

کمپین نجات سپسیس (SSC): گایدلاین بین‌المللی مدیریت سپسیس شدید و شوک سپتیک (2012)

R. Phillip Dellinger, MD¹; Mitchell M. Levy, MD²; Andrew Rhodes, MB BS³; Djillali Annane, MD⁴; Herwig Gerlach, MD, PhD⁵; Steven M. Opal, MD⁶; Jonathan E. Sevransky, MD⁷; Charles L. Sprung, MD⁸; Ivor S. Douglas, MD⁹; Roman Jaeschke, MD¹⁰; Tiffany M. Osborn, MD, MPH¹¹; Mark E. Nunnally, MD¹²; Sean R. Townsend, MD¹³; Konrad Reinhart, MD¹⁴; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS¹⁵; Derek C. Angus, MD, MPH¹⁶; Clifford S. Deutschman, MD, MS¹⁷; Flavia R. Machado, MD, PhD¹⁸; Gordon D. Rubenfeld, MD¹⁹; Steven A. Webb, MB BS, PhD²⁰; Richard J. Beale, MB BS²¹; Jean-Louis Vincent, MD, PhD²²; Rui Moreno, MD, PhD²³; and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup*

Persian (Farsi) translation by:

Seyed Mohammad Reza Hashemian, MD, FCCM (Chronic Respiratory Diseases Research Center (CRDRC), National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Masih Daneshvari Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran); **Hamid Reza Jamaati, MD, FCCP**, (Tobacco Prevention and Control Research Center (TPCRC), National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Masih Daneshvari Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran) and **Ehsan Firoozi** (Chronic Respiratory Diseases Research Center (CRDRC), National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Masih Daneshvari Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran)

مطالب دیجیتالی تکمیلی (SDC¹) برای این مقاله در دسترس می‌باشد. URL مستقیم نقل قول‌ها در متن چاپ شده، موجود بوده و به فرمت‌های HTML و PDF، بر روی تارنمای مجله (<http://journals.lww.com/ccmjjournal>), در اختیار گذاشته شده است.

نام نویسندگان و افشائیات کمیته، به صورت کامل در **SDC 1** (<http://links.lww.com/CCM/A615>) لیست شده است.

این مقاله به صورت همزمان در *Critical Care Medicine* و *Intensive Care Medicine* منتشر می‌شود.

برای اطلاعات بیشتر در رابطه با این مقاله، با R.P. Dellinger تماس حاصل فرمایید (Dellinger-Phil@CooperHealth.edu).

کپی‌رایت © 2013 توسط انجمن طب مراقبت‌های بحرانی و انجمن طب مراقبت‌های ویژه‌ی اروپا.

DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af

1. بیمارستان دانشگاهی Cooper، کامدن، نیوجرسی، ایالات متحده.
2. دانشکده‌ی پزشکی Warren Alpert دانشگاه Brown، پروویدنس، رود آیلند، ایالات متحده.
3. بیمارستان St. George's، لندن، انگلستان.
4. Garches، Hôpital Raymond Poincaré، فرانسه.
5. Vivantes-Klinikum Neukölln، برلین، آلمان.
6. بیمارستان Memorial، رود آیلند، پاتوکت، رود آیلند، ایالات متحده.
7. بیمارستان دانشگاهی Emory، آتلانتا، جورجیا، ایالات متحده.
8. مرکز دانشگاهی پزشکی Hadassah Hebrew، اورشلیم، اسرائیل.
9. مرکز سلامتی پزشکی Denver، دنور، کولورادو، ایالات متحده.
10. دانشگاه McMaster، همپلتون، آنتاریا، کانادا.
11. بیمارستان Barnes-Jewish، سنت لوئیس، ایالات متحده.
12. دانشگاه مرکز پزشکی Chicago، شیکاگو، ایلینویز، ایالات متحده.
13. مرکز پزشکی California Pacific، سان فرانسیسکو، کالیفرنیا، ایالات متحده.
14. Friedrich Schiller University Jena، جنا، آلمان.
15. مرکز دانشگاهی پزشکی Rush، شیکاگو، ایلینویز، ایالات متحده.
16. دانشگاه Pittsburgh، پیتسبورگ، پنسیلوانیا، ایالات متحده.
17. دانشکده‌ی پزشکی Perelman در دانشگاه Pennsylvania، فیلادلفیا، پنسیلوانیا، ایالات متحده.
18. دانشگاه فدرال Sao Paulo، سائو پائولو، برزیل.
19. مرکز علوم سلامت Sunnybrook، تورونتو، آنتاریا، کانادا.
20. بیمارستان Royal Perth، پرت، استرالیا، غربی.
21. بنیاد بیمارستان Guy's and St. Thomas، لندن، انگلستان.
22. بیمارستان دانشگاهی Erasme، بروکسل، بلژیک.
23. UCINC، بیمارستان São José، Centro Hospitalar de Lisboa Central، لیسبون، پرتغال.

*اعضاء کمیته‌ی گایدلاین SSC سال 2012 و زیرگروه کودکان، در ضمیمه‌ی A در انتهای این مقاله لیست شده‌اند.

هدف:

توصیه‌ها و پیشنهادات کلیدی که به وسیله‌ی طبقه‌بندی فهرست شده‌اند، شامل موارد ذیل می‌باشد:

احیاء کمی زودهنگام شوک سپتیک طی 6 ساعت نخست پس از تشخیص (1C)؛ کشت خون پیش از درمان آنتی‌بیوتیکی (1C)؛ مطالعات تصویر برداری فوری به منظور تأیید منشاء احتمالی عفونت (UG)؛ تجویز درمان ضد میکروبی وسیع‌الطیف طی نخستین ساعت تشخیص شوک سپتیک (1B) و سپسیس شدید بدون شوک سپتیک (1C) به عنوان درمان هدف؛ ارزیابی مجدد درمان ضد میکروبی به صورت روزانه به منظور تقلیل آن (1B)؛ کنترل منشأ عفونت با توجه به سنجیدن خطرات و مزایای روش انتخاب شده طی 12 ساعت پس از تشخیص (1C)؛ احیاء اولیه‌ی مایع توسط کریستالوئید (1B) و مد نظر قرار دادن افزودن آلبومین در بیمارانی که برای حفظ فشار متوسط شریانی کافی، همچنان نیاز به مقادیر فراوانی کریستالوئید دارند (2C) و اجتناب از فرمول‌های Hetastarch (1C)؛ چالش اولیه با مایع در بیماران دچار هایپوپیوژن بافتی ناشی از سپسیس و شک به هایپوولمی به منظور دستیابی به حداقل 30 mL/kg از کریستالوئیدها (در برخی بیماران ممکن است نیاز به تجویز سریع و مقادیر بیشتر مایع باشد) (1C)؛ تداوم تکنیک چالش با مایع تا زمان بهبود همودینامیک بر اساس متغیرهای دینامیک یا استاتیک (UG)؛ نوراپی نفرین به عنوان اولین انتخاب وازوپرسوری برای حفظ فشار متوسط شریانی $\leq 65 \text{ mm Hg}$ (1B)؛ استفاده از اپی نفرین هنگامی که به یک داروی اضافی جهت حفظ فشار خون کافی نیاز باشد (2B)؛ به منظور افزایش فشار متوسط شریانی تا میزان هدف و یا کاهش دوز اپی نفرین می‌توان وازوپرسین (0/03 U/min) را به نوراپی نفرین اضافه نمود اما نباید آن را به عنوان وازوپرسور اولیه مورد استفاده قرار داد (UG)؛ دوپامین به جز در موقعیت‌های بسیار انتخابی، در سایر موارد توصیه نمی‌شود (2C)؛ تجویز انفوزیون دوبوتامین یا افزودن آن به وازوپرسور در حضور: الف) اختلال عملکرد میوکارد که به وسیله‌ی فشار پرشدگی قلبی افزایش یافته و برون‌ده قلبی پایین مشخص می‌شود، ب) علائم جاری هایپوپیوژن علی‌رغم دستیابی به حجم داخل عروقی و فشار متوسط شریانی کافی (1C)؛ اجتناب از به‌کارگیری هیدروکورتیزون داخل وریدی در بیماران بزرگسال دچار شوک سپتیک، در صورتی که احیاء کافی مایع و درمان وازوپرسوی قادر به بازگرداندن ثبات همودینامیکی باشد (2C)؛ هموگلوبین هدف 7-9 g/dL در غیاب هایپوپیوژن بافتی، بیماری اسکیمیک شریان کرونری و یا هموراژی حاد (1B)؛ حجم

تهیه‌ی نسخه‌ای به روز شده از «گایدلاین کمپین نجات سپسیس (SSC)¹» برای مدیریت سپسیس شدید و شوک سپتیک» که آخرین ویرایش آن در سال 2008 منتشر شده است.

طراحی:

کمیته‌ی اتفاق آراء²، از 68 متخصص بین‌المللی که 30 سازمان بین‌المللی را نمایندگی می‌نمود، تشکیل گردید. در جلسات بین‌المللی اصلی، گروه‌های اسمی³ (برای آن دسته از اعضای کمیته که در کنفرانس حضور داشتند) بر پا شد. یک خط مشی رسمی در مورد تضارب منافع، در آغاز پروسه، تدوین و در تمام مدت، تقویت گردید. تمام پروسه‌ی گایدلاین، مستقل از تأمین بودجه توسط صاحبان صنایع انجام شد. جلسه‌ای مستقل برای تمامی رؤسا و نایب رؤسای زیرگروه‌ها و نیز افرادی که انتخاب شده بودند، برگزار گردید. تله‌کنفرانس و مذاکرات الکترونیکی در میان زیرگروه‌ها و در کل کمیته، به عنوان بخش اصلی پروسه به کار گرفته شد.

متدها:

نویسندگان به منظور جهت‌دهی به ارزیابی کیفیت شواهد از بالا (A) تا بسیار پایین (D) و تعیین قدرت توصیه‌ها به عنوان قوی (1) یا ضعیف (2)، به تبعیت از اصول سیستم «درجه‌بندی سنجش، تکوین و ارزش‌گذاری توصیه‌ها (GRADE)⁴» سفارش شدند. مشکلات احتمالی صدور توصیه‌ای قوی در حضور شواهد با کیفیت پایین مورد تأکید قرار گرفت. برخی از توصیه‌ها درجه‌بندی نشدند (UG). توصیه‌ها در سه گروه طبقه‌بندی شدند:

1. آن‌هایی که مستقیماً سپسیس شدید را هدف قرار می‌دادند.
2. آن‌هایی که هدفشان مراقبت‌های عمومی از بیماران با حال وخیم بوده و در سپسیس شدید، با اولویت بالا مد نظر قرار گرفتند.
3. ملاحظات کودکان.

نتایج:

¹ Surviving Sepsis Campaign

² Consensus committee

³ Nominal groups

⁴ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

جاری پایین (1A) و محدود نمودن فشار پلاتوی دمی (1B) در سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS)؛ اعمال فشار مثبت انتهای بازدمی (PEEP) در ARDS هرچند در مقادیر اندک (1B)؛ به کارگیری سطوح بالاتر PEEP به جای سطوح پایین آن در بیماران دچار ARDS متوسط تا شدید ناشی از سپسیس (2C)؛ مانورهای رگروتمان در بیماران سپتیک دچار هایپوکسمی شدید مقاوم به دلیل ARDS (2C)؛ استفاده از وضعیت دَمَر¹ در بیماران دچار ARDS ناشی از سپسیس با نسبت $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 100 \text{ mm Hg}$ در صورت داشتن تجربه‌ی قبلی از چنین اقدامی (2C)؛ در صورت نداشتن کنتراندیکاسیون، بالا بردن سرتخت بیماران تحت ونتیلاسیون مکانیکی (1B)؛ تمهیدی محافظه کارانه در مورد مایعات برای بیماران با ARDS محرز که فاقد شواهد هایپوپرفیوژن بافتی هستند (1C)؛ اعمال پروتکل‌هایی به منظور متوقف‌سازی ونتیلاسیون مکانیکی² و آرام‌بخشی³ (1A)؛ حداقل‌سازی استفاده از آرام‌بخشی بولوس متناوب یا انفوزیون مداوم با هدف تیتراسیون دقیق پیامدها (1B)؛ در صورت امکان، اجتناب از به کارگیری بلاک‌های عصبی-عضلانی در بیماران سپتیک فاقد ARDS (1C)؛ به کار بستن یک دوره‌ی کوتاه مدت (کمتر از 48 ساعت) بلاک‌های عصبی-عضلانی، در بیماران با ARDS زودرس و $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150 \text{ mm Hg}$ (2C)؛ رویکردی مبتنی بر پروتکل برای کنترل گلوکز که چنانچه سطح گلوکز خون در دو مرتبه‌ی متوالی $< 180 \text{ mg/dL}$ باشد، دوز انسولین شروع شود و حداکثر گلوکز خون $\geq 180 \text{ mg/dL}$ هدف قرار گیرد (1A)؛ هم ارزش بودن هموفیلتراسیون وریدی-وریدی و همودیالیز متناوب (2B)؛ پروفیلاکسی برای ترومبوز ورید عمقی (1B)؛ استفاده از پروفیلاکسی زخم ناشی از استرس در بیماران واجد ریسک فاکتورهای خونریزی به منظور پیشگیری از خونریزی دستگاه گوارش فوقانی (1B)؛ تجویز تغذیه‌ی دهانی یا انترال (در صورت نیاز) - چنانچه توسط بیمار تحمل شود - طی 48 ساعت نخست پس از تشخیص سپسیس شدید/ شوک سپتیک به جای تجویز ناشتایی کامل یا تأمین صرف گلوکز داخل وریدی (2C)؛ و مشخص نمودن اهداف مراقبت شامل اقدامات درمانی و برنامه‌ریزی حمایت پایان زندگی (در صورت مقتضی) (1B)؛ به محض امکان اما طی 72 ساعت متعاقب پذیرش ICU (2C).

توصیه‌های اختصاصی در مورد سپسیس شدید کودکان شامل موارد ذیل می‌باشد:

درمان با ماسک صورت اکسیژن، کانول بینی اکسیژن با جریان بالا و یا PEEP مداوم نازوفارنژیال در شرایط دیسترس تنفسی و هایپوکسمی (2C)؛ استفاده از اهداف درمانی مبتنی بر معاینه‌ی فیزیکی همچون پرشدگی مویرگی (2C)؛ استفاده از کریستالوئیدها یا آلبومین به منظور دادن بولوس 20 mL/kg از کریستالوئیدها (یا میزان معادل از آلبومین) طی 10-5 دقیقه، در شوک سپتیک همراه با هایپوولمی (2C)؛ استفاده‌ی متداول‌تر از اینوتروپ‌ها و وازودیلاتورها در شوک سپتیک با برون‌ده قلبی پایین همراه با مقاومت افزایش‌یافته‌ی عروق سیستمیک (2C)؛ استفاده از هیدروکورتیزون صرفاً در کودکان دچار نارسایی مطلق آدرنال به صورت مشکوک یا اثبات شده (2C).

نتیجه گیری:

در میان گروه وسیعی از متخصصان بین‌المللی، در خصوص بسیاری از توصیه‌های سطح 1 برای بهترین مراقبت از بیماران دچار سپسیس شدید، موافقتی عمیق وجود دارد. اگرچه تعداد عمده‌ای از جنبه‌های مراقبتی، واجد حمایتی نسبتاً ضعیف هستند، توصیه‌های مبتنی بر شواهد در خصوص مدیریت حاد سپسیس و شوک سپتیک، اساس پیامدهای بهبودیافته در این گروه حائز اهمیت از بیماران با حال وخیم می‌باشد (Crit Care Med 2013; 41:580-637).

کلمات کلیدی:

طبابت مبتنی بر شواهد؛ معیارهای درجه‌بندی سنجش، تکوین و ارزش‌گذاری توصیه‌ها؛ گایدلاین؛ عفونت؛ سپسیس؛ بسته‌های سپسیس⁴؛ سندرم سپسیس؛ شوک سپتیک؛ سپسیس شدید؛ کمپین نجات سپسیس

¹ Prone

² Weaning

³ Sedation

⁴ Sepsis bundles

پژوهشگر راجع به اپی نفرین در مقایسه با نوراپی نفرین (مطالعه‌ی CATS) -
 2007 Lancet بود؛ وی همچنین محقق اصلی یک کارآزمایی جاری
 تصادفی‌شده‌ی شاهددار و رهبری شده توسط پژوهشگر، پیرامون
 کریستالوئیدها در مقایسه با کلوئیدها (مطالعه‌ی Crystal) می‌باشد.

دکتر Gerlach بیان نموده است که هیچ گونه تعارضی در منافع ندارد؛ وی
 از نویسندگان بازبینی کاربرد پروتئین C فعال شده در بیماران جراحی
 است (منتشر شده در New England Journal of Medicine, 2009).

دکتر Opal برای Genzyme Transgenics (مشاور در مورد آنتی‌ترومبین
 ترانس‌ژنیک، \$ 1,000)، Pfizer (مشاور در مورد پروژه‌ی مهارکننده‌ی
 TLR4، \$ 3,000)، British Therapeutics (مشاور در پروژه‌ی آنتی‌بادی
 پلی‌کلونال، \$ 1,000) و Biotech A (مشاور در مورد پروژه‌ی ایمونوگلوبولین،
 \$ 2,000)، طرف مشاوره واقع گردید. انستیتوی وی از Novartis (مرکز
 هماهنگی بالینی برای ارزیابی وارد نمودن بیمار به فاز III یک کارآزمایی در
 مورد استفاده از مهارکننده‌ی مسیر فاکتور بافتی [TFPI] در پنومونی شدید
 اکتسابی از جامعه [SCAP]، \$ 30,000 برای 2 سال)، Eisai (\$ 30,000
 برای 3 سال)، AstraZeneca (\$ 30,000 برای 1 سال)، Aggenix (\$ 30,000
 برای 1 سال)، Inimex (\$ 10,000)، Eisai (\$ 10,000)، Atoxbio (\$ 10,000)،
 Wyeth (\$ 20,000)، Sirtris (تحقیق پیش بالینی، \$ 50,000) و
 Cellular Bioengineering Inc. (500\$) حمایت مالی دریافت نمود. او از
 Novartis (کمیته‌ی ارزیابی بالینی مطالعه‌ی TFPI در SCAP، \$ 20,000) و
 Eisai (\$ 25,000) حق‌الزحمه دریافت کرد. همچنین بازپرداخت
 سفر/مسکن از Sangart (پایش اطلاعات و امنیت، \$ 2,000)، Spectral
 Diagnostics (پایش اطلاعات و امنیت، \$ 2,000)، Takeda (پایش اطلاعات
 و امنیت، \$ 2,000) و گروه کارآزمایی‌های کانادایی مطالعه‌ی ROS II
 آسلتامیور (شورای پایش اطلاعات و امنیت (بدون پول))، را دریافت نمود.
 او در شورای پایش امنیت اطلاعات Tetraphase نیز حضور دارد (دریافت
 US \$ 600 در سال 2012).

دکتر Sevransky برای انستیتوی Sirius Genomic Inc. حمایت مالی
 دریافت نمود؛ او از طرف Idaho Technology مورد مشورت قرار گرفت
 (\$ 1,500). وی از محققین اصلی یک مطالعه‌ی چندمرکزی
 بررسی‌کننده‌ی ارتباط میان عوامل سازمانی و ساختاری بخش مراقبت‌های
 ویژه، شامل پروتکل‌ها و مرگ‌ومیر بیماران بستری می‌باشد. او از
 پروتکل‌هایی که به عنوان یادآورهای ارزشمند به پزشکان پرمشغله عمل
 می‌نمایند تا موجب در نظرگیری درمان‌هایی خاص در بیماران دچار
 سپسیس یا سایر ناخوشی‌های تهدیدکننده‌ی حیات شوند، حمایت می‌کند.

دکتر Sprung پرداختی مالی از طرف Artisan Pharma (50,000 \$ - 25,000 \$)
 Eisai Corp. (5,000 \$ - 1,000 \$ ACCESS)، Ferring
 Pharmaceuticals (10,000 \$ - 5,000 \$)، Hutchinson Technology
 Incorporated (5,000 \$ - 1,000 \$)، به انستیتویش را دریافت نمود.
 انستیتوی وی حمایت مالی از جهت بیماران وارد شده به مطالعات بالینی را
 از Eisai Corporation (PI.) بیماران وارد شده در مطالعه‌ی ACCESS،
 Takeda (PI.) مطالعه پیش از وارد نمودن بیماران
 خاتمه یافت دریافت می‌دارد. او پرداختی مالی به انستیتویش و حق
 مشاوره از طرف Artisan Pharma/Asahi Kasei Pharma America Corp
 (50,000 \$ - 25,000 \$) را دریافت نمود. وی از طرف Eli Lilly مورد

سازمان‌های حامی: کانون مراقبت‌های بحرانی پرستاران آمریکا، کالج
 پزشکان قفسه‌سینه‌ی آمریکا، کالج پزشکان طب اورژانس آمریکا، انجمن
 قفسه‌سینه‌ی آمریکا، کانون طب مراقبت‌های بحرانی آسیا پاسیفیک،
 انجمن مراقبت‌های ویژه‌ی استرالیا و نیوزیلند، انجمن مراقبت‌های بحرانی
 برزیل، انجمن مراقبت‌های بحرانی کانادا، انجمن طب مراقبت‌های بحرانی
 چین، انجمن طب مراقبت‌های بحرانی چین-کانون پزشکی چین، انجمن
 مراقبت‌های ویژه‌ی امارات، انجمن تنفسی اروپا، انجمن میکروبیولوژی
 بالینی و بیماری‌های عفونی اروپا، انجمن طب مراقبت‌های ویژه‌ی اروپا،
 انجمن مراقبت‌های ویژه‌ی کودکان و نوزادان اروپا، انجمن بیماری‌های
 عفونی آمریکا، انجمن طب مراقبت‌های بحرانی هند، انجمن بین‌المللی طب
 مراقبت‌های بحرانی پان عربی، کانون طب حاد ژاپن، انجمن طب
 مراقبت‌های ویژه‌ی ژاپن، محققان آسیب حاد ریوی و سپسیس کودکان،
 انجمن طب اورژانس آکادمیک، انجمن طب مراقبت‌های بحرانی، انجمن
 طب بیمارستانی، انجمن عفونت جراحی، فدراسیون جهانی پرستاران
 مراقبت‌های بحرانی، فدراسیون جهانی انجمن‌های مراقبت‌های ویژه و
 بحرانی کودکان، فدراسیون جهانی انجمن‌های طب مراقبت‌های ویژه و
 بحرانی. مشارکت و تأیید: انجمن سپسیس آلمان و انستیتوی سپسیس
 آمریکای لاتین.

دکتر Dellinger از طرف Biotest (عصاره‌ی ایمونوگلوبولین موجود در اروپا
 برای استفاده‌ی احتمالی در سپسیس) و AstraZeneca (ترکیب آنتی-TNF
 ناموفق در کارآزمایی اخیراً تکمیل شده در مورد سپسیس) مورد مشورت
 قرار گرفت؛ انستیتوی وی مبلغی را به خاطر مشاوره از IKARIA در مورد
 تکوین یک محصول جدید (IKARIA نیتریک اکسید استنشاقی‌ای دارد که
 برای مصرف غیر رسمی در ARDS در دسترس است) و حمایتی مالی از
 طرف Spectral Diagnostics Inc (کارآزمایی جاری بالینی حذف
 اندوتوکسین) و Ferring (کارآزمایی جاری بالینی آنالوگ وازوپرسین)
 دریافت نمود؛ همچنین در دفتر سخنرانان Eisai (ترکیب آنتی‌اندوتوکسین
 که نتوانست در کارآزمایی بالینی منفعتی را نشان دهد) فعالیت داشت.

دکتر Levy از Eisai (مرکز هماهنگی بالینی Ocean State برای تأمین
 بودجه‌ی کارآزمایی بالینی [500,000 \$]) حمایت مالی دریافت نمود. وی از
 Eli Lilly (سخنرانی‌هایی در هند، \$ 8,000) حق‌الزحمه دریافت داشته و از
 ابتدای کار گایدلاین SSC، با آن همکاری کرده است.

