

Revijalni članak

**NOVINE U LEČENJU SEPSE
KOD PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA
(Sepsa kod dece)**

Marija Marinković¹, Ivana Petrov Bojičić^{1,2}, Bojana Božić Cvijan³, Marija Stević^{1,2}, Dušica Simić^{1,2}

¹Univerzitetska dečija klinika,
Beograd

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

³Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Rad je primljen 10.08.2021, revizija je primljena 12.09.2021, rad je prihvaćen 22.09.2021.

Sažetak

Specifičnost pedijatrijske populacije, kao i mali broj kliničkih studija, čine da lečenje septičnog šoka kod dece bude jedan od najvećih izazova u jedinicama intenzivnog lečenja. Krajem 2020. godine, „Kampanja preživljavanja sepse” (Surviving Sepsis Campaign) izdala je novi vodič za lečenje septičnog šoka i organske disfunkcije koja je povezana sa sepsom kod dece. Prvi vodič je publikovan 2004, a zatim je vršena revizija svake 4 godine. Sepsa je vodeći razlog korišćenja zdravstvene zaštite u pedijatrijskoj populaciji širom sveta, a pravovremeno prepoznavanje i izbor adekvatne terapije su od ključnog značaja za ishod lečenja dece obolele od sepse ili organske disfunkcije koja je povezana sa sepsom. Iako su novim vodičem obuhvaćene studije do maja 2017. godine, ovim pregledom literature se osvrćemo i na novija istraživanja. Praćenje novina iz ove oblasti, njihova praktična primena i uvođenje vodiča dobre prakse, bitni su za lečenje dece sa septičnim šokom i organskom disfunkcijom povezanom sa sepsom.

Gljučne reči: dete; sepsa; šok

Uvod

Mortalitet dece koja su obolela od sepse, mlađe od 60 dana veći je 1,9 puta nego kod dece koja su uzrasta od 60 i više dana. Devetogodišnja studija je pokazala pad u mortalitetu kod dece obolele od sepse¹. Nove definicije i kriterijumi, poznatiji pod nazivom Sepsis-3, objavljeni su 2016. godine². Tada je izbačen termin „teška sepsa” i uvedena je nova definicija sepse, kao životno ugrožavajuće organske disfunkcije koja nastaje kao posledica

Autor za korespondenciju: Marija Marinković, Tiršova 10,
11000 Beograd, Telefon: +381656609560,
E-mail: marija.marinkovic1409@gmail.com

Review article

**USE OF CORTICOSTEROIDS IN THE
SEPSIS IN PEDIATRIC PATIENTS UPDATES
(Sepsis in children)**

Marija Marinković¹, Ivana Petrov Bojičić^{1,2}, Bojana Božić Cvijan³, Marija Stević^{1,2}, Dušica Simić^{1,2}

¹Department of Anesthesiology, University Children's Hospital,
Belgrade, Serbia

²Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

³Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology,
School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Submitted August 10, 2021, Revision received September 12, 2021,
Accepted September 22, 2021

Summary

The specific characteristics of the pediatric population, the lack of evidence, as well as the small number of studies made treatment of septic shock in children one of the biggest challenges in intensive care units. The Surviving Sepsis Campaign issued in 2020 new guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. The first guide on this topic was published in 2004, and has been reviewed every four years since. Sepsis is a leading cause of healthcare utilization for children worldwide, and early recognition and appropriate management of children with sepsis and sepsis-associated organic dysfunction are crucial for the outcome. Although the new guidelines covered publications up to May 2017, this review also included some recently published studies. Following the innovations in this area, practical application and implementation of guidelines are important for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children.

Key words: child; sepsis; shock

neadekvatnog odgovora domaćina na infekciju². Pokušana je primena protokola Sepsis-3 na pedijatrijskoj populaciji, ali je isti zahtevao modifikaciju prilagođenu uzrastu i kliničkoj manifestaciji. Arterijska hipotenzija je jedan od tri esencijalna kriterijuma za prepoznavanje septičnog šoka kod odraslih, dok kod dece predstavlja kasni znak septičnog šoka, pa definicija iz 2005. godine još uvek čeka definitivnu promenu³.

