

Rok 2023 v přehledu – Sepse

Karvunidis T.

Jednotka intenzivní péče, I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň
Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Plzeň

Letošní souhrn kriticky diskutuje významné publikace v oblastech adjuvantní kortikoterapie u komunitní pneumonie, kontroly glykemie a supraventrikulárních arytmií, a problematiku tekutinové léčby u kriticky nemocných v sepsi.

Klíčová slova: seps, kortikoterapie, kontrola glykemie, supraventrikulární arytmie, tekutinová terapie.

Year 2023 in review – Sepsis

This year's summary critically discusses important publications regarding to adjuvant corticosteroid therapy in community-acquired pneumonia, blood-glucose control, supraventricular arrhythmias treatment, and fluid therapy in critically ill septic patients.

Key words: seps, corticotherapy, glucose control, supraventricular arrhythmia, fluid therapy.

Rok 2023 přinesl na poli infekce a seps opět enormní množství dat a poznatků. Jakož i v jiných oblastech vidíme narůstající snahu o lepší profilování a homogenizaci studovaných populací nemocných, „targeted“ terapii a zaměřování se na tzv. „patient-centered“ cíle.

Evergreenem je problematika adjuvantní kortikoterapie; v průběhu posledních dekád zažívá své chvíle na výsluní i chvíle ve stínu v ústraní. Pneumonie, resp. komunitní pneumonie (community acquired pneumonia, CAP) je jedním z nejčastějších infekčních onemocnění vedoucích k hospitalizaci, hospitalizaci na jednotkách intenzivní péče, a současně jednou z nejčastějších příčin seps/septického šoku a rozvoje syndromu akutní dechové tísně [1]. Dostupné literární informace posledních let relativně konzistentně, na úrovni „patient-centered“ cílů (např. délka umělé plicní ventilace, délka hospitalizace na jednotce intenzivní péče, celková délka hospitalizace, riziko a míra neuromyopatie, sekundární infekční komplikace apod.), ukazují benefiční efekt časně a cílené intervence kortikoidy snižující plicní hyperinflamaci a poškození plicního parenchymu a současně i minimální incidenci nežádoucích účinků a komplikací v porovnání s placebem a standardní léčbou [2–7]. Absence robustních a jednoznačných závěrů z pohledu mortality je pochopitelná a vysvětlitelná významnou heterogenitou studované populace i heterogenitou metodologie studií: např. absence přesné definice onemocnění (pneumonie/těžká pneumonie), standardizovaná diagnostika, typ antimikrobiální léčby, rozdílný typ a dávkovací strategie kortikoidů apod. Příkladem mohou být dvě recentně publikované randomizované kontrolované (RCT) dvojité zaslepené studie.

První z nich rekrutovala a až do 96 hodin randomizovala 584 nemocných s těžkou komunitní (CAP) nebo nozokomiální pneumonií

