209]**

Մեջբերում

Չնայած բիկարբոնատային թերապիան կարող է օգտակար լինել թույլատրելի հիպերկապնիայի սկզբունքով անցկացվող ԹԱՕ պայմաններում նրա արդյունավետությունը սեպտիկ հիպոպերֆուզիայի հետևանքով առաջացած լակտատ ացիդոզի դեպքերում ապացուցված չէ: Երկու ՊԲՎՓ չեն հայտնաբերել փոփոխություն բիկարբոնատի և ֆիզիոլոգիկան լուծույթների միջև: Սակայն $pH \leq 7.15$ պացիենտների թիվը այս հեղուկություններում քիչ էր: Բիկարբոնատի ներմուծումը ուղեկցվում էր նատրիումի և

ազատ ջրի ավելցուկի առաջացմամբ, լակտատի և PCO2 արժեքների աճով: Այս փոփոխությունների ազդեցությունը բուժման ելքերի վրա ուսումնասիրված չէ:

2. Խորանիստ երակների թրոմբականխարգելում

1. Հակացուցումների բացակայության դեպքում մենք խորհուրդ ենք տալիս կիրառել խորանիստ երակների ամենօրյա թրոմբականխարգելում ցածրամոլեկուլյար հեպարիններով կամ բարձրամոլեկուլյար հեպարինով (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [210, 211]
2. Մենք նախապատվություն ենք տալիս ցածրամոլեկուլյար հեպարինի ենթամաշկային ներարկումներին (վերջինի հանդեպ հակացուցումների բացակայության դեպքում) համեմատաց բարձրամոլեկուլյար հեպարինի (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [212]
3. Մենք խորհուրդ ենք տալիս հնարավորինս կիրառել դեղորայքային և մեխանիկական թրոմբականխարգելման մեթոդներ (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [213- 216]
4. Հեպարինի հանդեպ հակացուցումներ ունեցող (թրոմբոցիտոպենիա, ծանր հիպոկոագուլյացիա, ակտիվ արյունահոսություն, վերջերս տարած գլխուղեղի արյունազեղում) սեպսիսով հիվանդների շրջանում մենք խորհուրդ չենք տալիս կիրառել դեղորայքային կանխարգելում (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B): Փոխարենը հակացուցումների բացակայության դեպքում մենք առաջարկում ենք կիրառել մեխանիկական մեթոդներ (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C): Ռիսկի իջեցման դեպքում մենք խորհուրդ ենք տալիս սկսել դեղորայքային կանխարգելումը (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [217-219]

Մեջբերում

ԻԹԲ-ի կրիտիկական ծանր պացիենտները հանդիսանում են խորանիստ երակների տրոմբոզի բարձր ռիսկի խումբ: Տրամաբանական է, որ սեպսիսով պացիենտները նույնպես պատկանում են այդ բարձր ռիսկի խմբին: Խորանիստ երակների տրոմբոզի (ԽԵՏ) հետևանքները սեպսիսով հիվանդների մոտ կարող են անմիջական վրանգ ներկայացնել կյանքին: Կանխարգելումը սովորաբար բավականաչափ արդյունավետ է: Համաձայան թվով ինը ՊԲՎՓ-րի և նրանցից բխող երկու գերվերլուծությունների արդյունքների նրա

կիրառումը նվազեցնում է ԽԵՏ-ի և թոքային զարկերակի էմբոլիայի վտանգը: Այս պատճառով է, որ կանխարգելման վերաբերյալ մեր խորհուրդը ունի բարձր մակարդակ՝ 1B: Տեղեկատվության ավելի բարձր մակարդակին հասնելում խանգարում է փվյալ հետազոտություններում սեպսիսով հիվանդների ոչ բարձր մասնաբաժինը (52%) ԻԹԲ-ի պացիենտների ընդհանուր քանակի մեջ:

Հակամակարդիչների դեղաչափերի և ներմուծման հաճախականության հարցը ավելի խրթին է: Համաձայն կանադական մի հետազոտության, որը համեմատել էր հեպարինը (5.000 IU օրական երկու անգամ) և դալտեպարինը (5.000 IU օրական մեկ անգամ)՝ ասիմպտոմատիկ ԽԵՏ-ի առումով միջիմբային փոքրերություն չկար, սակայն համակարգչային շերտագրության և դիահերձման արդյունքներում ախտորոշված թոքային զարկերակի էմբոլիայի հաճախականությունը եղել էր ավելի ցածր ցածրամոլեկուլյար հեպարինի խմբում: Մեկ այլ հետազոտություն, որի շրջանակներում ընդգրկվել էին ինչպես ընդհանուր բնույթի ծանր պացիենտներ այնպես էլ սեպտիկ հիվանդներ, ապացուցեց, որ բարձրամոլեկուլյար հեպարինի օրական երեք անգամյա ռեժիմը ավելի արդյունավետ էր համեմատ երկու անգամյա փոքրերակի, չնայած, որ վերջինս ուղեկցվում էր արյունահոսությունների ավելի ցածր հավանականությամբ: Ամբողջովին սեպտիկ պացիենտների վրա այս հետևությունների տեղափոխման կարիքից ելնելով նրա ապացուցողական ուժը նվազեցվել է: Այդ պատճառով է, որ ներկայումս չի կարելի հայտարարել, որ ցածրամոլեկուլյար հեպարինը հստակ ավելի արդյունավետ է բարձրամոլեկուլյար հեպարինի երեք անգամ ներմուծումների համեմատ:

Մեխանիկական մեթոդները՝ պարբերական ճնշման սարքերը կամ բուժական փրփկոտաժը ցուցված են երբ դեղորայքային կանխարգելումը հակացուցված է կամ անհասանելի: Կոքրեյնի շտեմարաի վերջին գերվերլուծությունը փաստում է, որ մեխանիկական ր դեղաբանական մեթոդների զուգահեռ կիրառումը ավելի արդյունավետ է համեմատած նրանց իզոլացված օգտագործմանը ԽԵՏ-ի կանխարգելման առումով և գերազացնում է միայն մեխանիկական մեթոդներին թոքային զարկերակի էմբոլիաների կանխարգելման առումով: Այս աշխատանքում չեն ընդգրկվել սեպտիկ հիվանդներ, սակայն միջամտության կիրառման ցածր ռիսկը թույլ է տվել մեզ ձևակերպել այս խորհուրդը: ԽԵՏ-ի գերբարձր ռիսկով պացիենտների մոտ նախապատվությունը պետք է փալ ցածրամոլեկուլյար հեպարիններին: Հեպարին ստացող պացիենտներին հարկավոր է հսկել հեպարինով դրդված փրոմբոցիտոպենիայի զարգացման առումով:

Ղ. Ստրես խոցերի կանխարգելում

1. Ծանր սեպսիսով կամ սեպտիկ շոկով պացիենտներին, որոնց մոտ առկա են արյունասության ռիսկի գործոններ, մենք խորհուրդ ենք տալիս կատարել ստրես խոցերի կանխարգելում (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 1C) [220-222]
2. Ստրես խոցերի կանխարգելման ցուցումների դեպքում մենք խորհուրդ ենք տալիս օգատգործել կամ հիստամինի H2 պաշարիչների կամ պրոտոնային պոմպի արգելակիչներ (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 1C) [223, 224]
3. Արյունասության ռիսկի գործոններ չունեցող պացիենտներին շրջանում մենք խորհուրդ չենք տալիս անցկացնել ստրես խոցերի կանխարգելում (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS):

Մեջբերում

Տվյալ հարցի շուրջ հառուկ սեպսիսով հիվանդների ներգրավմամբ հետազոտություններ չեն անցկացվել: Սակայն այն աշխատանքներում, որտեղ ապացուցվել է սուր ստամոքս-աղիքային արյունահոսությունների կանխարգելման առավելությունները, հիվանդների 20-25% եղել են սեպտիկ: Այս բարենաստ ազդեցությունը կարելի է տեղափոխել ծանր սեպսիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների վրա: Սուր ստամոքս-աղիքային արյունահոսությունների ռիսկի գործոնները հաճախակի հանդիպում են սեպտիկ պացիենտների մոտ՝ մակարդելիոզային խանգարումներ, $\text{pH} < 7.35$ ժամ տևողությամբ, հիպոպրոթեմիա: Առանց այս ռիսկի գործոնների ապացիենտները մոտ կլինիակապես նշանակալի արյունահոսության առաջացման վրանգը ծայրաստիճան ցածր է:

Բոլոր հին և նոր գերվերլուծությունները ցույց են տալիս կանխարգելման արդյունավետությունը սուր ստամոքս-աղիքային արյունահոսությունների վրանգի նվազեցման առումով ինչը մենք գնահատում ենք նշանակալի նույնիսկ մահացության վրա ազդեցության բացակայության պարագայում: Այս առավելությունների հետ մեկտեղ հարկավոր է կշռել կանխարգելման հավանական բարդությունները՝ վենտիլյատոր-ասոցացված թոքաբորբերի առաջացման ավելացումը և *C. difficile* ինֆեկցիան: Ստամոքսաղիքի արտադրման ընկճումը համաչվում է ավելի արդյունավետ համեմատաբար սուկրալֆապին: Համաձայան վերջին մի քանի գերվերլուծությունների ցածր ապացուցողական մակարդակի տեղեկատվությանը պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորները

ավելի արդյունավետ են քան H2 պաշարիչները: Հարկավոր է պարբերաբար վերազնահատել ստրես կանխարգելման շարունակման անհրաժեշտությունը:

Ճ. Սնուցում

1. Սեպսիսով և սեպտիկ շոկով այն ապցիենտների մոտ, որոնց կարելի է սնուցել մենք խորհուրդ չենք տալիս օգտագործել վաղ պարենտերալ սնուցում կամ վերջինիս համակցումը էնտերալ սնուցման հետ: Փոխարենը մենք հորդորում ենք սկսել վաղ էնտերալ սնուցում (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [225-230]
2. Սեպսիսի կամ սեպտիկ շոկով այն պացիենտների շրջանում, որոնց էնտերալ սնուցումը խնդրահարույց է, առաջիկա մեկ շաբաթվա ընթացքում մենք խորհուրդ ենք տալիս կիրառել գլյուկոզայի ներարկումներ կամ էնտերալ սնուցում՝ համապարփակ պարենտերալ սնուցման փոխարեն կամ զուգակցված համապարփակ պարենտերալ և էնտերալ սննդակարգի փոխարեն (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [233-235, 236]
3. Սեպսիսի/սեպտիկ շոկի ախտորոշմանը հաջորդող 48 ժամերի ընթացքում մենք խորհուրդ ենք տալիս սկսել օրալ կամ էնտերալ սնուցում այլ ոչ թե բացարձակ անոթի վիճակի կիրառում կամ գլյուկոզայի ներարկումներ (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [231-235]
4. Սեպսիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների շրջանում եմք խորհուրդ ենք տալիս կիրառել հիպոկալորիկ կամ լիարժեք կալորիականությամբ էնտերալ սնուցում: Մեկնարկային հիպոկալորիկ մարտավարության դեպքում կալորիականության հաջորդիվ ընդլայնումները պետք է կատարվեն ըստ պացիենտի սննդի մարսելիության աստիճանի (թույլ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 2B) [237-240]
5. Սեպսիսով և սեպտիկ շոկով հիվանդների շրջանում մենք խորհուրդ չենք տալիս կիրառել իմունախթանիչ նպատակով օմեգա 3 ճարպաթթուներով հարստացված սնուցում (ուժեղ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 1C) [241-243]
6. Մենք խորհուրդ չենք տալիս պլանային կերպով անցկացնել ստամոքսի մնացորդային ծավալի մոնիտորինգ սպեիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների շրջանում (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C): Սակայն, սննդի

դժվարացած մարսելիությամբ և ասպիրացիայի բարձր ռիսկով պացիենտների դեպքում մենք խորհուրդ ենք տալիս կատարել ստամոքսի մնացորդային ծավալների մոնիտորինգ (թույլ խորհուրդ, շատ ցածր որակի ապացույցներ, 2D) [244-246]

7. Մենքի անմարսելիությամբ պացիենտների շրջանում մենք խորհուրդ ենք տալիս օգտագործել պրոկինետիկ դեղորայք (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [247]
8. Մենքի անմարսելիությամբ և ասպիրացիայի բարձր ռիսկով պացիենտների շրջանում մենք խորհուրդ ենք տալիս տեղադրել հետափլորիկ սնուցման զոնդ (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [248-252]
9. Մենք խորհուրդ չենք տալիս օգտագործել ներերակային սելենիումը սեպսիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների բուժման շրջանակներում (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [253]
10. Մենք խորհուրդ չենք տալիս օգտագործել արգինինը սեպսիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների բուժման շրջանակներում (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [254, 255]
11. Մենք խորհուրդ չենք տալիս օգտագործել գլյուտամինը սեպսիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների բուժման շրջանակներում (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [256, 257]
12. Կառնիտինի օգտագործման վերաբերյալ սեպսիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների շրջանում մենք ներկայումս չենք ձևակերպում որևէ խորհուրդ* [258]

**ապացույցները համոզիչ չեն կամ սպասվում են նոր արդյունքներ ընթացքում գրանվող հետազոտություններից*

Մեջբերում

Վաղ էնդոտրալ սնուցման տեսական առավելություններն են՝ աղիքների լորձաթաղանթի պահպանումը, մանրէների տրանսլոկացիայի, մեզենտերիալ իշեմիայի և բազմաօրգանային անբավարարության կանխարգելումը: Յավոք ոչ մի աշխատանք չի ուսումնասիրել հատկապես սեպտիկ պացիենտների վաղ սնուցման առանձնահատկությունները: Վաղ էնդոտրալ սնուցումը նպաստում է ինֆեկցիոն բարդությունների նվազեցմանը, ԹԱՕ ընդհանուր տևողության կրճատմանը, ԻԹԲ-ում և հիվանդանոցում հոսպիտալիզացիայի օրերի նվազեցմանը: Նույնիսկ բավարար որակի ապացույցների բացակայության պայմաններում, վնասի բացակայությունը և բարենպաստ ազդեցության առկայության