Brojne studije koriste definiciju sepse kao teške infekcije koja uvodi u životno ugrožavajuću

Corresponding author: Marija Marinković, University Children's Hospital, Tiršova 10, 11000 Belgrade, Telephone: +381656609560,
E-mail: marija.marinkovic1409@gmail.com

organsku disfunkciju, iako to odstupa od definicije iz 2005. godine⁴. Za potrebe „Kampanje preživljavanja sepse” (*Surviving Sepsis Campaign – SSC*), septični šok kod dece je definisan kao teška infekcija praćena kardiovaskularnom disfunkcijom (uključujući hipotenziju, poremećaj perfuzije i upotrebu vazoaktivnih lekova), dok je organska disfunkcija povezana sa sepsom kod dece definisana kao teška infekcija koja vodi kardiovaskularnoj i/ili nekardiovaskularnoj organskoj disfunkciji (Grafikon 1)⁴. Nove smernice za lečenje se ne odnose na neonatuse koji su rođeni pre 37 gestacijske nedelje, zbog njihovih specifičnosti.

i pravovremena primena antimikrobnih lekova, čime se može smanjiti mortalitet⁶. Nivo serumskih laktata preko 2 mmol/l je već uključen u definiciju septičnog šoka kod odraslih, ali za decu još uvek nije definisan „prag” preko kojeg laktati doprinose postavljanju dijagnoze². Multicentričnom kohortnom studijom, u koju su bila uključena deca mlađa od 16 godina, pokazano je da je stopa smrtnosti kod dece sa hipotenzijom, koja zahteva vazopresore, i sa laktatima većim od 2 mmol/l, viša (32% prema 16%) u odnosu na situaciju kada je vrednost laktata bila jednaka ili manja od 2 mmol/l⁷. Treba napomenuti da na vrednost serumskih laktata može da utiče i način uzimanja uzorka, recimo pri-



Grafikon 1: Septični šok

Rano prepoznavanje septičnog šoka je imperativ uspešnog lečenja

Pravovremeno prepoznavanje septičnog šoka i izbor adekvatne terapije su od ključnog značaja, pa bi svaka bolnica za sebe trebalo da ima modifikovan i utvrđeni redosled pregleda i analiza koji će doprineti što bržem postavljanju dijagnoze. Shodno tome, postojanje vodiča dobre prakse i skrining skorova potencijalno vodi ka smanjenju mortaliteta i morbiditeta, ali bi institucije trebalo da prate i procenjuju svoju praksu nakon primene skrininga sepse⁵.

Preporučuje se terapija bolusima tečnosti u cilju popravljavanja hipotenzije i/ili poremećaja perfuzije

mena poveske⁸. Scott i saradnici su u svojoj studiji pokazali da normalizacija laktata u periodu od 2–4 sata od prezentacije septičnog šoka, smanjuje rizik od organske disfunkcije, ukazujući da uključivanje laktata u *Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD-2)* skor (Tabela 1), podržava značaj laktata u proceni rizika⁹. Kriterijumi sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (*Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*), koji su se nekada koristili za procenu sepse, pokazali su nedovoljnu specifičnost, naročito kod dece sa teškom infekcijom i visokim mortalitetom. Schlabach i saradnici su upoređivali SIRS kriterijume, *Sequential Organ Failure Assesment Score* prilagođene uzrastu (*pSOFA*) (Tabela 2), *qSOFA* i *PELOD-2* skor¹⁰. Autori su

Tabela 1: Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD-2) Score¹³

Organska disfunkcija i sistemi	Skor						
	0	1	2	3	4	5	6
CNS	≥ 11						
Glasgov koma skala	Obe						
Reakcija zenica	reaktivne	5–10			3–4	Obe fiksirane	
KVS	< 5,0						
Laktemija (mmol/L)							
MAP (mmHg)	≥ 46						
< 1 m.	≥ 55		31–45	17–30			≤ 16
1–12 m.	≥ 60		39–54	25–38			≤ 24
1–2 god.	≥ 62		44–59	31–43			≤ 30
2–5 god.	≥ 65		46–61	32–44			≤ 31
5–12 god.	≥ 67		49–64	36–48			≤ 35
≥ 12 god.		5–10,9	52–66	38–51	≥ 11		≤ 37
Bubrezi parametri							
Kreatinin (μmol/L)							
< 1 m.							
1–12 m.	≤ 69		≥ 70				
1–2 god.	≤ 22		≥ 23				
2–5 god.	≤ 34		≥ 35				
5–12 god.	≤ 50		≥ 51				
≥ 12 god.	≤ 58		≥ 59				
	≤ 92		≥ 93				
Respiratorni							
PaO ₂ (mmHg) / Fio ₂	≥ 61						
PaCO ₂	≥ 58			≥ 95			
Invazivna ventilacija	ne	59–94	≤ 60	da			
Hematološki parametri							
Leukociti (x 10 ⁹ /L)	> 2						
Trombociti(x 10 ⁹ /L)	≥ 142	77–141	≤ 76				