(HCAP) (dle kritérií ATS/ISDA [8]) – ESCAPE Trial [9]. V intervenční větvi byli nemocní léčeni metylprednisolonom (MPS) v kontinuální infuzi v dávce 40 mg/den ve dnech 0–7; 20 mg/den ve dnech 8–14; 12 mg/den ve dnech 15–17 a 4 mg/den ve dnech 18–20. Tato léčba nikterak neovlivnila 60denní mortalitu z jakékoliv příčiny – primární cíl (MPS 16 % vs. placebo 18 %, $p = 0,61$), žádný ze sekundárních cílů (progrese do septického šoku či ARDS, absence rozvoje MODS, potřeba UPV, délka hospitalizace na JIP a v nemocnici, komplikace asociované s kortikoterapií, hospitalizační mortalita), a to v rámci iniciální hospitalizace i následného ročního follow-up (kardiovaskulární komplikace, kvalita života). Marginálním pozitivem bylo zkrácení délky UPV o 3 dny (medián) u nemocných, kteří již byli ventilováni v době randomizace/přijetí na JIP. Tyto negativní výsledky nejsou překvapující. Kortikoterapie byla zahájena mimo optimální interval, opožděně (medián 41 hodin; v 65 % do 48 hodin a v 88 % do 72 hodin), což téměř jednoznačně negativně ovlivnilo její efekt v kontrole iniciální hyperinflamace [10, 11]. Rovněž zvolenou dávkou MPS 40 mg/den lze považovat za nedostatečnou k dosažení maximální saturace glukokortikoidních receptorů nezbytné k ideálnímu antiinflamatornímu účinku. V neposlední řadě je tato studie charakterizována významnou inkonzistencí v infekční etiologii, mikrobiologické diagnostice, antimikrobiální a podpůrné léčbě a zejména v kombinování CAP a HCAP. Za poznámku a povšimnutí také stojí relativně uniformní studovaná populace – tvoří ji v 97 % multimorbidní běloši s průměrným věkem 70 let – typický vzorek pacientů v instituci, ve které studie probíhala (medicínské centrum pro válečné veterány). Bez ohledu na výsledky je tedy aplikovatelnost studie na obecnou populaci malá.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Thomas Karvunidis, Ph.D., karvunidist@fnplzen.cz

Článek přijat redakcí: 18. 10. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(5):204-207

Druhá, multicentrická studie (CAPE-COD Trial) randomizovala 800 a následně analyzovala 795 pacientů s těžkou CAP přijatých do intenzivní péče [12]. Těžká CAP byla definována jako přítomnost minimálně jednoho ze čtyř následujících kritérií: potřeba UPV či NIV s PEEP ≥ 5 cmH₂O; oxypenační index (PaO₂ : FiO₂) < 300 mmHg a potřeba HFNO s FiO₂ ≥ 50 %; oxypenační index < 300 mmHg a potřeba oxygenoterapie polomaskou s rezervoárem; PSI (pulmonary severity index) skóre > 130 bodů (risk class V). Vyloučení byli nemocní se septickým šokem a s průkazem infekce virem influenzy. V intervenovaném rameni byla do 24 hodin od stanovení diagnózy těžké CAP zahájena léčba hydrokortizonem (HCT) kontinuální infuzí v dávce 200 mg/den. U nemocných splňujících všechna předdefinovaná kritéria zlepšení stavu byla léčba ukončena po 8 dnech (200 mg/den celkem 4 dny, 100 mg/den ve dnech 5–6 a 50 mg/den ve dnech 7–8), u ostatních s obdobným taperingem dávky po 14 dnech (HCT 200 mg/den celkem 7 dní) nebo kdykoliv po propuštění z JIP. Tato intervence vedla v porovnání s demograficky obdobnou skupinou pacientů s placebem k významné redukci časné mortality (primární cíl: 28denní mortalita; 6,2 % vs. 11,9 %, $p = 0,006$) a tento pozitivní efekt přetrvával i dále (90denní mortalita, sekundární cíl; 9,3 % vs. 14,7 %). Subanalýza ukázala, že tento efekt byl ještě výraznější u jedinců nad 65 let (nezávislý prognostický faktor CAP), ženského pohlaví, s významnou systémovou inflamací (CRP > 150 mg/l), PSI > 130 (definuje skupinu nemocných s CAD se signifikantně vyšší mortalitou) a bez potřeby UPV. Benefitní byla léčba hydrokortizonem i z pohledu dalších sekundárních cílů: potřeba intubace a UPV, potřeba NIV, potřeba vazopresoru, délka UPV, délka hospitalizace na JIP. Kortikoterapie nebyla asociována s vyšší incidencí sledovaných nežádoucích účinků. Za pozornost stojí relativně nízká mortalita nemocných ve studii (pravděpodobně v důsledku nezařazení jedinců se septickým šokem) a nestandardizovaná mikrobiologická vyšetření a absence detekce kauzálního patogenu téměř v polovině případů.