دکتر Rhodes در ازای پرداختی مالی به وی و انستیتویش (کمیته‌ی
 سازماندهی کارآزمایی PROWESS Shock)، به Eli Lilly و LiDCO
 مشورت داد؛ بازپرداخت سفر/مسکن از Eli Lilly و LiDCO دریافت شد؛ او
 برای شرکت در فعالیت‌های بازبینی همچون شورای پایش اطلاعات، آنالیز
 آماری Orion و نیز برای Eli Lilly، دریافتی داشته است؛ وی یکی از
 نویسندگان نسخه‌ی اولیه‌ی درمان زود هنگام معطوف به هدف بوده و به
 مفهوم پایش همودینامیک با حداقل تهاجم، اعتقاد دارد.

دکتر Annane در شورای مشورتی بین‌المللی Fresenius Kabi
 (حق‌الزحمه‌ی € 2,000) شرکت نمود. علنی‌سازی غیرمالی وی شامل حضور
 به عنوان محقق اصلی در یک کارآزمایی تصادفی‌شده‌ی شاهددار چند
 مرکزی تکمیل شده و با رهبری توسط محقق می‌شود که نسبت سود به
 زیان زود هنگام از اشباع اکسیژن بافتی NIRS را ارزیابی می‌نمود. او محقق
 اصلی یک کارآزمایی تصادفی‌شده‌ی شاهددار و رهبری شده توسط

مشورت قرار گرفته (دستمزد مشاوره‌ی مطالعاتی، \$ 25,000 - \$ 10,000) و حق‌الزحمه‌ای از Eli Lilly (سخنرانی، \$ 5,000 - \$ 1,000) دریافت داشته است. او عضوی از مطالعه‌ی NICE-SUGAR گروه کارآزمایی‌های بالینی انجمن مراقبت‌های ویژه‌ی استرالیا و نیوزیلند (بدون دریافت مالی) و عضو مشورتی گردهمایی بین‌المللی سپسیس (از اکتبر سال 2010) می‌باشد. وی به مدتی طولانی، علاقه‌های تحقیقاتی خود را در زمینه‌ی استروئیدها در سپسیس، PI مطالعه‌ی Corticus، تصمیم‌گیری پیرامون پایان زندگی، و PI مطالعات Ethicus، Ethicatt و Welpicus حفظ نموده است.

دکتر Douglas پرداختی‌های مالی به انستیتوی از طرف Eli Lilly (سایت PROWESS Shock)، سازمان‌های ملی سلامت (شبکه‌ی ARDS)، Accelr8 (دانش تشخیص VAP)، CCCTG (مطالعه‌ی Oscillate) و Hospira (دکس‌میتومیدین در RCT ترک الک) را دریافت نمود. انستیتوی وی حق‌الزحمه‌ای را از انجمن طب مراقبت‌های بحرانی (الگوی پیشرفت ICU) دریافت داشت؛ او طبق سیاست سازمانی، طرف مشاوره‌ی Eli Lilly (PROWESS Shock SC) و مطالعه‌ی ژنومیک سپسیس) قرار گرفت؛ وی پرداختی برای تهیه‌ی گواهی تخصصی (Smith Moore Leatherwood) را دریافت نمود؛ هزینه‌ی سفر/مسکن توسط Eli Lilly and Company (کمیته‌ی سازماندهی PROWESS Shock) و انجمن طب مراقبت‌های بحرانی (اتحاد کیفیت بیمارستانی، واشنگتن، 4 بار در سال، 2009-2011) بازپرداخت گردید؛ او حق‌الزحمه‌ای از Covidien (سخنرانی غیر CME سال 2010، \$ 500) و مرکز برتری در برنامه‌ی CME مراقبت‌های بحرانی دانشگاه مینه‌سوتا (2009, 2010) دریافت نمود؛ وی حق ثبت بلا تکلیفی برای مانیتور بلند نمودن پُشتی تخت دارد.

دکتر Jaeschke عنوان نموده است که هیچ گونه تعارضی احتمالی در منافع ندارد.

دکتر Osborn به Sui Generis Health مشورت داد (\$ 200). انستیتوی او از سازمان‌های ملی تحقیقات سلامت، برنامه‌ی ارزیابی تکنولوژی سلامت-انگلستان (پزشک کارآزمایی برای RCT مرتبط با سپسیس) حمایت مالی دریافت می‌نماید. حقوق پرداخت شده از طریق اداره‌ی NIHR، بودجه را تأمین نمود. کمک هزینه‌ای از طرف ICNARC به عنوان محقق اصلی به وی داده شد. او پزشک کارآزمایی برای ProMiSe می‌باشد.

دکتر Nunnally برای بخشی در مورد دیابت ملیتوس حقوق دریافت نمود؛ او یکی از نویسندگان سرمقاله‌ی می‌باشد که کنترل دقیق گلوکز به صورت کلاسیک را مورد بحث قرار می‌دهند.

دکتر Townsend از حامیان ارتقاء کیفیت مراقبت سلامت می‌باشد.

دکتر Reinhart از طرف EISAI (عضو کمیته‌ی سازماندهی- کمتر از \$ 10,000 US)، BRAHMS Diagnostics (کمتر از \$ 10,000 US) و SIRS- Lab Jena (عضو بنیان‌گذار، کمتر از \$ 10,000 US) مورد مشورت واقع شد. وی حق‌الزحمه‌هایی به دلیل سخنرانی‌هایش شامل فعالیت در دفتر سخنرانان، از Biosyn Germany (کمتر از € 10,000) و Braun Melsungen (کمتر از € 10,000) دریافت نمود. او دستمزدهایی برای فروش کاتترهای اکسیژن ورید مرکزی از Edwards Life Sciences (حدود \$ 100,000) دریافت کرد.

دکتر Kleinpell برای تهیه‌ی گواهی تخصصی (چهار گواهی و یک کارآزمایی در سال گذشته)، مابه‌ازای مالی دریافت نمود. انستیتوی او از آژانس کیفیت و تحقیقات مراقبت سلامت و بنیاد Prince (چهار سال کمک مالی R01، PI و 3 سال کمک مالی بنیاد، Co-I) حمایت مالی دریافت می‌دارد. وی از Cleveland Clinic و کانون پرستاران مراقبت‌های بحرانی آمریکا برای نطق‌های اصلی در کنفرانس‌ها، حق‌الزحمه دریافت نمود. او از McGraw Hill (به عنوان ویراستار کتاب مرور مراقبت‌های بحرانی) حق تألیف گرفت. از آکادمی پرستار-طبیبان آمریکا، انجمن طب مراقبت‌های بحرانی و کانون پرستاران مراقبت‌های بحرانی (یک شب هتل در کنفرانس ملی)، هزینه‌ی سفر/مسکن به او بازپرداخت شد.

دکتر Angus از طرف Eli Lilly (عضو شورای پایش امنیت اطلاعات، کارآزمایی چند مرکزی در رابطه با یک PC برای شوک سپتیک)، Eisai Inc (درمان آنتی-TNF برای سپسیس شدید) و Idaho Technology (بیومارکرهای سپسیس) طرف مشورت واقع شد؛ او از Eisai Inc حمایتی مالی (محقق، پیگیری طولانی مدت فاز III کارآزمایی یک داروی آنتی-TLR4 در سپسیس شدید)، حق مشورت (درمان آنتی-TLR4 برای سپسیس شدید) و بازپرداخت هزینه‌ی سفر/مسکن دریافت نمود؛ او محقق اصلی مطالعه‌ای در حال تکوین با تأمین بودجه از سازمان‌های ملی سلامت می‌باشد که استراتژی‌های احیاء زودهنگام هایپوپرفیوژن بافتی ناشی از سپسیس را مقایسه می‌نماید.

دکتر Deutschman اشتغالی غیرمادی به عنوان یکی از نویسندگان گایدلاین کنترل گلاسیسمیک انجمن طب مراقبت‌های بحرانی دارد.

دکتر Machado حمایت مادی نامحدودی را گزارش می‌نماید که برای پیاده‌سازی SSC در برزیل به مؤسسه‌اش پرداخت شده است (Eli Lilly do Brasil)؛ او محقق اصلی مطالعه‌ی در حال انجامی پیرامون وازوپرسین می‌باشد.

دکتر Rubenfeld از آژانس‌های غیرتجاری یا بنیادهایی شامل سازمان‌های ملی سلامت (\$ 10 million)، بنیاد Robert Wood Johnson (\$ 500,000) و CIHR (\$ 200,000) حمایت مالی دریافت کرده است. انستیتوی او از شرکت‌های تجاری شامل Advanced Lifeline System (\$ 150,000)، Siemens (\$ 50,000)، Bayer (\$ 10,000)، Byk Gulden (\$ 150,000)، AstraZeneca (\$ 10,000)، Faron Pharmaceuticals (\$ 5,000)، Cerus Corporation (\$ 11,000)، کمک‌های مالی دریافت نمود. او همچنین از Bayer (\$ 500)، DHD (\$ 1,000)، Eli Lilly (\$ 5,000)، انتشارات دانشگاه آکسفورد (\$ 10,000)، Hospira (\$ 15,000)، Cerner (\$ 5,000)، Pfizer (\$ 1,000)، KCI (\$ 7,500)، کانون مراقبت‌های تنفسی آمریکا (\$ 10,000)، انجمن قفسه‌سینه‌ی آمریکا (\$ 7,500)، BioMed Central (\$ 1,000)، سازمان‌های ملی سلامت (\$ 1,500) و بنیاد Alberta Heritage برای تحقیقات پزشکی (\$ 250)، حق‌الزحمه، حق مشورت، حق ویراستاری، حق تألیف و حق عضویت در شورای پایش اطلاعات و امنیت دریافت داشت. او از طرف Cerner، از دسترسی به پایگاه اطلاعات و دیگر حمایت‌های فکری (غیرمادی) برخوردار است.

دکتر Webb از طرف AstraZeneca (داروهای ضد عفونت، \$ 5,000 - \$ 1,000) و Jansen-Cilag (داروهای ضد عفونت، \$ 5,000 - \$ 1,000) مورد

مشورت قرار گرفت. او از پروژه‌ی (ARISE RECT of EGDT) NHMRC به صورت نامحدود از Fresinius (CHEST RCT) پیرامون مقایسه‌ی وُلوون (با سالین) و پروژه‌ی NHMRC، RCT استروئید در مقایسه با دارونما برای شوک سپتیک، پروژه‌ی NHMRC (مطالعه‌ی BLISS در مورد شناسایی باکتری‌ها به وسیله‌ی PRC در شوک سپتیک)، بنیاد مراقبت‌های ویژه‌ی -ANZ (RCT پایلوت BLING در مورد تجویز بتا لاکتام به وسیله‌ی انفوزیون)، Hospira (برنامه‌ی SPICE در مورد تحقیق دلیریوم سداسیون)، مراکز NHMRC برای بورس تحقیقات ممتاز (مطالعات مشاهده‌ای میکروبیولوژی ناخوشی بحرانی) و به صورت نامحدود از Hospira (DAHlia) RCT در مورد دیکس‌مدتومیدین برای دلیریوم آژیته) کمک مالی دریافت کرد. هزینه‌ی سفر/مسکن توسط Jansen-Cilag (\$ 10,000 - \$ 5,000) و AstraZeneca (\$ 5,000 - \$ 1,000) بازپرداخت شد. او برای یک واکسن منگوکوکسال، حق ثبت دارد. وی رئیس کارآزمایی‌های بالینی ANZICS بوده و از محققان EGDT با موضوعیت PCR برای شناسایی بار باکتری و نیز آزمایش یک استروئید در شوک سپتیک می‌باشد.

دکتر Beale، برای مشارکتش به عنوان عضوی از شورای Eisai Inc، Novartis، SIRS-Lab، Covidien، bioMérieux، Applied Physiology، PriceSpective Ltd، Easton Associates (درمان کمکی فعال‌کننده‌ی گوانیلات سیکلاز محلول در ARDS/آسیب حاد ریوی به همراه مراقبت‌های حمایتی و تمهیدات ونتیلاسیون)، Eisai (Eritoran) و Phillips (Respironics) به انستیتوی وی حق مشورت پرداخت شد. او برای Eli Lilly and Company گواهی تخصصی تهیه دید (پرداخت شده به انستیتوی وی)؛ او همچنین حق‌الزحمه‌هایی (پرداخت شده به انستیتوی وی) از طرف Applied Physiology PL SAB، Applied Physiology SAB، Applied Physiology SAB، بروکسل، سمپوزیوم کشورهای وابسته در ISICEM، بروکسل)، bioMérieux (گروه GeneXpert Focus، فرانسه)، SIRS-Lab (گردهمایی SIRS-LAB SAB، بروکسل و SIRS-LAB SAB، لیسبون)، Eli Lilly (سمپوزیوم CHMP Hearing)، Eisai (Eritoran) از طریق برنامه‌ی مستقیم در بروکسل، Eli Lilly (سمپوزیوم Lunchtime، وین)، Covidien (جلسه‌ی شورای مشورتی پایش بالغین، فرانکفورت)، Covidien (شورای مشورتی جهانی CNIBP Boulder، آمریکا)، Eli Lilly and Company (بهبود ارائه‌های آموزشی شامل فعالیت در دفاتر سخنرانی) (دانشکده‌ی مراقبت‌های ویژه‌ی میزبان در دپارتمان)) دریافت نمود؛ هزینه‌های سفر/مسکن از طرف bioMérieux (گروه GeneXpert Focus، فرانسه) و LiDCO (کنفرانس زمستانی مرور داروهای بیهوشی و مراقبت‌های بحرانی)، SSC (جلسه‌ی اعلانات، نیویورک؛ کنفرانس بسته‌های مراقبتی، منچستر؛ جلسه‌ی کمیته‌ی اعلان SSC و جلسه‌ی کمیته‌ی اجرایی SSC، نشویل؛ جلسه‌ی SSC، منچستر)، Novartis (جلسه‌ی شورای مشورتی، زوریخ)، انستیتوی مهندسی بیومدیکال (جلسه‌ی شروع Hospital of the Future Grand Challenge، مصاحبه‌های ستاد EPSRC برای Hospital of the Future Grand Challenge، سوئد، Philips (جلسه‌ی شروع، بوبلینگن، آلمان؛ کنفرانس MET، کپنهاگ)، Covidien (جلسه‌ی شورای مشورتی پایش بالغین، فرانکفورت)، Eisai (جلسه‌ی محققان ACCESS، بارسلونا)، بازپرداخت گردید. علنی‌سازی غیرمادی وی شامل بیان اظهار عقیده در مورد احیاء مایع از طرف کارگروه ESICM در مورد کلونیدها می‌باشد (که هنوز در حال نهایی شدن است).

دکتر Vincent دریافت حق مشورت از طرف AstraZeneca، Astellas، Curacyte، Eli Lilly، Eisai، Ferring، GlaxoSmithKline، Merck و Pfizer را گزارش می‌نماید که به انستیتوی وی پرداخت شده است. این انستیتو به خاطر وی، از Eisai، Eli Lilly، Curacyte، AstraZeneca، Astellas، Ferring، Merck و Pfizer حق‌الزحمه دریافت داشته و از Astellas، Curacyte، Eli Lilly، Eisai، Ferring و Pfizer کمک مالی کسب نموده است. همچنین این انستیتو برای ارائه‌های آموزشی، از طرف Astellas، Curacyte، Eli Lilly، Eisai، Ferring، Merck و Pfizer عایدی داشته است.

دکتر Moreno از طرف bioMérieux (جلسه‌ی متخصصان) مورد مشورت قرار گرفته است. او از نویسندگان مطلبی پیرامون کورتیکواستروئیدها در بیماران دچار شوک سپتیک می‌باشد. وی نویسنده‌ی چندین نسخه‌ی تعریف‌کننده‌ی سپسیس و طبقه‌بندی بیماران دچار سپسیس بوده و همچنین نویسنده‌ی چندین مطلب است که کاربرد بسته‌های سپسیس را مورد بحث قرار می‌دهند.

سپسیس، پاسخ سیستمیک و مخرب میزبان می باشد که می تواند منجر به سپسیس شدید (اختلال عملکرد حاد ارگان در پی عفونت مستند یا مشکوک) و شوک سپتیک (سپسیس شدید همراه با هایپوتانسیون غیر قابل بازگشت توسط مایع درمانی) گردد. سپسیس شدید و شوک سپتیک، مشکلات اصلی نظام سلامت هستند که سالانه میلیون ها نفر در سرتاسر جهان را تحت تأثیر قرار داده و موجب مرگ یک نفر از هر چهار بیمار (و اغلب بیشتر) می شوند و میزان بروز آن ها در حال افزایش است (1-5). همچون پلی تروما، انفارکتوس حاد میوکارد و سکته مغزی، سرعت و صحت درمان به کار گرفته شده در ساعات اولیه ی پس از سپسیس شدید، احتمال تأثیر بر نتیجه ی بیمار را افزایش می دهد.

هدف از توصیه های موجود در نوشته ی حاضر، تهیه ی یک گایدلاین برای پزشکان دخیل در امر درمان بیماران دچار سپسیس شدید یا شوک سپتیک می باشد. این توصیه ها نمی تواند جایگزین صلاحیت تصمیم گیری پزشک در برخورد با یک بیمار با شرایط خاص خود شود. اغلب این توصیه ها برای بیماران دچار سپسیس شدید - چه در ICU و چه غیر آن - مناسب هستند. در واقع، اعتقاد کمیته ی گردآورنده بر این مطلب بوده است که بیشترین میزان پیشرفت در نتایج از طریق آموزش و تغییر پروسه ی مراقبت بیماران دچار سپسیس

شدید در محیط غیر ICU و تمام طیف مراقبت حاد، حاصل می شود. محدودیت منابع مراکز و کشورها می تواند مانع از انجام برخی توصیه ها گردد. بنابراین، مقصود از طرح این توصیه ها، انجام گیری بهترین درمان ممکن بوده (در حقیقت، کمیته این موارد را به عنوان "هدف" در پروسه ی درمانی در نظر گرفته) و نمایانگر استاندارد مراقبت نمی باشد. کمیته ی گایدلاین کمپین نجات سپسیس (SSC) امیدوار است که با گذشت زمان، به خصوص از طریق برنامه های آموزشی و بررسی های رسمی و بازخورد ابتکارات معطوف به بهبود عملکرد، این گایدلاین بتواند با تأثیر بر نحوه ی طبابت پزشکان، موجبات کاهش بار جهانی سپسیس را فراهم آورد.

متدولوژی

تعاریف:

سپسیس به عنوان وجود (محتمل یا مستند) عفونت همراه با تظاهرات سیستمیک عفونت تعریف می شود. سپسیس شدید نیز به صورت سپسیس همراه با اختلال عملکرد ارگانی و یا هایپوپرفیوژن بافتی ناشی از آن تعریف می گردد (جدول 1 و 2) (6).

جدول (1). معیارهای تشخیصی سپسیس

عفونت ثابت شده یا مشکوک به همراه تعدادی از موارد ذیل:
متغیرهای عمومی
تب ($38/3^{\circ}\text{C} >$) هایپوترمی (دمای مرکزی $36^{\circ}\text{C} >$) ضربان قلب $> 90/\text{min}^{-1}$ یا بیشتر از 2 انحراف معیار بالاتر از میزان نرمال متناسب با سن تاکی پنه تغییر در وضعیت ذهنی ادم شدید یا بالانس مثبت مایع ($< 20 \text{ mL/kg}$ طی 24 ساعت) هایپرگلاسمی (گلوکز پلاسما $> 140 \text{ mg/dL}$ یا $7/7 \text{ mmol/L}$) در غیاب دیابت
متغیرهای التهابی
لکوسیتوز (تعداد $\text{WBC} > 12000 \mu\text{L}^{-1}$) لکوپنی (تعداد $\text{WBC} < 4000 \mu\text{L}^{-1}$) تعداد نرمال WBC با فرم های نابالغ بیشتر از 10% CRP پلاسمایی بیشتر از 2 انحراف معیار بالاتر از میزان نرمال پروکلسیتونین پلاسمایی بیشتر از 2 انحراف معیار بالاتر از میزان نرمال
متغیرهای همودینامیک
هایپوتانسیون شریانی ($\text{SBP} > 90 \text{ mm Hg}$ ، $\text{MAP} > 70 \text{ mm Hg}$ یا کاهش $\text{SBP} < 40 \text{ mm Hg}$ در بالغین یا بیشتر از 2 انحراف معیار پایین تر از میزان نرمال متناسب با سن)
متغیرهای اختلال عملکرد ارگانی
هایپوکسی شریانی ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$)

الیگوری حاد (برون‌ده اداری $> 0.5 \text{ mL/kg/hr}$ برای حداقل 2 ساعت علی‌رغم مایع درمانی کافی) افزایش Cr $< 0.5 \text{ mg/dL}$ یا $44/2 \text{ }\mu\text{mol/L}$ اختلالات انعقادی ($\text{INR} < 1.5$ یا $\text{aPTT} < 60 \text{ s}$) ایلئوس (فقدان صداهای روده‌ای) ترومبوسیتوپنی (تعداد پلاکت $> 100000 \text{ }\mu\text{L}^{-1}$) هایپر بیلی‌روبینمی (بیلی‌روبین توتال پلاسما $< 4 \text{ mg/dL}$ یا $70 \text{ }\mu\text{mol/L}$)
متغیرهای پرفیوژن بافتی
هایپرلاکتاتیسمی ($< 1 \text{ mmol/L}$) کاهش پرشدگی مویرگی یا ماتلینگ

WBC = White Blood Cell; CRP = C-Reactive Protein; SBP = Systolic Blood Pressure; MAP = Mean Arterial Pressure; INR = International Normalized Ratio; aPTT= activated Partial Thromboplastin Time.

معیارهای تشخیصی سپسیس در کودکان شامل علائم یا نشانه‌های التهاب در حضور عفونت و در همراهی با هایپر- یا هایپوترمی (دمای رکتال $< 38/5^\circ\text{C}$ یا $> 38/5^\circ\text{C}$)، تاکی‌کاردی (که ممکن است در بیماران هایپوترمیک وجود نداشته باشد) و حداقل یکی از علائم تغییر عملکرد ارگانی (شامل تغییر وضعیت ذهنی، هایپوکسمی، افزایش سطح لاکتات سرمی و یا نبض پر قدرت¹) می‌باشد.
 برگرفته از:

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.

جدول (2). سپسیس شدید

تعریف سپسیس شدید: هایپوپرفیوژن بافتی ناشی از سپسیس یا اختلال عملکرد ارگان (وجود هر کدام از موارد زیر که به نظر ناشی از عفونت باشد)
هایپوتانسیون ناشی از سپسیس
لاکتات بالاتر از ULN آزمایشگاهی
برون‌ده اداری $> 0.5 \text{ mL/kg/hr}$ به مدت بیش از 2 ساعت علی‌رغم مایع درمانی کافی
آسیب حاد ریوی با $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 250$ در غیاب پنومونی به عنوان منبع عفونت
آسیب حاد ریوی با $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ در حضور پنومونی به عنوان منبع عفونت
$\text{Cr} < 2/0 \text{ mg/dL}$ ($176/8 \text{ }\mu\text{mol/L}$)
بیلی‌روبین $< 2 \text{ mg/dL}$ ($34/2 \text{ }\mu\text{mol/L}$)
تعداد پلاکت $> 100000 \text{ }\mu\text{L}^{-1}$
کوآگولوپاتی ($\text{INR} < 1.5$)

ULN=Upper Limit of Normal ; INR=International Normalized Ratio

برگرفته از:

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.

¹ Bounding puls

در سرتاسر این نوشته و بسته‌های بهبود عملکرد که در آن گنجانده شده، تمایزی بین تعاریف و اهداف یا آستانه‌های درمانی وجود دارد. هایپوتانسیون ناشی از سپسیس به صورت فشار خون سیستولیک (SBP) $> 90 \text{ mm Hg}$ یا فشار متوسط شریانی (MAP) $> 70 \text{ mm Hg}$ یا کاهش $< 40 \text{ mm Hg}$ و یا بیشتر از دو انحراف معیار پایین‌تر از میزان نرمال متناسب با سن - در غیاب سایر علل هایپوتانسیون - تعریف می‌گردد. به عنوان مثالی از هدف درمانی یا آستانه‌ای تیپیک برای درمان هایپوتانسیون، می‌توان از بسته‌های سپسیس برای استفاده از وازوپرسورها نام برد. در این بسته‌ها، آستانه‌ای $\text{MAP} \leq 65 \text{ mm Hg}$ می‌باشد. استفاده از تعریف در مقابل آستانه^۱، در تمام این مقاله مشهود خواهد بود. شوک سپتیک به هایپوتانسیون مقاوم ناشی از سپسیس، علی‌رغم مایع درمانی کافی اطلاق می‌شود. هایپوپرفیوژن بافتی ناشی از سپسیس نیز به صورت هایپوتانسیون، افزایش لاکتات و یا الیگوری ناشی از عفونت تعریف می‌گردد.

