

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 05.02.2019 • Zaakceptowano/Accepted: 18.03.2019

© Akademia Medycyny

Sepsa. Pytania bez odpowiedzi? *Sepsis. Unanswered questions?*

Urszula Zielińska-Borkowska

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa



Streszczenie

Sepsa, czyli zagrażająca życiu niewydolność spowodowana nieprawidłową odpowiedzią na zakażenie. Każdego roku sepsę rozpoznaje się u milionów (średnio sepsa dotyczy ponad 18 milionów przypadków) pacjentów a śmiertelność wacha się w granicach 35-55%. Podobnie jak w urazie wielonarządowym lub ostrym zespole wieńcowym wczesna identyfikacja w sepsie pozwala na wczesne włączenie terapii, a to zwiększa szansę przeżycia chorego. Opublikowane w 2016 roku rekomendacje uściśliły definicję sepsy i wstrząsu septycznego w oparciu o najlepszą praktykę kliniczną. Niemniej jednak nie wszystkie pytania zadane w czasie opracowywania rekomendacji uzyskały jednoznaczne odpowiedzi. W artykule poruszono zagadnienia diagnostyki oraz antybiotykoterapii. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 358-364.*

Słowa kluczowe: sepsa, diagnostyka, antybiotykoterapia

Abstract

Sepsis which is life-threatening organ insufficiency is caused by inappropriate response to infection. Sepsis is diagnosed in millions of patients (more than 18 millions of cases on average) yearly. Mortality ranges from 35 to 55%. As in multisystem trauma or acute coronary syndrome, early diagnosis of sepsis allows early treatment implementation which leads to better results. Recommendations published in 2016 give precise definitions of sepsis and septic shock based on best clinical practice. Nonetheless, not all the questions raised during recommendation development got explicit answers. The article highlights the notion of diagnostics and antimicrobial treatment and central nervous system changes. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 358-364.*

Keywords: sepsis, diagnostics, antimicrobial treatment

Wstęp

Sepsa, czyli zagrażająca życiu niewydolność spowodowana nieprawidłową odpowiedzią na zakażenie. Sepsa i wstrząs septyczny należą do jednostek chorobowych występujących na całym świecie. Każdego roku sepsę rozpoznaje się u milionów (średnio sepsa dotyczy ponad 18 milionów przypadków) pacjentów a śmiertelność wacha się w granicach 35-55% [1]. Podobnie jak w urazie

wielonarządowym lub ostrym zespole wieńcowym wczesna identyfikacja w sepsie pozwala na wczesne włączenie terapii, a to zwiększa szansę przeżycia chorego. Opublikowane w 2016 roku rekomendacje uściśliły definicję sepsy i wstrząsu septycznego w oparciu o najlepszą praktykę kliniczną. Niemniej jednak nie wszystkie pytania zadane w czasie opracowywania rekomendacji uzyskały jednoznaczne odpowiedzi [2,3].

Diagnostyka

Uogólniona reakcja zapalna powoduje dokładnie uogólnioną odpowiedź zapalną. W przypadku zakażenia dochodzi do inwazji bakterii w normalnie jałowe tkanki, krew, lub jamy ciała przez potencjalnie patogenne drobnoustroje. Zakażenie może być wywołane również przez drobnoustroje oportunistyczne bytujące normalnie w organizmie [4]. Kiedy infekcja jest bakteryjna lub grzybicza wczesne włączenie leku przeciwdrobnoustrojowego zmniejsza śmiertelność [5]. Optymalizacja terapii (nie tylko antybiotykoterapii) opiera się na ocenie w skali SOFA oraz oznaczeniu mleczanów we krwi [6]. Bezsprzecznie poziom mleczanów powinien być oznaczany już w przypadku podejrzenia sepsy jak i w ciągu godziny od rozpoznania. Mleczany powstają z pirogronianu, który jest produktem glikolizy. Proces ten może przebiegać w warunkach tlenowych jak i beztlenowych. Przy niedotlenieniu więcej pirogronianu jest przekształcane w mleczany. Tym samym nie cały pirogronian trafia do utleniania w cyklu kwasu cytrynowego. We wczesniej fazy wstrząsu zwiększona produkcja mleczanów jest wynikiem niedotlenienia spowodowanego brakiem perfuzji tkanek. Ponadto zaburzeniu ulega metabolizm mleczanów wątrobie. Poziom mleczanu koreluje ze stanem klinicznym, a dynamika zmian określa skuteczność podjętej wstępnej terapii [7].