Zásadní rozdíly ve výsledcích pramení s velkou pravděpodobností z odlišného načasování resp. prodloužení zahájení kortikoterapie (ESCAPE: do 96 hodin, medián 41 hodin; CAPE-COD: do 24 hodin, medián 15 hodin) a také z výběru specifické populace ve studii ESCAPE, absenci nemocných se septickým šokem ve studii CAPE-COD (ESCAPE 15 % resp. 11 %) a naopak zařazením imunokompromitovaných jedinců (cca 10 %) a nemocných s chřipkou (cca 10 %) ve studii ESCAPE. Obdobnou polaritu výsledků pak ukazují i následující dvě téměř identické metaanalýzy [13, 14]. Jedna nezahrnující CAPE-COD studii neshledává rozdíl v mortalitě [13], druhá, již kalkulující s výsledky této práce, nachází i určitý benefitní mortalitní trend [14]. Aktuálně tedy stále chybí jasný mortalitní průkaz efektu adjuvantní kortikoterapie v léčbě těžké CAP. Ale opravdu jej tak nezbytně potřebujeme? Existuje množství přesvědčivých důkazů, že u vybrané populace nemocných s těžkou CAP (starší nemocní, známky hyperinflamace, významné postižení plicního parenchymu, identifikace kauzálního patogenu) vykazuje časná kortikoterapie (do 24 hodin od identifikace těžké CAP) benefit v celé řadě „patient-centered“ cílů. Dle autora bude také pravděpodobně lepší volbou dexametazon pro jeho lepší farmakobiologický profil a pozitivní výsledky velkých studií pacientů s ARDS a covid-19 [7, 15]. V této problematice tedy bude prospěšnější se dále zaměřit na zlepšení profilování a stratifikaci nemocných (rychlá

molekulární mikrobiologická diagnostika a inflamatorní biomarkery/profilu) – tzv. „predictive enrichment“ a „precision medicine“, než na nekonečnou honbu a ulpívání na definitivním průkazu mortalitního benefitu jakékoliv terapeutické intervence jako hlavního cíle studií kriticky nemocných [16].

Další stálící a trvajícím nejednoznačně vyřešeným odkazem v péči o (septické) kriticky nemocné je problematika kontroly glykemie. Těsná kontrola glykemie má jistě své logické a (patofyziologické) opodstatnění. Lze však konstatovat, že také existuje řada přesvědčivých (i mortalitních) důkazů pro liberálnější přístup (cílová glykemie cca 7,0–10,0 mmol/l), který významně snižuje rizika epizod hypoglykemie dokumentovaných při snaze o její těsnou kontrolu (cca 4,5–6,0 mmol/l) [17, 18]. Zpětné srovnání výsledků provedených studií (časový horizont cca 10–15 let) je prakticky nemožné s ohledem na významně odlišnou metodologii studií, populační výběr a klinickou praxi (např. užití časné parenterální výživy u kriticky nemocných). Studie prokazující benefit těsné glykemické kontroly byly provedeny u nemocných s časnou (do 24 hod. od přijetí na JIP) nutriční intervencí ve formě kontinuální infuze glukózy, parenterální či enterální výživy nebo jejich kombinace. Tato praxe byla v novějších studiích opuštěna, což vedlo k nižší incidenci hyperglykemií a nižší průměrné denní glykemii. Současná snaha o těsnou kontrolu glykemie (v rozsahu cíle cca 1,5 mmol) a lidský faktor tak mohly vést k vyšší incidenci hypoglykemií. Stále tedy nebylo v této problematice zcela jasno.