تاریخچه گایدلاین‌ها:

این مجموعه حاصل بازبینی گایدلاین SSC سال 2008 برای برخورد با سپسیس شدید و شوک سپتیک می‌باشد (7). گایدلاین اولیه در سال 2004 انتشار یافت (8) و شواهد در دسترس تا پایان سال 2003 را به ثبت رسانید. در چاپ 2008، شواهد موجود تا انتهای سال 2007 مورد آنالیز قرار گرفت. موارد تکراری در چاپ حاضر، بر اساس آثار به روز شده تا پاییز سال 2012 تدوین یافته‌اند.

انتخاب و سازمان دهی اعضای کمیته:

انتخاب اعضای کمیته بر اساس علاقه و تخصص در جنبه‌های اختصاصی سپسیس صورت پذیرفت. رؤسا و اعضای کمیته‌ی اجرایی به وسیله‌ی انجمن طب مراقبت‌های بحرانی^۲ و هیأت اداره‌کننده‌ی انجمن طب مراقبت‌های ویژه‌ی اروپا^۳ منصوب گردیدند. هر یک از سازمان‌های حمایت‌کننده، نماینده‌ای را که در زمینه سپسیس تخصص داشت، تعیین نمود. چهار پزشک با تجربه در به‌کارگیری پروسه‌ی GRADE (که در این نوشته با عنوان گروه GRADE یا گروه طبابت مبتنی بر شواهد (EBM) از آن یاد می‌شود) در تکوین گایدلاین شرکت نمودند.

پروسه‌ی شکل‌گیری گایدلاین با تعیین رؤسا و گمارش اعضای کمیته در گروه‌های مطابق با تخصص ویژه‌ی آن‌ها آغاز گردید. هر یک از گروه‌ها موظف شدند پیش‌نویس نسخه‌ی به روز شده‌ی اولیه‌ای از ویرایش سال 2008 در حیطه‌ی مختص خود (با عناصر اضافی اصلی از اطلاعات گنجانده شده در نسخه‌ی در حال تکوین طی اواخر سال 2011 و اوایل سال 2012) تهیه نمایند.

توسط درون‌داده‌های گروه EBM، یک جلسه‌ی گروهی ابتدایی به منظور تثبیت روش‌های مرور مقالات و تدوین جداول آنالیز شواهد برگزار گردید. کمیته‌ها و زیرگروه‌ها از طریق تلفن و اینترنت به ادامه‌ی فعالیت پرداختند. چند جلسه‌ی بعدی زیرگروه‌ها و اشخاص کلیدی، در نشست‌های اصلی بین‌المللی (گروه‌های اسمی) برگزار شده و فعالیت به واسطه‌ی تله‌کنفرانس‌ها و مذاکرات الکترونیکی در میان زیرگروه‌ها و اعضای کل کمیته ادامه یافت. سرانجام، جلسه‌ی متشکل از رؤسای تمام گروه‌ها، اعضای کمیته‌ی اجرایی و دیگر اعضای کلیدی کمیته، به منظور نهایی نمودن سند پیش‌نویس برای تسلیم آن به منتقدین، منعقد گردید.

تکنیک‌های جستجو

برای هر سؤال تعریف شده به صورت واضح، جستجوی مقاله‌ای مجزایی انجام گردید. رؤسای کمیته برای شناسایی واژه‌های مناسب جستجو که حداقل شامل یکی از موارد سپسیس، سپسیس شدید، شوک سپسیس و سندرم سپسیس می‌شد و در مقابل حیطه‌ی موضوع عمومی زیرگروه قرار می‌گرفت و همچنین کلید واژه‌های صحیح برای سؤال اختصاصی مطرح شده، با رؤسای زیرگروه‌ها همکاری نمودند. تمامی سؤالات مورد استفاده در گایدلاین‌های منتشر شده‌ی قبلی، همانند سؤالات مقتضی جدید ایجاد شده توسط جستجوهای مرتبط با موضوع عمومی یا کارآزمایی‌هایی اخیر، مورد جستجو قرار گرفتند. از نویسندگان به صورت اختصاصی خواسته شد که متاآنالیزهای موجود مرتبط با سؤالشان را پیگیری و حداقل یک پایگاه داده‌های عمومی (نظیر MEDLINE و EMBASE) و کتابخانه‌ی Cochrane (هم پایگاه بررسی‌های سیستماتیک Cochrane [CDSR]^۴ و هم پایگاه چکیده‌ی بررسی‌های اثربخشی [DARE]^۵) را جستجو نمایند. دیگر پایگاه‌های داده‌ای (انجمن ژورنال ACP^۶، ژورنال

^۴ Cochrane Database of Systematic Reviews

^۵ Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness

^۶ ACP Journal Club

^۱ Definition vs. threshold

^۲ Society of Critical Care Medicine

^۳ European Society of Intensive Care Medicine

ابتدا به عنوان شواهد با کیفیت پایین مد نظر قرار می گیرند اما بر اساس میزان تأثیر، امکان ارتقاء آنها به مرتبه‌ی بالاتری از اعتبار وجود دارد. مثالی از این دست، کیفیت شواهد به منظور تجویز زودهنگام آنتی بیوتیک‌ها می باشد. در سرتاسر این نوشته، ارجاعاتی به ضمایم SDC حاوی جداول خلاصه شواهد GRADEpro وجود دارد.

طبابت مبتنی بر شواهد^۱، بایگانی کارآزمایی‌های بالینی شاهده‌دار Cochrane^۲، بایگانی کارآزمایی تصادفی‌شده‌ی شاهده‌دار استاندارد بین‌المللی^۳ [http://www.controlled-trials.com/mrct/]، یا متارجیستر کارآزمایی‌هایی بالینی^۴ [http://www.controlled-trials.com/mrct/]، اختیاری بودند. در جای مناسب، شواهد موجود در فرم جداول شواهد خلاصه شدند.

درجه‌بندی توصیه‌ها

در مجموعه‌ی حاضر، برآورد کیفی شواهد - از بالا (A) تا بسیار پایین (D) - و تعیین قدرت توصیه‌ها، بر اساس سیستم "درجه‌بندی سنجش، تکوین و ارزش‌گذاری توصیه‌ها" (GRADE) صورت گرفته است (جدول 3 و 4) (9-11). کمیت‌های سازماندهی SSC و نویسندگان شخصی، طی پروسه‌ی تهیه‌ی نسخه‌ی تجدید نظر شده‌ی گایدلاین SSC، در به کارگیری سیستم GRADE، با نمایندگان سیستم مذکور همکاری نمودند. اعضای این سیستم در تمامی بحث‌ها و بررسی‌های پیرامون درجه‌بندی تصمیمات توسط اعضای کمیت‌های گایدلاین، به طور مستقیم - شخصاً و یا از طریق ایمیل - شرکت داشتند.

سیستم GRADE بر ارزیابی مکرر کیفیت شواهد و متعاقباً بررسی سنجش فوائد، خطرات، بار^۵ و هزینه‌ها، پایه‌ریزی شده شده است که منجر به شکل‌گیری و درجه‌بندی یک توصیه‌ی مدیریتی می‌گردد. مجزا نگاه‌داشتن درجه‌بندی کیفیت شواهد و قدرت توصیه‌ها به وضوح، وجهی سرنوشت‌ساز و تعیین‌کننده از رویکرد GRADE را بنیان می‌نهد. این سیستم کیفیت شواهد را به صورت بالا (Grade A)، متوسط (Grade B)، پایین (Grade C) و خیلی پایین (Grade D) طبقه‌بندی می‌کند. آزمایشات تصادفی‌شده^۶ در ابتدا به عنوان شواهد با درجه‌ی بالا در نظر گرفته می‌شوند اما ممکن است به دلایلی نظیر محدودیت در عملی‌سازی، ناسازگاری یا عدم دقت نتایج، غیر مستقیم بودن شواهد و یا سوگیری‌های احتمالی، از اعتبار آنها کاسته شود (جدول 3). به عنوان نمونه‌هایی از غیر مستقیم بودن شواهد می‌توان به ارتباط جمعیت مطالعه شده، مداخلات انجام شده و نتایج اندازه‌گیری شده با سؤال مورد مطالعه اشاره نمود. مطالعات مشاهده‌ای (غیر تصادفی) خوب در

¹ Evidence - Based Medicine Journal

² Cochrane Registry of Controlled Clinical Trials

³ International Standard Randomized Controlled Trial Registry

⁴ Meta Register of Controlled Trials

⁵ Burden

⁶ Randomized trials

جدول (3). تعیین کیفیت شواهد

متدولوژی اصلی
A (بالا) RCTها
B (متوسط) RCTهای تنزل یافته یا مطالعات مشاهده‌ای ارتقاء یافته
C (پایین) مطالعات مشاهده‌ای خوب انجام شده با RCTهای شاهد
D (خیلی پایین) مطالعات شاهددار تنزل یافته یا نظر متخصصان امر بر اساس سایر شواهد
عواملی که می‌تواند باعث کاهش قدرت شواهد گردد
1. کیفیت ضعیف برنامه‌ریزی و پیاده‌سازی RCTهای در دسترس که بیانگر احتمال بالاتری برای سوگیری است 2. مغایرت نتایج شامل مشکلاتی پیرامون آنالیز زیرگروه‌ها 3. غیر مستقیم بودن شواهد (شامل اختلاف در جمعیت، مداخله، شاهد، نتایج و مقایسه) 4. عدم دقت نتایج 5. احتمال بالای سوگیری اطلاعات
عوامل اصلی که می‌تواند باعث افزایش قدرت شواهد گردد
1. بالا بودن میزان تأثیر (شواهد مستقیم، ریسک نسبی < 2 بدون عامل مخدوش‌کننده‌ی قابل قبول) 2. میزان بسیار بالای تأثیر با ریسک نسبی < 5 و بدون تهدیدی برای اعتبار (تا دو سطح) 3. گرادیان دوز- پاسخ

RCT = Randomized Controlled Trial

در این نوشته، اظهارات قوی با عنوان «توصیه¹» و اظهارات ضعیف با عنوان «پیشنهاد²» بیان خواهند شد. در سرتاسر نوشته‌ی حاضر، توصیه‌ها یا به صورت درجه‌بندی شده و یا به صورت جملاتی با نامگذاری مستقل که در انتهای آن‌ها عنوان «درجه‌بندی نشده (UG³)» در داخل پرانتز آمده، بیان می‌گردند. به اعتقاد کمیته، قرارگیری توصیه‌های اخیر در پروسه‌ی GRADE، عملی نبوده است.

سیستم GRADE، توصیه‌ها را به صورت قوی (Grade 1) و ضعیف (Grade 2) طبقه‌بندی می‌نماید. عوامل مؤثر بر ارائه‌ی این تعریف در جدول 4 آورده شده‌اند. اختصاص عنوان قوی یا ضعیف از لحاظ بالینی اهمیت بیشتری نسبت به تفاوت در سطح کیفیت شواهد دارد. کمیته‌ی مذکور اثرات مطلوب پیروی از توصیه‌ها را در مقابل اثرات نامطلوب آن می‌سنجد و قدرت یک توصیه، منعکس‌کننده‌ی میزان اطمینان گروه به آن ارزیابی می‌باشد. بنابراین، یک توصیه‌ی قوی به نفع یک مداخله، بیانگر نظر گروه به این صورت است که اثرات مطلوب به‌کارگیری آن (شامل آثار مفید بر سلامت، بار کمتر روی پرسنل و صرفه‌جویی در مخارج) به طور آشکار بر اثرات نامطلوب آن (شامل آسیب به سلامت، بار بیشتر بر پرسنل و بیماران و نیز هزینه‌های بیشتر) غلبه دارد. مشکلات بالقوه‌ی بیان توصیه‌های قوی در حضور شواهد پایین به حساب آورده شده‌اند. یک توصیه‌ی ضعیف در مورد به‌کارگیری یک مداخله، بیانگر این قضاوت است که اثرات مطلوب پیروی از آن توصیه، احتمالاً بر اثرات نامطلوب آن غلبه خواهد داشت ولی به دلیل وجود برخی شواهد با کیفیت پایین (و در نتیجه باقی ماندن تردید در خصوص فوائد و خطرات) و یا فوائد و مضرات تقریباً متعادل، گروه راجع به مقایسه‌ی این اثرات، مطمئن نمی‌باشد.

¹ Recommendation

² Suggestion

³ Ungraded

جدول (4). عوامل تعیین کننده ی قوی یا ضعیف بودن توصیه ها

موضوعی که باید مورد توجه قرار گیرد	پروسه ی توصیه شده
بالا یا متوسط بودن شواهد (آیا کیفیت شواهد بالا یا متوسط است؟)	بالا تر بودن کیفیت شواهد احتمال بیشتر برای قوی بودن توصیه
اطمینان در مورد سنجش فوائد در مقابل مضرات و هزینه ها (آیا اطمینان وجود دارد؟)	بیشتر بودن تفاوت بین عواقب مطلوب و نامطلوب و اطمینان در مورد این تفاوت احتمال بیشتر برای قوی بودن توصیه ← کمتر بودن سود نهایی و کمتر بودن اطمینان در مورد آن سود احتمال بیشتر برای ضعیف بودن توصیه ←
قطعیت در معیارها و یا معیارهای مشابه (آیا قطعیت و یا شباهت وجود دارد؟)	قطعیت و یا شباهت بیشتر در معیارها و اولویت ها احتمال بیشتر برای قوی بودن توصیه
الزامات مالی (آیا تأمین هزینه ها ارزش سودهای مورد انتظار را دارد؟)	کمتر بودن هزینه ی یک مداخله در مقایسه با اقدامات دیگر و کمتر بودن دیگر مخارج مرتبط با تصمیم (به عبارت دیگر: نیاز به منابع مالی کمتر) احتمال بیشتر برای قوی بودن توصیه ←

یک توصیه ی قوی بدان معنا است که اکثر بیماران کاملاً مطلع، آن را خواهند پذیرفت و نیز اکثر پزشکان در اغلب موارد باید از آن استفاده نمایند. در برخی شرایط نمی توان و یا نباید از یک توصیه ی قوی پیروی نمود زیرا وضعیت بالینی یا مقتضیات بیمار، قابلیت به کارگیری آن توصیه را کاهش می دهد. یک توصیه ی قوی لزوماً به معنای استاندارد مراقبت نمی باشد. به عنوان مثال توصیه ی قوی برای تجویز آنتی بیوتیک طی اولین ساعت پس از تشخیص سپسیس شدید و همچنین توصیه به رساندن فشار ورید مرکزی (CVP) به 8 mm Hg و میزان اشباع اکسیژن ورید مرکزی ($ScvO_2$) به 70% طی 6 ساعت نخست احیاء هایپروپرفیوژن بافتی ناشی از سپسیس، اگرچه مطلوب انگاشته می شود ولی هنوز در عمل به عنوان استانداردهای درمان تأیید نشده اند.

آموزش کامل اعضای کمیته در مورد رویکرد GRADE، بر پروسه ی انجام شده حین تلاش های سال 2008 بنا گذاشته شد. یادگیری استفاده از نرم افزار GRADEpro توسط چند تن از اعضای کمیته، باعث بهره گیری رسمی تر از سیستم GRADE گردید (12). اصول کاری با توجه به ارزیابی بدنه ی شواهد منتشر شده و نمایندگان GRADE، به منظور مشورت، در تمام طول پروسه در دسترس بودند. زیرگروه ها موافقت خود را در مورد پیش نویس طرح به صورت الکترونیکی اعلام نمودند که پس از آن به منظور بحث و بررسی عمومی میان رؤسای زیرگروه ها، کمیته ی سازماندهی SSC (مشمول بر دو رئیس، دو نایب رئیس و یک عضو منتخب از کمیته) و نیز چندین عضو منتخب کلیدی کمیته - در جلسه ی ماه ژوئیه

2012 در شیکاگو - ارائه گردید. نتایج این جلسه در نسخه ی بعدی توصیه ها گنجانده شد و مجدداً از طریق ایمیل میان تمامی اعضای گروه مورد بحث و بررسی قرار گرفت. پیش نویس توصیه ها در کل کمیته توزیع گردید و در برلین طی نشست گروه اسمی دیگری، در ماه اکتبر 2011 به صورت نهایی در آمد. سپس بررسی ها و تصمیم گیری ها به منظور تأیید رسمی، مجدداً در تمامی کمیته انتشار یافت. متعاقب بحث و گفتگو و به صلاح دید رؤسا، مشکل پیشنهادات متضاد در مورد طرز بیان توصیه ها و یا تعیین قدرت شواهد، از طریق رأی گیری رسمی داخل زیرگروه ها و جلسات گروهی، مرتفع گردید. نسخه ی پیش نویس از لحاظ شیوه ی نگارش و فرم، توسط کمیته ی تحریریه ویرایش و به وسیله ی رؤسای زیرگروه و سپس تمام کمیته، به تأیید نهایی رسید. در طول مراحل نهایی تأیید نسخه ی پیش نویس برای انتشار، به منظور موفقیت در بازبینی مجدد¹، تعدادی از توصیه ها با مجوز رئیس کمیته ی اجرایی SSC مسئول آن توصیه و نیز متصدی EBM، ویرایش گردید.

¹ Peer review

A-F: احیاء اولیه و مشکلات عفونت (جدول 5)

از بدو کار گایدلاین SSC در سال 2004، هیچ یک از اعضای کمیته، صنعتی را تبلیغ نمی‌کرده و هیچ درون‌دادی از صنایع در شکل‌گیری گایدلاین وجود نداشته و نیز هیچ نماینده‌ای از آن‌ها در جلسات شرکت ننموده است. همچنین اعضاء مجاز به آگاه‌سازی صنایع و یا اظهار نظر در مورد توصیه‌ها نبوده‌اند. هیچ کدام از اعضای کمیته‌ی گایدلاین در پروسه‌ی گایدلاین‌های سال‌های 2004، 2008 و یا 2012 حق‌الزحمه‌ای بابت مسئولیت خود دریافت نداشته‌اند.

شرح کاملی از پروسه‌ی افشاسازی² و تمام موارد علنی‌شده توسط نویسندگان در SDC 1 در مطالب تکمیلی این نوشته آمده است. ضمیمه‌ی B، فلورچارت پروسه‌ی علنی‌سازی تضارب منافع (COI) را نشان می‌دهد. از شرکت‌های عضو که گمان می‌شد منافع متضاد مادی یا غیرمادی (آکادمیک) دارند در جلسه‌ی بحث و رأی‌گیری پیرامون آن موضوع ممانعت به عمل آمد. سعی لازم در جهت علنی‌سازی کامل و شفافیت در تضارب بالقوه‌ی منافع برای تمامی اعضای کمیته صورت گرفت.

در بازبینی اولیه، 68 مورد از تضارب منافع مادی و 54 مورد غیرمادی توسط اعضای کمیته ارائه گردید. تضارب منافع اعلام شده توسط 19 تن از اعضاء، توسط زیرکمیته‌های COI، غیرمرتبط با محتویات گایدلاین شناخته شد. 9 تن از افرادی که برای آن‌ها داشتن COI (مادی و غیرمادی) محرز شده بود، توسط گروه با شرط پیوستن به خط‌مشی COI SSC و عدم شرکت در بحث و رأی‌گیری در جلسات مرتبط با COI آن‌ها، به وظیفه مجزایی گماشته شدند.

در مورد 9 نفر قضاوت بدین صورت بود که تضارب منافع آن‌ها صرفاً به وسیله‌ی تغییر وظیفه مرتفع نخواهد گردید. از یک تن از این افراد درخواست به کناره‌گیری از کمیته شد. 8 نفر باقی‌مانده در گروه‌هایی گنجانده شدند که حداقل COI را با آن‌ها داشتند. این افراد در مواردی که مرتبط با COI آن‌ها می‌شد ملزم به روشن‌سازی کامل بودند و همچنین به هیچ یک اجازه‌ی ریاست گروه داده نشد. در زمان تأیید نهایی سند نیز تحویل نسخه‌ی به‌روز اعلان COI الزامی گردید. هیچ COI نیازمند داوری بیشتری گزارش نشد.

¹ Conflict of Interest

² Disclosure process

جدول (5). توصیه‌ها: احیاء اولیه و مشکلات عفونت

A. احیاء اولیه	
1. احیاء کمی و طبق پروتکل در بیماران دچار هایپوپرفیوژن بافتی ناشی از سپسیس (که در نوشته‌ی حاضر به صورت هایپوتانسیون مقاوم پس از چالش اولیه از لحاظ مایع یا غلظت لاکتات خون $\leq 4 \text{ mmol/L}$ تعریف شده است). اهداف احیاء طی 6 ساعت نخست:	الف) فشار ورید مرکزی 8-12 mm Hg ب) فشار متوسط شریانی $65 \text{ mm Hg} \leq (\text{MAP})$ ج) برون‌ده ادراری $0/5 \text{ mL/kg/hr} \leq$ د) میزان اشباع اکسیژن ورید مرکزی (ورید اجوف فوقانی) یا اکسیژن وریدی مختلط به ترتیب 70% یا 65% (Grade 1C).
2. احیاء با هدف نرمال نمودن سطح لاکتات در بیماران با لاکتات افزایش‌یافته (Grade 2C).	
B. غربالگری برای سپسیس و ارتقاء عملکرد	
1. غربالگری روتین بیماران احتمالاً عفونی شدیداً بدحال از جهت سپسیس شدید به منظور به‌کارگیری هرچه سریعتر درمان (Grade 1C).	
2. اقدامات متکی بر بیمارستان جهت ارتقاء عملکرد در سپسیس شدید (UG).	
C. تشخیص	
1. تهیه‌ی کشت‌هایی که از لحاظ بالینی مناسب باشند قبل از شروع درمان ضد میکروبی (به شرط عدم تأخیر چشمگیر < 45 دقیقه) در شروع درمان (Grade 1C). حداقل نیاز به انجام دو سری کشت خون (هوازی و بی‌هوازی) پیش از شروع درمان ضد میکروبی می‌باشد که باید حداقل یکی از آن‌ها از طریق پوست ¹ و یکی دیگر از هر وسیله‌ی دسترسی عروقی ² (مگر اخیراً > 48 ساعت) تعبیه شده باشد تهیه گردد.	
2. در صورت دسترسی و نیز قرار داشتن کاندیدایز مهاجم در تشخیص‌های افتراقی عامل عفونت، استفاده از 1,3 beta-D-glucan assay (Grade 2B) و Mannan and anti-mannan antibody assays (Grade 2C).	
3. مطالعات تصویربرداری فوری به منظور تأیید منشأ احتمالی عفونت (UG).	
D. درمان ضد میکروبی	
1. تجویز داروهای ضد میکروبی داخل وریدی مؤثر طی اولین ساعت تشخیص شوک سپتیک (Grade 1B) و سپسیس شدید بدون شوک سپتیک (Grade 1C) به عنوان هدف درمان.	
2 الف). درمان اولیه علیه عفونت به صورت تجربی با یک یا چند دارو که علیه تمامی پاتوژن‌های محتمل (باکتریال و/یا قارچی یا ویروسی) فعالیت داشته باشند و به غلظت کافی در بافت‌هایی که حدس زده می‌شود منبع سپسیس باشند نفوذ کنند (Grade 1B).	
2 ب). رژیم ضد میکروبی می‌بایست به منظور بررسی به وجود آمدن امکان کاستن از آن، به صورت روزانه مورد بازبینی قرار گیرد (Grade 1B).	
3. استفاده از سطوح پایین پروکلسیتونین یا بیومارکرهای مشابه به منظور کمک به پزشک در قطع آنتی‌بیوتیک‌های تجربی در بیمارانی که در ابتدا سپتیک بنظر می‌رسیده‌اند ولی متعاقباً هیچ شواهدی از عفونت ندارند (Grade 2C).	
4 الف). درمان ترکیبی تجربی برای بیماران نوتروپنیک با سپسیس شدید (Grade 2B) و بیماران صعب‌العلاج مبتلا به پاتوژن‌های باکتریال مقاوم به چند دارو نظیر گونه‌های آسینتوباکتر و سودوموناس (Grade 2B). در بیماران دچار عفونت‌های شدید مرتبط با نارسایی تنفسی و شوک سپتیک، درمان ترکیبی برای باکتری سودوموناس آئروژینوزا شامل یک بتالاکتام وسیع‌الطیف همراه با یک آمینوگلیکوزید یا فلوروکینولون می‌باشد (Grade 2B). در بیماران دچار شوک سپتیک ناشی از عفونت‌های باکتری میک اسپریتوکوک پنومونیه، ترکیبی از بتالاکتام و ماکرولید تجویز می‌گردد (Grade 2B).	
4 ب). درمان ترکیبی تجربی نباید بیشتر از 3-5 روز تجویز گردد. تقلیل به مناسب‌ترین درمان تک‌دارویی باید به محض مشخص شدن پروفایل حساسیت، انجام گیرد (Grade 2B).	
5. دوره‌ی درمان عموماً 7-10 روز می‌باشد؛ البته در بیماران با پاسخ بالینی آهسته، کانون‌های عفونت غیر قابل درناژ، باکتری با سودوموناس آئروژینوزا، برخی عفونت‌های قارچی یا ویروسی و نیز نقایص ایمنولوژیک مانند نوتروپنی ممکن است نیاز به درمان‌های طولانی‌تری باشد (Grade 2C).	