PELOD-2 skor se koristi za definisanje mogućnosti od multiorganske disfunkcija u pedijatrijskoj populaciji. Predstavlja modifikaciju istoimenog skora iz 1999. Godine i obuhvata skorovanje 5 organskih sistema u okviru kojih se boduje 10 parametara. Viša vrednost skora je poveza sa većom mogućnošću za organsku disfunkciju, kao i sa većim mortalitom.

*Tabela je peuzeta iz rada¹³ i prevedena je od strane autora.

upoređivali mortalitet kao primarni ishod, a kao sekundarni ishod, hospitalizaciju dužu od 3 dana i mortalitet. *PELOD-2* i *pSOFA* su bili superiorni u odnosu na *SIRS* kriterijume u identifikaciji pacijentata sa infekcijom, a koji imaju veći rizik za smrtni ishod¹⁰⁻¹².

Antimikrobna terapija

Pre započinjanja antibiotske terapije, poželjno je uzeti hemokulturu, kojom će se identifikovati uzročnik spese, kao i osetljivost uzročnika na antibiotike. SSC predlaže uključivanje antimikrobne terapije unutra jednog sata od prepoznavanja septičnog šoka, a unutar tri sata od prepoznavanja organske disfunkcije koja nije praćena šokom⁴. U studiji koja je obuhvatila 1179 pacijenata, ispitivan je uticaj primene „terapijskog snopa” koji je uključivao brzu dijagnozu septičnog šoka, uzimanje uzorka za hemokulturu, primenu antibiotika širokog spektra unutar jednog sata i terapiju bolusima tečnosti. Pokazano je da je takva terapija povezana sa manjim rizikom od smrtnog ishoda u bolnici¹³.

Brojne su studije u kojima se navodi da lečenje sepse i septičnog šoka, prema vodiču dobre prakse, koji uključuje pravovremeno prepoznavanje stanja i primenu „terapijskog snopa”, snižava mortalitet¹⁴⁻¹⁷. Studija iz 2021. godine, koja poredi mortalitet pre i posle implemetacije vodiča dobre prakse, a koji pomaže u prepoznavanju sepse i pravovremenom lečenju, ukazuje na redukciju trodnevnog i tridesetodnevnog mortaliteta posle implementacije vodiča¹⁸. Lečenje se započinje empirijskom terapijom, antibiotikom širokog spektra, koju treba revidirati nakon 48 sati, jer većina mikroboloških kultura pokazuje značajan rast, ukoliko je patogen prisutan u periodu od 24 do 36 sati od uzimanja uzorka¹⁹. Uzrast, komorbiditeti, mesto infekcije, epidemiološka situacija, moguća prethodna kolonizacija ili nedavna upotreba antibiotika određuju lek izbora²⁰.

Empirijska terapija može biti monoterapija ili kombinovana. Studija koja je poredila beta-laktamske antibiotike širokog spektra i aminoglikozide, istakla je prednosti primene beta-laktamskih antibiotika, kao monoterapije, u pogledu manjeg mortaliteta, kao i smanjenja neželjenih efekata i rizika od gljivične superinfekcije²¹. Uzroci sepse kod dece najčešće su gram-negativne ili gram-pozitivne

bakterije, dok je invazivna gljivična infekcija uglavnom ograničena na imunokompromitovane pacijente i prematuruse. Pacijenti sa neutropenijom su u riziku od infekcije *Candid*-om i gram-negativnim bacilima, koji su multirezistentni. Pacijenti na bolničkom lečenju su u riziku od infekcije metilicilin rezistentnim *Staphylococcus Aureus* i enterokokama, koje su rezistentne na vankomicin. Ukoliko je sepsa stečena van bolnice, cefalosporin treće generacije je najčešće prava terapija⁴.