Nie ma w chwili obecnej idealnego markera, który jednoznacznie wskazywałby na rozpoczynającą się sepsę. Większość analiz badających przydatność biomarkerów dotyczy prokalcytoniny lub CRP, ewentualnie obu tych markerów razem [8]. Pozostałe badania obejmowały przydatność w rozpoznaniu sepsy między innymi sTREM1, CD64, Interleukiny 6 i 1 copeptyny, pro-adrenomeduliny [9-11]. Ogólnie przebadano ponad 50 biomarkerów. Nie uzyskano jednak jednoznacznych wyników. Nie potwierdzono również, że jeden marker jest bardziej przydatny niż inne. Rozbieżności wyników publikowanych badań brały się prawdopodobnie z różnorodności miejsca infekcji, rodzaju patogenów oraz populacji chorych włączonych do badania. Niektóre z markerów nie pozwalały na odróżnienie sepsy od uogólnionej reakcji zapalnej były natomiast wykorzystywane w monitorowaniu antybiotykoterapii i różnicowaniu infekcji bakteryjnej od wirusowej [12].

U pacjentów leczonych w OIT ze względu na występowanie niewydolności wielonarządowej

i indywidualny przebieg choroby rozróżnienie za pomocą jednego biomarkera sepsy i uogólnionej reakcji zapalnej wydaje się niemożliwe. Według badań Parlato i wsp. konieczny jest duży panel biomarkerów ze szczególnym uwzględnieniem prokalcytoniny [13]. W opisanym badaniu porównywano wartości stężenia markerów u chorych, u których rozpoznano sepsę oraz u pacjentów z uogólnioną reakcją zapalną (SIRS). Oznaczano 53 markery opisane we wcześniejszych publikacjach. Metody oznaczeń obejmowały laboratorium analityczne (biochemiczne) metoda ELISA (oznaczanie markerów metodą immunoenzymatyczną, RT-PCR (łańcuchowa reakcja polimerazy) i floucytometria. Za najbardziej wiarygodną statystycznie uznano pole powierzchni pod wykresem krzywej ROC – AUC (ang. Area Under Curve). Przyjmuje wartości w przedziale od 0 do 1, określa zdolność testu do rozgraniczenia wyników prawidłowych i nieprawidłowych. Im większe jest AUC (im bardziej wklęsła będzie funkcja ROC) tym większa jest moc diagnostyczna testu. Tym samym zdolność rozdzielcza testu jest lepsza. W 2007 roku Tang opisał ROC-AUC dla prokalcytoniny i wynosiła ona wtedy 0,78 (95% wyników mieściło się w granicach 0,73-0,83) [14]. W opisanym badaniu zastosowano tę samą metodę statystyczną, zakładając, że najlepsza kombinacja testów w populacji badanych powinna osiągnąć ROC-AUC 0,85 [13]. W przeprowadzonym badaniu tylko niektóre biomarkery i RNA były znacząco wyższe u chorych, u których rozpoznano sepsę w porównaniu do pacjentów z SIRS (bez sepsy). Do tej grupy należą CRP (Białko C-reaktywne), suPAR (rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora), PSP, G-CSF (Czynnik stymulujący kolonie granulocytów), IL-6 (Interleukina 6) IL-8 (Interleukina 8), IP-10 (Interferon gamma symulujący białko 10), MIP-1alfa (białko zapalne makrofagów), MIP-1beta (białko zapalne makrofagów), MMP8 (metaloproteinaza), PCT (prokalcytonina) i S100A9 (colprotektyna). Podobnie tylko cztery markery zewnętrzne błony komórkowej (CD 64, CD 56, MFI oraz intra TLR4) były znacząco wyższe u chorych z sepsą niż u pacjentów z SIRS (nieinfekcyjne). Natomiast ROC-AUC wyniosła średnio 0,6. Przy czym największa była dla CRP i wyniosła 0,73 (0,65-0,81). W opisanym badaniu ROC-PCT dla prokalcytoniny wyniosła 0,55 [13]. Te rozbieżności mogą wynikać ze standardów diagnostyki zastosowanych w poszczególnych badaniach, a włączających do badania różne populacje

