

## Đánh giá và quản lý các trường hợp nghi ngờ nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng ở người lớn

Authors: Gregory A Schmidt, MD, Jess Mandel, MD

Section Editors: Polly E Parsons, MD, Daniel J Sexton, MD, Robert S Hockberger, MD, FACEP

Deputy Editor: Geraldine Finlay, MD

Nhiễm trùng huyết là một hội chứng lâm sàng đặc trưng bởi đáp ứng viêm toàn thân với tình trạng nhiễm trùng. Mức độ nghiêm trọng khác nhau, thay đổi từ nhiễm trùng huyết cho đến sốc nhiễm trùng. Mặc dù có phạm vi rộng và phụ thuộc vào dân số nghiên cứu, tỷ lệ tử vong ước tính là  $\geq 10\%$  và  $\geq 40\%$  khi có sốc [1,2].

**ĐÁNH GIÁ VÀ QUẢN LÝ NGAY LẬP TỨC** — Bảo vệ đường thở (nếu có chỉ định), điều chỉnh tình trạng thiếu oxy, và lập đường truyền tĩnh mạch để dùng dịch và kháng sinh sớm là ưu tiên trong việc quản lý bệnh nhân nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng [3,4].

**Ổn định hô hấp** — Bổ sung oxy nên được dùng cho tất cả các bệnh nhân nhiễm trùng huyết và nên được theo dõi thường xuyên với pulse oximetry. Có thể cần phải đặt nội khí quản và thông khí cơ học hỗ trợ do tăng công hô hấp, hoặc bảo vệ đường thở vì ảnh hưởng thần kinh trung ương và suy giảm ý thức thường xảy ra trong nhiễm trùng huyết [5,6].

**Lập đường truyền tĩnh mạch** — Nên lập đường truyền tĩnh mạch càng sớm càng tốt ở bệnh nhân nghi ngờ nhiễm trùng huyết. Trong khi đường truyền tĩnh mạch ngoại biên có thể phù hợp ở một số bệnh nhân, đặc biệt là hồi sức ban đầu, đa số sẽ cần đường truyền tĩnh mạch trung tâm tại một vài thời điểm. Tuy nhiên, đặt đường truyền tĩnh mạch trung tâm không nên làm chậm trễ việc bù dịch và dùng kháng sinh. Một catheter tĩnh mạch trung tâm (CVC) có thể được sử dụng để truyền dịch tĩnh mạch, thuốc (đặc biệt là thuốc vận mạch), và các chế phẩm máu, cũng như để lấy máu xét nghiệm. Trong khi CVC có thể được sử dụng để theo dõi đáp ứng điều trị bằng cách đo áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP) và độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch trung tâm (ScvO<sub>2</sub>), bằng chứng từ các thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy chúng có giá trị giới hạn [7-12].

**Đánh giá ban đầu** — Một bệnh sử ngắn gọn ban đầu và thăm khám, cũng như các xét nghiệm, vi sinh, và chẩn đoán hình ảnh thường được thực hiện đồng thời trong khi lập đường truyền tĩnh mạch và ổn định đường thở. Việc đánh giá nhanh chóng này cung cấp manh mối về nguồn nhiễm nghi ngờ và các biến chứng của nhiễm trùng huyết, và do đó, giúp hướng dẫn điều trị theo kinh nghiệm và làm các xét nghiệm bổ sung (bảng 1).

Nhanh chóng làm các xét nghiệm sau đây là thích hợp (trong vòng 45 phút) nhưng không nên trì hoãn việc bù dịch và dùng kháng sinh:

- Công thức máu toàn bộ, các xét nghiệm sinh hoá, xét nghiệm chức năng gan và đông máu bao gồm cả mức D-dimer. Kết quả từ các xét nghiệm này có thể hỗ trợ chẩn đoán, cho biết mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng huyết, và cung cấp cơ sở để theo dõi đáp ứng điều trị.
- Mức lactate huyết thanh - Tăng lactate huyết thanh (ví dụ > 2 mmol / L hoặc lớn hơn giới hạn trên của mức bình thường) có thể cho biết mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng huyết và được sử dụng để theo dõi đáp ứng điều trị [3,4,13-15].
- Phân tích khí động mạch (ABG) - ABG có thể tiết lộ tình trạng nhiễm toan, thiếu oxy máu hoặc tăng CO<sub>2</sub> máu.
- Cây máu ngoại biên (nuôi cấy kỵ khí và hiếu khí từ ít nhất hai vị trí khác nhau), phân tích nước tiểu và nuôi cấy các bệnh phẩm khác (ví dụ như đờm, nước tiểu, catheter nội mạch, vết thương hoặc vết mổ, dịch cơ thể) từ các vị trí dễ tiếp cận - Đối với bệnh nhân có đặt catheter, máu nên được lấy từ cả catheter và từ các vị trí ngoại vi.
- Chẩn đoán hình ảnh tập trung tại vị trí nghi ngờ (ví dụ, chụp X quang ngực, chụp cắt lớp vi tính ngực và / hoặc bụng).
- Procalcitonin - Trong khi chúng tôi không đề xuất dùng procalcitonin, nó đã trở nên ngày càng phổ biến. Giá trị chẩn đoán và giá trị của nó trong việc leo thang điều trị kháng sinh vẫn còn gây tranh cãi và bằng chứng hỗ trợ còn kém.

**LIỆU PHÁP HỒI SỨC BAN ĐẦU**— Nền tảng của hồi sức ban đầu là sự phục hồi tưới máu nhanh chóng và sử dụng kháng sinh sớm.

- Tưới máu mô chủ yếu đạt được bằng cách dùng dịch truyền tĩnh mạch (IVF) tích cực, thường là dịch tinh thể (dịch tinh thể cân bằng hoặc normal saline) ở mức 30 mL / kg trong vòng 3 giờ.
- Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm theo tác nhân nghi ngờ và ổ nhiễm trùng, được dùng tốt nhất trong vòng một giờ đầu tiên.

Cách tiếp cận của chúng tôi dựa trên protocol (ví dụ, liệu pháp nhắm đích sớm [EGDT]) điều trị nhiễm trùng huyết [7-12]. Thành phần của protocol thường bao gồm việc dùng dịch và kháng sinh sớm (trong vòng từ 1 đến 6 giờ) và sử dụng các mục tiêu sau đây để đánh giá đáp ứng: độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch trung tâm (ScvO<sub>2</sub>) ≥ 70%, áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP) từ 8 đến 12 mmHg, huyết áp trung bình (MAP) ≥ 65 mmHg, và lượng nước tiểu ≥ 0,5 mL / kg / giờ.

Tầm quan trọng của việc điều trị kịp thời, đặc biệt là với kháng sinh, được minh họa trong một nghiên cứu cơ sở dữ liệu của gần 50.000 bệnh nhân nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng được điều trị với dùng dịch và kháng sinh, cây máu và đo lactate huyết thanh [18].

**Truyền dịch (trong ba giờ đầu)**— Ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết, giảm thể tích nội mạch là nổi bật và có thể nặng, đòi hỏi phải hồi sức nhanh chóng.

**Thể tích**— Giảm thể tích nội mạch là đặc trưng và có thể nặng trong nhiễm trùng huyết. Truyền lượng dịch lớn một cách nhanh chóng (30 ml / kg) là liệu pháp điều trị ban đầu cho nhiễm trùng huyết nặng hoặc sốc nhiễm trùng, trừ khi có bằng chứng thuyết phục về phù phổi đáng kể. Cách tiếp cận này dựa trên một số thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong khi truyền lượng dịch trung bình từ 2 đến 3 lít trong ba giờ đầu tiên [8-10] so với lượng lớn hơn từ 3 đến 5 lít, được coi là liệu pháp điều trị chuẩn vào thời điểm đó [7]. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể cần lượng dịch nhiều hơn.