¹ Percutaneously

² Vascular access device

6. شروع هر چه سریع تر درمان ضد ویروسی در بیماران دچار سپسیس شدید یا شوک سپتیک با منشأ ویروسی (Grade 2C).

7. داروهای ضد میکروبی نباید در بیماران با وضعیت های التهابی شدید که مشخص گردیده علت غیر عفونی دارند، استفاده شود (UG).

E. کنترل منشأ

1. تلاش برای تأیید یا رد هر چه سریع تر یک تشخیص آناتومیک دقیق برای عفونت که نیاز به در نظرگیری کنترل فوری منشأ دارد و در صورت امکان، انجام مداخله جهت کنترل منشأ طی 12 ساعت نخست پس از تشخیص (Grade 1C).

2. در صورتی که نکروز پری پانکراتیک عفونی شده به عنوان منشأ احتمالی عفونت شناخته شود، برای انجام بهترین مداخله ی قطعی باید تا زمان تمایز کافی بافت های زنده و غیرزنده تأمل نمود (Grade 2B).

3. هنگامی که در یک بیمار شدیداً سپتیک نیاز به کنترل منشأ عفونت باشد، می بایست مداخله ی مؤثر با کمترین آسیب فیزیولوژیک انجام شود (به عنوان مثال درناژ آبسه به صورت پروکوتانوس به جای اقدام جراحی) (UG).

4. چنانچه وسایل دسترسی درون عروقی منشأ احتمالی سپسیس شدید یا شوک سپتیک باشند، می بایست بلافاصله پس از برقراری دیگر دسترسی های عروقی، آن ها را خارج نمود (UG).

F. پیشگیری از عفونت

1 الف). برطرف سازی انتخابی آلودگی دهانی و گوارشی می بایست مطرح شده و به عنوان روشی برای کاستن از بروز پنومونی مرتبط با ونتیلاتور مورد بررسی قرار گیرد؛ متعاقباً این روش کنترل عفونت می تواند در زمینه های مراقبت سلامتی و در مناطقی که این متدلوژی در آن ها مؤثر واقع شده است، به کار گرفته شود (Grade 2B).

1 ب). در بیماران دچار سپسیس شدید بستری در ICU، به عنوان روشی برای برطرف سازی آلودگی اوروفارنکس، از کلرگزیدین گلوکونات دهانی به منظور کاهش ریسک پنومونی مرتبط با ونتیلاتور، استفاده شود (Grade 2B).

احیاء در 6 ساعت نخست با اهداف فیزیولوژیک بیان شده، با کاهش مطلق 15/9٪ در میزان مرگ و میر 28 روزه همراه بود. این استراتژی با عنوان درمان زودهنگام معطوف به هدف²، در یک مطالعه ی 8 مرکزی در چین بر روی 314 بیمار دچار سپسیس شدید مورد ارزیابی قرار گرفت (14). این مطالعه کاهش مطلق 17/7٪ در میزان مرگ و میر 28 روزه را گزارش نمود (نرخ بقا 75/2٪ در مقابل 57/5٪؛ $P = 0/001$). تعداد کثیری از مطالعات مشاهده ای انجام شده با به کارگیری انواع مشابهی از احیاء کمی زودرس، در جمعیتی قابل قیاس، کاهش چشمگیر میزان مرگ و میر در مقایسه با کنترل های عَرَف پیشین را نشان داده اند (2 SDC، <http://links.lww.com/CCM/A615>). فاز III فعالیت های SSC - برنامه ی بین المللی ارتقاء عملکرد - میزان مرگ و میر در بیماران دچار هایپوتانسیون و لاکتات $\leq 4 \text{ mmol/L}$ را 46/1٪ نشان داد که مشابه با میزان 46/6٪ مرگ و میر در مطالعه ی اول ذکر شده در بالا می باشد. به عنوان بخشی از برنامه های ارتقاء عملکرد، برخی بیمارستان ها آستانه ی میزان لاکتات برای شروع احیاء کمی در بیماران با سپسیس شدید را

1. توصیه می شود که احیاء بیماران دچار هایپوپرفیوژن بافتی ناشی از سپسیس (که در نوشته ی حاضر به صورت هایپوتانسیون مقاوم پس از چالش اولیه از لحاظ مایع یا غلظت لاکتات خون $\leq 4 \text{ mmol/L}$ تعریف شده است) به صورت کمی و طبق پروتکل صورت گیرد. این پروتکل باید به محض تشخیص هایپوپرفیوژن آغاز شده و در جریان پذیرش ICU به تأخیر نیفتد. در 6 ساعت نخست، اهداف احیاء اولیه ی هایپوپرفیوژن ناشی از سپسیس می بایست شامل تمامی موارد ذیل به عنوان بخشی از پروتکل درمانی باشد (Grade 1C):

a) $CVP \text{ برابر با } 8-12 \text{ mm Hg}$

b) $MAP \leq 65 \text{ mm Hg}$

c) $\text{برون ده ادراری } \leq 0/5 \text{ mL/kg/hr}$

d) $\text{میزان اشباع اکسیژن ورید اجوف فوقانی } (ScvO_2) \text{ یا میزان اشباع اکسیژن وریدی مختلط } (SvO_2) \text{ به ترتیب } 70\% \text{ یا } 65\%.$

2. پیشنهاد می گردد در بیمارانی که دچار افزایش سطح لاکتات به عنوان نشانگر هایپوپرفیوژن بافتی هستند، احیاء با هدف نرمال نمودن میزان این ماده انجام شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

در یک مطالعه ی تصادفی شده ی شاهددار¹ تک مرکزی، احیاء کمی زودرس موجب افزایش میزان بقا در بیماران دچار شوک سپتیک بخش اورژانس گردید (13). در این بررسی

² Early goal-directed therapy

¹ Randomized controlled

کاهش داده‌اند اما این آستانه‌ها توسط مطالعات تصادفی مورد بررسی قرار نگرفته‌اند.

اجماع گروهی، به استفاده از CVP و SV_{O_2} به عنوان اهداف فیزیولوژیک برای احیاء توصیه نموده است. علی‌رغم محدودیت‌های موجود برای استفاده از CVP به عنوان یک مارکر برای وضعیت حجم درون عروقی و پاسخ به مایع، عموماً می‌توان به عنوان نشانگری از پاسخ مثبت به مایع درمانی، بر پایین بودن میزان CVP اتکا نمود. اندازه‌گیری متناوب یا مکرر میزان اشباع اکسیژن قابل قبول می‌باشد. طی 6 ساعت نخست احیاء، چنانچه با جایگزینی کافی حجم درون عروقی، هاپوپرفیوژن بافتی ادامه یابد و $ScvO_2$ کمتر از 70٪ یا SV_{O_2} معادل آن کمتر از 65٪ باشد، می‌توان از انفوزیون دوبوتامین (تا حداکثر $20 \mu g/kg/min$) یا ترانسفیوژن RBC فشرده¹ برای رساندن هماتوکریت به 30٪ یا بیشتر، در تلاش به منظور دستیابی به $ScvO_2$ یا SV_{O_2} هدف، استفاده نمود. توصیه‌ی قوی برای رساندن CVP به 8 mm Hg و $ScvO_2$ به 70٪ طی 6 ساعت نخست احیاء هاپوپرفیوژن بافتی ناشی از سپسیس، اگرچه مطلوب انگاشته می‌شود ولی هنوز در عمل به عنوان استاندارد مراقبت تأیید نشده است. انتشار نتایج اولیه‌ی برنامه‌ی بین‌المللی ارتقاء عملکرد SSC، حاکی از پایین بودن میزان تبعیت از اهداف CVP و $ScvO_2$ برای احیاء اولیه بوده است (15).

در بیماران با ونتیلاسیون مکانیکی یا کسانی که از قبل کاهش کمپلایانس بطنی‌شان تشخیص داده شده است، برای مقابله با اختلال در پرشدگی، می‌بایست به میزان بالاتری از CVP (12-15 mm Hg) دست یافت (16). ممکن است ملاحظه‌ی مشابهی در شرایط افزایش فشار شکمی، ایجاب شود (17). CVP افزایش‌یافته که ممکن است همراه با هایپرتانسیون قلبی شریانی ریوی که از لحاظ بالینی حائز اهمیت بوده، دیده شود، استفاده از این متغیر به منظور قضاوت در مورد وضعیت حجم درون عروقی را غیر قابل دفاع می‌سازد. اگرچه تاکی‌کاردی در بیماران سپتیک می‌تواند ناشی از چندین علت باشد، کاهش در میزان ضربان افزایش‌یافته، متعاقب احیاء توسط مایع، غالباً شاخص مفیدی از بهبود پرشدگی درون عروقی است. مطالعات مشاهده‌ای منتشر شده، وجود یک ارتباط میان نتیجه‌ی بالینی مناسب در شوک سپتیک و $MAP \leq 65$ mm Hg و همچنین $SV_{O_2} \leq 70\%$ (که توسط ورید اجوف فوقانی به صورت متناوب یا مداوم اندازه‌گیری شده (18)) را نشان داده‌اند. مطالعات زیادی از

ارزش احیاء زودرس طبق پروتکل در سپسیس شدید و هاپوپرفیوژن بافتی ناشی از سپسیس حمایت می‌کنند (24-19). مطالعات در بیماران دچار شوک نشان می‌دهد که میزان SV_{O_2} ، 5-7٪ کمتر از میزان $ScvO_2$ می‌باشد (25). اگرچه کمیته متوجه گردید که پیرامون اهداف احیاء، مشاجراتی وجود دارد، یک پروتکل احیاء کمی زودرس با استفاده از CVP و گازهای خون وریدی می‌تواند به آسانی هم در بخش اورژانس و هم در بخش ICU، پایه‌ریزی شود (26).

محدودیت‌های شناخته شده برای تخمین فشار پرشدگی² استاتیک بطنی، به عنوان جایگزین‌هایی برای احیاء مایع می‌باشند (27,28)، اما در حال حاضر اندازه‌گیری CVP، سهل‌الوصول‌ترین هدف برای احیاء مایع می‌باشد. هدف قرار دادن اندازه‌گیری‌های دینامیک پاسخ به مایع در مدت احیاء، شامل جریان و احتمالاً شاخص‌های حجمی و تغییرات میکروسیرکولاسیون، ممکن است مزیت‌هایی داشته باشد (29-32). تکنولوژی حاضر اجازه‌ی اندازه‌گیری جریان را در بستر بیمار می‌دهد (33,34)؛ به هر حال کاربرد این تکنیک‌های پایش به منظور تأثیر بر نتایج بالینی احیاء زودرس سپسیس، ناقص باقی مانده و پیش از تأیید نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

شیوع جهانی بیماران دچار سپسیس شدید که بدواً با هایپوتانسیون به همراه لاکتات ≤ 4 mmol/L، هایپوناتسیون تنها و یا لاکتات ≤ 4 mmol/L، تنها، تظاهر می‌یابند به ترتیب 16/6٪، 49/5٪ و 5/4٪ می‌باشد (15). نرخ مرگ‌ومیر در بیماران سپتیک دچار هایپوتانسیون و لاکتات ≤ 4 mmol/L توأمان، بالا بوده (46/1٪) (15)، و در بیماران شدیداً سپتیک دچار هایپوتانسیون تنها (36/7٪) و یا لاکتات ≤ 4 mmol/L تنها (30٪) نیز افزایش می‌یابد (15). در صورت در دسترس نبودن $ScvO_2$ ، نرمال‌سازی میزان لاکتات می‌تواند گزینه‌ای عملی در بیماران دچار هاپوپرفیوژن بافتی ناشی از سپسیس شدید باشد. همچنین در صورت در دسترس بودن $ScvO_2$ و میزان لاکتات، می‌توان از آن‌ها به عنوان یک هدف تلفیقی³ استفاده نمود. دو آزمایش تصادفی‌شده‌ی چند مرکزی، یک استراتژی احیاء که شامل کاهش لاکتات به عنوان هدف منفرد یا یک هدف تلفیقی در همراهی با نرمال‌سازی $ScvO_2$ بود را مورد ارزیابی قرار دادند (35,36). آزمایش اول گزارش نمود که احیاء زودرس کمی بر اساس کلیرانس لاکتات (کاهش تا حداقل 10٪) ارزش کمتری از احیاء زودرس کمی بر مبنای دستیابی به $ScvO_2$ حداقل 70٪ ندارد (35). گروه هدف برای

² Filling pressure

³ Combined endpoint

¹ Packed Red Blood Cells

درمان¹، 300 بیمار را شامل می‌شد ولی تعداد بیمارانی که واقعاً نیاز به نرمال‌سازی $ScvO_2$ یا کلیرانس لاکتات داشتند اندک بود ($n = 30$). آزمایش دوم شامل 348 بیمار با سطوح لاکتات $\leq 3 \text{ mmol/L}$ می‌شد (36). استراتژی در این آزمایش بر کاهش $\leq 20\%$ در سطح لاکتات هر 2 ساعت در 8 ساعت نخست، همراه با دستیابی به $ScvO_2$ هدف، پایه‌ریزی شده و با کاهش مطلق $9/6\%$ در میزان مرگ‌ومیر مرتبط بود ($P = 0/067$ ؛ نرخ شانس تصحیح شده²، $0/61$ ؛ $95\% \text{ CI}$ ، $-0/87$ - $0/43$). ($P = 0/006$).

B. غربالگری برای سپسیس و ارتقاء عملکرد

1. توصیه می‌شود در بیماران احتمالاً عفونی شدیداً بدحال، از جهت سپسیس شدید به منظور افزایش شناسایی زودرس سپسیس و امکان به‌کارگیری هرچه سریع‌تر درمان سپسیس، غربالگری روتین صورت گیرد (Grade 1C).

مبنای منطقی:

ثابت شده است که شناسایی زودرس سپسیس و به‌کارگیری زود هنگام درمان‌های مبتنی بر شواهد، موجب بهبود عواقب و کاهش مرگ‌ومیر مرتبط با سپسیس می‌گردد (15). گمان می‌شود که کاهش مدت زمان تشخیص سپسیس شدید، جزئی حیاتی برای کاهش مرگ‌ومیر ناشی از اختلال عملکرد چندین ارگان مرتبط با سپسیس باشد (35). عدم تشخیص زود هنگام مانعی اساسی برای شروع بسته‌ی سپسیس است. تجهیزات غربالگری سپسیس به منظور پایش بیماران ICU تکامل یافته (41-37)، و به‌کارگیری آن‌ها با کاهش مرگ‌ومیر ناشی از سپسیس همراه بوده است (15).

2. اقدامات ارتقاء عملکرد در سپسیس شدید می‌بایست به منظور بهبود عواقب بیمار صورت گیرد (UG).

مبنای منطقی:

اقدامات ارتقاء عملکرد در سپسیس با بهبود عواقب بیمار همراه بوده است (46-19). هدف برنامه‌ی ارتقاء عملکرد در سپسیس شدید، بهبود مراقبت از طریق افزایش پذیرش شاخص‌های کیفی سپسیس می‌باشد (47). به منظور حداکثرسازی شانس موفقیت، مدیریت سپسیس نیاز به تیمی چند رشته‌ای (شامل پزشکان، پرستاران، داروسازان، رسیپراتورها، متخصصان تغذیه و سرپرست) و نیز همکاری

تخصص‌های گوناگون، (از جمله داخلی، جراحی و طب اورژانس) دارد. ارزیابی تغییر پروسه، نیاز به آموزش مداوم، پیشرفت و به‌کارگیری پروتکل، جمع‌آوری اطلاعات، اندازه‌گیری شاخص‌ها و بازخورد به منظور تسهیل ارتقاء مداوم عملکرد دارد. جلسات آموزشی جاری، بازخوردی از تبعیت از شاخص را فراهم آورده و می‌تواند به شناسایی بخش‌هایی برای اقدامات ارتقایی بیشتر کمک نماید. علاوه بر تلاش‌های آموزش مداوم پزشکی سنتی به منظور ارائه‌ی گایدلاین‌هایی برای اقدامات بالینی، اخیراً تلاش‌های ترجمان دانش³ به عنوان وسیله‌ای برای ارتقاء استفاده از شواهد با کیفیت بالا در تغییر رفتار معرفی گردیده است (48). روشن شده است که به‌کارگیری پروتکل در همراهی با آموزش و بازخورد عملکرد، رفتار پزشک را تغییر داده و در سپسیس شدید، با عواقب و هزینه - اثربخشی بهبودیافته همراهی داشته است (19,23,24,49). فاز III کمپین نجات سپسیس، با همکاری مؤسسه‌ی بهبود مراقبت سلامت⁴، به‌کارگیری مجموعه‌ی اصلی («بسته»⁵) توصیه‌ها را در محیط‌های بیمارستانی که تغییر در رفتار و تأثیر بالینی اندازه‌گیری می‌شد، را هدف قرار داد (50). گایدلاین‌ها و بسته‌های SSC می‌تواند به عنوان پایه‌ی برنامه‌ی ارتقاء عملکرد در سپسیس مورد استفاده قرار گیرد.

استفاده از بسته‌های سپسیس SSC، منجر به ارتقاء بی‌وقفه و مداوم در کیفیت مراقبت سپسیس شده و مرتبط با کاهش میزان مرگ‌ومیر بوده است (15). آنالیز اطلاعات نمودارهای حدود 3200 بیمار که طی ماه سپتامبر 2011 به عنوان بخشی از فاز III کمپین، از 329 بیمارستان در 17 کشور جمع‌آوری گردید، نیاز به بازبینی بسته‌های ضمیمه در گایدلاین 2012 را روشن ساخت. در نتیجه، برای نسخه‌ی 2012، بسته‌ی مدیریت حذف و بسته‌ی احیاء به دو بخش تقسیم و طبق شکل 1 اصلاح گردید. برای شاخص‌های کیفی ارتقاء عملکرد، آستانه‌های هدف احیاء، در نظر گرفته نشد. به هر حال اهداف توصیه شده‌ی گایدلاین، به منظور مقاصد ارجاعی در بسته‌ها گنجانده می‌شوند.

³ Knowledge translation efforts

⁴ Institute for Healthcare Improvement

⁵ Bundle

¹ Intention-to-treat

² Adjusted hazard ratio

شکل (1): بسته‌ی مراقبتی کمپین نجات سپسیس

اقداماتی که باید ظرف 3 ساعت تکمیل شوند:
1. اندازه‌گیری سطح لاکتات
2. تهیه‌ی کشت خون قبل از تجویز آنتی‌بیوتیک
3. تجویز آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف
4. تجویز 30 mL/kg کربستالونید برای هایپوتانسیون یا لاکتات $\leq 4 \text{ mmol/L}$
اقداماتی که باید ظرف 6 ساعت تکمیل شوند:
5. استفاده از وازوپرسورها (برای هایپوتانسیونی که به احیاء اولیه توسط مایع پاسخ نمی‌دهد) به منظور نگه‌داشتن فشار متوسط شریانی (MAP) $\leq 65 \text{ mmHg}$
6. در شرایط هایپوتانسیون شریانی مقاوم علی‌رغم احیاء حجمی (شوک سپتیک) یا لاکتات اولیه $\leq 4 \text{ mmol/L}$ (36 mg/dL):
- اندازه‌گیری فشار ورید مرکزی (CVP)*
- اندازه‌گیری اشباع اکسیژن ورید مرکزی (Scvo_2)*
7. اندازه‌گیری مجدد لاکتات در صورت بالا بودن میزان اولیه‌ی آن*
* اهداف احیاء کمی که در گایدلاین وجود دارد شامل $\text{CVP} \leq 8 \text{ mmHg}$, $\text{Scvo}_2 \leq 70\%$ و نرمال‌سازی میزان لاکتات می‌باشد.

C. تشخیص

1. توصیه می‌شود کشت‌های مناسب پیش از شروع درمان ضد میکروبی انجام گیرد؛ البته با این شرط که انجام آن‌ها موجب تأخیر زیاد (< 45 دقیقه) در آغاز نمودن تجویز دارو(ها)ی ضد میکروبی نشود (Grade 1C). برای رسیدن به بهترین تشخیص از ارگانیزم‌های عامل، توصیه می‌شود که حداقل دو سری کشت خون (هوازی و بی‌هوازی) که حداقل یکی از آن‌ها از طریق پوستی و دیگری از هر وسیله‌ی دسترسی عروقی (مگر در صورت تمبیه‌ی اخیر آن (> 48 ساعت))، تهیه شده باشد، قبل از درمان ضد میکروبی انجام پذیرد. این کشت‌های خون چنانچه از نواحی مختلف باشند می‌توانند در یک زمان انجام شوند. کشت از سایر مناطق (در جایی که مناسب باشد ترجیحاً به صورت کمی) مانند ادرار، مایع مغزی-نخاعی، زخم‌ها، ترشحات تنفسی یا سایر مایعات بدن که ممکن است منشأ عفونت باشند، می‌بایست پیش از درمان ضد میکروبی انجام گیرد؛ البته در صورتی که انجام آن‌ها باعث تعویق زیاد در تجویز آنتی‌بیوتیک نشود (Grade 1C).

مبنای منطقی:

اگرچه نمونه‌گیری در بیماران دچار سپسیس شدید (مانند انجام LP^1 در شک به مننژیت) نباید زمان تجویز داروهای ضد میکروبی را به تأخیر اندازد، به دست آوردن کشت‌های مناسب پیش از تجویز این داروها، به منظور تصدیق عفونت و یافتن پاتوژن‌های مسئول و امکان تقلیل درمان ضد میکروبی پس از وصول پروفایل حساسیت، ضروری می‌باشد. اگر امکان انجام فوری آزمایش فراهم نباشد می‌توان نمونه‌ها را در یخچال گذاشته و یا منجمد نمود. به دلیل امکان استریلیزاسیون کشت‌های خون طی اندک ساعات پس از اولین دوز داروهای ضد میکروبی، در صورت لزوم شناسایی

ارگانیزم‌های مسبب، انجام کشت پیش از درمان ضروری می‌باشد. انجام دو یا تعداد بیشتری کشت خون توصیه می‌شود (51). در بیمارانی که کاتتر دارند (به مدت بیش از 48 ساعت)، در صورت امکان، حداقل یک کشت خون می‌بایست از هر لومن هر وسیله‌ی دسترسی عروقی تهیه شود (به خصوص برای تجهیزات عروقی همراه با علائم التهاب، اختلال عملکرد کاتتر یا شاخص‌های تشکیل ترومبوز). انجام کشت خون به صورت محیطی و از طریق یک وسیله‌ی دسترسی عروقی، یک استراتژی مهم می‌باشد. در صورت یکسان بودن ارگانیزم جدا شده از هر دو کشت، احتمال اینکه آن ارگانیزم عامل سپسیس شدید باشد افزایش می‌یابد.

به علاوه، اگر حجم‌های مساوی از خون برای کشت گرفته شوند و وسیله‌ی دسترسی عروقی زودتر از کشت خون محیطی مثبت گردد (بیش از 2 ساعت زودتر)، اطلاعات به نفع این نکته است که وسیله‌ی دسترسی عروقی منشأ عفونت می‌باشد (36,51,52). همچنین کشت‌های کمی از کاتتر و خون محیطی می‌تواند برای تشخیص اینکه آیا کاتتر منشأ عفونت است یا خیر، مفید باشد. حجم خون گرفته شده با لوله‌ی کشت می‌بایست $\leq 10 \text{ mL}$ باشد (53). کشت کمی (یا نیمه کمی)² از ترشحات دستگاه تنفس، اغلب برای تشخیص پنومونی مرتبط با ونتیلاتور توصیه می‌شود (54)، اما ارزش تشخیصی آن‌ها ناشناخته باقی مانده است (55).