chorych. Jest faktem, że PCT jest markerem ciężkości stanu [15]. Wysokie ROC-AUC wskazuje na ciężki stan jak i wysokie prawdopodobieństwo śmiertelności. Wysokie wartości ROC-AUC i znaczne różnice u chorych septycznych i pacjentów z nieinfekcyjnych zespołem uogólnionej reakcji zapalnej wykazało CRP [13]. W sepsie zakażenie, wczesna antybiotykoterapia bezpośrednio wpływa na zmniejszenie śmiertelności [5]. Ponadto agresywne leczenie musi być praktycznie włączone jednocześnie [16]. Wiele z biomarkerów oznaczane jest w badaniach klinicznych, a nie rutynowo. Porównuje się badania, do których włączone są heterogenne grupy chorych. Dodatkowo pacjenci włączani są do badania w różnej fazie choroby, co jest największą przeszkodą w porównywaniu wyników. Dodatkowo nie sposób porównywać sepsy, w których infekcja miała różną etiologię (np. grzyby, bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne) oraz różną lokalizację np. zapalenie płuc i zapalenie otrzewnej. Znaczenie ma również rodzaj flory a raczej wzór wrażliwości drobnoustrojów na antybiotyki. Wiele badań i metaanaliz opisanych w literaturze wskazuje na PCT jako miernik skuteczności antybiotykoterapii [17].

Wartości PCT u chorych septycznych jak i u chorych bez infekcji były podobne, co było raczej wynikiem nieoczekiwanym. Natomiast wartość CRP wyraźnie obniżało swoje wartości przy antybiotykoterapii. Jak każde badanie przedstawione badanie ma swoje ograniczenia. Należy do nich przede wszystkim czas włączenia do badania jak i zaawansowanie choroby. Nie wszystkie markery jak wspomniano wcześniej wykonuje się rutynowo.

Oznaczenie biomarkerów powinno odbywać się w laboratorium, które pracuje w systemie dyżurowym. Badania wykonywane w specjalistycznych laboratoriach (oznaczanie metoda RT-PCR lub metodą floucytometrii) mogą wymagać daleko większej interpretacji niż najprostsze badania laboratoryjne.

Pomimo ograniczeń, jakie niosą współczesne badania, pomimo swojego zaawansowania technologicznego nie ma jednoznacznego biomarkera odróżniającego we wczesnej fazie sepsy od uogólnionej reakcji zapalnej na tle nieinfekcyjnym. Wytyczne opublikowane w 2016 r. przez Surviving Sepsis Campaign wskazują wykorzystanie PCT w celu skrócenia terapii antybiotykiem jak i zaprzestania terapii empirycznej u chorych bez jawnych klinicznych objawów infekcji. Jakkolwiek nie ma jasnego algorytmu do zastosowania w każdej sytuacji klinicznej. Rekomendacje wskazują

na duże randomizowane badania, w których wykazano ewidentną redukcję czasu antybiotykoterapii i definiowanych dawek dobowych u krytycznie chorych leczonych w OIT. Metaanalizy wykazały przydatność oznaczania PCT w różnych infekcjach jak i w stanach nieinfekcyjnych u pacjentów z zespołem uogólnionej reakcji zapalnej [18].