Neophodan je poseban osvrt u pogledu farmakokinetike, farmakodinamike i interakcije lekova primenjenih u pedijatrijskoj populaciji. U toku septičnog šoka, povećava se volumen distribucije, kao rezultat terapije tečnostima i kapilarnog curenja²². Promena perfuzije jetre i bubrega, kao i organska disfunkcija, dovode do smanjenog klirensa antibiotika, dok hipoalbuminemija povećava klirens^{23,24}. Disfunkcijom jetre je narušen metabolizam lekova koji se vežu za albumine ili su lipofilni, što dovodi do akumulacije lekova i toksičnosti⁴. SSC preporučuje konsultaciju kliničkog farmakologa ili infektologa kod pacijenata sa komplikovanim kliničkom slikom. Preporučena je dnevna laboratorijska i klinička procena za deeskalaciju antimikrobne terapije⁴. Iako je deeskalacija vođena prokalcitoninom uglavnom vezana za odrasle, slično smanjenje dužine trajanja antimikrobne terapije je postignuto kod novorođenčadi, kod kojih je vrednost prokalcitonina korišćena kao vodič²⁵.

Novi vodič sugeriše da ne postoje podaci o tome da na trajanje primene antimikrobnih lekova utiče prisustvo organske disfunkcije ili inicijalno teža klinička slika⁴. Kontrola izvora infekcije podrazumeva kontrolu i uklanjanje izvora infekcije ili prevenciju širenja infekcije, sistemski ili u okolna tkiva²⁶. Smernice koje se odnose na odrasle preporučuju kontrolu izvora infekcije, čim je to moguće, a najbolje bi bilo u okviru 6–12 sati od postavljanja dijagnoze²⁷. Uprkos oskudnim podacima, kontrola izvora infekcije je važan aspekt lečenja sepse, tako da ni u ovoj populaciji ne bi trebalo da se odlaže⁴.

Terapija infuzionim rastvorima: primena kristaloidnih rastvora

U ustanovama koje imaju jedinice intenzivnog lečenja (JIL), preporučuje se primena terapije tečnostima do 40–60 ml/kg, dok SSC predlaže

Tabela 2: Pediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA) Score¹²

SISTEMI	SKOR				
	0	1	2	3	4
Respiratorni					
PaO ₂ :FiO ₂				< 200 bez respiratorne podrške	< 100 sa respiratornom podrškom
ili SpO ₂ :FiO ₂	> 400	< 400	< 300	148–221 bez respiratorne podrške	< 148 sa respiratornom podrškom
	> 292	264–291	221–264		
Koagulacija					
Broj trombocita x 10 ³ /μL	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Jetra					
Bilirubin, μmol/L	< 20,52	20,52–32,49	34,2–100,89	102,6–203,49	>205,2
KVS-MAP					
< 1 m	≥ 46	< 46			
1–12 meseci	≥ 55	< 55			
1–2 god.	≥ 60	< 60			
2–5 god.	≥ 62	< 62	Dopamin ≤ 5 ili dobutamin bilo koja doza	Dopamin > 5 ili epinefrin ≤ 0,1 ili norepinefrin ≤ 0,1	Dopamin > 15 ili epinefrin > 0,1 ili norepinefrin > 0,1
5–12 god.	≥ 65	< 65			
12–18 god.	≥ 67	< 67			
> 18 god.	≥ 70	< 70			
CNS					
Glazgov koma skala	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Bubrežni parametri					
Kreatinin					
< 1 m	< 70,74	70,74–79,58	88,42–97,26	106,1–132,63	≥ 141,47
1–12 meseci	< 26,53	26,53–35,37	44,21–61,89	70,74–97,26	≥ 106,1
1–2 god.	< 35,37	35,37–44,21	53,05–88,42	97,26–123,79	≥ 132,63
2–5 god.	< 53,05	53,05–70,74	79,58–132,63	141,47–194,54	≥ 203,37
5–12 god.	< 61,89	61,89–88,42	97,26–150,31	159,16–221,05	≥ 229,89
12–18 god.	< 88,42	88,42–141,47	150,31–247,58	256,42–362,52	≥ 371,36
> 18 god.	< 106,1	106,1–168	176,84–300,63	309,47–433,26	≥ 442,1
<u>Nivo laktata</u>	< 2 mmol/L > 2 mmol/L				