رنگ آمیزی گرم می‌تواند مفید باشد، به خصوص برای نمونه‌های دستگاه تنفس به منظور شناسایی حضور سلول‌های التهابی (بیشتر از 5 لکوسیت PMN^3 در هر HPF^1 و کمتر از

² Semiquantitative

³ Polymorphonuclear

¹ Lumbar Puncture

ده سلول اسکواموس در هر LPF^2 و بررسی این نکته که آیا نتایج کشت حاکی از پاتوژن‌های دستگاه تنفسی تحتانی می‌باشد یا خیر. همچنین در دوره‌های افزایش فعالیت آنفلوآنزا در جامعه، انجام RIAT³ توصیه می‌شود. تهیه‌ی یک تاریخچه‌ی دقیق می‌تواند اطلاعات حیاتی در مورد ریسک فاکتورهای احتمالی عفونت و پاتوژن‌های محتمل در محل‌های بافتی مشخص را فراهم آورد. نقش بالقوه‌ی بیومارکرها برای تشخیص عفونت در بیماران دچار سپسیس نامعلوم می‌باشد. سودمندی استفاده از سطح پروکلسیتونین یا سایر بیومارکرها (نظیر CRP) به منظور افتراق الگوی التهابی حاد سپسیس از سایر علل التهاب ژنرالیزه (مثل شرایط پس از عمل یا سایر انواع شوک)، ثابت نشده است. امکان ارائه‌ی هیچ توصیه‌ای برای استفاده از این مارکرها به منظور افتراق میان عفونت‌های شدید و سایر شرایط التهابی حاد وجود ندارد (58-56).

در آینده‌ی نزدیک، روش‌های تشخیص سریع غیرمتمکی بر کشت (PCR^4 ، اسپکتروسکوپی جرمی و میکروآرایه) ممکن است برای شناسایی سریع‌تر پاتوژن‌ها و تعیین‌کننده‌های اصلی مقاومت ضد میکروبی مفید واقع گردند (59). این متدولوژی می‌تواند به خصوص برای پاتوژن‌هایی با کشت دشوار یا شرایط بالینی که در آن‌ها داروهای ضد میکروبی قبل از تهیه‌ی نمونه کشت، به صورت تجربی تجویز شده‌اند، مفید باشد. در این زمینه تجارب بالینی محدود بوده و پیش از توصیه‌ی این روش‌های غیرکشتی مولکولی به عنوان جایگزینی برای متدهای استاندارد کشت خون، نیاز به مطالعات بالینی بیشتر می‌باشد (61,60).

2. توصیه می‌شود در صورت قرار داشتن کاندیدایز مهاجم، جزو تشخیص‌های افتراقی عفونت، از $1,3 \beta\text{-D-glucan assay}$ (Grade 2B) و Mannan and anti-mannan antibody assays (Grade 2C) استفاده شود.

مبنای منطقی:

تشخیص عفونت قارچی سیستمیک (عموماً کاندیدایز) در بیمارانی که وضعیت بحرانی دارند می‌تواند چالش برانگیز باشد و روش‌های سریع تشخیصی، همچون تست‌های شناسایی آنتی‌ژن و آنتی‌بادی می‌تواند در بیماران بستری در ICU به منظور تشخیص کاندیدایز مفید واقع گردد. نتایج این تست‌های پیشنهادی به طور چشمگیری، زودتر از روش‌های استاندارد کشت مثبت می‌شود (67-62)، اما ممکن است

واکنش‌های مثبت کاذب با کلونیزاسیون تنها، رخ دهد و بهره‌برداری تشخیصی آن‌ها در مدیریت عفونت قارچی در ICU، نیاز به مطالعه‌ی بیشتری دارد (65).

3. توصیه می‌شود در جهت تلاش برای تأیید منشاء احتمالی عفونت، مطالعات تصویربرداری به سرعت انجام شود. منشاءهای احتمالی عفونت می‌بایست به محض شناسایی و با در نظر گرفتن خطر بیمار برای جابجایی و پروسجرهای تهاجمی، نمونه‌گیری شوند (مثلاً همکاری با احتیاط و پایش دقیق در صورتی که تصمیمی به انتقال بیمار برای انجام آسپیراسیون سوزنی با هدایت CT/اسکن گرفته می‌شود). انجام بررسی‌ها (همچون سونوگرافی) بر سر تخت بیمار، می‌تواند نیاز به جابجایی بیمار را برطرف نماید (UG).

مبنای منطقی:

مطالعات تشخیصی می‌تواند یک منشاء عفونت که برای حداکثرسازی احتمال پاسخ رضایت‌بخش به درمان، نیاز به خارج نمودن جسم خارجی یا درناژ دارد، را مشخص نماید. به هر حال حتی با وجود سازمان‌یافته‌ترین تجهیزات و بهترین پرسنل درمانی، انتقال بیماران ممکن است خطرناک باشد؛ همان‌گونه که قرار دادن بیماران در تجهیزات تصویربرداری خارج بخشی و دشوار از لحاظ دسترسی و پایش می‌تواند با خطراتی همراه باشد. بنابراین در چنین مواقعی، سنجش خطرات در مقابل منافع ضروری خواهد بود.

D. درمان ضد میکروبی

1. تجویز داروهای ضد میکروبی داخل وریدی مؤثر، طی اولین ساعت تشخیص شوک سپتیک (Grade 1B) و سپسیس شدید بدون شوک سپتیک (Grade 1C) می‌بایست هدف درمان باشد. ملاحظه: هرچند غالب شواهد از تجویز بی‌درنگ آنتی‌بیوتیک متعاقب تشخیص سپسیس شدید و شوک سپتیک حمایت می‌کنند، امکان پذیر بودن دستیابی پزشکان به این وضعیت ایده‌آل، به لحاظ عملی بررسی نشده است.

مبنای منطقی:

به منظور مدیریت بیماران دچار سپسیس شدید یا شوک سپتیک، برقراری دسترسی عروقی و شروع تهاجمی احیاء توسط مایع، اولویت‌های نخست می‌باشند. همچنین انفوزیون سریع داروهای ضد میکروبی می‌بایست یک اولویت محسوب شود و ممکن است نیاز به دسترسی عروقی دیگری داشته باشد (68,69). در تعدادی از مطالعات، در حضور شوک سپتیک، هر ساعت تأخیر در تجویز آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر، با افزایش قابل توجه میزان مرگ‌ومیر همراه بوده است (77-).

¹ High-Powered Field

² Low-Powered Field

³ Rapid Influenza Antigen Test

⁴ Polymerase Chain Reaction

15,68,70). در مجموع، کثرت اطلاعات از تجویز هرچه سریع‌تر آنتی‌بیوتیک در بیماران دچار سپسیس شدید یا بدون شوک سپتیک حمایت می‌کند (15,68,70-77). تجویز داروهای ضد میکروبی با طیفی از فعالیت، به صورت محتمل، پاتوژن(ها)ی مسئول را طی یک ساعت از تشخیص سپسیس شدید و شوک سپتیک، به طور مؤثری درمان می‌کند. ملاحظات عملی همچون چالش‌های موجود بر سر تشخیص زودهنگام بیماران توسط پزشکان یا پیچیدگی‌های عملیاتی در زنجیره‌ی انتقال دارو، متغیرهای مطالعه نشده‌ای هستند که ممکن است دستیابی به این هدف را تحت تأثیر قرار دهند. از این لحاظ، آزمایش‌های آتی می‌بایست تلاش خود را به منظور فراهم آوردن پایه‌ای از شواهد به کار گیرند. در اداره‌ی بیماران دچار شوک سپتیک - خواه در بخش‌های بیمارستانی و خواه در بخش اورژانس یا ICU - این نکته می‌بایست به عنوان هدف در نظر گرفته شود. توصیه‌ی قوی به تجویز آنتی‌بیوتیک طی ساعت اول پس از تشخیص سپسیس شدید و شوک سپتیک اگرچه مطلوب به نظر می‌رسد ولی هنوز توسط اطلاعات تجربی منتشر شده، به عنوان استاندارد مراقبت تأیید نشده است.

چنانچه ترکیب‌سازی و رساندن فوری داروهای ضد میکروبی توسط داروخانه مقدور نباشد، ایجاد منبعی از آنتی‌بیوتیک‌های از پیش ترکیب‌شده برای این‌گونه شرایط اضطراری، اقدامی مناسب به منظور اطمینان از تجویز سریع می‌باشد. تعداد زیادی از آنتی‌بیوتیک‌ها اگر از پیش در یک محلول ترکیب شوند، ماندگاری نخواهند داشت. این خطر می‌بایست در مؤسسه‌ای که به منظور دسترسی سریع به آنتی‌بیوتیک‌ها، بر محلول‌های از پیش تهیه‌شده متکی هستند، مد نظر قرار گیرد. در انتخاب رژیم ضد میکروبی، پزشکان می‌بایست آگاه باشند که برخی داروها از مزیت تجویز به صورت بولوس برخوردارند، در حالی که برخی دیگر نیاز به انفوزیون طولانی مدت دارند. بنابراین چنانچه دسترسی عروقی محدود بوده و داروهای مختلف زیادی باید انفوزیون شوند، ممکن است داروهای بولوسی از امتیاز برخوردار باشند.

2 (الف). توصیه می‌شود درمان اولیه علیه عفونت به صورت تجربی، توسط یک یا چند دارو که علیه تمامی پاتوژن‌های محتمل (باکتریال و/یا قارچی یا ویروسی) فعالیت داشته و به غلظت کافی در بافت‌هایی که حدس زنده می‌شود منبع سپسیس باشند، نفوذ کنند، انجام شود (Grade 1B).

مبنای منطقی:

انتخاب درمان ضد میکروبی تجربی به مجموعه‌ی مسائل مرتبط با تاریخچه‌ی بیمار از قبیل عدم تحمل دارویی، دریافت اخیر آنتی‌بیوتیک (طی سه ماه گذشته)، بیماری‌های زمینه‌ای، نشانگان بالینی، الگوهای حساسیت پاتوژن‌ها در جامعه و بیمارستان و نیز این نکته که آیا عامل بیماری به صورت مستند قبلاً بیمار را کلونیزه یا عفونی نموده است، بستگی دارد. شایع‌ترین پاتوژن‌های عامل شوک سپتیک در بیماران بستری در بیمارستان، باکتری‌های گرم- مثبت و به دنبال آن میکروارگانیسم‌های باکتریایی گرم- منفی و میکس می‌باشند. کاندیدایز، سندرم‌های شوک توکسیک و یک مجموعه از پاتوژن‌های ناشایع می‌بایست در بیماران به خصوصی مد نظر قرار گیرند. علی‌الخصوص در بیماران نوتروپنیک، طیف وسیعی از پاتوژن‌های محتمل مطرح می‌باشند. غالباً می‌بایست از تجویز داروهای ضد میکروبی که اخیراً مورد استفاده قرار گرفته‌اند، اجتناب شود. در مواقع انتخاب درمان تجربی، پزشکان باید از قدرت بیماری‌زایی¹ و شیوع استاف اورئوس مقاوم به اگزاسیلین (متی‌سیلین) و مقاومت به کارباپنم و بتالاکتام‌های وسیع‌الطیف در بین باسیل‌های گرم- منفی در برخی جوامع و محیط‌های درمانی آگاه باشند. در مناطقی که شیوع این گونه ارگانیسم‌های مقاوم به دارو زیاد است، درمان تجربی کافی به منظور پوشش این پاتوژن‌ها، ضروری می‌باشد. پزشکان همچنین می‌بایست هنگام انتخاب درمان تجربی، این نکته که آیا کاندیدی عاملی محتمل است یا خیر را مد نظر قرار دهند. در صورت باور به اقتضا، انتخاب درمان ضدقارچی تجربی (مثل یک اکینوکاندین، ترکیبات تری‌آزولی همچون فلوکونازول و یا یک ترکیب از آمفوتریسین B) می‌بایست باتوجه به الگوی محلی شایع‌ترین گونه‌های کاندیدا و هرگونه مواجهه‌ی اخیر با داروهای ضد قارچی طراحی شود (78). گایدلاین اخیر انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا² استفاده از فلوکونازول یا یک اکینوکاندین را توصیه می‌نماید. در اکثر بیماران شدیداً بدحال، به خصوص افرادی که اخیراً تحت درمان با داروهای ضدقارچی بوده‌اند و یا چنانچه جواب کشت بیمار مشکوک به عفونت با *Candida glabrata* است، استفاده‌ی تجربی از یک اکینوکاندین ترجیح داده می‌شود. تا زمان انجام آزمون‌های حساسیت قارچی - البته در صورت دسترسی - الگوهای محلی مقاومت به داروهای ضدقارچی باید راهنمای انتخاب دارو باشد. همچنین هنگام انتخاب درمان تجربی، ریسک فاکتورهای کاندیدی نظیر سرکوب ایمنی یا نوتروپنی، درمان جدی قبلی توسط آنتی‌بیوتیک و یا

¹ Virulence

² Infectious Diseases Society of America (IDSA)

کلونیزاسیون در محل‌های متعدد، می‌بایست در نظر گرفته شود.

به دلیل اینکه در بیماران دچار سپسیس شدید یا شوک سپتیک اجازه‌ی کمی برای اشتباه در انتخاب درمان وجود دارد، انتخاب اولیه‌ی درمان ضد میکروبی می‌بایست به اندازه‌ی کافی وسیع باشد تا تمام پاتوژن‌های متحمل را پوشش دهد. گزینش آنتی‌بیوتیکی می‌بایست با توجه به الگوهای شیوع محلی پاتوژن‌های باکتریایی و اطلاعات حساسیتی هدایت شود. شواهد کافی وجود دارد که نارسایی در درمان اولیه‌ی مناسب (یعنی درمان با فعالیت علیه پاتوژنی که متعاقباً به عنوان عامل مسبب شناخته می‌شود) در بیماران دچار سپسیس شدید یا شوک سپتیک با افزایش میزان ناتوانی و مرگ در ارتباط است (68,71,79,80). دریافت اخیر داروهای ضد میکروبی (طی 3 ماه گذشته) می‌بایست در انتخاب رژیم ضدباکتریایی تجربی مد نظر قرار گیرد. تا زمان تشخیص ارگاناسم عامل و حساسیت‌های آن به داروهای ضد میکروبی، درمان با طیف وسیع در بیماران دچار سپسیس شدید یا شوک سپتیک لازم می‌باشد. اگرچه محدودیت جهانی آنتی‌بیوتیک، سیاستی مهم به منظور کاهش رشد مقاومت ضد میکروبی و کاهش هزینه‌ها می‌باشد، اما در مورد درمان اولیه برای این جمعیت از بیماران، استراتژی مناسبی محسوب نمی‌گردد. به هر حال، به محض شناسایی پاتوژن مسبب، می‌بایست در جهت انتخاب مناسب‌ترین داروی ضد میکروبی که آن پاتوژن را پوشش می‌دهد و ضمناً ایمن و مقرون به صرفه است، اقدام شود. در صورت وجود «برنامه‌های مدیریت ضد میکروبی»¹، به همکاری با آن‌ها به منظور اطمینان از انتخاب‌های مناسب و دسترسی سریع به داروهای ضد میکروبی مؤثر برای درمان بیماران سپتیک، تشویق می‌شود. تمامی بیماران باید یک دوز پرکننده² کامل از هر دارو دریافت نمایند. بیماران دچار سپسیس اغلب به علت اینکه عملکرد کلیوی یا کبدی‌شان غیرطبیعی یا نوسان‌دار بوده و یا ممکن است به خاطر احیاء تهاجمی توسط مایع، به صورت غیرطبیعی حجم توزیع‌های بالا داشته باشند، نیازمند تنظیم دوزاژ هستند. پایش غلظت سرمی دارو در ICU برای آن دسته از داروهایی که می‌توانند به سرعت اندازه‌گیری شوند، ممکن است مفید باشد. برای اطمینان از اینکه غلظت‌های سرمی حداکثر کارایی و حداقل توکسیسیته را دارند، به مهارت زیادی نیاز است (81,82).

2 (ب). رژیم ضد میکروبی می‌بایست به منظور تقلیل احتمالی در جهت پیشگیری از شکل‌گیری مقاومت، کاهش توکسیسیته و کاهش هزینه‌ها، به صورت روزانه مورد بازبینی قرار گیرد (Grade 1B).

مبنای منطقی:

به محض شناسایی پاتوژن مسبب، مناسب‌ترین داروی ضد میکروبی که آن عامل را پوشش می‌دهد و ایمن و مقرون به صرفه است می‌بایست انتخاب شود. در برخی شرایط ممکن است حتی پس از آماده شدن تست حساسیت، استفاده‌ی مداوم از ترکیبات خاصی از داروهای ضد میکروبی، اندیکاسیون داشته باشد (همچون: گونه‌های سودوموناس که تنها به آمینوگلیکوزیدها حساس‌اند؛ اندوکادیت انتروکوک؛ عفونت با گونه‌های آسینتوباکتر که تنها به پلی‌میکسین‌ها حساس‌اند). تصمیم برای انتخاب آنتی‌بیوتیک باید بر مبنای نوع پاتوژن، خصوصیات بیمار و رژیم‌های درمانی ترجیحی بیمارستان صورت گیرد.

محدود نمودن طیف پوشش ضد میکروبی و کاهش مدت زمان درمان ضد میکروبی، احتمال ابتلای بیمار به عفونت جدید با سایر ارگاناسم‌های پاتوژنیک یا مقاوم، مثل گونه‌های کاندیدا، کلستریدیوم دیفیسیل و یا انتروکوک فاسیوم مقاوم به ونکومايسين را کاهش می‌دهد. در هر صورت، تمایل به حداقل‌سازی عفونت‌های جدید و سایر عوارض، نباید بر انجام دوره‌ی کامل درمان به منظور برطرف نمودن عفونتی که باعث سپسیس شدید یا شوک سپتیک شده است، مقدم گردد.

3. توصیه می‌شود از سطوح پایین پروکلیستونین یا بیومارکرهای مشابه به منظور کمک به پزشک در قطع آنتی‌بیوتیک‌های تجربی در بیمارانی که سپتیک به نظر می‌رسیده‌اند اما متعاقباً شواهدی از عفونت ندارند، استفاده گردد (Grade 2C).

مبنای منطقی:

این توصیه مبتنی بر فراوانی مقالات منتشر شده در مورد استفاده از پروکلیستونین به عنوان ابزاری برای قطع داروهای ضد میکروبی غیرضروری می‌باشد (58,83). به هر حال تجربه‌ی بالینی در مورد این استراتژی محدود بوده و نگرانی از احتمال آسیب وجود دارد (83). هیچ یک از شواهد نشان نمی‌دهد که این اقدام، شیوع مقاومت ضد میکروبی و یا خطر اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل را کاهش می‌دهد. یک مطالعه‌ی اخیر نتوانست سودمندی اندازه‌گیری روزانه پروکلیستونین در درمان آنتی‌بیوتیکی اولیه یا میزان بقا را نشان دهد (84).

¹ Antimicrobial stewardship programs

² Loading dose

4 (الف). درمان تجربی می‌بایست بر اساس نوع بیماری هر فرد و الگوهای محلی عفونت، فعالیتی ضد میکروبی علیه اکثر پاتوژن‌های محتمل فراهم آورد. توصیه می‌شود برای بیماران نوتروپنیک با سپسیس شدید (Grade 2B) و بیماران صعب‌العلاج مبتلا به پاتوژن‌های باکتریال مقاوم به چند دارو نظیر گونه‌های آسینتوباکتر و سودوموناس (Grade 2B)، درمان ترکیبی تجربی صورت گیرد. در بیماران دچار عفونت‌های شدید مرتبط با نارسایی تنفسی و شوک سپتیک، درمان ترکیبی توسط یک بتالاکتام وسیع‌الطیف همراه با یک آمینوگلیکوزید یا یک فلوروکینولون، در جهت مقابله با باکتری سودوموناس آئروژینوزا توصیه می‌شود (Grade 2B). مشابهاً، در بیماران دچار شوک سپتیک ناشی از عفونت‌های باکتری میکواکترپتوکوک پنومونیه، ترکیبی پیچیده‌تر شامل بتالاکتام و یک ماکرولید توصیه می‌گردد (Grade 2B).

مبنای منطقی:

در شرایطی که پاتوژن‌های با مقاومت زیاد به آنتی‌بیوتیک شایع هستند، ممکن است به ترکیبات پیچیده‌تر با رژیم‌هایی که کاربایتم‌ها، گلیستین، ریفامپین یا سایر داروها را در بر می‌گیرند، نیاز باشد. به هر حال، یک آزمایش تصادفی‌شده‌ی اخیر، بیان نمود که افزودن فلوروکینولون به یک کاربایتم به عنوان درمان تجربی در جمعیتی که ریسک پایینی برای عفونت با میکروارگانیزم‌های مقاوم داشت، نتیجه را بهبود نبخشید (85).

4 (ب). پیشنهاد می‌گردد درمان ترکیبی هنگامی که به صورت تجربی در بیماران دچار سپسیس شدید استفاده می‌شود، بیشتر از 3-5 روز تجویز نشود. تقلیل به مناسب‌ترین درمان تک‌دارویی می‌بایست به محض مشخص شدن پروفایل حساسیت، انجام گیرد (Grade 2B). استثنائات این امر شامل مونوتراپی با آمینوگلیکوزید (خصوصاً برای سپسیس سودوموناس آئروژینوزا) که عموماً باید از آن اجتناب شود و نیز انواعی از اندوکاردیت که نیاز به دوره‌های طولانی مدت ترکیبات آنتی‌بیوتیکی دارند، می‌باشد.

مبنای منطقی:

یک آنالیز همسان‌سازی شده از لحاظ گرایش¹، فرآآنالیز² و آنالیز فرا رگرسیون³، همراه با دیگر مطالعات مشاهده‌ای نشان داده‌اند که درمان ترکیبی در بیماران سپتیک شدیداً بدحال با ریسک بالای مرگ و میر موجب نتیجه‌ی بالینی بهتری می‌شود (86-90). نظر به افزایش مقاومت به داروهای ضد میکروبی در بسیاری از قسمت‌های جهان، پوشش با طیف وسیع عموماً نیاز به استفاده‌ی اولیه از مجموعه‌ای از این داروها دارد. در این متن، درمان ترکیبی به معنی به‌کارگیری حداقل دو کلاس متفاوت از آنتی‌بیوتیک‌ها (معمولاً یک داروی بتالاکتام به

همراه یک ماکرولید، فلوروکینولون یا برای برخی بیماران آمینوگلیکوزید) می‌باشد. به هر حال، یک مطالعه‌ی شاهددار بیان داشت هنگامی که یک کاربایتم به عنوان درمان تجربی در جمعیتی استفاده شود که ریسک پایینی برای عفونت با میکروارگانیزم‌های مقاوم دارد، افزودن یک فلوروکینولون، عواقب بیماران را بهبود نمی‌بخشد (85). تعدادی از دیگر مطالعات مشاهده‌ای اخیر و برخی مطالعات کوچک آینده‌نگر⁴، از درمان اولیه‌ی ترکیبی برای بیماران انتخابی با پاتوژن‌های اختصاصی (مثل سپسیس پنوموکوکی و پاتوژن‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو) حمایت می‌کنند (91-93)، اما شواهدی از مطالعات بالینی تصادفی‌شده با قدرت کافی، به منظور حمایت از درمان ترکیبی در مقابل مونوتراپی، به جز در بیماران سپتیک در ریسک بالای مرگ و میر، در دسترس نمی‌باشد. در برخی شرایط بالینی، درمان‌های ترکیبی از لحاظ بیولوژیکی معقول و از لحاظ کلینیکی احتمالاً مفید هستند حتی اگر شواهد، پیشرفت در نتایج بالینی را نشان نداده‌اند (89,90,94,95). درمان ترکیبی برای موارد مشکوک یا شناخته شده‌ی سودوموناس آئروژینوزا و دیگر پاتوژن‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو، با نتایج نامعلوم تست‌های حساسیتی، احتمال اینکه حداقل یک دارو در مقابل آن گونه کارگر بوده و تأثیر مثبتی بر عواقب داشته باشد را افزایش می‌دهد (88,96).