Aktuální multicentrická RCT (TGC-Fast Trial) zahrnující 9 230 kriticky nemocných (nechirurgických i chirurgických) podrobila přímému srovnání jedince s liberální kontrolou glykemie (L; $n = 4 622$; zahájení inzulinoterapie při glykemii > 11,9 mmol/l a násl. cílovou glykemií 10,0–11,9 mmol/l) a nemocné s těsnou kontrolou glykemie (T; $n = 4 608$; cílová glykemie 4,4–6,1 mmol/l). Současně a s ohledem na aktuální doporučení a dobrou klinickou praxi nebyla nemocným aplikována časná parenterální výživa minimálně po dobu prvního týdne, naopak, byla zahájena časná enterální výživa. K vedení inzulinoterapie (dávkování, změny) byl použit počítačový algoritmus LOGIC [19]. Septických nemocných bylo do studie zařazeno necelých 30 %. Délka hospitalizace na JIP (primární cíl) se mezi oběma skupinami významně nelišila, navzdory dobré separaci hodnot glykemií obou ramen (medián denní glykemie L: 8,0 mmol/l vs. T: 6,4 mmol/l). Devadesátidenní mortalita (bezpečnostní cíl) byla v obou větvích také identická (L: 10,1 % vs. T: 10,5 %). Tyto závěry platily i pro všechny separátně analyzované sledované podskupiny nemocných (nemocní s diabetem, septičtí nemocní, kardiochirurgičtí pacienti). Incidence těžké hypoglykemie (< 2,2 mmol/l) byla opravdu až neuvěřitelně nízká (L: 0,7 % vs. T: 1,0 %) ve srovnání s reálnou praxí i předchozími velkými studiemi v této problematice (např. NICE-SUGAR trial 6,8 % v kohortě s identicky těsnou kontrolou glykemie [20]). Mezi dalšími sledovanými proměnnými (celková délka hospitalizace, hospitalizační mortalita, infekční komplikace) nebyla také detekována žádná významná diference. Skupina pacientů s těsnou kontrolou glykemie vykazovala relativně málo významný trend k nižší incidenci postižení jater (laboratorní proměnné), ledvin (RR 0,84; CI 0,73–0,97) a potřebě náhrady funkce ledvin (RR 0,82; CI 0,68–0,98). Nicméně tato data nebyla podrobena multivariátní analýze a jejich signifikance je více než

otazná (data fishing). Těsná kontrola glykemie nebyla také přínosná ve smyslu nižší incidence infekčních komplikací, přestože je tento fakt často prezentován jako pozitivní efekt tohoto přístupu.

Na základě prezentovaných dat by se nabízelo interpretovat tuto studii alespoň jako průkaz bezpečnosti těsné kontroly glykemie. Je však potřeba upozornit na enormně odlišný způsob managementu inzulinoterapie pomocí počítačového algoritmu s extrémně nízkou incidencí hypoglykemií, která není v běžné klinické praxi ani vzdáleně dosažitelná. Reprodukovat tyto výsledky v jiných (standardních) podmínkách by tedy bylo velmi obtížné až nemožné. Pozitivem, které studie přináší, je fakt, že snaha o kontrolu glykemie (negativně) neovlivňuje výsledek kritického stonání. Lze konstatovat, že kontrola glykemie u kriticky nemocných je jistě žádoucí a s adekvátní zpětnou vazbou i velmi bezpečná. Navíc malá variabilita hodnot glykemie v průběhu kritického stonání se jeví minimálně stejně důležitá jako její vlastní absolutní hodnoty. Pro běžnou praxi tak i nadále bude lépe cílit na bezpečnější terapeutický cíl, možná jen více úzký (např. 6,0–8,0 mmol/l?).