ենթադրությունը թույլ է տալիս մեզ խորհուրդ տալ վաղ էնտերալ սնուցումը կրիտիկական ծանր հիվանդների մոտ:

Կալորիկ պահանջների ծավալի վերաբերյալ հետազոտությունները հաղորդում են իրարամերժ տեղեկատվություն: Ամփոփելով կարելի է ասել, որ ներկայումս խորհուրդ է տրվում ձգտել ապահովել մինիմալ կալորիականություն (մինչև 500 կկալ) առաջիկա մեկ շաբաթվա ընթացքում: Սննդի բավարարար մարսելու պարագայում այս մակարդակը կարելի է աստիճանաբար բարձրացնել:

Ավելի քան 50 հետազոտություններում պարենտերալ սնուցման որոշ տեսակներ համեմատվել են էնտերալ սնուցման կամ ծոփի հետ: Այս աշխատանքներից միայն մեկում են ուսումնասիրվել սեպսիսով պացիենտներ: Ներկայումս չկան ուղիղ ապացույցներ սեպսիսի առաջիկա 48 ժամերում սկսած պարենտերալ սնուցման առավելությունների կամ վնասվելի վերաբերյալ: Այս նուցման տարբերակը չի ապահովում մահացության նվազում և միայն մեկ աշխատանքում ցույց էր տրվել որ նա ունի առավելություններ հետաձգված էնտերալ սնուցման նկատմամբ: Մի շարք հետազոտություններ ենթադրել են, որ պարենտերալ ճանապարհը համեմատած էնտերալի կամ գլյուկոզայի լուծույթների հղի է ինֆեկցիոն բարդություններով: Միևնույն ժամանակ էնտերալ սնուցումը ասոցացված է ստամոքս-աղիքային բարդությունների (փորլուծություն) ավելի բարձր մակարդակներով: Պարենտերալ սնուցման ավելացումը էնտերալ տարբերակին նույնպես չի տալիս առավելություններ: Մեկ հետազոտության տվյալներով, վաղ պարենտերալ սնուցումը հանգեցրել էր ԻԹԲ-ի և հիվանդանոցի հոսպիտալիզացիայի երկարացմանը, օրգան-համակարգերի աջակցման տևողության երկարացմանը և ԻԹԲ-ում ձեռքբերած ինֆեկցիաների ավելացմանը:

Բազմաթիվ հետազոտություններ ուսումնասիրել են իմուն համակարգի խթանման հնարավորությունները որոշակի սննդային հավելումների օգնությամբ՝ արգինինի, գլյուտամինի կամ օմեգա 3 ճարպաթթուների: Համաձայն չորս գերվերլուծությունների տվյալների այս սնուցման մարտավարությունները չունեն ոչ մի ազդեցություն մահացության վրա: Ներկայումս գոյություն չունեն ուղղակի ապացույցներ սեպսիսով պացիենտների մոտ իմունային հավելումներով հարստացված սննդի բարենպաստ ազդեցության վերաբերյալ: Ավելին՝ համաձայն վերջին լայնածավալ բազմակենտրոնային (40 հյուսիսամերիկյան և եվրոպական ԻԹԲ-երի ներգրավմամբ) հետազոտության արդյունքների գլյուտամինի հավելումը ուղորդվում էր սեպսիսով արհեստական շնչառության տակ գտնվող հիվանդների հիվանդանոցային փուլի և 6 ամսվա մահացության հավաստի բարձրացումով: Հավելում ստացած խմբում դիտվում էր նաև ԻԹԲ-ում և հիվանդանոցում հոսպիտալիզացիայի

տրտողության երկարացում: Նմանատիպ բացասական ազդեցության մեխանիզմները դեռ պարզաբանված չեն: Այս ուղղությամբ ուսումնասիրությունները շարունակվում են:

Մ. Համալիր վարման խնդիրների ձևակերպում

1. **Մենք խորհուրդ ենք տալիս քննարկել սեպտիսի համալիր վարման նպատակները, խնդիրները և կանախատեսումը պացիենտի և նրա հարազատների հետ (Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր, BPS) [259, 260]**
2. **Մենք խորհուրդ ենք տալիս որ համալիր վարման խնդիրները ընգրկվեն բուժման և կյանքի վերջին պահերի պլաններում, հնարավորինս կիրառելով պալիատիվ բժշկության սկզբունքները (ուժեղ խորհուրդ, միջին որակի ապացույցներ, 1B) [261, 262]**
3. **Մենք խորհուրդ ենք տալիս քննարկել սեպտիսի համալիր վարման խնդիրները հնարավորինս շուտ և ոչ ուշ քան ախտորոշմանը հաջորդող 72 ժամերի ընթացքում (թույլ խորհուրդ, ցածր որակի ապացույցներ, 2C) [263-269]**

Մեջբերում

ԻԹԲ-ի պացիենտների մեծամասնությունը ստանում են լիարժեք ծավալի բուժում կենսական կարևոր ֆունկցիաների ազդեցիվ աջակցման կամ նունիսկ փոխարինման մեթոդների կիրառմամբ: Բազմաօրգանայանի անբավարարությամբ կամ ծանր նյարդաբանական դեֆիցիտով շարժերը ունեն վերապրելու ցածր հավանականություն կամ կյանքի ծայրահեղ ցածր որակ: Համեմատաբար քիչ ազդեցիվ կենսական կարևոր ֆունկցիաների ապահովման բուժումները հնարավոր է լինեն այս կարգի պացիենտների և նրանց հարազատների շահերից: Չնայած նրան, որ ինտենսիվ թերապիայում դժվար է կանխատեսումներ անել, իրատեսական վարման նպատակների ձևակերպումը օգնում է պացիենտի շահերին ուղղված բուժման գործընթացների իրականացմանը: Նպատակների միավորումը բուժման պլանների և հնարավոր ելքերի կանխատեսումների հետ նույնպես համարվում է կարևոր քայլ: Այս խնդրի լուծման փորձերակներից մեկն է ԻԹԲ ընդունման վաղ շրջանում (օրինակ՝ առաջիկա 72 ժամերի ընթացքում) պրոակտիվ հանդիպումների կազմակերպումը հիվանդի և նրա հարազատների հետ, որտեղ կարող են քննարկվել բոլոր հուզող հարցերը: Ապացուցված է, որ այս մարտավարությունը օգնում է հիվանդին կամ նրա հարազատին որոշումների կայացման հարցում, նվազեցնում է նրանց տագնապը,