5. پیشنهاد می‌گردد در صورت اقتضاء بالینی، دوره‌ی درمان عموماً 7-10 روز باشد؛ البته در بیماران با پاسخ بالینی آهسته، کانون‌های عفونی غیر قابل درناژ، باکتری سودوموناس آئروژینوزا، برخی عفونت‌های قارچی و ویروسی و نیز نقایص ایمنولوژیک مانند نوتروپنی ممکن است نیاز به درمان‌های طولانی‌تری باشد (Grade 2C).

مبنای منطقی:

اگرچه شرایط بیمار ممکن است طول مدت درمان آنتی‌بیوتیکی را متأثر گرداند، معمولاً یک دوره‌ی 7-10 روزه (در غیاب مشکلات کنترل منشأ) کافی می‌باشد. بنابراین تصمیم برای ادامه، کاهش و یا قطع درمان ضد میکروبی می‌بایست بر اساس قضاوت پزشک و اطلاعات بالینی صورت گیرد. پزشکان باید از منفی بودن درصد چشمگیری از کشت‌های خون بیماران دچار سپسیس شدید یا شوک سپتیک آگاه باشند؛ با وجود این حقیقت که بسیاری از این موارد به احتمال زیاد توسط باکتری‌ها یا قارچ‌ها ایجاد شده‌اند.

¹ Propensity-matched analysis

² Meta-analysis

³ Meta-regression analysis

⁴ Prospective

6. پیشنهاد می‌گردد در بیماران دچار سپسیس شدید یا شوک سپتیک با منشأ ویروسی، درمان ضدویروسی هرچه سریع‌تر آغاز شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

توصیه‌ها برای درمان ضد ویروسی شامل استفاده از این موارد می‌شود: الف) درمان زودهنگام ضدویروسی آنفلوآنزای مشکوک یا تأیید شده در میان افراد دچار آنفلوآنزای شدید (مثل کسانی که بیماری شدید، عارضه‌دار یا پیشرونده دارند و یا کسانی که نیاز به بستری در بیمارستان دارند؛ ب) درمان زودهنگام ضدویروسی آنفلوآنزای مشکوک یا تأیید شده در میان افرادی که ریسک بالایی برای عوارض آنفلوآنزا دارند؛ ج) درمان با یک مهارکننده‌ی نورآمینیداز (اُسلتامیویر یا زانامیویر) برای افراد دچار آنفلوآنزای ناشی از ویروس 2009 H1N1 و ویروس آنفلوآنزای A (H3N2)، ویروس آنفلوآنزای B و یا هنگامی که تایپ ویروس آنفلوآنزا یا ساب‌تایپ ویروس آنفلوآنزای A نامشخص است (97,98). در ویروس‌هایی که به سرعت در حال تغییر هستند مانند آنفلوآنزا، حساسیت به داروهای ضدویروسی بسیار متغیر است؛ لذا تصمیمات درمانی می‌بایست به وسیله‌ی اطلاعات روزآمد و با در نظرگیری فعال‌ترین و اختصاصی‌ترین داروهای ضدویروسی در مدت اپیدمی‌های آنفلوآنزا، جهت‌دهی شود (99,100).

نقش سایتومگالوویروس (CMV) و سایر هرپس ویروس‌ها به عنوان پاتوژن‌های اصلی در بیماران سپتیک، به خصوص افرادی که نقص ایمنی شدید در آن‌ها شناخته نشده است، نامعلوم می‌باشد. ویرمی فعال CMV در بیماران شدیداً بدحال شایع می‌باشد (15-35٪)؛ حضور CMV در خون، مکرراً به عنوان یک نشانگر پیش آگهی ضعیف شناخته شده است (101,102). مسئله‌ای که مشخص نشده این است که آیا CMV بدون قید و شرط یک شاخص شدت بیماری است و اینکه آیا واقعاً ویروس در آسیب عضوی و مرگ‌ومیر بیماران سپتیک معاونت دارد یا خیر (103). بر اساس سطح شواهد کنونی، نمی‌توان هیچ توصیه‌ی درمانی صادر نمود. در بیماران دچار عفونت‌های اولیه یا ژنرالیزه‌ی ویروس واریسلا زوستر و نیز در بیماران نادر دچار عفونت‌های منتشر هرپس سیمپلکس، داروهای ضدویروسی نظیر آسیکلوویر چنانچه به صورت زودهنگام در سیر عفونت شروع شوند، می‌توانند به میزان زیادی مؤثر واقع گردند (104).

7. توصیه می‌شود از داروهای ضد میکروبی در بیماران با وضعیت‌های التهابی شدید که مشخص گردیده علت غیر عفونی دارند، استفاده نشود (UG).

مبنای منطقی:

هنگامی که مشخص شود عفونت وجود ندارد، برای حداقل سازی احتمال اینکه بیمار با یک پاتوژن مقاوم به داروی ضد میکروبی عفونی شود و یا عوارض جانبی مربوط به دارو را بروز دهد، می‌بایست درمان ضد میکروبی فوراً متوقف گردد. اگرچه قطع نمودن زودهنگام آنتی بیوتیک‌های غیر ضروری حائز اهمیت است، پزشکان باید آگاه باشند که کشت خون در بیش از 50٪ موارد سپسیس شدید یا شوک سپتیک، چنانچه بیماران درمان ضد میکروبی تجربی دریافت نمایند، منفی خواهد بود؛ در عین حال بسیار محتمل است که تعداد زیادی از این موارد توسط باکتری‌ها و قارچ‌ها ایجاد شده باشند. بنابراین، تصمیم به ادامه، کاهش یا توقف درمان ضد میکروبی می‌بایست بر اساس قضاوت پزشک و اطلاعات بالینی صورت گیرد.

E. کنترل منشأ

1. توصیه می‌شود تلاش برای تأیید یا رد هرچه سریع‌تر یک تشخیص آناتومیک دقیق برای عفونت که نیاز به در نظرگیری کنترل فوری منشأ آن دارد (مثل عفونت نکروزان بافت نرم، پریتونیت، کلانژیت، انفارکتوس روده‌ای) صورت گرفته و چنانچه ممکن باشد، مداخله جهت کنترل منشأ طی 12 ساعت نخست پس از تشخیص انجام شود (Grade 1C).

2. پیشنهاد می‌گردد در صورتی که نکروز پری پانکراتیک عفونی شده به عنوان منشأ احتمالی عفونت شناخته شود، برای انجام بهترین مداخله‌ی قطعی، تا زمان تمایز کافی بافت‌های زنده و غیرزنده تأمل صورت گیرد (Grade 2B).

3. هنگامی که در یک بیمار شدیداً سپتیک نیاز به کنترل منشأ عفونت باشد، می‌بایست مداخله‌ی مؤثر با حداقل آسیب فیزیولوژیک مورد استفاده قرار گیرد (به عنوان مثال در ناز آبه به صورت پرکوتانئوس به جای اقدام جراحی) (UG).

4. چنانچه وسایل دسترسی درون عروقی منشأ احتمالی سپسیس شدید یا شوک سپتیک باشند، می‌بایست بلافاصله پس از برقراری دیگر دسترسی‌های عروقی، آن‌ها را خارج نمود (UG).

مبنای منطقی:

اصول کنترل منشأ در مدیریت سپسیس، تشخیص سریع محل دقیق عفونت و شناسایی یک کانون از عفونت که توسط تمهیدات کنترل منشأ قابل مهار باشد را در بر می‌گیرد (به خصوص در ناز یک آبه، دبریدمان بافت نکروتیک عفونی، خارج نمودن یک وسیله‌ی احتمالاً عفونی و کنترل قطعی یک منشأ در حال تکوین آلودگی میکروبی) (105). کانون‌های

1 (ب). پیشنهاد می‌گردد که در بیماران دچار سپسیس شدید بستری در ICU به عنوان روشی برای برطرف‌سازی آلودگی اوروفارنکس از کلرگزیدین گلوکونات (CHC) دهانی، به منظور کاهش ریسک VAP، استفاده شود (Grade 2B).

مبنای منطقی:

همان‌گونه که در ملاحظات پرستاری برای کمپین نجات سپسیس (SSC) بررسی گردیده (114)، اقدامات دقیق کنترل عفونت (نظیر شستن دست‌ها، مراقبت تخصصی پرستاری، مراقبت از کاترها، تدابیر ممانعتی^۱، مدیریت راه هوایی، بلند نمودن سر تخت و ساکشن ساب‌گلوتیک) می‌بایست طی مراقبت از بیماران سپتیک، به کار گرفته شود. نقش SDD همراه با پروبیلاکسی سیستمیک ضد میکروبی و اشکال دیگر آن (مثل SOD و CHG) از زمان مطرح شدن آن‌ها برای اولین بار در بیش از 30 سال پیش، موضوعی بحث برانگیز بوده است. محدودسازی اکتساب میکروارگانیسم‌های فرصت‌طلب و اغلب مقاوم به چند دارو و مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی، نیاز به ارتقاء مقاومت در برابر کلونیزاسیون به وسیله‌ی میکروبیوم دائمی موجود بر سطوح مخاطی دستگاه گوارش دارد. به هر حال علی‌رغم تعدادی از متاآنالیزها و مطالعات بالینی شاهددار موافق، کارایی SDD، ایمن بودن، گرایش به جلوگیری یا افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و هزینه اثربخشی آن، جای تردید دارد (115). اطلاعات بیانگر کاهش کلی در میزان VAP است اما به جز جمعیت‌هایی خاص در برخی مطالعات، هیچ پیشرفت سازگاری را در مورد مورتالیتی نشان نمی‌دهد. به جز تعدادی از مطالعات (116-118)، اغلب آن‌ها به طور اختصاصی، کارایی SDD را در بیمارانی که علائم سپسیس را نشان می‌دهند بیان نمی‌کنند.

CHG دهانی با تجویزی نسبتاً ساده، ریسک عفونت بیمارستانی را می‌کاهد و نگرانی احتمالی پیرامون افزایش مقاومت ضد میکروبی توسط رژیم‌های SDD را کاهش می‌دهد. این امر با وجود شواهد اخیر که نشان می‌دهد بروز مقاومت ضد میکروبی با رژیم‌های فعلی SDD به طرز محسوسی تغییر نمی‌یابد، موضوع مجادله‌ای قابل توجه باقی می‌ماند (121-119). در نظر گرفتن Grade 2B برای SOD و CHG به این دلیل است که احساس می‌شد خطر مرتبط با CHG کمتر است و علی‌رغم تعداد کمتر مقالات منتشر شده نسبت به SOD، این اقدام بهتر پذیرفته شده است.

عفونت که به سرعت توسط تمهیدات کنترل منشأ قابل مهار می‌باشند این موارد را شامل می‌شوند: آبسه‌ی داخل شکمی یا پرفوراسیون دستگاه گوارش، کلانژیت یا پیلونفریت، ایسکمی روده‌ای یا عفونت نکروزان بافت نرم و دیگر عفونت‌های عمقی نظیر آمپیم یا آرتریت سپتیک. چنین کانون‌های عفونی می‌بایست هرچه زودتر پس از احیاء موفق اولیه کنترل شوند (106-108) و وسایل دسترسی درون عروقی که منشأ احتمالی سپسیس شدید یا شوک سپتیک هستند، می‌بایست بلافاصله پس از پایه‌ریزی دیگر نواحی برای دسترسی عروقی، خارج گردند (109,110).

یک مطالعه‌ی تصادفی‌شده‌ی شاهددار (RCT) که مداخله‌ی جراحی زودهنگام و تأخیری برای نکرور پری‌پانکراتیک را مقایسه می‌نمود، نتایج بهتری را با رویکرد تأخیری نشان داد (111). علاوه بر این، یک مطالعه‌ی تصادفی‌شده‌ی جراحی روشن نمود که یک رویکرد کم‌تهاجمی افزایشی^۱، توسط بیماران بهتر تحمل می‌شود و مرگ‌ومیر کمتری نسبت به نکرورکتومی باز در پانکراتیت نکروزان دارد (112)، اگرچه عدم قطعیت‌هایی نظیر گردآوری مدارک مشخص‌کننده‌ی عفونت و میزان تأخیر مناسب وجود دارد. برای انتخاب بهترین روش‌های کنترل منشأ باید فواید و خطرات یک مداخله‌ی معین و همچنین خطرات انتقال^۲ را سبک و سنگین نمود (113).

مداخلات کنترل منشأ ممکن است موجب عوارض بیشتر همچون خونریزی، فیستول و یا آسیب ناخواسته‌ی ارگان شود. مداخلات جراحی می‌بایست هنگامی که دیگر رویکردهای مداخله‌ای ناکافی هستند و یا علی‌رغم بررسی‌های رادیولوژیک تردید در مورد تشخیص باقی می‌ماند، در نظر گرفته شوند. شرایط اختصاصی بالینی نیاز به بررسی گزینه‌های موجود، اولویت‌های بیمار و مهارت پزشک دارد.

F. پیشگیری از عفونت

1 (الف). پیشنهاد می‌گردد که برطرف‌سازی انتخابی آلودگی دهانی (SOD^۳) و گوارشی (SDD^۴) ارائه شده و به عنوان روشی برای کاستن از بروز پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (VAP^۵) مورد مطالعه قرار گیرد؛ متعاقباً این روش کنترل عفونت می‌تواند در زمینه‌های مراقبت سلامتی و مناطقی که این متدولوژی در آن‌ها مؤثر واقع شده است، به کار گرفته شود (Grade 2B).

¹ Minimally invasive, step-up approach

² Transfer

³ Selective Oral Decontamination

⁴ Selective Digestive Decontamination

⁵ Ventilator-Associated Pneumonia

⁶ Barrier precautions

G-J: حمایت همودینامیک و درمان کمکی (جدول 6)

SDC 3 (<http://links.lww.com/CCM/A615>) جدول
خلاصه شواهد GRADEpro راجع به استفاده از آنتی بیوتیک‌های
موضعی دستگاه گوارش و CHG به منظور پروفیلاکسی علیه
VAP را نشان می‌دهد.

جدول (6). توصیه‌ها: حمایت همودینامیک و درمان کمکی

G. مایع درمانی سپسیس شدید
1. کریستالوئیدها به عنوان مایع انتخابی اولیه در احیاء سپسیس شدید و شوک سپتیک (Grade 1B). 2. عدم استفاده از HES^1 به منظور احیاء سپسیس شدید و شوک سپتیک (Grade 1B). 3. آلبومین در احیاء مایع سپسیس شدید و شوک سپتیک و هنگامی که بیماران نیاز به مقادیر زیادی کریستالوئید دارند (Grade 2C). 4. چالش اولیه با مایع² در بیماران دچار هایپوپرفیوژن بافتی ناشی از سپسیس با شک به هایپوولمی به منظور دستیابی به حداقل 30 mL/kg از کریستالوئیدها (بخشی از آن می‌تواند معادل آلبومینی باشد). در بعضی بیماران ممکن است نیاز به تجویز سریع‌تر و مقادیر بیشتر مایع باشد (Grade 1C). 5. اعمال تکنیک چالش با مایع در جایی که تجویز مایع تا زمان بهبود همودینامیک بر اساس متغیرهای دینامیک (مثل تغییر در فشار نبض و حجم ضربه‌ای) یا استاتیک (مثل فشار شریانی و ضربان قلب) ادامه می‌یابد (UG).
H. وازوپرسورها
1. درمان وازوپرسوری، بدو با هدف دستیابی به فشار متوسط شریانی (MAP) 65 mm Hg (Grade 1C). 2. نوراپی نفرین (NE) به عنوان اولین انتخاب وازوپرسوری (Grade 1B). 3. اپی نفرین (اضافه شده به نوراپی نفرین و به طور بالقوه به جای آن) هنگامی که برای نگهداری فشار خون کافی، نیاز به یک داروی اضافی باشد (Grade 2B). 4. وازوپرسین 0/03 units/minute می‌تواند با هدف بالا بردن MAP یا کاهش دوزاز نوراپی نفرین، به NE اضافه شود (UG). 5. وازوپرسین با دوز پایین به عنوان وازوپرسور منفرد اولیه برای درمان هایپوتانسیون ناشی از سپسیس توصیه نمی‌شود و دوزهای وازوپرسین بیشتر از 0/03-0/04 units/minute می‌بایست برای درمان نجات‌بخش³ (عدم دستیابی به MAP کافی توسط سایر داروهای وازوپرسور) در نظر گرفته شود (UG). 6. دوپامین به عنوان یک داروی وازوپرسور جایگزین برای نوراپی نفرین فقط در بیماران بسیار انتخابی (مثل بیماران با ریسک پایین تاکی آریتمی‌ها و برادی‌کاردی نسبی یا مطلق) (Grade 2C). 7. فنیل‌افرین برای درمان شوک سیتیک توصیه نمی‌شود به جز در این شرایط: (الف) نوراپی نفرین با آریتمی‌های جدی در ارتباط باشد؛ (ب) برون‌ده قلبی (CO) بالا و فشار خون به صورت مداوم پایین باشد؛ (ج) به عنوان درمان نجات‌بخش هنگامی که ترکیب داروهای اینوتروپ/ وازوپرسور و دوز پایین وازوپرسین، در دستیابی به MAP هدف ناکارآمد باشد (Grade 1C). 8. دوپامین با دوز پایین نباید به منظور محافظت کلیوی مورد استفاده قرار گیرد (Grade 1A). 9. در صورت دسترسی به امکانات، برای تمامی بیماران نیازمند به وازوپرسور، به محض عملی بودن، کاتتر شریانی تعبیه شود (UG).
I. درمان اینوتروپیک
1. امتحان نمودن تجویز انفوزیون دوبوتامین تا 20 $\mu\text{g/kg/min}$ یا افزودن آن به وازوپرسور (در صورت استفاده)، در حضور: (الف) اختلال عملکرد میوکارد که به وسیله‌ی فشار پرشدگی قلبی افزایش یافته و برون‌ده قلبی پایین مشخص می‌شود؛ و یا (ب) علائم جاری هایپوپرفیوژن علی‌رغم دستیابی به حجم درون عروقی و MAP کافی (Grade 1C).

¹ Hydroxyethyl starches

² Initial fluid challenge

³ Salvage therapy

2. عدم استفاده از تدبیری که باعث افزایش شاخص قلبی¹ تا سطوح از پیش تعیین شده‌ی فوق نرمال می‌گردد (Grade 1B).

ج. کورتیکواستروئیدها

1. عدم استفاده از هیدروکورتیزون داخل وریدی برای درمان بیماران بزرگسال دچار شوک سپتیک چنانچه احیاء کافی مایع و درمان وازوپرسوی قادر به بازگرداندن ثبات همودینامیکی باشد (رجوع به اهداف احیاء اولیه). در مواردی که این امر قابل دستیابی نباشد، پیشنهاد می‌گردد که از هیدروکورتیزون داخل وریدی تنها، با دوز 200 mg/day استفاده شود (Grade 2C).

2. عدم استفاده از تست تحریکی ACTH به منظور شناسایی بزرگسالان دچار شوک سپتیک که می‌بایست هیدروکورتیزون دریافت نمایند (Grade 2B).

3. در بیماران درمان شده، هنگامی که دیگر نیازی به وازوپرسورها نباشد، هیدروکورتیزون تدریجاً قطع گردد (Grade 2D).

4. کورتیکواستروئیدها برای درمان سپسیس در غیاب شوک، تجویز نمی‌شوند (Grade 1D).

5. استفاده از جریان مداوم² هنگام تجویز هیدروکورتیزون (Grade 2D).

¹ Cardiac Index

² Continuous flow

G. مایع درمانی سپسیس شدید

1. توصیه می‌شود کریستالوئیدها به عنوان مایع انتخابی اولیه در احیاء سپسیس شدید و شوک سپتیک مورد استفاده قرار گیرند (Grade 1B).

2. توصیه می‌شود از HES به منظور احیاء سپسیس شدید و شوک سپتیک استفاده نشود (Grade 1B). (این توصیه بر اساس نتایج مطالعات VISEP (128)، CRYSTMAS (122)، 6S (123) و CHEST (124) می‌باشد. نتایج مطالعه‌ی CRYSTAL که اخیراً تکمیل شده، در نظر گرفته نشده است.)

3. پیشنهاد می‌گردد در احیاء مایع سپسیس شدید و شوک سپتیک هنگامی که بیماران نیاز به مقادیر زیادی کریستالوئید دارند، از آلبومین استفاده شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

نبود هیچگونه فایده‌ی مشخص متعاقب تجویز محلول‌های کلئوئید در مقایسه با محلول‌های کریستالوئید، همراه با هزینه‌ی مرتبط با محلول‌های کلئوئید، از توصیه‌ای با درجه‌ی بالا برای استفاده از محلول‌های کریستالوئید در احیاء اولیه‌ی بیماران دچار سپسیس شدید و شوک سپتیک، حمایت می‌کند.

سه RCT چند مرکزی اخیر که محلول‌های HES 6% 130/0.4 (Tetra starches) را بررسی می‌نمایند، انتشار یافته‌اند. مطالعه‌ی CRYSTMAS هیچ تفاوتی در میزان مرگ‌ومیر با HES در مقایسه با نرمال سالین 0/9% در احیاء بیماران دچار شوک سپتیک نشان نداد (31% در مقابل 25/3%، $P = 0/37$)؛ به هر حال این مطالعه از قدرت کافی برای پی‌بردن به تفاوت شش درصدی مشاهده شده در میزان مطلق مرگ‌ومیر برخوردار نبود (122). در گروه قابل اعتمادی از بیماران، یک مطالعه‌ی چند مرکزی اسکاندیناویایی بر روی بیماران سپتیک (6S Trial Group) نشان داد که احیاء مایع توسط HES 130/0.42 6% در مقایسه با رینگر استات میزان مرگ‌ومیر بیشتری دارد (51% در مقابل 43%، $P = 0/03$) (123). مطالعه‌ی Chest که در جمعیت ناهمگنی از بیماران بستری شده در ICU انجام گردید (HES در مقابل سالین ایزوتونیک، $n = 7000$ بیمار شدیداً بدحال)، هیچ تفاوتی را در میزان مرگ‌ومیر 90 روزه بین احیاء توسط HES 6% با وزن مولکولی 130 kD/0.04 و سالین ایزوتونیک نشان نداد (18% در مقابل 17%، $P = 0/26$)؛ نیاز به درمان جایگزینی کلیوی در گروه HES بیشتر بود (7/0% در مقابل 5/8% ریسک نسبی [RR]، 1/21؛ فاصله‌ی اطمینان [CI] 95%، -1/45).

1/00 ؛ $P = 0/04$) (124). یک متآنالیز از 56 آزمایش تصادفی‌شده، هیچ تفاوت کلی در میزان مرگ‌ومیر بین کریستالوئیدها و کلئوئیدهای صناعی (ژلاتین‌های اصلاح شده، HES و دکستران) هنگامی که به منظور احیاء مایع اولیه استفاده شوند، پیدا نکرد (125). اطلاعات 3 آزمایش تصادفی‌شده ($n = 704$ بیمار دچار سپسیس شدید/شوک سپتیک)، منفعتی از لحاظ میزان بقا با استفاده از نشاسته‌های hexa-، eta- یا Penta- در مقایسه با دیگر مایعات نشان نداد (RR، 1/15؛ 95%CI، 0/95-1/39؛ اثر تصادفی؛ $I^2 = 0\%$) (126-128). به هر حال، این محلول‌ها خطر آسیب حاد کلیوی را افزایش دادند (RR، 1/60؛ 95%CI، -2/04-1/26؛ $I^2 = 0\%$). شواهد آسیب که در مطالعات 6S و CHEST و نیز متآنالیز مشاهده شدند، از توصیه‌ای با سطح بالا که مخالف استفاده از محلول‌های HES در بیماران دچار سپسیس شدید و شوک سپتیک می‌باشد، حمایت می‌کند؛ به ویژه هنگامی که دیگر گزینه‌ها برای احیاء مایع وجود داشته باشند. دیگر آزمایش بزرگ بالینی آینده‌نگر - مطالعه‌ی CRYSTAL - که کریستالوئیدها و کلئوئیدها را مقایسه می‌نماید، اخیراً تکمیل گردیده و شناختی بیشتر در مورد احیاء مایع با HES فراهم خواهد آورد.