De novo vzniklé supraventrikulární arytmie (SVA) a nejčastěji fibrilace síní (FIS) jsou v populaci kriticky nemocných a zejména nemocných v septickém šoku frekventní komplikací (až 25 %), významnou měrou se podílí na hemodynamické nestabilitě těchto jedinců a 2–5× zvyšují jejich mortalitu [21]. Restaurace sinusového rytmu významnou měrou napomáhá zajištění adekvátního srdečního výdeje a perfuzního tlaku. Amiodaron a propafenon jsou antiarytmiky volby. Jejich přímou komparací se poprvé zabývala recentní pragmatická prospektivní dvojité zaslepená randomizovaná studie (PRASE Trial), která randomizovala celkem 209 dospělých nemocných v septickém šoku se setrvalou de novo SVA či známou paroxyzmální SVA [22]. Celkem 104 pacientů bylo léčeno propafenonem (iniciální i. v. bolus 70 mg, následovaný kontinuální infuzí 400–840 mg/den) a 105 jedinců pak amiodaronem (iniciální i. v. bolus 300 mg, následovaný kontinuální infuzí 600–1 800 mg/den). Terapeutickým cílem byla kardioverze s cílovou tepovou frekvencí 80–110/min a MAP > 70 mmHg. Tato léčebná strategie vedla k výborné kontrole srdečního rytmu; pouze u 8 pacientů z 209 (3,8 %; PROP 3, AMIO 5) nedošlo v průběhu studie k restauraci sinusového rytmu (SR). Jedenácti nemocným (5,3 %; PROP 7, AMIO 4) nebylo aplikováno žádné z antiarytmik v důsledku časné spontánní resinzace (n = 9) nebo úmrtí (n = 2). Propafenon vedl k rychlejší obnově SR než amiodaron (3,7 hod. vs. 7,3 hod. od zahájení léčby, $p = 0,02$), nicméně, po 24 hodinách se počty nemocných se SR významně nelišily (PROP 72,8 % vs. AMIO 67,3 %). Rekurence arytmií byla v případě léčby propafenonem signifikantně nižší (PROP 52 % vs. AMIO 76 %, $p < 0,001$). U nemocných s dilatací levé síně (LAVI ≥ 40 ml/m²) bylo naopak dosaženo lepší kontroly rytmu pomocí amiodaronu. Aritmií elektrická kardioverze pro rekurenci arytmií byla provedena u významně hemodynamicky nestabilních nemocných; její potřeba se mezi studijními rameny nelišila (PROP 20,2 %; AMIO 27,6 %). Počet nemocných s perzistujícím SR při propuštění z JIP, propuštění z nemocnice a po 1 roce se mezi skupinami

nelišil. Analýza rovněž prokázala hemodynamickou bezpečnost obou antiarytmik, nebyly detekovány žádné asociované poruchy rytmu či rozdíly v mortalitě. Tyto závěry platí i pro jednotlivé sledované podskupiny arytmií – FIS, flutter síní, SVT i paroxyzmální SVA. Studie vykazuje významnou úspěšnost zvolené strategie antiarytmické léčby s dosažením SR až u 91 % (PROP) či 87 % (AMIO) jedinců. Na tomto se mimo jiné mohlo podílet i frekventní (26 % všech nemocných) užití arginin-vazopresinu s jeho anti-arytmogenním potenciálem [23]. Propafenon se tedy ve světle těchto dat ukazuje jako bezpečná volba k rychlé restauraci sinusového rytmu u vybrané populace nemocných v septickém šoku (LVEF > 35 %, LAVI < 40 ml/m²). Studie rovněž potvrzuje enormně důležité postavení echokardiografie ve volbě strategie managementu (nejen) SVA.