Antybiotykoterapia – czas włączenia, skojarzenie i zakończenie terapii

Rekomendacje SSC z 2016 roku jednoznacznie wskazują, na włączenie do terapii antybiotyku dożylnie tak szybko jak to jest możliwe. Najlepiej w ciągu godziny od rozpoznania sepsy. Jak wykazują metaanalizy, każde opóźnienie w terapii związane jest ze zwiększeniem śmiertelności. Wybór antybiotyku może być determinowany przez kilka specyfikę ośrodka. Przy wyborze należy się kierować poniższymi przesłankami:

- Miejscem infekcji (jeżeli jest wiadoma). Każde siedlisko organizmu ma bowiem swoje charakterystyczne nie tylko szczepy, ale i gatunki
- Występowaniem danego drobnoustroju w oddziale lub szpitalu (jeżeli chory przebywa w szpitalu).
- Wzorem oporności patogenów występujących w szpitalu lub oddziale.
- Występującym u chorego specyficznym defektem immunologicznym (jeżeli występuje): neutropenia, defekt immunoglobulin, zaburzeniami w produkcji lub funkcji leukocytów.
- Wiekem oraz wywiadem włączając w to choroby przewlekłe takie jak cukrzyca, niewydolność narządowa lub inwazyjne procedury (wkłucie permanentne, cewnik moczowy).

Oczywiście należałoby ponadto uwzględnić wcześniejsze terapie antybiotykami, wcześniejsze hospitalizacje, a nawet wcześniejsze kolonizacje szczepami opornymi. Jakkolwiek sepsa i wstrząs septyczny dają różnorodny obraz zaburzeń immunologicznych antybiotykoterapia powinna obejmować szczepy odpowiedzialne za zakażenia związane z opieką zdrowotną. Większość terapii wykorzystuje antybiotyki z grupy karbapenemów (imipenem, meropenem, doripenem) lub piperacyline/tazobactam. Terapia skojarzona powinna być stosowana u chorych z dużym ryzykiem zakażenia szczepami *Pseudomonas spp.*, lub *Acinetobacter sp.* Podobne postępowanie dotyczy patogenów atypowych czy

MRSA. Wysokie ryzyko infekcji *Legionella sp.* jest wskazaniem do włączenia makrolidów lub chinolonów. W przypadkach dużego prawdopodobieństwa ryzyka infekcji grzybiczej (neutropenia, chemoterapia, transplantacja, cukrzyca, przewlekła niewydolność wątroby lub nerek) lub przeciągających się inwazyjnych procedur (hemodializa) i wystąpienia sepsy należy włączyć terapię przeciwgrzybiczą [18]. W dalszym ciągu dość dużym problemem jest terapia skojarzona. Niektóre z zaleceń oparte są na niskiej jakości dowodów i są słabymi rekomendacjami. Oczywiście terapia skojarzona powinna być tak skonstruowana, aby antybiotyki były różnych klas o różnych mechanizmach działania. Oba antybiotyki powinny być skierowane przeciwko jednemu domniemanemu czynnikowi etiologicznemu zakażenia [19,20]. Przykładem może być połączenie:

- piperacyliny/tazobactamu z aminoglikozydem lub fluorochinolonom
- klindamycyna + beta laktam (wstrząs toksyczny)
- makrolid + betalaktam w zapaleniu płuc pneumokokowym wykorzystujący działanie immunomodulujące takiego połączenia

Silne zalecenia, ale oparte na średniej jakości dowodach, dotyczą terapii w sepsie u chorych z neutropenią.