անորոշության զգացումը, ստրեսը, դեպրեսիան և այլ: Բացի այդ՝ կարճանում է ԻԹԲ-ում մահացող հիվանդների հոսպիտալիզացիայի տևողությունը: Այլ տարբերակների օրինակներն են՝ կրկնվող հանդիպումները և բաց ճկուն քննարկումները, տեղեկատվության լիարժեք տրամադրումը, հարազատների մասնակցությունը համայններին, լիբերալ տեսակցությունների ուժեղները, ուշադրությունը մարդու մշակութային և հոգևոր արժեքների և պահանջների նկատմամբ: Պալիատիվ բժշկության բաղադրամասերը՝ ցավի վերահսկումը, սիմպտոմատիկ բուժումը, ընտանիքի աջակցությունը և պացիենտի կոմֆորտի ապահովումը, լրացնում են այս քաղաքականությունը:

Բուժման ելքեր և կանխատեսում

Սեպսիսը բնորոշվում է բարձր մահացությամբ: Ըստ հաղորդումների մահացության ցուցանիշները տատանվում են 10-52%՝ կախված տեղեկատվության հավաքագրման մեթոդներից և տարածաշրջանից [18, 30]: Մահացությունը ունի ուղիղ համեմատական կապ վիճակի ծանրության հետ [270, 271]: Օրինակ՝ համաձայն մեկ հետազոտության արդյունքների սեպսիսից մահացությունը կազմել էր >10% մինչդեռ սեպտիկ շոկից՝ >40% [15]: Մահացությունը համեմատաբար ավելի ցածր է (<10%) երիտասարդ (<44 տ.) և ուղեկցող հիվանդություններ չունեցող անձանց շրջանում [18]:

Որոշ հետազոտությունների արդյունքները վկայում են սեպսիսից մահացության նվազման մասին [272-274]: Ավստրալիայում և Նոր Զելանդիայում 12 տարիների ընթացքում իրականացված լայնածավալ (101064 պացիենտի ընդգրկմամբ) հետազոտության արդյունքների համաձայն 2000-2012 թթ. ընկած ժամանակահատվածում նկատվել է սեպսիսից մահացության դիսկի 50% նվազում [18]: Այս նվազումը պահպանվել է նույնիսկ բազմակի գործոնները (վիճակի ծանրություն, ուղեկցող հիվանդություններ, տարիք և սեպսիսի տարածվածության աս) հաշվի առնելուց հետո: Ուստի նմանատիպ բարենպաստ միտումը կարելի է բացատրել վերջին տասնամյակներում բուժական միջամտությունների արդյունավետության բարձրացմամբ:

Սեպսիսով պացիենտները հոսպիտալիզացիայի ընթացքում նախատրամադիր են նոզոկոմիալ ինֆեկցիաների հանդեպ: Հիվանդանոց ընդունված սեպսիսով պացիենտների շրջանում ամենա տարածված նոզոկոմիալ ինֆեկցիաներից են կաթետրային վարակները (26%), թոքաբորբերը (25%) և որովայնային ինֆեկցիաները (16%): Մինչդեռ առանց սեպսիսի ԻԹԲ-ի պացիենտների շրջանում ամենա հաճախ նոզոկոմիալ ինֆեկցիան թոքաբորբն է (48%):

Հիվանդանոցից դուրս գրվելուց հետո սեպսիսը շարունակում է կրել մահացության բարձր ռիսկ (մինչև 20%), ինչպես նաև հետագայում սեպսիսի կրկնման և կրկնակի հոսպիտալիզացիայի համեմատաբար բարձր հավանականություն (մինչև 10%): Մահերի մեծամասնությունը առաջանում է մոտակա վեց ամիսների ընթացքում, չնայած նրան, որ ռիսկը շարունակում է մնալ բարձր դեռ 2 տարվա ընթացքում [275-283]: Սեպսիսը վերապրած պացիենտները հիվանդանոցից դուրս գրվելուց առաջին տարվա ընթացքում ունեն տարեցների խնամքի հաստատություններ ընդունվելու ավելի բարձր ռիսկ և կյանքի որակի կայուն նվազում [276-278]: Կրկնակի հոսպիտալիզացիայի ամենա հաճախ պատճառներն են՝ սրտային անբավարարությունը, թոքաբորբերը, թոքերի խրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդությունների սրացումը և միզուղիների ինֆեկցիաները [54]: Սեպսիս վերապրածները ունեն սիրտ-անոթային համակարգի հիվանդությունների և գլխուղեղի արյան շրջանառության և հետաձգված կոգնիտիվ խանգարումների առաջացման բարձր ռիսկ՝ համամետաց այլ ախտորոշմամբ հիվանդների հետ [282, 283]:

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Սեպսիսի և սեպտիկ շոկի վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- *Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),*
- *Շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ*
- *Աուդիտ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ*
- *Ֆինանսական մեխանիզմներ*

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում սեպսիսով և սեպտիկ շոկով պացիենտների համալիր վարման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք: Սեպսիսի վաղ ախտորոշումը, մեկնարկային ինտենսիվ թերապիան կամ արդեն իսկ փաստված սեպսիսի հակաբակտերիալ թերապիան հանդիսանում են նմանատիպ գործելակարգերի օրինակները:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են

բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը: Ստորև ներկայացվում են SSC-ի “Համապարփակ ներդրման և բարելավման ուղեցույցի” (Complete Implementation and Imporvement Guide) աուդիտի օրինակելի ցուցանիշները.

- **պացիենտների քանակը, որոնց ներմուծվել է համապատասխան հակաբիոտիկ սեպսիսի ախտորոշմանը հաջորդող առաջիկա 1 ժամվա ընթացքում**
- **ընդունարան/անհետաձգելի բուժօգնության բաժանմունք ընդունվելու և սեպսիսի նախնական ախտորոշման կայացման միջև ընկած ժամանակը < 2 ժ**
- **սեպսիսի կասկածով պացիենտների քանակը, որոնց մոտ որոշվել է լակտատը առաջիկա 3 ժամերի ընթացքում**
- **պացիենտների քանակը, որոնց մոտ հիպոտենզիայի և լակտատի > 4 մմօլ/լ արժեքների պարագայում 1 ժամվա ընթացքում ներմուծվել է 30 մլ/կգ ջրաաղային լուծույթ**
- **պացիենտների քանակը, որոնց մոտ միջին ՉՃ < 65 մմ.ս.ս. և աղեկվատ ներերկային ինֆուզիոն թերապիայի (30 մլ/կգ ջրաաղային լուծույթ) նկատմամբ պատասխանի բացակայության պարագայում անմիջապես սկսվել են անոթասեղմիչների ներմուծումները**
- **պացիենտների քանակը, ում մոտ չկարգավորվող յիպոտենզիայի կամ լակտատի բարձր մակարդակի հիման վրա առաջիկա 6 ժամերի ընթացքում տեղադարվել է կենտրոնական երակային կաթետր**

Վերոնշյալ ցուցանիշներին կարելի է ավելացնել սեպսիսի մշտադիտարկման (սկրինինգի) և պացիենտների պատշաճ իրազեկման փուլերին վերաբերվող հետևալ դրույթները՝

- **պացիենտների քանակը, որոնց նկատմամբ իրականացվել է սեպսիսի սկրինինգ հաստատված ձևաչափի համաձայն**
- **պացիենտների քանակը, որոնց դուրս գրման պահին տրամադրվել է մանրամասն տեղեկատվություն (ներառյալ գրավոր տեսքով) իրենց հիվանդության պատճառների, ելքերի և կանխորոշումների մասին**

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառների խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիմադրության, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խորընդոտներ ինչպիսիք են՝ անհատ բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կլինիկական համաճարակաբանություն» և «ապացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը
- գործող բժիշկների և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակների ղեկավարների տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը,
- բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը
- որակավորված կադրային ներուժի պակասը
- ֆինանսական բեռը

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հախթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և սեպսիսով պացիենտների շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

Գրականության ցանկ

1. Linde-Zwirble WT, Angus DC: Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection and society. Crit Care 2004; 8:222-226.
2. Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. The Lancet. 2010;376(9749):1339-46.
3. Statistics UDoLBoL. [cited 2014 September]. Available from: www.bls.gov.