KVS – Kardiovaskularni sistem; CNS – Centralni nervni sistem; MAP – srednji arterijski pritisak

Vrednosti MAP po uzrastu ili infuziji vazoaktivnog leka mm Hg ili μg/kg/min

Vrednosti kreatina po uzrastu μmol/L

pSOFA skor predstavlja modifikovani SOFA skor koji se koristi kod odraslih, u cilju definisanja organske disfunkcije povezano sa sepsom, ali su ga autori¹² prilagodili dečijoj populaciji u odnosu na uzrast deteta.

Viša vrednost pSOFA skora je povezana sa većim mortalitetom.

*Tabela je peuzeta iz rada¹² i prevedena je od strane autora.

pažljivu primenu maksimalno 40 ml/kg ako JIL nisu dostupne⁴. Klinički markeri koji se prate tom prilikom su: puls, vreme kapilarnog punjenja, stanje svesti, diureza i serijsko merenje laktata. Randomizovana klinička studija u Engleskoj, pokazala je da nema razlike između restriktivne i liberalne primene tečnosti²⁸. Druga studija pokazuje potpuno različite rezultate²⁹. U grupi kod koje je primenjena brza terapija tečnostima, do 40 ml/kg

u prvom satu od prijema, primećeno je povećano preživljavanje, smanjena pojava refraktorne hipovolemije²⁹. Takođe, nije povećan rizik od nastanka kardiogenog edema pluća, kao ni rizik od nastanka akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS)²⁹.

Indirektni dokazi iz studija koje se odnose na odrasle, pokazuju veću korist od primene balansiranih kristaloidnih rastvora (Ringer laktat, Plasma-Lyte) u odnosu na fiziološki rastvor³⁰.

Retrospektivna analiza iz 2017. godine dovodi u vezu primenu balansiranih tečnosti, kod pacijenata sa teškom sepsom, u prva 72 sata od prepoznavanja, sa boljim preživljavanjem, sniženjem učestalosti akutne bubrežne insuficijencije, kao i kraćom primenom vazoaktivnih lekova.³¹

Poželjan srednji arterijski pritisak (*mean arterial pressure* – *MAP*) isti je kao kod odraslih, 65 mmHg⁴. Prema dokazima iz jedne studije, ciljanje višeg *MAP*-a je povezano sa agresivnijom upotrebom vazopresora, što povećava rizik od smrtnog ishoda, dok neželjeni događaji nižeg *MAP*-a nisu zabeleženi ni kod pacijenata sa hroničnom hipertenzijom³². Epinefrin ili norepinefrin su lekovi izbora kod dece sa refraktornim septičnim šokom⁴. Ukoliko centralna vena nije dostupna, epinefrin i norepinefrin se mogu primeniti u nižim koncentracijama preko perifernog venskog puta ili intraosealno⁴. Charbel i saradnici su ispitivali primenu norepinefrina (10–1271 µg/ml) preko periferne venske linije ili intraosealno plasiranog katetera³³. Ekstavazacija leka je zabeležena kod jednog pacijenta, sa prolaznim lokalnim bledilom kože, koji je primao norepinefrin koncentracije 160 µg/ml, maksimalnom brzinom od 0,30 ml/h³³.

Mehanička ventilacija i položaj pronacije

SSC nije dala preporuku o primeni endotrahealne intubacije i invazivne mehaničke ventilacije kod dece u refraktornom septičnom šoku, kod kojih nema respiratorne insuficijencije, iako se u praksi ovakvi pacijenti najčešće intubiraju⁴. Mali broj studija se bavi primenom neinvazivne mehaničke ventilacije kod ove dece⁴.