مطالعه‌ی SAFE نشان داد که تجویز آلبومین ایمن بوده و به اندازه‌ی سالین 0/9% مؤثر است (129). یک متآنالیز، اطلاعات 17 آزمایش تصادفی‌شده ($n = 1977$) پیرامون آلبومین در مقابل دیگر محلول‌های مایع در بیماران دچار سپسیس شدید/شوک سپتیک را جمع نمود؛ از 961 بیمار درمان شده با آلبومین 279 نفر و از 1016 بیمار تحت درمان با سایر مایعات 343 نفر فوت کردند؛ لذا این مطالعه از تأثیر آلبومین حمایت نمود (نسبت شانس [OR]، 0/82؛ 95%CI، 0/67-1/00؛ $I^2 = 0\%$). هنگامی که بیماران درمان شده با آلبومین با افرادی که کریستالوئیدها را دریافت کرده بودند، مقایسه شدند (7 آزمایش، $n = 1441$)، OR فوت نمودن به میزان چشمگیری در بیماران تحت درمان با آلبومین کاهش یافت (OR، 0/78؛ 95%CI، 0/62-0/99؛ $I^2 = 0\%$). یک مطالعه‌ی تصادفی‌شده‌ی چند مرکزی ($n = 794$) در بیماران دچار شوک سپتیک، آلبومین داخل وریدی (20g، 20%) هر 8 ساعت به مدت 3 روز را با محلول سالین داخل وریدی مقایسه نمود (130)؛ درمان با آلبومین، با 2/2% کاهش مطلق در مورتالیتی 28 روزه در ارتباط بود (از 26/3% به 24/1%)، اما به اهمیت از لحاظ آماری دست نیافت. این اطلاعات از توصیه‌ای با سطح پایین در مورد استفاده از آلبومین در

بیماران دچار سپسیس و شوک سپتیک پشتیبانی می‌نمایند (تماس شخصی از J.P.Mira و ارائه شده در سی‌و‌دومین کنگره بین‌المللی ISICM-2012- بروکسل و بیست‌وپنجمین کنگره سالانه‌ی ESICM-2012- لیسبون).

4. توصیه می‌شود در بیماران دچار هایپرفیوژن بافتی ناشی از سپسیس با شک به هایپوولمی، چالشی اولیه با مایع به منظور دستیابی به حداقل 30 ml/kg از کریستالوئیدها (که بخشی از آن می‌تواند معادل آلبومینی باشد) صورت گیرد. در برخی بیماران ممکن است نیاز به تجویز سریع‌تر و مقادیر بیشتری از مایع باشد (رجوع به توصیه‌های احیاء اولیه) (Grade 1C).

5. توصیه می‌شود در جایی که تجویز مایع تا زمان بهبود همودینامیک بر اساس متغیرهای دینامیک (مثل تغییر در فشار نبض و حجم ضربه‌ای) یا استاتیک (مثل فشار شریانی و ضربان قلب) ادامه می‌یابد، تکنیک چالش با مایع اعمال گردد (UG).

مبنای منطقی:

در سال‌های اخیر، استفاده از تست‌های دینامیک برای ارزیابی پاسخ بیماران به جایگزینی مایع در ICU، بسیار رایج شده است (131). این تست‌ها بر مبنای پایش تغییرات در حجم ضربه‌ای طی مدت ونتیلاسیون مکانیکی یا پس از بلند نمودن پاسیو پا در بیمارانی که تنفس طبیعی دارند، استوار هستند. یک مطالعه‌ی سیستماتیک (29 آزمایش، $n = 685$) بیمار شدیداً بدحال) رابطه‌ی بین "تغییر حجم ضربه‌ای و تغییر فشار نبض" و/یا "تغییر حجم ضربه‌ای و تغییر در نسبت حجم ضربه‌ای به شاخص قلبی" را پس از چالش با مایع یا فشار مثبت انتهای بازدمی، بررسی نمود (132). OR تشخیصی پاسخ‌دهی به مایع برای تغییر فشار نبض و تغییر حجم ضربه‌ای، به ترتیب $59/86$ (14 آزمایش؛ $95\% \text{ CI}$ ، $23/88-150/05$) و $27/34$ (5 آزمایش؛ $95\% \text{ CI}$ ، $-55/53$) بود. استفاده از تغییر فشار نبض و تغییر حجم ضربه‌ای، در حضور فیبریل‌اسیون دهلیزی، تنفس طبیعی و حمایت تنفسی با فشار پایین، محدود می‌گردد. این تکنیک‌ها عموماً نیاز به سداسیون دارند.

H. وازوپرسورها

1. توصیه می‌شود درمان وازوپرسوری، بدو با هدف دستیابی به MAP برابر با 65 mm Hg انجام شود (Grade 1C).

مبنای منطقی:

در مواجهه با هایپوتانسیون تهدیدکننده‌ی حیات، حتی هنگامی که هنوز هایپوولمی مرتفع نشده است، درمان وازوپرسوی برای تداوم حیات و حفظ پرفیوژن ضروری می‌باشد. پایین‌تر از یک حد آستانه‌ای برای MAP، ممکن است عملکرد خود تنظیمی در بستر عروق حیاتی از دست رفته و پرفیوژن به صورت خطی وابسته به فشار شود. بنابراین ممکن است برخی بیماران برای دستیابی به حداقل فشار پرفیوژن و نگهداری جریان کافی، نیاز به درمان وازوپرسوری داشته باشند (133,134). نشان داده شده است که تیتراسیون نوراپی‌نفرین تا MAP حداقل 65 mm Hg ، از پرفیوژن بافتی محافظت می‌کند (134). توجه شود که تعریف عمومی هایپوتانسیون ناشی از سپسیس برای کاربرد MAP در تشخیص سپسیس شدید ($70 \text{ mm Hg} > \text{MAP}$)، با هدف 65 mm Hg که مبتنی بر شواهد بوده و در این توصیه استفاده شده است، تفاوت دارد. در هر مورد، بهترین MAP باید بر اساس شخص تعیین گردد چون ممکن است میزان آن در بیماران دچار آترواسکلروز و یا هایپرتانسیون نسبت به بیماران جوان بدون درگیری قلبی-عروقی، بیشتر باشد. برای مثال MAP برابر با 65 mm Hg می‌تواند در یک بیمار با هایپرتانسیون شدید کنترل نشده، بسیار پایین باشد در حالی که در یک بیمار جوان که سابقاً فشار خون طبیعی داشته، MAP کمتر ممکن است کافی باشد. پیامدهای جنبی، نظیر فشار خون، همراه با ارزیابی پرفیوژن ناحیه‌ای و کلی¹، مثل غلظت خونی لاکتات، پرفیوژن پوستی، وضعیت ذهنی و برون‌ده ادراری، حائز اهمیت هستند. احیاء کافی از لحاظ مایع، جنبه‌ای اساسی از مدیریت همودینامیک بیماران دچار شوک سپتیک می‌باشد و به طور ایده‌آل می‌بایست پیش از مصرف وازوپرسورها و اینوتروپ‌ها، انجام شود؛ به هر حال در بیماران با شوک سپتیک، چنانچه فشار خون دیاستولی بسیار پایین باشد، استفاده از وازوپرسورها به عنوان یک تمهید اضطراری، به کرات نیاز می‌شود. هنگامی که این اتفاق رخ می‌دهد، باید تلاش فراوانی در جهت قطع وازوپرسورها همراه با ادامه‌ی احیاء مایع صورت گیرد.

2. نوراپی‌نفرین به عنوان اولین انتخاب وازوپرسوری، توصیه می‌شود (Grade 1B).

3. هنگامی که برای نگهداری فشار خون کافی نیاز به یک داروی اضافی باشد، اپی‌نفرین (اضافه شده به نوراپی‌نفرین و به طور بالقوه به جای آن) توصیه می‌شود (Grade 2B).

¹ Regional and global perfusion

4. وازوپرسین (تا 0/03 U/min) می‌تواند با هدف بالا بردن MAP یا کاهش دوزاز نوراپی‌نفرین، به NE/اضافه شود (UG).

5. وازوپرسین با دوز پایین به عنوان وازوپرسور منفرد اولیه برای درمان هایپوتانسیون ناشی از سپسیس توصیه نمی‌گردد و دوزهای وازوپرسین بیشتر از 0/03-0/04 U/min می‌بایست برای درمان نجات‌بخش (عدم دستیابی به MAP کافی توسط سایر داروهای وازوپرسور) در نظر گرفته شود (UG).

6. دوپامین به عنوان یک داروی وازوپرسور جایگزین برای نوراپی‌نفرین، فقط در بیماران بسیار انتخابی (مثل بیماران با ریسک پایین تاکی‌آریتی‌ها و برادی‌کاردی نسبی یا مطلق) پیشنهاد می‌گردد (Grade 2C).

7. فنیل‌افرین برای درمان شوک سپتیک توصیه نمی‌شود به جز در این شرایط: (الف) نوراپی‌نفرین با آریتمی‌های جدی در ارتباط باشد؛ (ب) برون‌ده قلبی، بالا و فشار خون به صورت مداوم پایین باشد؛ (ج) به عنوان درمان نجات‌بخش هنگامی که ترکیب داروهای اینوترپ/ وازوپرسور و دوز پایین وازوپرسین، در دستیابی به MAP هدف ناکارآمد باشد (Grade 1C).

مبنای منطقی:

اثرات فیزیولوژیک وازوپرسور و منتخب ترکیبات اینوترپ/ وازوپرسور برای شوک سپتیک، در مدخل‌های متعددی از مقالات تشریح شده است (135-147). جدول 7، خلاصه شواهد GRADEpro مربوط به مقایسه‌ی دوپامین و نوراپی‌نفرین برای درمان شوک سپتیک را توصیف می‌نماید.

جدول (7). خلاصه‌ی شواهد مقایسه نوراپی‌نفرین با دوپامین در سپسیس شدید

جمعیت: بیماران دچار سپسیس شدید

مکان: ICU

مداخله: نوراپی‌نفرین

مقایسه: دوپامین

منابع: آنالیز با استفاده از نشریات زیر توسط Djillali Annane برای کمپین نجات سپسیس انجام گردید:

De Backer D. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789; Marik PE. *JAMA* 1994; 272:1354–1357; Mathur RDAC. *Indian J Crit Care Med* 2007; 11:186–191; Martin C. *Chest* 1993; 103:1826–1831; Patel GP. *Shock* 2010; 33:375–380; Ruokonen E. *Crit Care Med* 1993; 21:1296–1303

نتایج	ریسک‌های نشانگر نسبی ^{۱ a} (95% CI)		اثر نسبی ^۲ (95%CI)	تعداد افراد (مطالعات)	کیفیت شواهد (GRADE)
	ریسک فرض شده ^۳	ریسک متناظر ^۴			
	دوپامین	نوراپی نفرین			
مورتالیتی کوتاه مدت	530 رخداد در هر 1000 نفر	482 (440-524) رخداد در هر 1000 نفر	0/91 ، RR (0/83-0/99)	2043 (6 مطالعه)	+++ - متوسط ^{b,c}
وقایع نامطلوب جدی-آریتمی‌های فوق بطنی	229 رخداد در هر 1000 نفر	82 (34-195) رخداد در هر 1000 نفر	0/47 ، RR (0/38-0/58)	1931 (2 مطالعه)	+++ - متوسط ^{b,c}
وقایع نامطلوب جدی-آریتمی‌های بطنی	39 رخداد در هر 1000 نفر	15 (8-27) رخداد در هر 1000 نفر	0/35 ، RR (0/19-0/66)	1931 (2 مطالعه)	+++ - متوسط ^{b,c}

a. ریسک فرض شده، ریسک گروه شاهد در مطالعه می‌باشد. ریسک متناظر (و 95% CI آن) بر اساس ریسک فرض شده در گروه مقایسه و اثر نسبی مداخله (و 95% CI آن) می‌باشد. CI = فاصله اطمینان^۵؛ RR = نسبت ریسک^۶.

b. ناهمگنی زیاد در نتایج ($I^2 = 85\%$)؛ به هر حال این واژه درجه‌ی اثر (و نه جهت اثر) را منعکس می‌نماید. تصمیم گرفته شد که کیفیت شواهد پایین آورده نشود.

c. بخشی از نتایج تأثیرگذاری، از بیماران دچار هایپوولمی و شوک کاردیوژنیک در De backer, *N Engl J Med* 2010 استخراج گردید. تصمیم گرفته شد کیفیت شواهد به دلیل غیر مستقیم بودن، یک سطح کاهش یابد.

¹ Illustrative Comparative Risks

² Relative Effect

³ Assumed Risk

⁴ Corresponding Risk

⁵ Confidence Interval

⁶ Risk Ratio

دوپامین عمدتاً به علت افزایش در حجم ضربه‌ای و ضربان قلب، MAP و برون‌ده قلبی را بالا می‌برد. نوراپی‌نفرین به خاطر اثراتش در انقباض عروق و در مقایسه با دوپامین، با تغییر مختصر در ضربان قلب و افزایش کمتر حجم ضربه‌ای، MAP را بالا می‌برد. نوراپی‌نفرین از دوپامین قوی‌تر است و در رفع هایپوتانسیون بیماران دچار شوک سپتیک، می‌تواند مؤثرتر باشد. دوپامین ممکن است به ویژه در بیماران با نقص عملکرد سیستمولیک مفید باشد اما می‌تواند باعث تاکی‌کاردی بیشتری شده و نسبت به نوراپی‌نفرین، آریتموژنیک‌تر باشد (148). این دارو همچنین می‌تواند پاسخ اندوکراین را به وسیله‌ی محور هیپوتالاموس-هیپوفیزی تحت تأثیر قرار داده و اثرات سرکوب‌کنندگی ایمنی داشته باشد. در هر حال، اطلاعات 5 مطالعه‌ی تصادفی‌شده ($n = 1993$) بیمار دچار شوک سپتیک) پیرامون مقایسه‌ی نوراپی‌نفرین با دوپامین، از استفاده‌ی روتین دوپامین در مدیریت شوک سپتیک، حمایت نمی‌کند (152-136, 149). در واقع، ریسک نسبی مورتالیتی کوتاه مدت $0/91$ (95% CI $0/84-1/00$ ؛ اثر ثابت $I^2 = 0\%$) به نفع نوراپی‌نفرین بود. یک متآنالیز اخیر، ریسک افزایش‌یافته‌ای را در ارتباط با دوپامین نشان داد (RR، $1/10[1/01-1/20]$ ؛ $P = 0/035$)؛ در دو مطالعه‌ای که آریتمی‌ها را گزارش نمودند، این موارد با دوپامین نسبت به نوراپی‌نفرین متداول‌تر بودند (RR، $2/34[1/46-3/77]$ ؛ $P = 0/001$) (153).

با وجود اینکه برخی مطالعات انسانی و حیوانی، اثرات زیان‌بار اپی‌نفرین روی گردش خون احشایی و بروز هایپرلاکتاتی را بیان می‌نمایند، هیچ یک از شواهد بالینی نشان نمی‌دهد که اپی‌نفرین منجر به عواقب بدتری می‌شود؛ لذا اپی‌نفرین می‌بایست اولین جایگزین نوراپی‌نفرین باشد. در واقع اطلاعات 4 مطالعه‌ی تصادفی‌شده ($n = 540$) پیرامون مقایسه‌ی نوراپی‌نفرین با اپی‌نفرین، هیچ شاهده‌ی برای تفاوت در ریسک مرگ‌ومیر پیدا ننمود (RR، $0/96$ ؛ CI $-1/21$ ؛ $I^2 = 0/77$ ؛ اثر ثابت $I^2 = 0\%$) (142, 147, 154, 155). اپی‌نفرین ممکن است از طریق تحریک رسپتورهای β_2 -آدرنرژیک عضلات اسکلتی، تولید هوازوی لاکتات را افزایش داده و بنابراین از کاربرد کلیرانس لاکتات در جهت احیاء، جلوگیری نماید. فنیل‌افین با داشتن اثرات α -آدرنرژیکی تقریباً خالص، داروی آدرنرژیکی است که حداقل احتمال تولید تاکی‌کاردی را دارد اما می‌تواند حجم ضربه‌ای را کاهش دهد و بنابراین برای استفاده در درمان شوک سپتیک توصیه نمی‌شود؛ مگر در

شرایطی که: الف) نوراپی‌نفرین با آریتمی خطرناک در ارتباط بوده، ب) برون‌ده قلبی، بالا تشخیص داده شده، و یا ج) به عنوان درمان نجات‌بخش، هنگامی که دیگر داروهای وازوپرسور در دستیابی به MAP هدف ناکارآمد بوده‌اند (156). سطح وازوپرسین در شوک سپتیک نسبت به میزان پیش‌بینی شده برای وضعیت شوک، پایین‌تر گزارش شده است (157). دوزهای پایین وازوپرسین ممکن است در بالابردن فشار خون در بیماران مقاوم به سایر وازوپرسورها، مؤثر بوده و فوائد بالقوه‌ی فیزیولوژیک دیگری نیز داشته باشد (163-158). ترلی‌پرسین اثرات مشابهی دارد اما طولانی‌اثر می‌باشد (164). مطالعات نشان می‌دهد که غلظت وازوپرسین در اوایل شوک سپتیک افزایش می‌یابد اما در اکثر بیماران با تداوم شوک، طی 24 تا 48 ساعت، تا محدوده‌ی طبیعی پایین می‌آید (165). این پدیده کمبود نسبی وازوپرسین نامیده شده است زیرا انتظار می‌رود در حضور هایپوتانسیون، وازوپرسین افزایش یابد. اهمیت این یافته نامشخص است. مطالعه‌ی VASST که یک RCT برای مقایسه‌ی نوراپی‌نفرین تنها با نوراپی‌نفرین همراه وازوپرسین با دوز $0/03$ U/min است، هیچ تفاوتی در نتایج جمعیت هدف برای درمان² نشان نداد (166). یک آنالیز زیرگروهی³ تعریف شده پیش از آزمایش، نشان داد که میزان بقا در بیمارانی که هنگام تصادفی‌سازی $15 \mu\text{g}/\text{min} >$ نوراپی‌نفرین دریافت می‌کنند، با افزودن وازوپرسین بهتر می‌شود؛ به هر حال، منطق پیش از آزمایش برای این گروه‌بندی، براساس بررسی پیرامون فابده‌ی بالقوه در جمعیتی بود که $15 \mu\text{g}/\text{min} \leq$ نوراپی‌نفرین دریافت می‌نمایند. دوزهای بالاتر وازوپرسین با ایسکمی‌های قلبی، انگشتی و احشایی در ارتباط بوده است و باید برای استفاده در مواقعی که وازوپرسورهای جایگزین ناکارآمد بوده‌اند، نگه داشته شود (167). اطلاعات 7 مطالعه ($n = 963$) بیمار با شوک سپتیک) پیرامون مقایسه‌ی نوراپی‌نفرین با وازوپرسین (یا ترلی‌پرسین)، از استفاده‌ی روتین وازوپرسین یا آنالوگ آن-ترلی‌پرسین-حمایست نامشخص³ (170-170). در واقع ریسک نسبی مرگ‌ومیر، $1/12$ بود (95% CI $0/96-1/30$)؛ اثرات ثابت؛ $I^2 = 0\%$. با این وجود، ریسک آریتمی‌های فوق بطنی با نوراپی‌نفرین افزایش می‌یافت (RR، $7/25$ ؛ 95% CI $2/30-22/90$)؛ اثر ثابت؛ $I^2 = 0\%$. هنگامی که این وازوپرسورهای خالص به کار گرفته می‌شوند، اندازه‌گیری

² Intent - to - treat

³ Subgroup analysis

¹ Fixed effect

برون‌ده قلبی با هدف نگهداری میزان جریان به صورت نرمال یا افزایش یافته، مطلوب می‌باشد.

8. توصیه می‌گردد که از دوپامین با دوز پایین برای محافظت کلیوی، استفاده نشود (Grade 1A).

مبنای منطقی:

یک مطالعه‌ی تصادفی‌شده‌ی وسیع و متآنالیز در مورد مقایسه‌ی دوز پایین دوپامین با دارونما، هیچ تفاوتی در پیامدهای اولیه (حداکثر کراتینین سرمی، نیاز به جایگزینی کلیوی، برون‌ده ادراری، زمان بازگشت به عملکرد طبیعی کلیوی) یا ثانویه (بقا تا زمان ترخیص از ICU یا بیمارستان، مدت زمان بستری در ICU، مدت زمان بستری در بیمارستان، آریتمی‌ها) به دست نیاورد (171,172). بنابراین اطلاعات موجود از تجویز دوز پایین دوپامین، صرفاً برای حفظ عملکرد کلیوی، حمایت نمی‌کند.

9. در صورت دسترسی به امکانات، توصیه می‌شود برای تمامی بیماران نیازمند وازوپرسور، به محض عملی بودن، کاتتر شریانی تعبیه شود (UG).

مبنای منطقی:

در شرایط شوک، عموماً تخمین فشار خون با استفاده از کاف صحیح نمی‌باشد و استفاده از یک کانول شریانی، امکان سنجش صحیح‌تر و تکرارپذیرتری را فراهم می‌آورد. این کاتترها همچنین آنالیز مداوم را امکان‌پذیر می‌سازند به طوری که تصمیمات درمانی می‌تواند بر اساس اطلاعات آنی و تکرارپذیر از فشارخون گرفته شود.

1. درمان اینوتروپیک

1. امتحان نمودن تجویز دوبوتامین تا $20 \mu\text{g/kg/min}$ یا افزودن آن به وازوپرسور (در صورت استفاده)، در حضور این موارد توصیه می‌شود: (الف) اختلال عملکرد میوکارد که به وسیله‌ی فشار پرشدگی قلبی افزایش یافته و برون‌ده قلبی پایین مشخص می‌گردد؛ یا (ب) علائم جاری هایپوپیروژن علی‌رغم دستیابی به حجم درون عروقی و MAP کافی (Grade 1C).

2. توصیه می‌شود از تدبیری که باعث افزایش شاخص قلبی تا سطوح از پیش تعیین شده‌ی فوق نرمال می‌گردد، استفاده نشود (Grade 1B).

مبنای منطقی:

دوبوتامین اینوتروپ انتخابی اول برای بیمارانی است که در حضور فشار پرشدگی کافی بطن چپ (یا برآورد بالینی احیاء کافی مایع) و MAP کافی، به صورت اندازه‌گیری شده یا

حدسی برون‌ده قلبی پایین دارند. بیماران سپتیک که پس از احیاء مایع هایپوتانسو باقی می‌مانند، ممکن است برون‌ده قلبی پایین، نرمال و یا افزایش یافته داشته باشند. بنابراین چنانچه برون‌ده قلبی اندازه‌گیری نمی‌شود، درمان با یک ترکیب اینوتروپ/واژوپرسور، مانند نوراپی نفرین یا اپی نفرین توصیه می‌گردد. هنگامی که علاوه بر فشار خون توانایی پایش برون‌ده قلبی نیز وجود دارد، می‌توان برای هدف قرار دادن سطوح مشخصی از MAP و برون‌ده قلبی، از یک وازوپرسور مثل نوراپی نفرین استفاده نمود. مطالعات بالینی وسیع آینده‌نگر که بیماران شدیداً بدحال دچار سپسیس شدید در ICU را در برمی‌گرفتند، نتوانستند فوائد ناشی از افزایش توزیع اکسیژن به سطوح فوق نرمال به وسیله‌ی استفاده از دوبوتامین را نشان دهند (173,174). این مطالعات به صورت اختصاصی بیماران دچار سپسیس شدید را انتخاب نکردند و 6 ساعت نخست احیاء را هدف قرار ندادند. اگر علی‌رغم حجم درون عروقی کافی و MAP مناسب، شواهد هایپوپیروژن بافتی تداوم یابد، یک جایگزین عملی (به جز رفع آسیب اصلی) به درمان اینوتروپ اضافه می‌شود.