Jedním ze základů podpůrné léčby sepse resp. septického šoku je intravenózní tekutinová léčba. V loňském roce jsme na tomto místě diskutovali nepřímý přínos studie CLASSIC, která poukázala na absenci potřeby velkoobjemové volumoterapie a prokázala bezpečnost málo „agresivní“ tekutinové léčby, a to i v jejím liberálním rameni (průměrná kumulativní bilance tekutin po 5 dnech – restriktivní skupina: 2 300 ml vs. liberální skupina: 3 200 ml) [24, 25]. V letošním roce pak stejný autorský kolektiv publikoval plánovanou analýzu dlouhodobých výstupů z původní studie CLASSIC (n = 1 549) – mortalita, kognitivní funkce, kvalita života vč. bolesti v 1 roce [26]. Tato dlouhodobá data byla získána od 86 % (kognitivní funkce) až 98 % (mortalita) původně zařazených jedinců. V žádném z analyzovaných parametrů se sledované větve pacientů v septickém šoku (restriktivní vs. liberální tekutinová resuscitace) nelišily. Mortalita v 1 roce byla 51,3 % (restriktivní) a 49,9 % (liberální). Nepřeživší byli více polymorbidní, častěji přijatí na JIP ze standardních oddělení a zdrojem infekce u nich byl častěji gastrointestinální trakt. Relativně překvapivým výsledkem je z pohledu zdraví hodnocená kvalita života (HRQoL). Přeživšími byla hodnocena jako velmi dobrá (dotazníkové skóre 0,81 v restriktivní a 0,83 v liberální větvi; skóre 0–1, kdy 1 znamená perfektní kvalita života). Obdobně překvapivě vysokého bodového hodnocení dosáhli v testu kognitivních funkcí (medián 22 v obou skupinách; skóre 0–30, kdy 30 je nejlepší). Tyto závěry dále potvrzují správnost současného trendu restriktivního přístupu k tekutinové resuscitaci nemocných v septickém šoku. Nezbytnou podmínkou k tomuto samozřejmě je dynamické multiparametrické vyhodnocování potřeby tekutin.