4. Jiwaji Z, Brady S, McIntyre LA, Gray A, Walsh TS. Emergency department management of early sepsis: a national survey of emergency medicine and intensive care consultants. *Emerg Med J.* 2014 Dec; 31(12):1000-5. Epub 2013 Sep 4.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
6. Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 *Intensive Care Med* (2017). doi:10.1007/s00134-017-4683-
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr 26;336(7650):924-926.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ, GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 May 17;336(7652):1049-1051.
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250.
10. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture Negative Severe Sepsis - Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016.
11. Robert L. Gauer, MD, Early Recognition and Management of Sepsis in Adults: The First Six Hours *Am Fam Physician.* 2013 Jul 1;88(1):44-53.
12. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762.
13. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:775.
14. Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, et al Assessment of clinical criteria for sepsis. *JAMA.* doi:10.1001/jama.2016.0288.

15. Mervyn Singer; Clifford S. Deutschman; Christopher Warren Seymour et al Manu Shankar-Hari; Djillali Annane; Michael Bauer; Rinaldo Bellomo; Gordon R. Bernard; Jean-Daniel Chiche; Craig M. Coopersmith; Richard S. Hotchkiss; Mitchell M. Levy; John C. Marshall; Greg S. Martin; Steven M. Opal; Gordon D. Rubenfeld; Tom van der Poll; Jean-Louis Vincent, MD; Derek C. Angus The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
16. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996 Jul;22(7):707-10.
17. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193:259.
18. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA 2014; 311:1308.
19. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. Crit Care 2009; 13:120.
20. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. Crit Care 2008; 12:R158.
21. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. Crit Care 2006; 10:R42.
22. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. Curr Infect Dis Rep 2005; 7:329.
23. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348:1546.
24. Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. Crit Care Med 2007; 35:410.
25. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303.

26. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, et al. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? *JAMA* 2000; 284:2762.
27. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Jun; 10(6):701-6.
28. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann. Intern. Med.* 1990;113(3):227–242.
29. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA*. 1997;278(3):234–24.
30. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(16):1546–1554.
31. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310:591.
32. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639.
33. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM* 1996; 89:515.
34. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:15.
35. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006; 129:968.
36. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, et al. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:581.
37. Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med* 2011; 364:60.
38. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture Negative Severe Sepsis - Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016.
39. Robert L. Gauer, MD, Early Recognition and Management of Sepsis in Adults: The First Six Hours *Am Fam Physician*. 2013 Jul 1;88(1):44-53.

40. Jacob ST, Lim M, Banura P, et al. Integrating sepsis management recommendations into clinical care guidelines for district hospitals in resource-limited settings: the necessity to augment new guidelines with future research. *BMC Medicine*. 2013;11:107. doi:10.1186/1741-7015-11-107.
41. Schulman CS1, Staul L. Standards for frequency of measurement and documentation of vital signs and physical assessments. *Crit Care Nurse*. 2010 Jun;30(3):74-6. doi: 10.4037/ccn2010406.
42. Sessler CN, Perry JC, Varney KL. Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:354.
43. Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, et al. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36:2734.
44. Siddiqui S, Razzak J. To assess the optimal of timing of administering antibiotics to sepsis patients in the emergency department 6 October 2010 <http://www.cochrane.org/CD007081/ANAESTH>.
45. Peake SL, Delaney A, Bailey M et al (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371(16):1496–1506
46. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370(18):1683–1693
47. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M et al (2014) Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40(12):1795–1815
48. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A (2016) Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 42(3):324–332
49. Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al (2014) High versus low blood pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370(17):1583–1593
50. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC et al (2016) Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 42(4):542–550
51. Casserly B, Phillips GS, Schorr C et al (2015) Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 43(3):567–573

52. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ et al (2010) Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182(6):752–761
53. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S et al (2010) Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303(8):739–746
54. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J (2015) Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 41(10):1862–1863
55. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, Badgett RG (2016) Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a living systematic review. *J Crit Care* 36:43–48
56. Dellinger RP (2015) Foreword. The future of sepsis performance improvement. *Crit Care Med* 43(9):1787–1789
57. Murphy DJ, Ogbu OC, Coopersmith CM (2015) ICU director data: using data to assess value, inform local change, and relate to the external world. *Chest* 147(4):1168–1178
58. Hayden GE, Tuuri RE, Scott R et al (2016) Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED. *Am J Emerg Med* 34(1):1–9
59. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R et al (2013) Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 56(6):790–797
60. Pollack LA, van Santen KL, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JR, Srinivasan A (2016) Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care hospitals: findings from the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis*. 63(4):443–449
61. Cardoso T, Carneiro A, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A (2010) Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* 14(3):R83
62. Vaughn VM, Chopra V (2016) Revisiting the panculture. *BMJ Qual Saf*. doi:10.1136/bmjqs-2015-004821 (Epub ahead of print)
63. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al (2014) 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* 42(8):1749–1755
64. Zhang D, Micek ST, Kollef MH (2015) Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis. *Crit Care Med* 43(10):2133–2140

65. Barochia AV, Cui X, Vitberg D et al (2010) Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 38(2):668–678
66. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA et al (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38(4):1045–1053
67. Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al (2009) Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a five-fold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 136(5):1237–1248
68. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L (2010) Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 54(11):4851–4863
69. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society
70. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines (2013) IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 13(4):e1–e15
71. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R (2011) Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 46(3):261–270
72. Pletz M, Bloos F, Burkhardt O et al (2010) Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med* 36(6):979–983
73. Van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, van der Meer GY, Schouten MA, Girbes AR (2008) Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care* 23(3):422–430
74. Blot S, Koulenti D, Akova M et al (2014) Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical
75. Men P, Li HB, Zhai SD, Zhao RS (2016) Association between the AUC_{0–24}/MIC ratio of vancomycin and its clinical effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 11(1):e0146224
76. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ (2004) Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 43(13):925–942
77. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R et al (2013) Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 41(3):255–260