Yaman i saradnici, na osnovu rezultata svoje studije, predlažu da neinvazivna mehanička ventilacija treba da zauzima značajno mesto u JIL-u, jer pomaže da se izbegne endotrahealna intubacija u 70% slučajeva³⁴. Predlaže se okretanje pedijatrijskih pacijenata u položaj pronacije, u trajanju od najmanje 12 sati dnevno, kod dece koja to tolerišu, a u cilju poboljšanja oksigenacije i poboljšanja diureze^{4,35}. Kod dece sa sepsom i teškim ARDS-om, poželjna je upotreba neuromišićnih relaksanta. Iako trajanje neuromišićne blokade još uvek nije precizno utvrđeno, na osnovu opservacionih studija, kod dece SSC podržava trajanje od 24 do 48 sati nakon početka ARDS-a⁴. SSC nije dala preporuku

za primenu visokofrekventne oscilacije kod dece sa septičnim šokom⁴.

Enteralna ishrana je prvi izbor kod septičnih pedijatrijskih bolesnika

Primena vazoaktivnih lekova kod dece koja su u septičnom šoku, nije kontraindikacija za primenu enteralne ishrane⁴. Stepeničasti pristup povećanja, do postizanja punog kalorijskog unosa, u praksi se pokazao kao najadekvatniji za postizanje nutritivnog cilja. Studija novijeg datuma, pokazala je da je rana enteralna ishrana povezana sa manjim devedesetodnevnom mortalitetom i manjom organskom disfunkcijom³⁶.

Parenteralnu ishranu treba izbegavati u prvih 7 dana od prijema deteta u JIL⁴. Ne preporučuje se rutinsko merenje gastričnog rezidualnog volumena (GRV)⁴. U studiji koja upoređuje rezultate lečenja sepse dva centra, jedan sa rutinskim merenjem i drugi kod kojeg je primenjena enteralna ishrana bez rutinskog merenja GRV, drugi centar nije imao porast u učestalosti povraćanja, pneumonija udruženih sa ventilatornom potporom (VAP) ili nekrotizirajućeg enterokolitisa, u poređenju sa prvim³⁷.

SSC ne predlaže primenu prokinetičkih lekova⁴. S obzirom na to da je rana enteralna ishrana alternativna farmakološkoj profilaksi ulkusa, treba izbegavati rutinsku primenu lekova. Jedan od razloga je i povećan rizik od pneumonije kod pacijenata koji su uz enteralnu ishranu dobijali i profilaksu za stres ulkus⁴. Novim vodičem dobre prakse, ne predlaže se nadoknada mikroelemenata, poput selena i cinka, kao ni nadoknada vitamina⁴. Pokazano je da ishrana preko postpilorične sonde nije prevencija od aspiracione pneumonije, pa bi nadoknada preko gastrične sonde trebalo da bude izbor pre nego enteralni unos preko postpilorične sonde^{4,38}.

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija kao oblik terapije u septičnom šoku

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (*Extracorporeal membrane oxygenation* – *ECMO*) predložena je od strane SSC kod dece sa septičnim šokom ili refraktornom hipoksijom⁴. Veno-arterijski *ECMO* se predlaže kada refraktorni septični šok ne reaguje na druge tretmane. Za ove potrebe,

bila bi neophodna univerzalna definicija refrak-tornog septičnog šoka. Noviji izveštaji sugerišu da centralni ECMO, koji uključuje sternotomiju i kanulaciju desne pretkomore i aorte, može biti po-vezan sa većim preživljavanjem u odnosu na kon-ventionalnu terapiju³⁹. Prema metaanalizi iz 2020. godine, ukupna stopa preživljavanja kod dece sa sepsom, koja su lečena primenom ECMO, bila je 59%, dok su neonatusi imali veću stopu preživlja- vanja – 73%⁴⁰.

Dodatne specifičnosti vodiča

SSC ne preporučuje primenu kortikosteroida u septičnom šoku kod dece, ukoliko bilo koja dru- ga terapijska mera daje rezultate⁴. Iako se u praksi najčešće teži postizanju normalnog nivoa kalcijuma kod septičnih pacijenata, SSC nije mogla da pruži preporuku za nadoknadu kalcijuma kod sep- tične dece na vazoaktivnoj potpori, usled nedostat- ka studija⁴.

Još uvek nije jasno da li je temperatura korisni ili štetni odgovor na infekciju, pa se prema trenut- nim podacima ne može dati preporuka za opti- malan pristup snižavanja temperature kod dece sa sepsom^{4,41,42}. Profilaksa tromboze dubokih vena se ne primenjuje rutinski, a trenutno je nepoznato da li je određeni uzrast u dečijoj populaciji visoko- rizičan i može imati korist od profilakse⁴.