Liệu pháp bù dịch nên được quản lý tốt (ví dụ, 500 mL), bolus truyền nhanh. Đáp ứng lâm sàng và huyết động, sự hiện diện hay vắng mặt của phù phổi phải được đánh giá trước và sau mỗi lần bolus. Test dịch truyền có thể được lặp lại cho đến khi huyết áp và tưới máu mô được điều chỉnh, phù phổi xảy ra, hoặc bù dịch không làm tăng tưới máu mô.

**Lựa chọn dịch truyền**— Bằng chứng từ các thử nghiệm ngẫu nhiên và phân tích gộp đã không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa việc sử dụng albumin và dịch tinh thể (ví dụ, normal saline, Ringer's lactate) trong điều trị nhiễm trùng

huyết hoặc sắc nhiễm trùng, và chúng ta có thể nhận thấy nguy cơ tiềm tàng từ việc sử dụng [pentastarch](#) hoặc hydroxyethyl starch [[19-28](#)]. Ngoài ra, không có vai trò của việc dùng dung dịch muối ưu trương [[29](#)].

Trong thực hành lâm sàng, chúng tôi thường sử dụng dịch tinh thể thay vì [albumin](#) vì thiếu lợi ích rõ ràng và chi phí cao hơn. Tuy nhiên, một số chuyên gia dùng albumin như dịch thêm vào hoặc duy trì nếu cần tránh hoặc điều trị tăng clo máu xảy ra khi dùng lượng lớn dịch tinh thể, mặc dù dữ liệu hỗ trợ là yếu.

**Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm (giờ đầu tiên)** — Việc xác định và điều trị kịp thời các ổ nhiễm trùng là can thiệp điều trị chính, với hầu hết các biện pháp can thiệp khác hoàn toàn là hỗ trợ.

**Xác định nguồn nghi ngờ** — Kháng sinh theo kinh nghiệm nên được nhắm vào (các) nguồn nhiễm trùng nghi ngờ thường được xác định từ bệnh sử tóm tắt ban đầu, các xét nghiệm sơ bộ cũng như chẩn đoán hình ảnh ([bảng 1](#)). Tuy nhiên, có thể yêu cầu xét nghiệm chẩn đoán bổ sung hoặc can thiệp để xác định (các) ổ nhiễm trùng.

**Thời gian** — Liều tối ưu của liệu pháp kháng sinh đường tĩnh mạch nên được bắt đầu trong vòng một giờ, tốt nhất là ngay sau khi cấy.

Mặc dù tính khả thi của mục tiêu một giờ chưa được đánh giá, lý do lựa chọn nó dựa trên một số nghiên cứu quan sát cho thấy kết cục tồi tệ (thậm chí sau một giờ), dùng liều không đủ hoặc không phù hợp (ví dụ: điều trị bằng kháng sinh sau đó cho kết quả kháng trên kháng sinh đồ) [[30-40](#)].

**Chọn một phác đồ** — Việc lựa chọn kháng sinh có thể phức tạp và nên xem xét tiền sử của bệnh nhân (ví dụ, kháng sinh gần đây, tác nhân gây bệnh trước đó), bệnh lý đi kèm (ví dụ, đái tháo đường, suy cơ quan), suy giảm miễn dịch (ví dụ, virus gây suy giảm miễn dịch ở người), bối cảnh lâm sàng (ví dụ, mắc phải cộng đồng hoặc bệnh viện), vị trí nhiễm trùng nghi ngờ, sự hiện diện của các dụng cụ xâm lấn, dữ liệu nhuộm Gram, và tỷ lệ đề kháng kháng sinh tại địa phương [[43-47](#)].

Đối với hầu hết bệnh nhân nhiễm trùng huyết mà không có sắc, chúng tôi khuyến cáo nên dùng liệu pháp phổ rộng theo kinh nghiệm với một hoặc nhiều kháng sinh để bao phủ tất cả tác nhân gây bệnh có khả năng. Phổ kháng khuẩn nên hướng trực tiếp đến cả vi khuẩn gram dương và gram âm, và nếu có chỉ định, kháng nấm (ví dụ, *Candida*) và hiếm khi là kháng virus (ví dụ, cúm). Phổ rộng được xác định là kháng sinh có tác động bao phủ một loạt các vi khuẩn gram âm và gram dương (ví dụ, carbapenem, [piperacillin-tazobactam](#)). Nhiều bệnh nhân sắc nhiễm trùng nên được điều trị phối hợp với ít nhất hai kháng sinh thuộc hai nhóm khác nhau tùy thuộc vào tác nhân gây bệnh và tình trạng đề kháng kháng sinh tại địa phương.

Các tác nhân gây bệnh thường gặp nhất bao gồm *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, và *Streptococcus pneumoniae*, vì vậy bao phủ các tác nhân này nên được chú ý khi lựa chọn kháng sinh [[48](#)].

Tuy nhiên, khi tác nhân gây bệnh chưa biết, các bác sĩ lâm sàng nên chú ý đến các tác nhân gây bệnh tiềm ẩn khác khi có các yếu tố nguy cơ và xem xét các khả năng sau:

- *S. aureus* kháng *Methicillin* - Có tỷ lệ ngày càng tăng *S. aureus* kháng *methicillin* (MRSA) là nguyên nhân gây nhiễm trùng huyết không chỉ ở bệnh nhân nhập viện, mà còn ở những bệnh nhân không nhập viện gần đây [[49,50](#)]. Vì những lý do này, chúng tôi đề nghị dùng [vancomycin](#) đường tĩnh mạch theo kinh nghiệm (chính liều theo chức năng thận), đặc biệt là ở những người có sắc hoặc có nguy cơ nhiễm MRSA. Các lựa chọn thay thế cho vancomycin (ví dụ, [daptomycin](#), [linezolid](#), [ceftaroline](#)) nên được xem xét cho bệnh nhân có MRSA kháng thuốc hoặc độc lực mạnh, hoặc chống chỉ định với vancomycin.

Trong thực hành lâm sàng, nếu không nghĩ đến *Pseudomonas*, chúng tôi ưu tiên kết hợp [vancomycin](#) với một trong những kháng sinh sau đây:

- Cephalosporin thế hệ 3 (ví dụ, [ceftriaxone](#) hoặc [cefotaxime](#)) hoặc thế hệ 4 ([cefepime](#)), hoặc
  - Beta-lactam / chất ức chế beta-lactamase (ví dụ, [piperacillin-tazobactam](#), [ticarcillin-clavulanate](#)), hoặc
  - Carbapenem (ví dụ, [imipenem](#) hoặc [meropenem](#))
- *Pseudomonas* — Ngoài ra, nếu *Pseudomonas* có khả năng là tác nhân gây bệnh, chúng tôi ưu tiên kết hợp [vancomycin](#) với hai trong số sau, tùy thuộc vào tình trạng nhạy cảm kháng sinh tại địa phương:
    - Cephalosporin kháng *Pseudomonas* (ví dụ, [ceftazidime](#), [cefepime](#)), hoặc