Wszelkie analizy i metaanalizy oparte na analizie regresji wykazały, że terapia skojarzona zwiększa przeżycie chorych w ciężkim stanie z powodu sepsy lub wstrząsu septycznego. Szczególne korzyści mają dotyczyć pacjentów, gdy ryzyko śmiertelności jest większe niż 25% [19-23]. Nie ma w tej kwestii jednoznacznej odpowiedzi. Powyższa metaanaliza wskazuje również na wyższe ryzyko śmiertelności w przypadku terapii skojarzonej, gdy samo ryzyko jest poniżej 15% [19]. Jedno z kontrolowanych badań wykazało, że w przypadku, gdy włączono empirycznie do terapii imipenem dodanie fluorochinolonów nie poprawiło wyników leczenia [24]. Natomiast wnioski, jakie płyną z badań obserwacyjnych (które mają mniejszą wagę niż badania kontrolowane) pozwalają na zastosowanie terapii skojarzonej w wyselekcjonowanej grupie pacjentów ze specyficznym czynnikiem etiologicznym zakażenia. Do tej grupy mogą należeć ostra infekcja pneumokokowa, wstrząs toksyczny lub zakażenie wieloopornymi szczepami Gram ujemnymi [24]. Badacze są zgodni co do stosowania terapii skojarzonej we wstrząsie toksycznym spowodowanym przez streptokoki. Na modelu zwierzęcym oraz w niekontrolowanym bada-

niu klinicznym wykazano, że zastosowanie terapii skojarzonej (penicylina + klindamycyna) zwiększa przeżycie pacjentów między innymi przez blokowanie egzotoksyny, która ma właściwości superantygeny [25]. Czas terapii skojarzonej w przypadku pacjentów z dużym ryzykiem neutropenii powinien być jak najkrótszy. Takie połączenie nie wyklucza włączenia terapii wielolekowej w celu poszerzenia spektrum bakteryjnego.

Według rekomendacji czas trwania terapii nie powinien być dłuższy niż 7-10 dni. Dłuższe stosowanie antybiotyków jest polecane w bakteremiach *Staphylococcus aureus*, niektórych grzybów, defektach immunologicznych włączając neutropenię.

Przedłużanie antybiotykoterapii jest przede wszystkim związane z biegunką poantybiotykową spowodowaną przez *Clostridium difficile*. Ponadto może zwiększać śmiertelność [26]. Czas trwania antybiotykoterapii jest zależny również od rodzaju infekcji. Sawyer i wsp. wykazali, że terapia 3-5 dniowa była tak samo efektywna jak 10-dniowa [27]. Podobne wyniki osiągnięto u chorych leczonych poniżej 7 dni z ostrym zapaleniem miedniczki nerkowej, niepowikłanym zapaleniem tkanki podskórnej, i samoistnym zapaleniem otrzewnej. O czasie terapii powinny decydować występowanie powikłań. Przykładem może być bakteremia gdzie w każdej należałoby wykluczyć zapalenie mięśnia sercowego. Charakter zakażenia i miejsce infekcji mogą dokładnie wpływać na czas antybiotykoterapii [27].

Niepowodzenie terapii i interakcje lekowe

Bardzo istotnym elementem terapii jest niepowodzenie, w wyniku którego dochodzi do powikłań, a w konsekwencji do zgonu. Jedną z głównych przyczyn jest zły wybór antybiotyku. Czy antybiotyk aktywny wobec drobnoustroju jest zawsze skuteczny? Otóż miarą skuteczności antybiotyku wobec drobnoustroju jest współczynnik MBQ, czyli iloraz wartości granicznej stężenia antybiotyku dla szczepu wrażliwego (breakpoint) i wartości najmniejszego stężenia hamującego (MIC). Dlatego do wyboru odpowiedniego antybiotyku konieczny jest nie tylko wynik z określonymi z określonymi wartościami MIC, ale również tabele z wartościami breakpoint. Im wyższy współczynnik MBQ, tym większa skuteczność terapeutyczna antybiotyku [28].

Niepowodzenie terapii może wynikać ze zbyt małej dawki lub niewystarczającego stężenia w miejscu zakażenia. Przyczyn może być wiele zła penetracja, centralizacja krążenia doprowadzająca do niedostatecznego ukrwienia tkanek, nadmierna woemia lub zastosowanie amin katecholowych. Przyczyną może być terapia nerkozastępcza, powodująca zwiększenie wydalania leków jak i hiperdynamiczna faza wstrząsu, w czasie której dochodzi do podobnego zjawiska [29].