Zaključak

Pedijatrijsku populaciju odlikuje veliki broj spe- cifičnosti koje utiču na lečenje i izbor odgovaraju- će terapijske mere. Pravovremeno prepoznavanje

i primena takozvanog „terapijskog snopa“, u op- timalnom vremenu, povećava mogućnost pozi- tivnog ishoda lečenja. Važna karika u lečenju je i primena balansiranih rastvora, umesto fiziološkog rastvora, kao i enteralna ishrana, koju takođe ne treba zanemariti u okviru lečenja. Novine koje se tiču primene pron položaja i ECMO u terapiji sep- tičnog šoka i organske disfunkcije koja je povezana sa sepsom kod dece, svakako su oblasti vredne in- teresovanja (Tabela 3). Septični šok u pedijatrijskoj populaciji je veliki izazov koji zahteva praćenje novina iz ove oblasti i njihovu praktičnu primenu od strane svakog pojedinca. U cilju uspešnog leče- nja sepse u pedijatrijskoj populaciji, neophodna je multidisciplinarna saradnja kliničara, mikrobiolo- ga i kliničkih farmakologa.

Literatura

1. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(9):798–805.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):801–10.
3. Schlapbach LJ, Kisooson N. Defining Pediatric Sepsis. *JAMA Pediatr.* 2018; 172(4):312–314.
4. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020; 46(Suppl 1):10–67.
5. Schlapbach LJ, Weiss SL, Wolf J. Reducing Collateral Damage From Mandates for Time to Antibiotics in Pe- diatric Sepsis-Primum Non Nocere. *JAMA Pediatr.* 2019; 173(5):409–410.
6. Lane RD, Funai T, Reeder R, Larsen GY. High Reliability Pediatric Septic Shock Quality Improvement Initiative and Decreasing Mortality. *Pediatrics.* 2016; 138(4):e20154153.

Tabela 3: Najvažniji koraci u lečenju dece sa septičnim šokom ili organskom disfunkcijom povezanom sa sepsom

Prepoznavanje – odgovarajući scoring sistem

Terapijski snop – 1. Brza dijagnoza

2. Hemokultura

3. Antibiotiska terapija – pravo vreme primene i odgovarajući izbor leka

4. Terapija tečnostima – balansirani kristaloidni rastvori

Mehanička ventilacija – neinvazivna mehanička ventilacija i primena pron položaja