78. Rhodes NJ, MacVane SH, Kuti JL, Scheetz MH (2014) Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes. *Clin Infect Dis* 59(6):905–907
79. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D (2010) 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 meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 38(8):1651–1665
80. Kumar A, Zarychanski R, Light B et al (2010) Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with mono-therapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 38(9):1773–1785
81. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G et al (2012) Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 307(22):2390–2399
82. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L (2003) β -lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 326(7399):1111–1118
83. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52(4):e56–e93
84. Gomes Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R (2010) De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD007934
85. Morel J, Casotto J, Jospé R et al (2010) De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 14(6):R225
86. Joung MK, Lee JA, Moon SY et al (2011) Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 15(2):R79
87. Leone M, Bechis C, Baumstarck K et al (2014) De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 40(10):1399–1408
88. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T et al (2014) Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect.* 15(4):417–424
89. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, Van Wijngaarden E (2011) Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 53(1):42–48

90. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290(19):2588–2598
91. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Chalmers JD, Hill AT (2011) Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 17(12):1852–1858
92. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G (2015) Short course versus prolonged course antibiotic therapy for hospital acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD007577
93. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB et al (2015) Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 372(21):1996–2005
94. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L (2013) Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 68(10):2183–2191
95. Jack L, Bal AM, Harte S, Collier A (2016) International guidelines: the need to standardize the management of candidaemia. *Infect Dis (Lond)*. 48(11–12):779–781
96. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al (2015) Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 132(15):1435–1486
97. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M et al (2012) Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 55(5):651–662
98. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G (2012) An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 38(6):940–949
99. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P (2013) Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17(6):R291
100. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P et al (2015) Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 19(96):v–xxv, 1–236

101. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 13(5):426–435
102. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL et al (2013) Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 8(9):530–540
103. Jimenez MF, Marshall JC (2001) Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 27:S49–S62
104. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D et al (2014) Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 18(3):R87
105. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H et al (2014) Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18(2):1
106. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al (2009) Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49(1):1–45
107. Acheampong A, Vincent JL (2015) A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 19:251
108. Brotfain E, Koyfman L, Toledano R et al (2016) Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. *Am J Emerg Med* 34(11):2122–2126
109. Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E, Leary PJ, Himmelfarb J, Hough CL (2015) Volume overload: prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock. *Ann Am Thorac Soc.* 12(12):1837–1844
110. De Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM et al (2015) Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 30(1):97–101
111. Malbrain ML, Marik PE, Witters I et al (2014) Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 46(5):361–380
112. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M (2012) Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308(15):1566–1572
113. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A et al (2014) Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 161(5):347–355

114. Young P, Bailey M, Beasley R et al (2015) Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 314(16):1701–1710
115. Haase N, Perner A, Hennings LI et al (2013) Hydroxyethyl starch 130/0.38/0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 346:f839
116. Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J (2004) The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang* 87(Suppl 2):123–131
117. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S (2011) The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 39(2):386–391
118. Xu JY, Chen QH, Xie JF et al (2014) Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* 18(6):702
119. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG (2014) Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18(1):R10
120. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ (2014) Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and
121. meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 349:g4561
122. Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y (2014) Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 9(12):e114666
123. Moeller C, Fleischmann C, Thomas Rueddel D et al (2016) How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 35:75–83
124. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004 Sep; 32(9):1928-48.
125. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A (2015) Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10(8):e0129305
126. Lauzier F, Levy B, Lamarre P, Lesur O (2006) Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 32(11):1782–1789

127. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA (2001) The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 27(8):1416–1421
128. Malay MB, Ashton RC, Landry DW, Townsend RN (1999) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47(4):699–703
129. Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A (1977) Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 3(2):47–53
130. Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C et al (2004) Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care* 8(6):485–491
131. De Backer D, Biston P, Devriendt J et al (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362(9):779–789
132. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100:483–490
133. Annane D, Vignon P, Renault A et al (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370(9588):676–684
134. Hollenberg SM, Parrillo JE (1997) Shock. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD et al (eds) *Harrison's principles of internal medicine*, 14th edn. McGraw-Hill, New York, pp 214–222
135. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ (2002) Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358(2):111–124
137. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR (2009) Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 49(1):93–101
138. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y (2015) Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD002243
139. Holst LB, Haase N, Wetterslev J et al (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371(15):1381–1391
140. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 288(22):2827–2835

141. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM et al (1999) Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 27(11):2346–2350
142. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A et al (2009) Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus.* 7(2):132–137
143. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Llewelyn CA, Murphy MF, Wood EM, TOPPS Study Investigators (2014) Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial. *Transfusion.* 54(10):2385–2393
144. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G et al (2013) A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 368(19):1771–1780
145. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K et al (2012) Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 380(9850):1309–1316
146. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P et al (2007) Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 35(12):2693–2701
147. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd (2013) Intra-venous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD001090
148. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA (2013) Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9):2209–2220
149. Payen DM, Guilhot J, Launey Y et al (2015) Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multi-center randomized control trial. *Intensive Care Med* 41(6):975–984
150. Klein DJ, Foster D, Schorr CA, Kazempour K, Walker PM, Dellinger RP (2014) The EUPHRATES trial (evaluating the use of polymyxin B hemoperfusion in a randomized controlled trial of adults treated for endotoxemia and septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 15:218
151. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338(6):347–354
152. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158(6):1831–1838

153. Brower RG, Matthay MA, Morris A et al (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1301–1308
154. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE et al (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27(8):1492–1498
155. Burns KEA, Adhikari NK, Slutsky AS et al (2011) Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 6(1):e14623
156. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P (2009) Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 151(8):566–576
157. Tobin MJ (2000) Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1360–1361
158. Gattinoni L, Marcolin R, Caspani ML, Fumagalli R, Mascheroni D, Pesenti A (1985) Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 21(3):275–279
159. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1995) Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152(6):1835–1846
160. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354(17):1775–1786
161. Pieling MR, Fan E (2010) Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 304(22):2521–2527
162. Fan E, Wilcox ME, Brower RG et al (2008) Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 178(11):1156–1163
163. Guerin C, Reignier J, Richard JC et al (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(23):2159–2168
164. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB et al (2014) Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 40(3):332–341
165. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH et al (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(9):795–805

166. Young D, Lamb SE, Shah S et al (2013) High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(9):806–813
167. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer N (1999) Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 354(9193):1851–1858
168. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):637–645
169. Antonelli M, Conti G, Rocco M et al (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339(7):429–435
170. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A (2003) Noninvasive respiratory ventilation in severe hypoxemic failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168(12):1438–1444
171. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al: Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 335: 1864-1869
172. Ouellette DR, Patel S, Girard TD et al (2016) Liberation from mechanical ventilation: an official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society clinical practice guideline: inspiratory pressure augmentation during spontaneous breathing trials, protocols minimizing sedation, and noninvasive ventilation immediately after extubation. *Chest* 151(1):166–180. doi:10.1016/j.chest.2016.10.036
173. Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, O’Halloran P (2014) Protocolized versus nonprotocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD006904
174. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR (2002) Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 30(10):2175–2182
175. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP (1992) Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 145(5):990–998
176. Schuller D (1991) Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 100(4):1068
177. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354(24):2564–2575

178. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F (2006) The beta₂-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 173(3):281–287
179. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S et al (2012) Effect of intravenous beta₂ agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI₂): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 379(9812):229–235
180. Matthay MA, Brower RG, Carson S et al (2011) Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta₂-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 184(5):561–568
181. Matthay MA, Brower RG, Carson S et al (2011) Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta₂-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 184(5):561–568
182. Singh B, Tiwari AK, Singh K et al (2014) Beta₂ agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 59(2):288–296
183. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al (2009) Early physiological and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 373(9678):1874–1882
184. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC et al (2012) Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 186(8):724–731
185. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342(20):1471–1477
186. Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ (2008) A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med* 36(5):1444–1450
187. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G (1998) The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114(2):541–548
188. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE et al (2006) A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 34(5):1326–1332
189. Strom T, Martinussen T, Toft P (2010) A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 375(9713):475–480

190. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363(12):1107–1116
191. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R et al (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17(2):R43
192. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM et al (2008) Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 36(12):3190–3197
193. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358(2):125–139
194. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH et al (2008) Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 12(5):R120
195. Finfer S, Blair D, Bellomo R et al (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360(13):1283–1297
196. Annane D, Cariou A, Maxime V et al (2010) Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 303(4):341–348
197. Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C et al (2014) Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 40(2):171–181
198. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al (2009) A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 35(10):1738–1748
199. Zhang RH, W; Li, T et al (2008) Evaluation of optimal goal of glucose control in critically ill patients. *Chin J Clin Nutr* 16:204–208
200. Song F, Zhong LJ, Han L et al (2014) Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2014:698265
201. Pereira AJ, Correa TD, de Almeida FP et al (2015) Inaccuracy of venous point-of-care glucose measurements in critically ill patients: a cross-sectional study. *PLoS ONE* 10(6):e0129568
202. Inoue S, Egi M, Kotani J, Morita K (2013) Accuracy of blood glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care* 17(2):R48
203. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al (2002) Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28(1):29–37

204. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D (2002) Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 40(5):875–885
205. Vinsonneau C, Camus C, Combes A et al (2006) Continuous veno-venous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 368(9533):379–385
206. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F et al (2016) Initiation strategies for renal replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 375(2):122–133
207. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C et al (2016) Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 315(20):2190–2199
208. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112(7):492–498
209. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F (1991) Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 19(11):1352–1356
210. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al (2012) Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e195S–e226S
211. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ (2013) Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9):2088–2098
212. Beitland S, Sandven I, Kjaervik LK, Sandset PM, Sunde K, Eken T (2015) Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 41(7):1209–1219
213. Arabi YM, Alsolamy S, Al-Dawood A et al (2016) Thromboprophylaxis using combined intermittent pneumatic compression and pharmacologic prophylaxis versus pharmacologic prophylaxis alone in critically ill patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 17:390
214. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Stansby GP, Reddy DJ (2008) Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005258

215. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al (2012) Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e278S–e325S
216. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al (2012) Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e227S–e277S
217. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA et al (2016) Effectiveness of intermittent pneumatic compression devices for venous thromboembolism prophylaxis in high-risk surgical patients: a systematic review. *J Arthroplasty* 31(2):524–532
218. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T (2014) Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD001484
219. Arabi YM, Khedr M, Dara SI et al (2013) Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis. *Chest* 144(1):152–159
220. Bardou M, Quenot JP, Barkun A (2015) Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 12(2):98–107
221. Krag M, Perner A, Wetterslev J et al (2015) Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 41(5):833–845
222. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Iftimovici E, Fagon JY (2003) Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 29(8):1306–1313
223. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Moller M (2014) Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 40(1):11–22
224. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Yasunaga H (2016) Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis for patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 44(7):e464–e469
225. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD et al (2005) Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr.* 24(4):502–509
226. Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ, Oreskovich MR, Simonowitz D, Johansen K (1986) Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. *J Trauma* 26(10):882–891

227. Borzotta AP, Pennings J, Papisadero B et al (1994) Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *J Trauma* 37(3):459–468
228. Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, Wiles C, Cushing B, Grant Z (1994) Gut failure—predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients? *J Trauma* 37(1):30–34
229. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA et al (2014) Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 371(18):1673–1684
230. Justo Meirelles CM, de Aguiar-Nascimento JE (2011) Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomised trial. *Nutr Hosp* 26(5):1120–1124
231. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al (2011) Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 365(6):506–517
232. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA et al (2013) Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 309(20):2130–2138
233. Rapp RP, Donaldson ES, Bivins BA (1983) Parenteral nutrition in a patient with familial type IV hypertriglyceridemia: a dilemma. *Drug Intell Clin Pharm.* 17(6):458–460
234. Young B, Ott L, Haack D et al (1987) Effect of total parenteral nutrition upon intracranial pressure in severe head injury. *J Neurosurg* 67(1):76–80
235. Sadique Z, Grieve R, Harrison D, Rowan K (2015) Cost-effectiveness of early parenteral versus enteral nutrition in critically ill patients. *Value Health.* 18(7):A532
236. Sadique Z, Grieve R, Harrison D, Rowan K (2015) Cost-effectiveness of early parenteral versus enteral nutrition in critically ill patients. *Value Health.* 18(7):A532
237. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH et al (2015) Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med* 372(25):2398–2408
238. Marik PE, Hooper MH (2016) Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 42(3):316–323
239. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS et al (2011) Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 93(3):569–577
240. Petros S, Horbach M, Seidel F, Weidhase L (2016) Hypocaloric vs normocaloric nutrition in critically ill patients: a prospective randomized pilot trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 40(2):242–249

241. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK (2014) Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 38(1):20–28
242. Zhu D, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie W (2014) Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 40(4):504–512
243. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P (2011) Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 306(14):1574–1581
244. Montejo JC, Minambres E, Bordeje L et al (2010) Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 36(8):1386–1393
245. Poulard F, Dimet J, Martin-Lefevre L et al (2010) Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 34(2):125–130
246. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A et al (2013) Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA* 309(3):249–256
247. Lewis K, Alqahtani Z, McIntyre L et al (2016) The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 20(1):259
248. Fruhwald S, Kainz J (2010) Effect of ICU interventions on gastrointestinal motility. *Curr Opin Crit Care*. 16(2):159–164
249. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G (2001) Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 29(10):1955–1961
250. Dive A, Miesse C, Jamart J, Evrard P, Gonzalez M, Installe E (1994) Duodenal motor response to continuous enteral feeding is impaired in mechanically ventilated critically ill patients. *Clin Nutr*. 13(5):302–306
251. Tiancha H, Jiyong J, Min Y (2015) How to promote bedside placement of the postpyloric feeding tube: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 39(5):521–530
252. Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R et al (2013) Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 17(4):R127

253. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A et al (2013) The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 41(6):1555–1564
254. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al (2003) Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29(5):834–840
255. Suchner U, Kuhn KS, Furst P (2000) The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc.* 59(4):553–563
256. Avenell A (2006) Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc.* 65(3):236–241
257. Avenell A (2009) Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc.* 68(3):261–268
258. Puskarich MA, Kline JA, Krabill V, Claremont H, Jones AE (2014) Preliminary safety and efficacy of L-carnitine infusion for the treatment of vasopressor-dependent septic shock: a randomized control trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 38(6):736–743
259. White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, Lo B, Curtis JR (2010) The language of prognostication in intensive care units. *Med Decis Making* 30(1):76–83
260. Chiarchiaro J, Buddadhumaruk P, Arnold RM, White DB (2015) Quality of communication in the ICU and surrogate's understanding of prognosis. *Crit Care Med* 43(3):542–548
261. Nelson JE, Curtis JR, Mulkerin C et al (2013) Choosing and using screening criteria for palliative care consultation in the ICU: a report from the Improving Palliative Care in the ICU (IPAL-ICU) Advisory Board. *Crit Care Med* 41(10):2318–2327
262. Detering KM, Hancock AD, Reade MC, Silvester W (2010) The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomized controlled trial. *BMJ* 340:c1345. doi:10.1136/bmj.c1345
263. Khandelwal N, Kross EK, Engelberg RA, Coe NB, Long AC, Curtis JR (2015) Estimating the effect of palliative care interventions and advance care planning on ICU utilization: a systematic review. *Crit Care Med* 43(5):1102–1111
264. DeCato TW, Engelberg RA, Downey L et al (2013) Hospital variation and temporal trends in palliative and end-of-life care in the ICU. *Crit Care Med* 41(6):1405–1411
265. Sprung CL, Truog RD, Curtis JR et al (2014) Seeking worldwide professional consensus on the principles of end-of-life care for the critically ill. The Consensus for Worldwide End-of-Life Practice for Patients in Intensive Care Units (WELPICUS) study. *Am J Respir Crit Care Med* 190(8):855–866

266. Davidson JE (2013) Family presence on rounds in neonatal, pediatric, and adult intensive care units. *Ann Am Thorac Soc*. 10(2):152–156
267. Flanders SA, Strasen JH (2014) Review of evidence about family presence during resuscitation. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 26(4):533–550
268. Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, Fox-Robichaud AE (2015) The offering of family presence during resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 3:41
269. Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, Fox-Robichaud AE (2015) Canadian Critical Care Society: family presence during resuscitation: A Canadian Critical Care Society position paper. *Can Respir J* 22(4):201–205
270. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244.
271. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:1629.
272. Miller RR 3rd, Dong L, Nelson NC, et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:77.
273. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; 40:754.
274. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42:625.
275. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, et al. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1040.
276. Nessler N, Defontaine A, Launey Y, et al. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med* 2013; 39:881.
277. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, et al. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med* 2014; 29:87.
278. Prescott HC, Langa KM, Liu V, et al. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:62.
279. Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *JAMA* 2015; 313:1055.
280. Jones TK, Fuchs BD, Small DS, et al. Post-Acute Care Use and Hospital Readmission after Sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:904.

281. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, et al. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ* 2016; 353:i2375.
282. Ou SM, Chu H, Chao PW, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:209.
283. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010;38(5):1276–1283.

Հավելված

Աղյուսակ 1.

ԱՊԱՑՈՒՅՑՆԵՐԻ ՈՐԱԿԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄ (GRADE համակարգ)

Բնութագիր*	Հիմքում ընկած ապացույցների տեսակը
Բարձր որակ (A)	ՊԲՎՓ կամ ավելի ցածր դասի սակայն որակյալ և գերակշռող ապացույցներ
Միջին որակ (B)	Էական մեթոդաբանական թերություններով ՊԲՎՓ (անուղղակի ապացույցներ, արդյունքների անճշգրտություն և այլ) կամ բարձր որակի դիտարկումային հետազոտություններ:
Ցածր որակ (C)	Պատշաճ որակի դիտարկումային հետազոտություններ համակցված ՊԲՎՓ-ով
Շատ ցածր որակ (D)	Դիտարկումային հետազոտություններ, ոչ համակարգված կլինիկական փորձ և լուրջ մեթոդաբանական թերություններով ՊԲՎՓ

*2012թ բնօրինակ ուղեցույցում կիրառվում էին ապացույցների որակի տառային նմուշները (A, B, C, D) մինչդեռ 2016թ. փաստաթղթում՝ բառային ձևակերպումները՝ բարձր, միջին, ցածր, շատ ցածր

Աղյուսակ 2.

ԱՊԱՑՈՒՅՑՆԵՐԻ ՈՒԺԸ ՈՐՈՇՈՂ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐ (GRADE համակարգ)

Ինչ է պետք քննարկել	Խորհուրդ տրվող գործընթաց
Ապացույցների ոժը/որակը (Որքա՞ն որակյալ են ապացույցները)	Որքան որակով են ապացույցները այնքան մեծ է ուժեղ խորհրդի հավանականությունը
Հավանական օգուտների և վնասների/բեռի հավասարակշռության վերաբերյալ վստահությունը (Արդյո՞ք կա նման վստահություն)	Որքան շատ է և հստակ է տարբերությունը ցանկալի և անցանկալի հետևանքների միջև այնքան մեծ է ուժեղ խորհրդի հավանականությունը: Որքան փոքր է և անորոշ տարբերությունը ցանկալի և անցանկալի հետևանքների միջև այնքան մեծ է թույլ խորհրդի հավանականությունը
Արժեքների և նախապատվությունների հստակություն և միասնականություն (Արդյո՞ք առկա է հստակություն և միասնականություն:)	Որքան շատ է Արժեքների և նախապատվությունների հստակություն և միասնականություն այնքան մեծ է ուժեղ խորհրդի հավանականությունը:
Միջոցների քննարկում (Արդյո՞ք սպասվող առավելությունները գերակշռում են պահանջվող միջոցների ծախսը)	Որքան ցածր է միջամտության արժեքը ի համամեմատ այլընտրանքային մոտեցումներին և քիչ են ծախսվող միջոցները այնքան մեծ է ուժեղ խորհրդի հավանականությունը:

Աղյուսակ 3.

2016թ. և 2012թ. ՈՒՂԵՑՈՒՅՑՆԵՐԻ GRADE ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՏԵՐՄԻՆԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆՆԵՐԸ

	2016թ.	2012թ.
Ուժ	Ուժեղ	1
	Թույլ	2
Որակ	Բարձր	A
	Միջին	B

	Ցածր	C
	Շատ ցածր	D
Չդասակարգված ուժեղ խորհուրդ	Լավագույն պրակտիկայի հայտարարագիր (Best Practice Statement, BPS)	Չդասակարգված մակարդակ (Ungraded, UG)

Աղյուսակ 4.

ԼԱՎԱԳՈՒՅՆ ՊՐԱԿՏԻԿԱՅԻ ՀԱՅՏԱՐԱՐԱԳՐԻ (BPS) ԿԱՐԳԱՎԻՃԱԿԻ ՇՆՈՐՀՄԱՆ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԸ

	Ցուցանիշներ
1	Արդյ՞նք խորհուրդը հստակ է ձևակերպված և դրդում է գործողությունների
2	Արդյ՞նք խորհուրդը անհրաժեշտ է
3	Արդյ՞նք վերջնական օգուտները (կամ վնասները) երկիմաստ չեն
4	Արդյ՞նք ապացույցները դժվար է հավաքագրել և ամփոփել
5	Արդյ՞նք ավելի լավ է կատարել գնահատում ըստ GRADE համակարգի