- Carbapenem kháng *Pseudomonas* (ví dụ, [imipenem](#), [meropenem](#)), hoặc
  - Beta-lactam / chất ức chế beta-lactamase kháng *Pseudomonas* (ví dụ, [piperacillin-tazobactam](#), [ticarcillin-clavulanate](#)), hoặc
  - Fluoroquinolone có hoạt tính kháng *Pseudomonas* tốt (ví dụ, [ciprofloxacin](#)), hoặc
  - Aminoglycoside (ví dụ, [gentamicin](#), [amikacin](#)), hoặc
  - Monobactam (ví dụ, [aztreonam](#))
- Vi khuẩn gram âm không phải *Pseudomonas* (ví dụ, *E. coli*, *K. pneumoniae*) — Tác nhân gây bệnh Gram âm ngày trước được phủ bởi hai loại kháng sinh từ hai nhóm khác nhau. Tuy nhiên, một số thử nghiệm lâm sàng và hai phân tích gộp đã không cho thấy hiệu quả vượt trội so với đơn trị liệu cephalosporin thế hệ thứ ba hoặc carbapenem [34,51-55]. Hơn nữa, một phân tích gộp đã cho thấy dùng hai nhóm kháng sinh với một aminoglycoside có liên quan đến sự gia tăng tỷ lệ các biến cố bất lợi (độc tính trên thận) [54,55]. Vì lý do này, ở những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm vi khuẩn gram âm, chúng tôi khuyến cáo nên sử dụng một kháng sinh duy nhất với hiệu quả đã được chứng minh và độc tính ít nhất có thể, ngoại trừ ở những bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính hoặc nhiễm trùng huyết do *Pseudomonas* đã biết hoặc nghi ngờ, điều trị kết hợp có thể được xem xét [53].
  - Nhiễm nấm xâm lấn - Điều trị kháng nấm theo kinh nghiệm không được dùng thường xuyên ở những bệnh nhân nặng không có giảm bạch cầu trung tính. Nhiễm nấm xâm lấn đôi khi làm phức tạp tiến triển bệnh, đặc biệt là khi có các yếu tố nguy cơ sau đây: phẫu thuật, dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa, điều trị kháng sinh kéo dài hoặc nằm viện (đặc biệt là tại ICU), hóa trị, cấy ghép, suy gan hoặc thận, đái tháo đường, phẫu thuật bụng lớn, các dụng cụ mạch máu, sốc nhiễm trùng hoặc nhiễm *Candida* spp. Tuy nhiên, nếu nghi ngờ cao nhiễm *Candida* hoặc *Aspergillus* hoặc có giảm bạch cầu trung tính, echinocandin (cho *Candida*) hoặc [voriconazole](#) (cho *Aspergillus*) thường được ưa dùng.
  - Khác - Các phác đồ khác nên xem xét các tác nhân gây bệnh đặc biệt như *Legionella* (macrolide hoặc fluoroquinolone) hoặc vi khuẩn khó điều trị (ví dụ, *Stenotrophomonas*), hoặc tình trạng đặc biệt khác.

**Liều** — Các bác sĩ lâm sàng nên chú ý đến việc dùng liều tối đa cho phép ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng. Chiến lược này dựa trên lượng dịch phân bố tăng lên ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết do bù dịch [59-61] và tỷ lệ thành công trên lâm sàng cao hơn đã được báo cáo ở những bệnh nhân có nồng độ đỉnh của kháng sinh cao [62-64]. Truyền kháng sinh liên tục so với dùng ngắt quãng vẫn còn được nghiên cứu tại thời điểm này [65].

**THEO DÕI ĐÁP ỨNG** — Sau khi dùng dịch và kháng sinh theo kinh nghiệm, đáp ứng điều trị nên được đánh giá thường xuyên. Chúng tôi đề nghị đánh giá về lâm sàng, huyết động và các chỉ số xét nghiệm như được nêu trong các phần bên dưới. Theo kinh nghiệm của chúng tôi, hầu hết bệnh nhân đáp ứng trong vòng 6 đến 24 giờ đầu tiên với bù dịch, tuy nhiên, việc giải quyết hoàn toàn có thể kéo dài và mất nhiều ngày hoặc nhiều tuần. Đáp ứng chủ yếu ảnh hưởng đến việc dùng dịch nhưng cũng có thể ảnh hưởng đến điều trị kháng sinh và kiểm soát nguồn bệnh.

**Catheter theo dõi** — Đối với nhiều bệnh nhân, một catheter tĩnh mạch trung tâm (CVC) và một catheter động mạch được đặt, mặc dù chúng không phải lúc nào cũng cần thiết. Ví dụ, một catheter động mạch có thể được đặt nếu huyết áp không ổn định, chỉ số của máy đo huyết áp không đáng tin cậy, phục hồi tưới máu mô có thể kéo dài (đặc biệt là khi dùng thuốc vận mạch), hoặc khi dùng chỉ số động để theo dõi đáp ứng bù dịch. Có thể đặt CVC nếu cần truyền lượng lớn dịch hoặc thuốc vận mạch, hoặc áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP) hoặc độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch trung tâm (ScvO<sub>2</sub>) được chọn làm phương pháp theo dõi đáp ứng huyết động.

Chúng tôi tin rằng catheter động mạch phổi (PAC) không nên được dùng thường quy ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết hoặc sốc nhiễm trùng vì chúng chưa được chứng minh là giúp cải thiện kết cục [68-70]. PAC có thể đo áp lực động mạch phổi hít (PAOP) và độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn (SvO<sub>2</sub>). Tuy nhiên, PAOP đã được chứng minh là một yếu tố dự báo kém về đáp ứng dịch trong nhiễm trùng huyết và SvO<sub>2</sub> tương tự như ScvO<sub>2</sub>, có thể đo được từ CVC [71,72].

**Lâm sàng** — Tất cả bệnh nhân cần được theo dõi lâm sàng về cải thiện huyết áp động mạch trung bình (MAP), lượng nước tiểu, nhịp tim, nhịp thở, màu da, nhiệt độ, pulse oximetry và tình trạng tri giác. Trong số này, một MAP ≥ 65 mmHg (MAP = [(2 x huyết áp tâm trương) + huyết áp tâm thu] / 3) ([calculator 1](#)), và lượng nước tiểu ≥ 0.5 mL / kg mỗi giờ là mục tiêu chung được sử dụng trong thực hành lâm sàng. Chúng chưa được so sánh với nhau và cũng không được chứng minh là vượt trội hơn bất kỳ mục

tiêu nào khác hoặc đánh giá lâm sàng.

Mục tiêu lý tưởng cho MAP vẫn chưa được xác định. Một thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh bệnh nhân với MAP mục tiêu từ 65 đến 70 mmHg (MAP mục tiêu thấp) hoặc 80 đến 85 mmHg (MAP mục tiêu cao) cho thấy không có lợi ích về cải thiện tỷ lệ tử vong với mục tiêu MAP cao hơn [73,74]. Bệnh nhân có MAP cao hơn có tỷ lệ rung nhĩ lớn hơn (7 so với 3%), cho thấy nhắm đến mục tiêu MAP > 80 mmHg có khả năng gây hại. Một thử nghiệm ngẫu nhiên khác so sánh MAP mục tiêu thấp (60-65 mmHg) với MAP mục tiêu cao hơn (75-80 mmHg) báo cáo rằng ở những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, mục tiêu MAP cao hơn có liên quan đến gia tăng tỷ lệ tử vong tại viện (60 so với 13 phần trăm) [74]. Một phân tích dữ liệu từ cả hai thử nghiệm cho thấy rằng việc đạt được MAP mục tiêu cao hơn không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong nhưng có liên quan tới nguy cơ loạn nhịp trên thất cao hơn [75]. Phân tích gộp khác của các thử nghiệm tương tự đã báo cáo tỷ lệ tử vong tăng lên ở mức MAP mục tiêu cao hơn, đây cũng chính là những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc vận mạch hơn 6 giờ [76].