Na interakcje lekowe pacjent jest narażony w ciągu całej terapii sepsy. Zaczynając od interakcji antybiotyków trzeba rozważyć interakcje nie tylko antybiotyków, ale leków, które pacjent otrzymuje w ciągu całej terapii. Przykładem interakcji leków może być furosemid zastosowany w ciężkiej niewydolności krążenia. Oprócz nasilenia działania hipotensyjnego (w połączeniu z lekami hipotensyjnymi) działanie tego preparatu jest wielokierunkowe. Zaburzenia elektrolitowe, które powoduje mogą nasilać działanie toksyczne leków wydłużających odcinek QT. Stosowanie jednocześnie leków przeciwaritmicznych (amidaron, sotalol) zwiększa ryzyko kardiotoxyczności. Może antagonizować działanie lidokainy. Zwiększa ryzyko ototoksyczności stosowany razem z antybiotykami aminoglikozydowymi, polimiksyną lub wankomycyną. Zwiększa nefrotoksyczność stosowany z aminoglikozydami i dużymi dawkami niektórych cefalosporyn. Ważnym elementem leczenia w OIT jest również leczenie przeciwdepresyjne. W przypadku zastosowania inhibitorów MAO razem z furosemidem może dojść do hipotensji. Jest to tylko kilka wymienionych z licznej grupy działań niepożądanych. W leczeniu należy mieć również na uwadze niezgodności chemiczne. Furosemidu nie należy mieszać z roztworami silnych kwasów (pH niższe niż 5,5), takimi jak roztwory zawierające kwas askorbinowy, adrenalinę i noradrenalinę ze względu na ryzyko wytrącania.

Noradrenalina jest w dalszym ciągu stosowana jako pierwsza amina presyjna [29]. Wydłużenie czasu działania obserwować ponadto u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Chociaż ten rodzaj terapii stosujemy bardzo rzadko, tylko w szczególnych sytuacjach klinicznych.

U chorych z ARDS w wyniku sepsy i $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ rekomendacje przewidują użycie leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe poniżej 48 godzin [3].

Leukocytoza, leukopenia, pojawienie się form niedojrzałych granulocytów

W dorosłym organizmie zakażenie stymuluje produkcję neutrofilów i monocytów (produkowane są z komórek progenitorowych) w szpiku kostnym. Zakażenie stymuluje mobilizację zarówno dojrzałych, jak i niedojrzałych neutrofilów do krwi obwodowej oraz chemotaksję w kierunku ognisk zapalnych [30]. Kolejno następuje o przejściowy wzrost zarówno liczby neutrofilów jak i niedojrzałych komórek progenitorowych we krwi obwodowej. Jednak nie u wszystkich pacjentów dochodzi do wzrostu leukocytozy. U części chorych obserwowany jest spadek całkowitej liczby białych krwinek (WBC, *ang. white blood count*). Mechanizm prowadzący do leukopenii nie jest jasny, prawdopodobnie dochodzi do zaburzeń dojrzewania i różnicowania wczesnych macierzystych komórek hematopoetycznych w szpiku kostnym [31]. Doniesienia badaczy wskazują na wyższą śmiertelność u pacjentów, u których rozwinęła się leukopenia w wyniku sepsy. Nieznane są zależności między odpowiedzią szpiku kostnego, a przeżywalnością u chorych z sepsą [32].

U chorych z sepsą dochodzi do spadku liczby limfocytów we krwi obwodowej. Domniemywać należy, że jest to wynik nałożenia się: apoptozy limfocytów i zaburzeń migracji związanych ze spadkiem stężenia fosforanu sfingozyny w osoczu [33]. Być może limfopenia może okazać się bardziej czułym i specyficznym objawem bakteriemii u pacjentów niż neutrofilia [34].