Závěr

Uvedený autorský výběr mimo zmíněných medicínských dat a závěrů ukazuje, jak enormně důležitý je správný výběr studované populace i cílů studií. Zaměření se na "patient-centered" cíle u dobře selektované skupiny nemocných sice nedává příliš možností ke generalizaci poznatků na širokou populaci kriticky nemocných, ale generuje o to více spolehlivá data a závěry pro danou konkrétní situaci u dané konkrétní skupiny pacientů (predictive enrichment and targeted treatment).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zasílána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autor nedeklaruje střet zájmů v souvislosti s tímto manuskriptem. **Financování:** Program rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (PROGRES – projekt Q39 a COOPERACIO). Projekt CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění, udělený MŠMT, financovaný EFRR. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Cilloniz C, Ferrer M, Liapikou A, Garcia-Vidal C, Gabarrus A, Ceccato A, et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2018 Mar 29;51(3):1702215. doi: 10.1183/13993003.02215-2017. PMID: 29545274.
2. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, Heijlgenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun 11;377(9782):2023-30. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60607-7. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21636122.
3. Snijders D, Graaff C de, Werf T van der, Boersma W. Effect of excluding ICU-admission on clinical outcomes in a randomized control trial studying the effect of corticosteroids in patients hospitalized with CAP. *Eur Respir J*. 2012;40(Suppl 56):P1734. http://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P1734.abstract.
4. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Apr 18;385(9977):1511-8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62447-8. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25608756.
5. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Feb 17;313(7):677-86. doi: 10.1001/jama.2015. 88. PMID: 25688779.
6. Wittermans E, Vestjens SMT, Spoorenberg SMC, Blok WL, Grutters JC, Janssen R, et al; Santeon-CAP Study Group; Members of the Santeon-CAP Study Group. Adjunctive treatment with oral dexamethasone in non-ICU patients hospitalised with community-acquired pneumonia: a randomised clinical trial. *Eur Respir J*. 2021 Aug 12;58(2):2002535. doi: 10.1183/13993003.02535-2020. PMID: 33446608.
7. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):267-276. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32043986.
8. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-72. doi: 10.1086/511159. PMID: 17278083; PMCID: PMC7107997.
9. Meduri GU, Shih MC, Bridges L, Martin TJ, El-Solh A, Seam N, et al; ESCAPE Study Group. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2022 Aug;48(8):1009-1023. doi: 10.1007/s00134-022-06684-3. Epub 2022 May 13. PMID: 35723686; PMCID: PMC9208259.
10. Coelho LM, Salluh JI, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care*. 2012 Dec 12;16(2):R53. doi: 10.1186/cc11291. PMID: 22449513; PMCID: PMC3681380.
11. Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernández-Sanz ML, Arruti E, et al; COVID-19 Spanish ICU Network. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care*. 2021 Jan 4;25(1):2. doi: 10.1186/s13054-020-03422-3. PMID: 33397463; PMCID: PMC7780210.
12. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J, et al; CRICS-TriGGERSep Network. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023 May 25;388(21):1931-1941. doi: 10.1056/NEJMoa2215145. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36942789.
13. Saleem N, Kulkarni A, Snow TAC, Ambler G, Singer M, Arulkumaran N. Effect of Corticosteroids on Mortality and Clinical Cure in Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Randomized Control Trials. *Chest*. 2023 Mar;163(3):484-497. doi: 10.1016/j.chest.2022. 08. 2229. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36087797.
14. Pitre T, Abdali D, Chaudhuri D, Pastores SM, Nei AM, Annane D, et al. Corticosteroids in Community-Acquired Bacterial Pneumonia: a Systematic Review, Pairwise and Dose-Response Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2023 Aug;38(11):2593-2606. doi: 10.1007/s11606-023-08203-6. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37076606; PMCID: PMC10115386.
15. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
16. Santacruz CA, Pereira AJ, Celis E, Vincent JL. Which Multicenter Randomized Controlled Trials in Critical Care Medicine Have Shown Reduced Mortality? A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2019 Dec;47(12):1680-1691. doi: 10.1097/CCM.0000000000004000. PMID: 31567349.
17. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose control in the ICU – how tight is too tight? *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1346-9. doi: 10.1056/NEJMe0901507. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19318385.
18. Umpierrez GE. Glucose Control in the ICU. *N Engl J Med*. 2023 Sep 28;389(13):1234-1237. doi: 10.1056/NEJMe2309442. PMID: 37754290.
19. Dubois J, Van Herpe T, van Hooijdonk RT, Wouters R, Coart D, Wouters P, et al. Software-guided versus nurse-directed blood glucose control in critically ill patients: the LOGIC-2 multicenter randomized controlled clinical trial. *Crit Care*. 2017 Aug 14;21(1):212. doi: 10.1186/s13054-017-1799-6. PMID: 28806982; PMCID: PMC5557320.
20. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1283-97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19318384.
21. Klein Klouwenberg PM, Frencken JF, Kuipers S, Ong DS, Peelen LM, van Vught LA, et al; MARS Consortium *. Incidence, Predictors, and Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients with Sepsis. A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jan 15;195(2):205-211. doi: 10.1164/rccm.201603-0618OC. PMID: 27467907.
22. Balik M, Maly M, Brozek T, Rulisek J, Porizka M, Sachl R, et al. Propafenone versus amiodarone for supraventricular arrhythmias in septic shock: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2023 Sep 12. doi: 10.1007/s00134-023-07208-3. Epub ahead of print. PMID: 37698594.
23. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1889-1900. doi: 10.1001/jama.2018.4528. PMID: 29801010; PMCID: PMC6583502.
24. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, et al; CLASSIC Trial Group. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2022 Jun 30;386(26):2459-2470. doi: 10.1056/NEJMoa2202707. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35709019.
25. Karvunidis T, Matejovic M. Rok 2022 v přehledu – Sepse. *Anest. intenziv Med*. 2022;33(5):256-259. doi:10.36290/aim.2022.040.
26. Kjaer MN, Meyhoff TS, Sivapalan P, Granholm A, Hjortrup PB, Madsen MB, et al. Long-term effects of restriction of intravenous fluid in adult ICU patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2023 Jul;49(7):820-830. doi: 10.1007/s00134-023-07114-8. Epub 2023 Jun 18. PMID: 37330928; PMCID: PMC10354110.