**Huyết động** — Các yếu tố tiên đoán đáp ứng dịch nên được sử dụng để xác định khả năng dùng dịch thêm nữa. Các guideline ưu tiên đánh giá động học [3] vì chúng chính xác hơn các phương pháp tĩnh (ví dụ, CVP) khi dự đoán đáp ứng dịch. Tuy nhiên liệu việc sử dụng chúng có cải thiện mạnh mẽ các kết cục lâm sàng như tỷ lệ tử vong hay không thì vẫn chưa được chứng minh.

- **Phương pháp tĩnh** — Theo truyền thống, ngoài MAP, các phép đo sử dụng CVC được dùng để xác định đáp ứng dịch:
  - CVP mục tiêu 8 đến 12 mmHg
  - $ScvO_2 \geq 70$  phần trăm ( $\geq 65\%$  nếu được đo từ PAC)

Trong khi một thử nghiệm ban đầu ở bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng đã cho thấy lợi ích giảm tỷ lệ tử vong khi sử dụng các thông số này, các thử nghiệm được công bố sau đó (ProCESS, ARISE, ProMISe) đã báo cáo không có lợi ích giảm tỷ lệ tử vong nào liên quan đến việc sử dụng chúng [7-10].

- **Phương pháp động** — Thay đổi đường kính tĩnh mạch chủ dưới theo hô hấp, vận tốc dòng máu động mạch chủ, LVOT - VTI và vận tốc dòng máu động mạch cánh tay được coi là các phương pháp động để đánh giá đáp ứng dịch. Có bằng chứng ngày càng tăng rằng các phương pháp động này là yếu tố đánh giá đáp ứng dịch chính xác hơn so với các phương pháp tĩnh, miễn là bệnh nhân có nhịp xoang và thông khí thụ động với thể tích khí lưu thông đủ. Đối với bệnh nhân thở tự nhiên hoặc nhịp tim không đều, tăng cung lượng tim trong đáp ứng với nghiệm pháp nâng chân thụ động (đo bằng siêu âm tim, phân tích dạng sóng động mạch, hoặc catheter động mạch phổi) cũng có thể dự đoán đáp ứng dịch. Lựa chọn trong số các phương pháp này phụ thuộc vào sự sẵn có và chuyên môn kỹ thuật, nhưng nghiệm pháp nâng chân thụ động có thể là chính xác nhất và được sử dụng rộng rãi nhất. Các nghiên cứu trong tương lai báo cáo cải thiện kết cục (ví dụ: tử vong, số ngày thở máy) liên quan đến việc sử dụng chúng là cần thiết.

## Xét nghiệm

- **Độ thanh thải lactate** — Mặc dù tần số tối ưu chưa được biết rõ, chúng tôi theo dõi lactate huyết thanh (ví dụ, cứ sau 6 giờ) ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết cho đến khi giá trị lactate giảm rõ rệt. Trong khi guideline hướng đến bình thường hóa giá trị lactate [3], việc hồi sức chỉ dựa vào giá trị lactate đơn độc chưa được chứng minh là cải thiện kết cục của bệnh nhân. Độ thanh thải lactate được xác định bằng công thức  $[(\text{lactate ban đầu} - \text{lactate} > 2 \text{ giờ sau}) / \text{lactate ban đầu}] \times 100$ . Độ thanh thải lactate và khoảng thay đổi của lactate trong 12 giờ hồi sức đầu tiên đã được đánh giá là một dấu hiệu cho hiệu quả của việc hồi sức [13,77-81]. Một phân tích gộp từ những thử nghiệm có chất lượng thấp đã báo cáo rằng hồi sức dựa trên giá trị lactate dẫn đến giảm tỷ lệ tử vong so với hồi sức không dùng giá trị lactate [3]. Các phân tích gộp khác báo cáo lợi ích giảm tỷ lệ tử vong khi dùng chiến lược dựa vào độ thanh thải lactate so với chăm sóc thông thường hoặc ScvO<sub>2</sub> [80,81]. Tuy nhiên, các thử nghiệm được thực hiện trên dân số không đồng nhất và các định nghĩa khác nhau về độ thanh thải lactate có khả năng ảnh hưởng đến kết quả.  
Ngoài ra, sau khi phục hồi tưới máu, lactate là một dấu hiệu kém của tưới máu mô [82]. Kết quả là, khi đó các giá trị lactate thường không cần thiết, nhưng mức lactate tăng nên nhắc nhở việc đánh giá lại khả năng tưới máu mô.
- **Khí máu động mạch** — Nên thận trọng theo dõi các thông số khí máu động mạch bao gồm tỷ lệ PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> cũng như mức độ nghiêm trọng và loại nhiễm toan (giải quyết nhiễm toan chuyển hóa và tránh nhiễm toan tăng clo huyết). Tình trạng trao đổi khí xấu đi có thể biểu hiện phù phổi do hồi sức dịch hoặc các biến chứng khác bao gồm tràn khí màng phổi do đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, hội chứng suy hô hấp cấp, hoặc thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.
- **Các xét nghiệm thường quy** — Theo dõi các kết quả xét nghiệm, đặc biệt là số lượng tiểu cầu, hóa sinh và xét nghiệm chức năng gan thường được thực hiện (ví dụ, cứ sáu giờ một lần) cho đến khi các giá trị đạt đến mức bình thường hoặc mức nền. Nên tránh tăng clo máu, nhưng nếu được phát hiện, có thể chỉ định chuyển sang dùng dung dịch có chứa clo thấp.
- **Vi sinh** — Theo dõi tình trạng nhiễm trùng cũng được chỉ định, bao gồm công thức máu toàn bộ và nuôi cấy bổ sung. Khi đã có kết quả cấy vi sinh, có thể cân nhắc thay đổi lựa chọn kháng sinh và / hoặc hướng tới kiểm soát nguồn bệnh.

**BỆNH NHÂN THẤT BẠI VỚI ĐIỀU TRỊ BAN ĐẦU** — Bệnh nhân có giảm tưới máu kéo dài mặc dù đã bù dịch và điều trị kháng sinh cần được đánh giá lại về đáp ứng dịch, phác đồ dùng kháng sinh và kiểm soát nhiễm trùng cũng như độ chính xác của chẩn đoán và khả năng xảy ra biến chứng bất ngờ hoặc các vấn đề tồn tại có thể xảy ra (ví dụ, tràn khí màng phổi sau khi đặt CVC). Các lựa chọn khác bao gồm thuốc vận mạch, glucocorticoid, thuốc tăng co bóp và truyền máu được thảo luận trong phần này.

**Thuốc vận mạch** — Thuốc vận mạch đường tĩnh mạch rất hữu ích ở bệnh nhân vẫn còn tụt huyết áp mặc dù đã hồi sức dịch đầy đủ hoặc những người tiến triển phù phổi do tim. Dựa trên phân tích gộp từ các thử nghiệm ngẫu nhiên nhỏ và nghiên cứu quan sát, một sự thay đổi trong thực hành lâm sàng đã diễn ra do hầu hết các chuyên gia tránh dùng dopamine và ưu tiên dùng **norepinephrine** như là lựa chọn đầu tay (**bảng 3** và **bảng 4**). Mặc dù các guideline đề nghị dùng các liệu pháp hỗ trợ bao gồm vasopressin (lên đến 0,03 đơn vị / phút để giảm liều norepinephrine) hoặc **epinephrine** (đối với hạ huyết áp kháng trị), việc thực hành lâm sàng có thể cân nhắc tùy trường hợp. Các guideline có sự ưu tiên đối với đường truyền tĩnh mạch trung tâm, đặc biệt là khi dùng thuốc vận mạch kéo dài hoặc liều cao, hoặc nhiều thuốc vận mạch cùng lúc [3]; trong khi điều này là hợp lý, việc chậm trễ điều trị và những nguy cơ của việc đặt catheter cũng nên được xem xét.