Źródło finansowania

Opracowanie stanowi materiał do wykładu „Sepsa. Pytania bez odpowiedzi?”, wygłoszonego w ramach XXIX Konferencji „Anestezjologia i Intensywna Terapia II dekady”, Jachranka 2019.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Urszula Zielińska-Borkowska
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
SPSK CMKP im. prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231; 00-416 Warszawa
☎ (+48 22) 625 02 53
✉ oit@szpital-orlowskiego.pl

Piśmiennictwo/References

1. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*. 2014;312:90-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5804>.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour C, Liu VX, Deutschman CS, 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(8):775-87.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 20003;31:1250-6. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>.
5. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237-48. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0087>.
6. 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;315:762-74. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>.
7. Ibsen M, Wiis J, Waldau T, Perner A. Rectal and arterial concentrations of lactate in nonsurvivors and survivors of septic shock. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:504096.
8. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2013;41:2336-43. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828e969f>.
9. Gros A, Roussel M, Sauvadet E, et al. The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012;38:445-52. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2483-6>.
10. Gibot S, Béné MC, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:65-71. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0037>.
11. ten Oever J, Tromp M, Bleeker-Rovers CP, Joosten LA, Netea MG, Pickkers P, et al. Combination of biomarkers for the discrimination between bacterial and viral lower respiratory tract infections. *J Infect*. 2012;65:490-5. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.08.004>.
12. Quenot J-P, Luyt C-E, Roche N et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensive Care*. 2013;3:21. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-21>.
13. Parlato M, Philippart F, Rouquette A, et al. Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study. *Inten Care Med*. July 2018;44(7):1061-70.
14. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:2107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70052-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70052-X).
15. Sager R, Wirz Y, Amin D, et al. Are admission procalcitonin levels universal mortality predictors across different medical emergency patient populations? Results from the multi-national, prospective, observational TRIAGE study. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:1873-80. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0144>.
16. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:774-80. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70151-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70151-2).
17. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis*. 2010;50:814-20. <https://doi.org/10.1086/650580>.
18. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Int Care Med*. 2017;43(3):0342-4642 (Print) 1432-1238 (Online).
19. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. 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*. 2010;38(8):1651-65.
20. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1773-85.
21. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, et al. Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 2009;53(4):1386-94.
22. Delannoy PY, Boussekey N, Alfandari S, et al. Impact of combination therapy with aminoglycosides on the outcome of ICU-acquired bacteraemias. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2293-9.
23. Diaz-Martin A, Martinez-Gonzalez ML, Ferrer R, et al. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care*. 2012;16(6):R223.
24. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(22):2390-9.
25. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989;321(1):1-7.

26. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2013;40(1):32-40. doi: 10.1007/s00134-013-3077-7.
27. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015;372(21):1996-2005.
28. Woron J, Konturek, Kutaj-Wąsikowska. Naczęściej popełniane błędy w antybiotykoterapii. Interakcje oraz działania niepożądane antybiotyków. *Antybiotykoterapia w Intensywnej terapii* (red. Urszula Zielińska-Borkowska, Jarosław Woron). *Medical Education*;2018. pp. 327-338.
29. Charakterystyka produktu leczniczego http://leki.urpl.gov.pl/files/FurosemidumPolpharma_tabl_40mg.pdf
30. Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, Thayer TC, et al. Neutrophil mobilization from the bone marrow during polymicrobial sepsis is dependent on CXCL12 signaling. *J Immunol* 2011;187(2):911-8.
31. Skirecki T, Kawiak J, Machaj E, et al. Early severe impairment of hematopoietic stem and progenitor cells from the bone marrow caused by CLP sepsis and endotoxemia in a humanized mice model. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:142.
32. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol.* 2001;166(11):6952-63.
33. Winkler MS, Nierhaus A, Holzmann M, et al. Decreased serum concentrations of sphingosine-1-phosphate in sepsis. *Crit Care.* 2015;19:372.
34. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol.* 2004;57(9):950-5.