Enteralna ishrana – stepeničasti pristup, gastrična sonda

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija

Specifičnosti – 1. Kortikosteroidi

2. Nadoknada kalcijuma

3. Profilaksa tromboze dubokih vena

7. Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, et al.; Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes & Resource Evaluation (CORE) and Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Paediatric Study Group. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med.* 2017; 43(8):1085–1096.
8. Schlapbach LJ, MacLaren G, Straney L. Venous vs Arterial Lactate and 30-Day Mortality in Pediatric Sepsis. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(8):813.
9. Scott HF, Brou L, Deakynne SJ, Fairclough et al. Lactate Clearance and Normalization and Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *J Pediatr.* 2016; 170:149–55.e1–4.
10. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018; 44(2):179–188.
11. Mohamed El-Mashad G, Said El-Mekawy M, et al. La escala pediátrica de evaluación del fallo multiorgánico secuencial (pSOFA): una nueva escala de predicción de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos [Paediatric sequential organ failure assessment (pSOFA) score: A new mortality prediction score in the paediatric intensive care unit]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020; 92(5):277–285.
12. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(10):e172352.
13. Dewi W, Christie CD, Wardhana A, et al. Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (Pelod-2) score as a model for predicting mortality in pediatric burn injury. *Ann Burns Fire Disasters.* 2019; 32(2):135–142.
14. Evans IVR, Angus DC, Seymour CW. Sepsis Bundles and Mortality Among Pediatric Patients-Reply. *JAMA.* 2018; 320(21):2271–2272.
15. Paul R, Melendez E, Stack A, et al.. Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics.* 2014; 133(5):e1358–66.
16. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, et al.. Protocolized Treatment Is Associated With Decreased Organ Dysfunction in Pediatric Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17(9):817–22.
17. Gibbs KD, Shi Y, Sanders N, Bodnar A, Brown T, Shah MD, Hess LM. Evaluation of a Sepsis Alert in the Pediatric Acute Care Setting. *Appl Clin Inform.* 2021; 12(3):469–478.
18. Lane RD, Funai T, Reeder R, Larsen GY. High Reliability Pediatric Septic Shock Quality Improvement Initiative and Decreasing Mortality. *Pediatrics.* 2016 Oct;138(4):e20154153Gibbs KD, Shi Y, Sanders N, Bodnar A, Brown T, Shah MD, Hess LM. Evaluation of a Sepsis Alert in the Pediatric Acute Care Setting. *Appl Clin Inform.* 2021; 12(3):469–478.
19. Dierig A, Berger C, Agyeman PKA, et al. Swiss Pediatric Sepsis Study. Time-to-Positivity of Blood Cultures in Children With Sepsis. *Front Pediatr.* 2018; 6:222.
20. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al. Pediatric Sepsis Study. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017; 1(2):124–133.
21. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013(6):CD003038.
22. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al. International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(6):498–509.
23. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest.* 2012; 142(1):30–39.
24. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva.* 2015; 39(9):563–72.
25. Stocker M, van Herk W, El Helou S et al. NeoPIInS Study Group. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIInS). *Lancet.* 2017; 390(10097):871–881.
26. Lagunes L, Encina B, Ramirez-Estrada S. Current understanding in source control management in septic shock patients: a review. *Ann Transl Med.* 2016; 4(17):330.
27. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3):304–377.
28. Inwald DP, Canter R, Woolfall K, et al; PERUKI (Paediatric Emergency Research in the UK and Ireland) and PICS SG (Paediatric Intensive Care Society Study Group). Restricted fluid bolus volume in early septic shock: results of the Fluids in Shock pilot trial. *Arch Dis Child.* 2019; 104(5):426–431.
29. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA.* 1991; 266(9):1242–5.
30. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018; 378(9):829–839.
31. Emrath ET, Fortenberry JD, Travers C, et al. Resuscitation With Balanced Fluids Is Associated With Improved Survival in Pediatric Severe Sepsis. *Crit Care Med.* 2017; 45(7):1177–1183.
32. Lamontagne F, Day AG, Meade Mo, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med.* 2018; 44(1):12–21.
33. Charbel RC, Ollier V, Jullian S, et al. Safety of early norepinephrine infusion through peripheral vascular access during transport of critically ill children. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021; 2(2):e12395.
34. Yaman A, Kendirli T, Ödek Ç, et al. Efficacy of noninvasive mechanical ventilation in prevention of intubation

and reintubation in the pediatric intensive care unit. *J Crit Care.* 2016; 32:175–81.

35.Kornecki A, Frndova H, Coates AL, Shemie SD. 4A randomized trial of prolonged prone positioning in children with acute respiratory failure. *Chest.* 2001; 119(1):211–8.

36..Srinivasan V, Hasbani NR, Mehta NM, et al. Heart and Lung Failure-Pediatric Insulin Titration (HALF-PINT) Study Investigators. Early Enteral Nutrition Is Associated With Improved Clinical Outcomes in Critically Ill Children: A Secondary Analysis of Nutrition Support in the Heart and Lung Failure-Pediatric Insulin Titration Trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21(3):213–221.

37.Tume LN, Bickerdike A, Latten L et al. Routine gastric residual volume measurement and energy target achievement in the PICU: a comparison study. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(12):1637–1644.

38.Sönmez Düzkaaya D, Yildiz S. Effect of two different feeding methods on preventing ventilator associated pneu-

monia in the paediatric intensive care unit (PICU): A randomised controlled study. *Aust Crit Care.* 2016; 29(3):139–45.

39.MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S. Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12(2):133–6.

40.Ramanathan K, Yeo N, Alexander P, Raman L, Barbaro R, Tan CS, Schlapbach LJ, MacLaren G. Role of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020; 24(1):684.

41.Lee BH, Inui D, Suh GY et al. Fever and Antipyretic in Critically ill patients Evaluation (FACE) Study Group. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care.* 2012; 16(1):R33.

42.Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care.* 2016 Jul 14; 20(1):200.