**Các liệu pháp hỗ trợ** — Hầu hết các bác sĩ lâm sàng đồng ý rằng các liệu pháp hỗ trợ như glucocorticoid, thuốc tăng co bóp cơ tim, hoặc truyền máu không được dùng thường xuyên ở những người có nhiễm trùng huyết hoặc sốc nhiễm trùng nhưng có thể dành cho các trường hợp kháng trị hoặc các tình huống đặc biệt.

**Glucocorticoid** — Các guideline đề nghị không sử dụng thường quy glucocorticoid ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết. Tuy nhiên, liệu pháp corticosteroid là thích hợp ở những bệnh nhân sốc nhiễm trùng không đáp ứng với bù dịch và dùng thuốc vận mạch.

**Thuốc tăng co bóp cơ tim** — Có thể dùng thuốc tăng co bóp cơ tim ở những bệnh nhân không đáp ứng với bù dịch và

thuốc vận mạch, đặc biệt là những người có giảm cung lượng tim (bảng 4) [7,109-111]. Liệu pháp này không nên được sử dụng để tăng chỉ số tim lên trên mức bình thường [112]. [Dobutamine](#) là lựa chọn đầu tay; [epinephrine](#) là lựa chọn thay thế thích hợp.

**Truyền máu** — Dựa trên kinh nghiệm lâm sàng, các nghiên cứu ngẫu nhiên và guideline về truyền các chế phẩm máu ở những bệnh nhân nặng, chúng tôi thường chỉ định truyền máu cho bệnh nhân có mức hemoglobin  $\leq 7$  g/dL. Ngoại lệ bao gồm nghi ngờ sốc mất máu xảy ra đồng thời hoặc có thiếu máu cục bộ cơ tim.

## TÓM TẮT VÀ KHUYẾN CÁO

- Đối với bệnh nhân nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng, điều trị ưu tiên bao gồm bảo vệ đường thở, điều chỉnh tình trạng thiếu oxy máu, và lập đường truyền để bù dịch và dùng kháng sinh sớm. Đồng thời thực hiện những điều sau đây (trong vòng 45 phút) nhưng không nên trì hoãn việc bù dịch và dùng kháng sinh: các xét nghiệm thường quy, lactate huyết thanh, khí máu động mạch, cấy máu từ hai vị trí tĩnh mạch riêng biệt và từ catheter nội mạch, bệnh phẩm từ các vị trí dễ tiếp cận (ví dụ, đờm, nước tiểu), và chẩn đoán hình ảnh ổ nhiễm trùng nghi ngờ.
- Đối với những bệnh nhân nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng, chúng tôi khuyến cáo nên truyền dịch tĩnh mạch (30mL / kg) trong vòng ba giờ đầu tiên, chứ không phải là thuốc vận mạch, thuốc tăng co bóp cơ tim, hoặc truyền máu (**Grade 1B**). Bolus dịch là phương pháp được ưu tiên dùng và nên được lặp lại cho đến khi huyết áp và tưới máu mô có thể chấp nhận được, phù phổi xảy ra sau đó hoặc không có đáp ứng hơn nữa. Các dung dịch tinh thể (ví dụ, normal saline hoặc Ringer's lactate) được ưu tiên trong hồi sức dịch. Chúng tôi khuyến cáo không nên dùng dung dịch cao phân tử (**Grade 1A**).
- Đối với bệnh nhân nhiễm trùng huyết, chúng tôi khuyến cáo nên sử dụng liều tối ưu của kháng sinh theo kinh nghiệm với một hoặc nhiều kháng sinh trong vòng một giờ đầu tiên (**Grade 1B**). Phổ rộng được xác định là kháng sinh có hoạt tính bao phủ cả vi khuẩn gram âm và gram dương, và nếu nghi ngờ, cả kháng nấm và virus. Đối với những bệnh nhân sốc nhiễm trùng, chúng tôi đề nghị liệu pháp phối hợp, được xác định là nhiều kháng sinh (ít nhất là hai) từ các nhóm khác nhau với mục đích bao phủ cả tác nhân gây bệnh đã biết hoặc nghi ngờ. Lựa chọn kháng sinh phụ thuộc vào tiền sử, các bệnh lý đi kèm, tình trạng suy giảm miễn dịch, bối cảnh lâm sàng, ổ nhiễm trùng nghi ngờ, sự hiện diện của các dụng cụ xâm lấn, dữ liệu nhuộm Gram, và tình trạng đề kháng kháng sinh tại địa phương. Việc dùng thuốc kháng nấm thường quy không được khuyến cáo ở những bệnh nhân không có giảm bạch cầu trung tính.
- Đối với hầu hết bệnh nhân nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng, chúng tôi khuyến cáo dùng dịch dựa trên các mục tiêu lâm sàng bao gồm huyết áp động mạch trung bình 65 mmHg đến 70 mmHg ([calculator 1](#)) và lượng nước tiểu  $\geq 0.5$  mL/kg/giờ (**Grade 1B**). Ngoài ra, trong khi các phương pháp động đánh giá đáp ứng dịch được ưu tiên, các phương pháp tĩnh (ví dụ, áp lực tĩnh mạch trung tâm 8 đến 12 mmHg hoặc độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch trung tâm  $\geq 70\%$ ) đôi khi có thể dễ dàng thực hiện hơn. Nên theo dõi lactate huyết thanh (ví dụ, cứ sáu giờ một lần), cho đến khi có đáp ứng lâm sàng. Cần thận trọng theo dõi với các phương tiện khác (ví dụ, các xét nghiệm thường quy, khí máu động mạch, và vi sinh).

- Đối với bệnh nhân nhiễm trùng huyết vẫn còn tụt huyết áp mặc dù đã bù đủ dịch (ví dụ, 3L trong ba giờ đầu tiên), chúng tôi khuyến cáo nên dùng thuốc vận mạch (**Grade 1B**); lựa chọn đầu tay là [norepinephrine \(bảng 4\)](#). Đối với những bệnh nhân kháng với liệu pháp bù dịch và dùng thuốc vận mạch, các liệu pháp hỗ trợ, như glucocorticoid, thuốc tăng co bóp cơ tim và truyền máu, có thể được dùng. Chúng tôi thường chỉ định truyền máu cho bệnh nhân có mức hemoglobin < 7 g/dL.
- Sau khi thăm khám ban đầu và điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm, các nỗ lực nhằm xác định và kiểm soát (các ổ nhiễm trùng (lý tưởng trong vòng 6 đến 12 giờ) nên được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân nhiễm trùng huyết ([bảng 2](#) and [bảng 1](#)). Ngoài ra, đối với những bệnh nhân thất bại điều trị hoặc những người không đáp ứng với điều trị ban đầu, cần phải xem xét về phác đồ kháng sinh thích hợp hoặc cân nhắc khả năng nhiễm trùng bệnh viện.
- Đối với những bệnh nhân nhiễm trùng huyết có đáp ứng với điều trị, chúng tôi đề nghị nên giảm tốc độ hoặc ngưng truyền dịch, ngưng dùng vận mạch và nếu cần thiết có thể dùng lợi tiểu. Chúng tôi cũng khuyến cáo rằng liệu pháp dùng kháng sinh nên được thu hẹp sau khi xác định tác nhân gây bệnh và có kết quả kháng sinh đồ. Thời gian điều trị kháng sinh từ 7 đến 10 ngày, mặc dù khoảng thời gian ngắn hơn hoặc dài hơn có thể thích hợp ở một vài bệnh nhân.

-

**Nguyễn Phúc Thiện**

**Group “Cập nhật kiến thức y khoa**



## REFERENCES

1. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Septicemia in U.S. Hospitals, 2009. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf> (Accessed on February 15, 2013).
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801.
3. 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; 43:304.
4. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2017; 317:847.
5. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* 1987; 91:883.
6. Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, et al. Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med* 1993; 21:S19.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368.
8. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683.
9. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496.
10. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301.
11. Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med* 2015; 41:1549.
12. PRISM Investigators. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017.
13. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567.
14. Tang Y, Choi J, Kim D, et al. Clinical predictors of adverse outcome in severe sepsis patients with lactate 2-4 mM admitted to the hospital. *QJM* 2015; 108:279.
15. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42:202.
16. Lu Y, Zhang H, Teng F, et al. Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med* 2018; 33:296.
17. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318:1233.
18. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376:2235.
19. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247.
20. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1412.
21. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124.
22. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125.
23. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:347.

- Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349:g4561.
24. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1561.
  25. Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, et al. Association between Initial Fluid Choice and Subsequent In-hospital Mortality during the Resuscitation of Adults with Septic Shock. *Anesthesiology* 2015; 123:1385.
  26. Xu JY, Chen QH, Xie JF, et al. 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* 2014; 18:702.
  27. Jiang L, Jiang S, Zhang M, et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e114666.
  28. Asfar P, Schortgen F, Boissramé-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5:180.
  29. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. 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* 2010; 38:1045.
  30. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742.
  31. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146.
  32. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003; 115:529.
  33. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1127.
  34. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589.
  35. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2006; 34:2069.
  36. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136:1237.
  37. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. 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* 2014; 42:1749.
  38. Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased Time to Initial Antimicrobial Administration Is Associated With Progression to Septic Shock in Severe Sepsis Patients. *Crit Care Med* 2017; 45:623.
  39. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:856.
  40. Peltan ID, Mitchell KH, Rudd KE, et al. Physician Variation in Time to Antimicrobial Treatment for Septic Patients Presenting to the Emergency Department. *Crit Care Med* 2017; 45:1011.
  41. Amaral AC, Fowler RA, Pinto R, et al. Patient and Organizational Factors Associated With Delays in Antimicrobial Therapy for Septic Shock. *Crit Care Med* 2016; 44:2145.
  42. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39:1859.

43. Verhoef J, Hustinx WM, Frasa H, Hoepelman AI. Issues in the adjunct therapy of severe sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:167.
44. Sibbald WJ, Vincent JL. Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:394.
45. Septimus EJ, Coopersmith CM, Whittle J, et al. Sepsis National Hospital Inpatient Quality Measure (SEP- 1): Multistakeholder Work Group Recommendations for Appropriate Antibiotics for the Treatment of Sepsis. *Clin Infect Dis* 2017;65:1565.
46. De Waele JJ, Akova M, Antonelli M, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance. *Intensive Care Med* 2018; 44:189.
47. Savage RD, Fowler RA, Rishu AH, et al. Pathogens and antimicrobial susceptibility profiles in critically ill patients with bloodstream infections: a descriptive study. *CMAJ Open* 2016; 4:E569.
48. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352:1445.
49. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352:1436.
50. Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1217.
51. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1108.
52. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519.
53. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:668.
54. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD003344.
55. Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; :CD004920.
56. Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, et al. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:1139.
57. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:1555.
58. Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med* 2010; 36:979.
59. van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care* 2008; 23:422.
60. Blot S, Koulenti D, Akova M, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care* 2014; 18:R99.

61. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, et al. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:255.
  62. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998;279:125.
  63. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:623.
  64. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, et al. Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:681.
  65. Guidet B, Leblanc G, Simon T, et al. Effect of Systematic Intensive Care Unit Triage on Long-term Mortality Among Critically Ill Elderly Patients in France: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318:1450.
  66. Valley TS, Sjoding MW, Ryan AM, et al. Association of Intensive Care Unit Admission With Mortality Among Older Patients With Pneumonia. *JAMA* 2015; 314:1272.
  67. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:472.
  68. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2713.
  69. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213.
  70. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:134.
  71. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:514.
  72. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1583.
  73. Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016; 42:542.
  74. Hylands M, Moller MH, Asfar P, et al. A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth* 2017; 64:703.
  75. 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; 44:12.
  76. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739.
  77. Liu V, Morehouse JW, Soule J, et al. Fluid volume, lactate values, and mortality in sepsis patients with intermediate lactate values. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:466.
  78. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752.
- Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2015; 41:1862.

79. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, Badgett RG. Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *J Crit Care* 2016; 36:43.
80. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000; 117:260.
81. Karon BS, Scott R, Burritt MF, Santrach PJ. Comparison of lactate values between point-of-care and central laboratory analyzers. *Am J Clin Pathol* 2007; 128:168.
82. Ismail F, Mackay WG, Kerry A, et al. The accuracy and timeliness of a Point Of Care lactate measurement in patients with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015; 23:68.
83. Singer AJ, Taylor M, LeBlanc D, et al. ED bedside point-of-care lactate in patients with suspected sepsis is associated with reduced time to iv fluids and mortality. *Am J Emerg Med* 2014; 32:1120.
84. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al. 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* 2014; 18:R87.
85. Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH, Danish Clinical Register of Emergency Surgery. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2013; 100:1045.
86. Karvellas CJ, Abalde JG, Zepeda-Gomez S, et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:755.
87. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826.
88. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779.
89. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354.
90. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis\*. *Crit Care Med* 2012; 40:725.
91. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375.
92. Mathur SM, Dhunna R, Chakraborty A. Comparison of dopamine and norepinephrine in the management of septic shock using impedance cardiography. *Ind J Crit Care Med* 2007; 11:186.
93. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296.
94. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R143.
95. Russell JA, Walley KR, Gordon AC, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37:811.
96. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1782.
97. Luckner G, Dünser MW, Stadlbauer KH, et al. Cutaneous vascular reactivity and flow motion response to vasopressin in advanced vasodilatory shock and severe postoperative multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care* 2006; 10:R40.

Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:509.

98. Albanèse J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33:1897.
99. Boccara G, Ouattara A, Godet G, et al. Terlipressin versus norepinephrine to correct refractory arterial hypotension after general anesthesia in patients chronically treated with renin-angiotensin system inhibitors. *Anesthesiology* 2003; 98:1338.
100. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226.
101. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R130.
102. Havel C, Arrich J, Losert H, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD003709.
103. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, et al. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med* 2012; 27:172.
104. Vail E, Gershengorn HB, Hua M, et al. Association Between US Norepinephrine Shortage and Mortality Among Patients With Septic Shock. *JAMA* 2017; 317:1433.
105. Nguyen HB, Lu S, Possagnoli I, Stokes P. Comparative Effectiveness of Second Vasoactive Agents in Septic Shock Refractory to Norepinephrine. *J Intensive Care Med* 2017; 32:451.
106. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928.
107. Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32:S448.
108. Bersten AD, Hersch M, Cheung H, et al. The effect of various sympathomimetics on the regional circulations in hyperdynamic sepsis. *Surgery* 1992; 112:549.
109. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296.
110. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1381.
111. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409.
112. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann Intern Med* 2012; 157:49.
113. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013; 160:445.
114. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564.
115. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43:155.
116. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock* 2015; 43:68.
117. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46:361.

118. Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E, et al. Volume Overload: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome in Survivors of Septic Shock. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:1837.
119. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:680.
120. Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD007934.
121. Morel J, Casotto J, Jospé R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010; 14:R225.
122. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:1399.
123. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escosca-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* 2014; 40:32.
124. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e61.
125. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588.
126. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, et al. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia--a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1852.
127. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD007577.
128. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e18.
129. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62:e1.
130. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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* 2011; 52:e56.
131. Jack L, Bal AM, Harte S, Collier A. International guidelines: the need to standardize the management of candidaemia. *Infect Dis (Lond)* 2016;48:779.
132. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132:1435.
133. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36:3075.
134. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372:1996.
135. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. 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* 2013; 68:2183.

136. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004; 164:1669.
137. Rattan R, Allen CJ, Sawyer RG, et al. Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection Presenting with Sepsis Do Not Require Longer Duration of Antimicrobial Therapy. *J Am Coll Surg* 2016; 222:440.
138. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:819.
139. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011; 171:1322.
140. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1102.
141. Matthaïou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, et al. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38:940.
142. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17:R291.
143. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:960.
144. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD010959.
145. Balk RA, Kadri SS, Cao Z, et al. Effect of Procalcitonin Testing on Health-care Utilization and Costs in Critically Ill Patients in the United States. *Chest* 2017; 151:23.
146. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. 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* 2015; 19:v.
147. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2013; 8:530.
148. Schuetz P, Kutz A, Grolimund E, et al. Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. *Int J Cardiol* 2014; 175:464.
149. Bowyer L, Robinson HL, Barrett H, et al. SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57:540.



## GRAPHICS

### Initial evaluation of common sources of sepsis

Suspected site	Symptoms/signs*	Initial microbiologic evaluation <sup>¶</sup>
Upper respiratory tract	Pharyngeal inflammation plus exudate ± swelling and lymphadenopathy	Throat swab for aerobic culture
Lower respiratory tract	Productive cough, pleuritic chest pain, consolidative auscultatory findings	Sputum of good quality, rapid influenza testing, urinary antigen testing (eg, pneumococcus, legionella; not recommended in children), quantitative culture of protected brush or bronchoalveolar lavage
Urinary tract	Urgency, dysuria, loin, or back pain	Urine culture and microscopy showing pyuria
Vascular catheters: arterial, central venous	Redness or drainage at insertion site	Culture of blood (from the catheter and a peripheral site), culture catheter tip (if removed)
Indwelling pleural catheter	Redness or drainage at insertion site	Culture of pleural fluid (through catheter), culture of catheter tip (if removed)
Wound or burn	Inflammation, edema, erythema, discharge of pus	Gram stain and culture of draining pus, wound culture not reliable
Skin/soft tissue	Erythema, edema, lymphangitis	Culture blister fluid or draining pus; role of tissue aspirates not proven
Central nervous system	Signs of meningeal irritation	CSF cell count, protein, glucose, Gram stain, and culture <sup>Δ</sup>
Gastrointestinal	Abdominal pain, distension, diarrhea, and vomiting	Stool culture for Salmonella, Shigella, Campylobacter, and Clostridium difficile
Intra-abdominal	Specific abdominal symptoms/signs	Aerobic and anaerobic culture of percutaneously or surgically drained abdominal fluid collections
Peritoneal dialysis (PD) catheter	Cloudy PD fluid, abdominal pain	Cell count and culture of PD fluid
Genital tract	Women: Low abdominal pain, vaginal discharge Men: Dysuria, frequency, urgency, urge incontinence, cloudy urine, prostatic tenderness	Women: Endocervical and high vaginal swabs onto selective media Men: Urine Gram stain and culture
Bone	Pain, warmth, swelling, decreased use	Blood cultures, MRI, bone cultures at surgery or by interventional radiology
Joint	Pain, warmth, swelling, decreased range of motion	Arthrocentesis with cell counts, Gram stain, and culture

CSF: cerebrospinal fluid; PD: peritoneal dialysis; MRI: magnetic resonance imaging.

\*Fever is frequently seen with all conditions.

<sup>¶</sup>Suggested initial tests are not considered to be comprehensive. Additional testing and infectious disease consultation may be warranted. <sup>Δ</sup>Bacterial antigen and/or molecular testing may also be appropriate in selected patients. Refer to UpToDate topics on diagnostic testing for meningitis.

Adapted from: Cohen J. Microbiologic requirements for studies of sepsis. In: *Clinical Trials for the Treatment of Sepsis*, Sibbald WJ, Vincent JL (eds), Springer-Verlag, Berlin 1995.

## Source control methods for common ICU infections

Source	Interventions
Pneumonia	Chest physiotherapy, suctioning
Urinary tract	Drainage of abscesses, relief of obstruction, removal or changing of infected catheters
Catheter-related bacteremia	Removal of catheter
Peritonitis	Resection, repair, or diversion of ongoing sources of contamination, drainage of abscesses, debridement of necrotic tissue
Pancreatic infection	Drainage or debridement
Soft tissue infection	Debridement of necrotic tissue and drainage of discrete abscesses
Septic arthritis	Joint drainage and debridement
Endocarditis	Valve replacement
Prosthetic device infection	Device removal
Empyema	Drainage, decortication
Sinusitis	Surgical decompression of the sinuses
Cholangitis	Bile duct decompression

*Adapted from: Marshall JC, Lowry SF. Evaluation of the adequacy of source control. In: Clinical Trials for the Treatment of Sepsis, Sibbald WJ, Vincent JL (Eds), Springer-Verlag, Berlin 1995.*

Graphic 58257 Version 2.0

## Vasoactive agents in septic shock

<b>Drug</b>	<b>Effect on heart rate</b>	<b>Effect on contractility</b>	<b>Arterial constriction effects</b>
Dobutamine	+	+++	- (dilates)
Dopamine	++	++	++
Epinephrine	+++	+++	++
Norepinephrine	++	++	+++
Phenylephrine	0	0	+++

Graphic 74872 Version 2.0

## Vasopressors and inotropes in treatment of acute hypotensive states and shock: Adult dose and selected characteristics

Agent	US trade name	Initial dose	Usual maintenance dose range	Range of maximum doses used in refractory shock	Role in therapy and selected characteristics
<b>Vasopressors (alpha-1 adrenergic)</b>					
Norepinephrine (noradrenaline)	Levophed	8 to 12 mcg/minute (0.1 to 0.15 mcg/kg/minute)  A lower initial dose of 5 mcg/minute may be used, eg, in older adults	2 to 4 mcg/minute (0.025 to 0.05 mcg/kg/minute)	35 to 100 mcg/minute (0.5 to 0.75 mcg/kg/minute; up to 3.3 mcg/kg/minute has been needed rarely)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initial vasopressor of choice in septic, cardiogenic, and hypovolemic shock.</li> <li>Wide range of doses utilized clinically.</li> <li>Must be diluted; eg, a usual concentration is 4 mg in 250 mL of D5W or NS (16 micrograms/mL).</li> </ul>
Epinephrine (adrenaline)	Adrenalin	1 mcg/minute (0.014 mcg/kg/minute)	1 to 10 mcg/minute (0.014 to 0.14 mcg/kg/minute)	10 to 35 mcg/minute (0.14 to 0.5 mcg/kg/minute)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initial vasopressor of choice in anaphylactic shock.</li> <li>Typically an add-on agent to norepinephrine in septic shock when an additional agent is required to raise MAP to target and occasionally an alternative first-line agent if norepinephrine is contraindicated.</li> <li>Increases heart rate; may induce tachyarrhythmias and ischemia.</li> <li>Elevates lactate concentrations during initial administration (ie, may preclude use of lactate clearance goal); may decrease mesenteric perfusion.</li> <li>Must be diluted; eg, a usual concentration is 1 mg in 250 mL D5W (4 micrograms/mL).</li> </ul>
Phenylephrine	Neo-Synephrine, Vazculep	100 to 180 mcg/minute until stabilized (alternatively, 0.5 to 2 mcg/kg/minute)	20 to 80 mcg/minute (0.25 to 1.1 mcg/kg/minute)	80 to 360 mcg/minute (1.1 to 6 mcg/kg/minute); Doses >6 mcg/kg/minute do not increase efficacy according to product information in the United States	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pure alpha-adrenergic vasoconstrictor.</li> <li>Initial vasopressor when tachyarrhythmias preclude use of norepinephrine.</li> <li>Alternative vasopressor for patients with septic shock who: (1) develop tachyarrhythmias on norepinephrine, epinephrine, or dopamine, (2) have persistent shock despite use of two or more vasopressor/inotropic agents including vasopressin (salvage therapy), or (3) high cardiac output with persistent hypotension.</li> <li>May decrease stroke volume and cardiac output in patients with cardiac dysfunction.</li> <li>May be given as bolus dose of 50 to 100 micrograms to support</li> </ul>

					<p>blood pressure during rapid sequence intubation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Must be diluted; eg, a usual concentration is 10 mg in 250 mL D5W or NS (40 micrograms/mL).</li> </ul>
Dopamine	Inotropin	2 to 5 mcg/kg/minute	5 to 20 mcg/kg/minute	20 to >50 mcg/kg/minute	<ul style="list-style-type: none"> <li>An alternative to norepinephrine in septic shock in highly selected patients (eg, with compromised systolic function or absolute or relative bradycardia and a low risk of tachyarrhythmias).</li> <li>More adverse effects (eg, tachycardia, arrhythmias particularly at doses <math>\geq 20</math> mcg/kg/minute) and less effective than norepinephrine for reversing hypotension in septic shock.</li> </ul> <p>Lower doses (eg, 1 to 3 mcg/kg/minute) should not be used for renal protective effect and can cause hypotension during weaning. Must be diluted; eg, a usual concentration is 400 mg in 250 mL D5W (1.6 mg/mL); use of a commercially available pre-diluted solution is preferred.</p>
<b>Antidiuretic hormone</b>					
Vasopressin (arginine-vasopressin)	Pitressin, Vasopressin	0.03 units per minute (alternatively 0.01 to 0.03 units/minute initially)	0.03 to 0.04 units per minute (not titrated)	0.04 to 0.07 units/minute; Doses >0.04 units/minute can cause cardiac ischemia and should be reserved for salvage therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Add-on to norepinephrine to raise blood pressure to target MAP or decrease norepinephrine requirement. Not recommended as a replacement for a first-line vasopressor.</li> <li>Pure vasoconstrictor; may decrease stroke volume and cardiac output in myocardial dysfunction or precipitate ischemia in coronary artery disease.</li> <li>Must be diluted; eg, a usual concentration is 25 units in 250 mL D5W or NS (0.1 units/mL).</li> </ul>
<b>Inotrope (beta 1 adrenergic)</b>					
Dobutamine	Dobutrex	0.5 to 1 mcg/kg/minute (alternatively, 2.5 mcg/kg/minute in more severe cardiac decompensation)	2 to 20 mcg/kg/minute	20 to 40 mcg/kg/minute; Doses >20 mcg/kg/minute are not recommended in heart failure and should be reserved for salvage therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initial agent of choice in cardiogenic shock with low cardiac output and maintained blood pressure.</li> <li>Add-on to norepinephrine for cardiac output augmentation in septic shock with myocardial dysfunction (eg, in elevated left ventricular filling pressures and adequate MAP) or ongoing hypoperfusion despite adequate intravascular volume and use of vasopressor agents.</li> <li>Increases cardiac contractility and rate; may cause hypotension</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>and tachyarrhythmias.</li> <li>Must be diluted; a usual concentration is 250 mg in 500 mL D5W or NS (0.5 mg/mL); use of a commercially available pre-diluted solution is preferred.</li> </ul>
<b>Inotrope (nonadrenergic, PDE 3 inhibitor)</b>					
Milrinone	Primacor	Optional loading dose: 50 mcg/kg over 10 minutes (usually not given)	0.125 to 0.75 mcg/kg/minute		<ul style="list-style-type: none"> <li>Alternative for short-term cardiac output augmentation to maintain organ perfusion in cardiogenic shock refractory to other agents.</li> <li>Increases cardiac contractility and modestly increases heart rate at high doses; may cause peripheral vasodilation, hypotension, and/or ventricular arrhythmia.</li> <li>Renally cleared; dose adjustment in renal impairment needed.</li> <li>Must be diluted; eg, a usual concentration is 40 mg in 200 mL D5W (200 micrograms/mL); use of a commercially available pre-diluted solution is preferred.</li> </ul>

- All doses shown are for intravenous (IV) administration in adult patients. The initial doses shown in this table may differ from those recommended in immediate post-cardiac arrest management (ie, advanced cardiac life support). For details, refer to the UpToDate topic review of post-cardiac arrest management in adults, section on hemodynamic considerations.
- Vasopressors can cause life-threatening hypotension and hypertension, dysrhythmias, and myocardial ischemia. They should be administered by use of an infusion pump adjusted by clinicians trained and experienced in dose titration of intravenous vasopressors using continuous noninvasive electronic monitoring of blood pressure, heart rate, rhythm, and function.  
Hypovolemia should be corrected prior to the institution of vasopressor therapy. Reduce infusion rate gradually; avoid sudden discontinuation.
- Vasopressors can cause severe local tissue ischemia; central line administration is preferred. When a patient does not have a central venous catheter, vasopressors can be temporarily administered in a low concentration through an appropriately positioned peripheral venous catheter (ie, in a large vein) until a central venous catheter is inserted. The examples of concentrations shown in this table are useful for peripheral (short-term) or central line administration. Closely monitor catheter site throughout infusion to avoid extravasation injury. In event of extravasation, prompt local infiltration of an antidote (eg, phentolamine) may be useful for limiting tissue ischemia. Stop infusion and refer to extravasation management protocol.
- Vasopressor infusions are high-risk medications requiring caution to prevent a medication error and patient harm. To reduce the risk of making a medication error, we suggest that centers have available protocols that include steps on how to prepare and administer vasopressor infusions using a limited number of standardized concentrations. Examples of concentrations and other detail are based on recommendations used at experienced centers; protocols can vary by institution.

D5W: 5% dextrose water; MAP: mean arterial pressure; NS: 0.9% saline.

Prepared with data from:

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. *Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care Med* 2017;45:486.
- Hollenberg SM. *Vasoactive drugs in circulatory shock. Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:847.
- Lexicomp Online. Copyright © 1978-2018 Lexicomp, Inc. All Rights Reserved.

## Contributor Disclosures

**Gregory A Schmidt, MD** Nothing to disclose **Jess Mandel, MD** Nothing to disclose **Polly E Parsons, MD** Nothing to disclose **Daniel J Sexton, MD** Grant/Research/Clinical Trial Support: Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health [Healthcare epidemiology]. Consultant/Advisory Boards: Sterilis [Medical waste disposal]; Magnolia Medical Technologies [Medical diagnostics]; National Football League [Infection prevention]; Johnson & Johnson [Mesh-related infections]. Equity Ownership/Stock Options: Magnolia Medical Technologies [Medical diagnostics (Blood culture techniques)]. Other Financial Interest: Johnson & Johnson [Mesh-related infections]. **Robert S Hockberger, MD, FACEP** Nothing to disclose **Geraldine Finlay, MD** Nothing to disclose

Contributor disclosures are reviewed for conflicts of interest by the editorial group. When found, these are addressed by vetting through a multi-level review process, and through requirements for references to be provided to support the content. Appropriately referenced content is required of all authors and must conform to UpToDate standards of evidence.

[Conflict of interest policy](#)