ج. کورتیکواستروئیدها

1. پیشنهاد می‌گردد در بیماران بزرگسال دچار شوک سپتیک چنانچه احیاء کافی مایع و درمان وازوپرسوری قادر به بازگرداندن ثبات همودینامیکی باشد، به عنوان یک درمان از هیدروکورتیزون داخل وریدی استفاده نشود (رجوع به اهداف احیاء اولیه). در مواردی که این امر قابل دستیابی نباشد، پیشنهاد می‌گردد که از هیدروکورتیزون داخل وریدی تنها، با دوز 200 mg/day استفاده شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

به نظر می‌رسد که پاسخ بیماران دچار شوک سپتیک به درمان با مایع و وازوپرسور، عامل مهمی در گزینش بیماران برای درمان اختیاری با هیدروکورتیزون باشد. یک RCT فرانسوی چند مرکزی از بیماران با شوک سپتیک غیرپاسخ‌دهنده به وازوپرسور (هایپوتانسیون علی‌رغم احیاء با مایع و وازوپرسور به مدت بیشتر از 60 دقیقه)، بازگشت قابل توجه شوک و کاهش میزان مرگ‌ومیر را در بیماران دچار نارسایی نسبی آدرنال (تعریف شده به صورت افزایش $\geq 9 \mu\text{g/dL}$ در میزان کورتیزول پس از تجویز هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک [ACTH]) نشان داد (175). همچنین دو RCT کوچک‌تر، اثرات چشمگیر درمان با استروئید روی بازگرداندن شوک را روشن ساختند (176,177). در مقابل،

داشتند، گرایش غیرمعناداری به سمت مورتالیتی کمتر توسط مصرف هیدروکورتیزون نشان دادند (رجوع به SDC 4، جدول خلاصه شواهد، <http://links.com/CCM/A615>).

2. پیشنهاد می‌گردد که از تست تحریکی ACTH برای شناسایی زیرگروهی از بزرگسالان دچار شوک سپتیک که می‌بایست هیدروکورتیزون دریافت کنند، استفاده نشود (Grade 2B).

مبنای منطقی:

در یک مطالعه، یافته‌های تعامل ممکن میان مصرف استروئید و تست ACTH از لحاظ آماری حائز اهمیت نبود (175). علاوه بر این، در یک مطالعه‌ی اخیر چند مرکزی، هیچ مدرکی از این تمایز در بین پاسخ‌دهندگان و غیرپاسخ‌دهندگان مشاهده نشد (178). سطوح رندوم کورتیزول هنوز می‌تواند برای نارسایی مطلق آدرنال مفید باشد؛ به هر حال برای بیماران دچار شوک سپتیک که از نارسایی نسبی آدرنال رنج می‌برند (عدم پاسخ مناسب به استرس)، مفید بودن سطوح رندوم کورتیزول اثبات نشده است. ایمونوآسی کورتیزول ممکن است سطح واقعی کورتیزول را بیشتر یا کمتر تخمین بزند که بر تعیین بیماران پاسخ‌دهنده و غیرپاسخ‌دهنده اثر می‌گذارد (184). در حال حاضر، مشخص شده است که اتومیدات هنگامی که برای القاء در انتوباسیون مورد استفاده قرار می‌گیرد، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را سرکوب می‌نماید، هر چند اهمیت بالینی این امر روشن نیست (185, 186). مضاف بر این، یک زیرآنالیز³ از مطالعه‌ی CORTICUS (178)، نشان داد که استفاده از اتومیدات پیش از به‌کارگیری دوز پایین استروئیدها، با افزایش میزان مورتالیتی 28 روزه همراه بوده است (187). طبق گایدلاین‌های قدیمی نارسایی آدرنال، یک سطح پایین کورتیزول تصادفی به صورت نامناسب ($> 18 \mu\text{g/dL}$) در یک بیمار دچار شوک، اندیکاسیونی برای درمان با استروئید در نظر گرفته می‌شد.

3. پیشنهاد می‌گردد که پزشکان، در بیماران درمان شده، هنگامی که دیگر نیازی به وازوپرسورها نباشد، درمان استروئیدی را به تدریج متوقف نمایند (Grade 2D).

مبنای منطقی:

هیچ مطالعه‌ای برای مقایسه‌ی رژیم مدت ثابت با رژیم بر اساس بالین و یا مقایسه‌ی قطع تدریجی و قطع ناگهانی

یک مطالعه‌ی اروپایی بزرگ چند مرکزی (CORTICUS) که بیماران فاقد شوک مداوم و واجد ریسک پایین تر مرگ و میر - نسبت به RCT فرانسوی - را در بر می‌گرفت، نتوانست فایده‌ی درمان با استروئید روی مورتالیتی را نشان دهد (178). برخلاف مطالعه‌ی فرانسوی که تنها بیماران دچار شوک با فشار خون غیرپاسخ‌دهنده به درمان وازوپرسوی را شامل می‌شد، مطالعه‌ی CORTICUS بیماران دچار شوک سپتیک را بدون در نظر گرفتن اینکه فشار خون آن‌ها چگونه به وازوپرسورها پاسخ می‌دهد، در برمی‌گرفت؛ میزان مورتالیتی 28 روزه‌ی پایه¹ (با دارونما²) در این مطالعات به ترتیب 61٪ و 31٪ بود. استفاده از تست ACTH (پاسخ‌دهندگان و غیرپاسخ‌دهندگان) بهبودی سریع تر شوک را پیش‌بینی ننمود. در سال‌های اخیر، چندین مطالعه‌ی سیستماتیک که استفاده از هیدروکورتیزون با دوز پایین را در شوک سپتیک بررسی نموده‌اند، نتایج متضادی را در پی داشته‌اند: Annane و همکاران (179) نتایج 12 مطالعه را آنالیز نموده و کاهش چشمگیری در مورتالیتی 28 روزه بیماران بزرگسال دچار شوک سپتیک با درمان طولانی مدت استروئید با دوز پایین برآورد نمودند (RR، 0/84، 95% CI، 0/72-0/97، P = 0/02) (180). به موازات این مطالعه، Sligl و همکاران (180) از تکنیک مشابهی استفاده نمودند اما تنها هشت مطالعه را برای متاآنالیز خود شناسایی کردند که شش مورد آن‌ها از طرح RCT با سطح بالا و ریسک پایین سوگیری برخوردار بودند (181). برخلاف مطالعه‌ای که پیش‌تر ذکر گردید، این آنالیز تفاوت معناداری از لحاظ آماری در میزان مرگ و میر نشان نداد (RR، 1/00، 95% CI، 0/84-1/18). در هر حال، هر دو مطالعه، پیشرفت در بازگرداندن شوک به وسیله‌ی هیدروکورتیزون با دوز پایین را تأیید نمودند (180, 181). یک بررسی اخیر در مورد استفاده از استروئیدها در بزرگسالان دچار شوک سپتیک، بر اهمیت انتخاب مطالعات برای آنالیز سیستماتیک تأکید نمود (181) و تنها شش RCT با سطح بالا را برای بررسی سیستماتیک مناسب تشخیص داد (175-178, 182, 183). هنگامی که فقط این شش مطالعه آنالیز شوند، در می‌یابیم که در بیماران با ریسک پایین در سه مطالعه (مطالعاتی که میزان مرگ و میر با دارونما در آن‌ها کمتر از 50٪ بوده و بیانگر اکثریت همه‌ی بیماران هستند) هیدروکورتیزون هیچ گونه فایده‌ای بر روی نتایج نشان نمی‌دهد (RR، 1/06). اقلیت بیماران در سه مطالعه‌ی باقیمانده که میزان مرگ و میر با دارونمای بیش از 60٪

¹ Baseline

² Placebo

³ Subanalysis

حداکثر^۲ طی انفوزیون مداوم قابل شناسایی نبود. علاوه بر این، پس از بولوس هیدروکورتیزون، در این حداکثر گلوکز خون، تنوع بین فردی قابل توجهی دیده شد (192). اگرچه نشان دادن یک رابطه بین هایپرگلاسمی و هایپرناترمی با نتایج بیمار امکان پذیر نشد، طبابت مناسب شامل راهکارهایی برای اجتناب از و/یا شناسایی این عوارض جانبی می باشد.

K-W: درمان حمایتی سپسیس شدید (جدول 8)

استروئیدها وجود نداشته است. سه RCT از پروتکلی با مدت ثابت برای درمان استفاده نمودند (175,177,178) و درمان پس از بهبودی شوک در دو RCT، کاهش داده شد (176,182). استروئیدها در چهار مطالعه، طی چند روز به تدریج (176-178,182) و در دو RCT به صورت ناگهانی (175,183) قطع شدند. یک مطالعه^۱ متقاطع آثار همودینامیک و ایمنولوژیک بازگشتی پس از قطع ناگهانی کورتیکواستروئیدها را نشان داد (188). علاوه بر این، یک مطالعه آشکار ساخت که هیچ تفاوتی در نتیجه‌ی بیماران دچار شوک سپتیک که در آن‌ها از هیدروکورتیزون با دوز پایین به مدت 3 یا 7 روز استفاده می شود وجود ندارد؛ از این رو نمی توان هیچ توصیه ای در مورد بهترین مدت درمان با هیدروکورتیزون صادر نمود (189).

4. توصیه می شود که کورتیکواستروئیدها برای درمان سپسیس در غیاب شوک، تجویز نشوند (Grade 1D).

مبنای منطقی:

استروئیدها ممکن است در حضور سابقه‌ی درمان با استروئید یا اختلال عملکرد آدرنال اندیکاسیون داشته باشند، اما این مسئله که آیا استروئیدهای با دوز پایین قدرت پیشگیرانه‌ای در کاهش بروز سپسیس شدید و شوک سپتیک در بیماران شدیداً بدحال دارند یا خیر، بدون پاسخ باقی می ماند. یک مطالعه‌ی مقدماتی در مورد استروئیدها با دوز استرس، در پنومونی اکتسابی از جامعه، بهبود نتایج را در جمعیتی کوچک نشان داد (190)، و یک RCT تأییدی اخیر، کاهش طول مدت بستری در بیمارستان بدون تأثیر بر مورتالیتی را آشکار ساخت (191).

5. پیشنهاد می گردد هنگامی که هیدروکورتیزون با دوز پایین داده می شود، به جای تزریقات بولوس مکرر از انفوزیون مداوم استفاده شود (Grade 2D).

مبنای منطقی:

چندین مطالعه‌ی تصادفی شده بر روی مصرف هیدروکورتیزون با دوز پایین در بیماران دچار شوک سپتیک، افزایش قابل توجه هایپرگلاسمی و هایپرناترمی را به عنوان عوارض جانبی نشان دادند (175). یک مطالعه‌ی آینده نگر کوچک روشن ساخت که به کارگیری بولوس مکرر هیدروکورتیزون، منجر به افزایش چشمگیر در میزان گلوکز خون می شود؛ این اثر

² Peak effect

¹ Crossover

جدول (8). توصیه‌ها: سایر درمان‌های حمایتی سپسیس شدید

K. تجویز فرآورده‌های خونی
1. هنگامی که هایپوپرفیوژن بافتی برطرف گردیده و در غیاب شرایط تقلیل‌دهنده همچون ایسکمی میوکارد، هایپوکسمی شدید، هموراژی حاد و یا بیماری ایسکمیک قلبی، توصیه می‌شود ترانسفیوژن RBC در بالغین تنها در صورت کاهش غلظت هموگلوبین به $7/0 \text{ g/dL}$ و با هدف رساندن این میزان به $7/0-9/0 \text{ g/dL}$ صورت گیرد (Grade 1B). 2. عدم استفاده از اریتروپوئتین به عنوان یک درمان اختصاصی برای آنمی مرتبط با سپسیس شدید (Grade 1B). 3. در غیاب خونریزی یا پروسسجرهای تهاجمی برنامه‌ریزی شده، از FFP^1 برای تصحیح وضعیت غیرطبیعی متغیرهای آزمایشگاهی استفاده نشود (Grade 2D). 4. عدم استفاده از آنتی‌ترومبین به منظور درمان سپسیس شدید و شوک سپتیک (Grade 1B). 5. در بیماران دچار سپسیس شدید، هنگامی که شمار پلاکت $10000 /\text{mm}^3$ ($10 \times 10^9 /\text{L}$) $>$ می‌شود، باید در غیاب خونریزی آشکار، تجویز پلاکت به صورت پروفیلاکتیک انجام پذیرد. زمانی که شمار پلاکت $20000 /\text{mm}^3$ ($20 \times 10^9 /\text{L}$) $>$ است، چنانچه بیمار ریسک بالایی برای خونریزی دارد، ترانسفیوژن پروفیلاکتیک پیشنهاد می‌گردد. شمار پلاکتی بالاتر $50000 /\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9 /\text{L}$) $\leq$، برای خونریزی فعال، جراحی و یا پروسسجرهای تهاجمی پیشنهاد می‌شود (Grade 2D).
L. ایمونوگلوبولین‌ها
1. عدم استفاده از ایمونوگلوبولین‌های داخل وریدی در بیماران بزرگسال دچار سپسیس شدید یا شوک سپتیک (Grade 2B).
M. سلنیوم
1. عدم استفاده از سلنیوم وریدی برای درمان سپسیس شدید (Grade 2C).
N. تاریخچه‌ی توصیه‌ها در خصوص استفاده از پروتئین C فعال شده‌ی نو ترکیب (rhAPC).
بیان تاریخچه‌ای از تکامل توصیه‌های SSC پیرامون rhAPC (که البته دیگر موجود نیست).
O. ونتیلاسیون مکانیکی سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) ناشی از سپسیس
1. هدف قرار دادن حجم جاری 6 mL/kg وزن پیش‌بینی شده‌ی بدن (PBW^3) در بیماران دچار ARDS ناشی از سپسیس (Grade 1A در مقابل mL/kg 12). 2. در بیماران دچار ARDS، فشارهای پلاتو اندازه‌گیری شود و در ریه‌ای که به صورت پاسیو متسع گردیده، هدف حد بالای ابتدایی برای فشار پلاتو، $\text{cm H}_2\text{O} \geq 30$ باشد (Grade 1B). 3. به منظور جلوگیری از کلاپس آلوئولی در انتهای بازدم (آکتلتوروما)، فشار مثبت انتهای بازدمی (PEEP) به کار گرفته شود (Grade 1B). 4. برای بیماران دچار ARDS متوسط تا شدید ناشی از سپسیس، از تدابیر مبتنی بر سطوح بالاتر PEEP به جای سطوح پایین آن استفاده شود (Grade 2C). 5. در بیماران سپتیک دچار هایپوکسمی شدید مقاوم، از مانورهای رکرتمان⁴ استفاده شود (Grade 2C). 6. در بیماران دچار ARDS ناشی از سپسیس با نسبت $100 \text{ mm Hg} \geq \text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ و در صورت داشتن تجربه‌ی قبلی، بیمار در وضعیت دم⁵ قرار داده شود (Grade 2B). 7. به منظور محدود نمودن ریسک آسپیراسیون و پیشگیری از بروز پنومونی مرتبط با ونتیلاتور، سرتخت بیماران سپسیسی که به صورت مکانیکی ونتیله می‌شوند، 30-45 درجه بالا برده شود (Grade 1B). 8. در آن دسته‌ی اقلیت از بیماران دچار ARDS ناشی از سپسیس که فوائد ونتیلاسیون غیرتهاجمی با ماسک (NIV^1) به دقت بررسی شده و به نظر بر مخاطرات آن غلبه داشته است، این روش مورد استفاده قرار گیرد (Grade 2B).

¹ Fresh Frozen Plasma

² Tidal Volume

³ Predicted Body Weight

⁴ Recruitment maneuvers

⁵ Prone

9. پروتکلی به منظور متوقف‌سازی ونتیلاسیون مکانیکی به کار گرفته شود و بیماران دچار سپسیس شدیدی که بدین طریق ونتیله می‌شوند، در زمان احراز معیارهای زیر، به منظور ارزیابی امکان‌پذیر بودن قطع ونتیلاسیون مکانیکی، به طور منظم تحت تست‌های تنفس خودبخودی قرار گیرند: (الف) تحریک‌پذیر^۲ بودن؛ (ب) ثبات همودینامیکی (بدون داروهای وازوپرسور)؛ (ج) عدم رخداد موقعیت‌های جدید بالقوه خطرناک؛ (د) کاهش نیازهای ونتیلاتوری و احتیاج به فشار انتهای بازدمی پایین؛ (ه) نیاز به FI_{O_2} پایین که به صورت مطمئنی بتوان آن را از طریق یک ماسک صورت یا کانول بینی تأمین نمود. در صورت موفق بودن تست تنفس خودبخودی، می‌بایست رسیدگی‌های لازم جهت اکستوباسیون انجام گیرد (Grade 1A). 10. استفاده نکردن روتین از کاتتر شریان ریوی برای بیماران دچار ARDS ناشی از سپسیس (Grade 1A). 11. به‌کارگیری تدبیری محتاطانه^۳ به جای رویکردی آزادانه^۴ در مورد مایعات برای بیماران با ARDS محرز ناشی از سپسیس که فاقد شواهد هایپروپرفیوژن بافتی هستند (Grade 1C). 12. استفاده نکردن از β_2-آگونیست‌ها به منظور درمان ARDS ناشی از سپسیس در غیاب نشانه‌های اختصاصی نظیر برونکواسپاسم (Grade 1B).
P. آرام‌بخشی^۵، بی‌دردی^۶ و بلاک عصبی-عضلانی در سپسیس 1. حداقل‌سازی آرام‌بخشی مداوم یا متناوب در بیماران سبتیکی که به صورت مکانیکی ونتیله می‌شوند با هدف تیتراسیون دقیق پیامدها^۷ (Grade 1B). 2. در بیماران سبتیک بدون ARDS، به دلیل خطر بلاک طولانی مدت عصبی-عضلانی پس از قطع دارو، حتی‌المقدور از داروهای بلاک‌کننده‌ی عصبی-عضلانی (NMBA^۸) اجتناب شود. چنانچه NMBAها باید ادامه یابند، می‌بایست از بولوس متناوب (در صورت لزوم) و یا انفوزیون مداوم همراه با پایش رشته چهارتایی^۹ عمق بلاک، استفاده شود (Grade 1C). 3. به کار بستن NMBA برای یک دوره‌ی کوتاه مدت که بیشتر از 48 ساعت نشود، در بیماران با ARDS زودرس ناشی از سپسیس و $PaO_2/FI_{O_2} > 150$ mm Hg (Grade 2C).
Q. کنترل گلوکز 1. رویکردی مبتنی بر پروتکل برای کنترل گلوکز در بیماران ICU دچار سپسیس شدید که طبق آن چنانچه گلوکز خون در 2 مرتبه‌ی متوالی $180 \text{ mg/dL} <$ باشد، دوز انسولین شروع شود. این رویکرد پروتکل‌ی‌ه می‌بایست به جای حداکثر گلوکز خون $110 \text{ mg/dL} \geq$، حداکثر $180 \text{ mg/dL} \geq$ را هدف قرار دهد (Grade 1A). 2. تا زمان ثابت شدن شاخص‌های گلوکز و سرعت انفوزیون انسولین، شاخص‌های گلوکز خون، هر 1-2 ساعت و از آن پس هر 4 ساعت پایش شود (Grade 1C). 3. سطوح گلوکز به دست آمده به وسیله‌ی تست‌های در محل مراقبت^{۱۰} خون مویرگی، با احتیاط تفسیر گردد، زیرا چنین اندازه‌گیری‌هایی ممکن است، شاخص‌های گلوکز پلاسمایی یا خونی شریانی را به طور صحیح تخمین نزنند (UG).
R. درمان جایگزینی کلیوی 1. درمان‌های مداوم جایگزینی کلیوی^{۱۱} و همودیالیزهای متناوب در بیماران دچار سپسیس شدید و نارسایی حاد کلیوی، هم‌ارزش هستند (Grade 2B). 2. در بیماران سبتیکی که از لحاظ همودینامیکی بی‌ثبات هستند، به منظور تسهیل مدیریت بالانس مایعات، از درمان‌های مداوم استفاده شود (Grade 2D).
S. درمان بیکربناتی 1. استفاده نکردن از درمان بیکربناتی با هدف بهبود وضعیت همودینامیکی یا کاهش نیاز به وازوپرسور در بیماران دچار لاکتیک اسیدمی ناشی از هایپروپرفیوژن با $PH \leq 7.15$ (Grade 2B).
T. پروفیلاکسی ترومبوز ورید عمقی (DVT)

¹ Non-Invasive mask Ventilation

² Arouasable

³ Conservative

⁴ Liberal

⁵ Sedation

⁶ Analgesia

⁷ Endpoints

⁸ Neuromuscular blocking agents

⁹ Train-of-four monitoring

¹⁰ Point- of- care testing

¹¹ Continuous renal replacement therapies

1. بیماران دچار سپسیس شدید به صورت روزانه علیه ترومبوآمبولی وریدی (VTE)، پروفیلاکسی دارویی دریافت نمایند (Grade 1B). این امر می‌بایست روزانه به وسیله‌ی هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) زیر جلدی انجام شود (Grade 1B) در مقابل: دوبار در روز UFH؛ Grade 2C در مقابل: سه بار در روز UFH. در صورتی که کلیانس کراتینین $> 30 \text{ mL/min}$ باشد، از دالتپارین (Grade 1A) یا سایر انواع LMWH که درجه‌ی پایینی از متابولیسم کلیوی دارند (Grade 2C) و یا UFH (Grade 1A) استفاده شود. 2. هرگاه امکان‌پذیر باشد، بیماران دچار سپسیس شدید، با ترکیبی از درمان فارماکولوژیک و وسایل مولد فشار پنوماتیک متناوب درمان شوند (Grade 2C). 3. بیماران سپتیک که کنتراندیکاسیونی برای مصرف هپارین دارند (نظیر ترومبوسیتوپنی، اختلال انعقادی شدید، خونریزی فعال و یا هموراژی داخل مغزی اخیر) پروفیلاکسی دارویی دریافت نکنند (Grade 1B)، بلکه در صورت نداشتن منع مصرف، درمان پروفیلاکتیک مکانیکی همچون جوراب‌های با فشار تدریجی¹ و یا وسایل با فشار متناوب² دریافت نمایند (Grade 2C). با کاهش یافتن خطر، پروفیلاکسی دارویی آغاز گردد (Grade 2C).
U. پروفیلاکسی زخم ناشی از استرس³ 1. در بیماران دچار سپسیس شدید/ شوک سپتیک که ریسک فاکتورهای خونریزی دارند، پروفیلاکسی زخم ناشی از استرس با استفاده از بلاکر H2 یا مهارکننده‌ی پمپ پروتون صورت گیرد (Grade 1B). 2. ترجیح استفاده از مهارکننده‌های پمپ پروتون به آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی H2 (H2RA) هنگام پروفیلاکسی زخم ناشی از استرس (Grade 2D). 3. بیماران فاقد ریسک فاکتور، پروفیلاکسی دریافت نکنند (Grade 2B).
V. تغذیه 1. تجویز تغذیه‌ی دهانی یا انترال (در صورت نیاز)، چنانچه تحمل شود طی 48 ساعت نخست پس از تشخیص سپسیس شدید/ شوک سپتیک به جای تجویز ناشتایی کامل یا تأمین صرف گلوکز داخل وریدی (Grade 2C). 2. اجتناب از تغذیه‌ی اجباری با کالری کامل⁴ در هفته‌ی اول و به جای آن تجویز تغذیه با دوز پایین (مثلاً تا حداکثر 500 کالری در روز) که تنها در صورت تحمل بیمار، افزایش می‌یابد (Grade 2B). 3. استفاده از گلوکز داخل وریدی و تغذیه‌ی انترال به جای TPN تنها و یا تغذیه‌ی پارنترال همراه با تغذیه‌ی انترال در 7 روز نخست پس از تشخیص سپسیس شدید/ شوک سپتیک (Grade 2B). 4. استفاده از تغذیه‌ای بدون مکمل اختصاصی تعدیل‌گر ایمنی به جای تغذیه‌ای که مکمل اختصاصی برای تعدیل ایمنی بیماران دچار سپسیس شدید فراهم آورد (Grade 2C).
W. تنظیم اهداف مراقبت 1. اهداف مراقبت و پیش‌آگهی، با بیماران و خانواده‌ی آن‌ها در میان گذاشته شود (Grade 1B). 2. در صورت مقتضی، گنجاندن اهداف مراقبت در زمینه‌ی درمان و برنامه‌ریزی حمایت پایان زندگی⁵، با استفاده از اصول مراقبت‌های تسکینی (Grade 1B). 3. به محض امکان (اما نه دیرتر از 72 ساعت متعاقب پذیرش ICU)، مشخص نمودن اهداف مراقبت (Grade 2C).

¹ Graduated compression stockings

² Intermittent compression devices

³ Stress ulcer

⁴ Mandatory full caloric feeding

⁵ End-of-life care planning

K. تجویز فرآورده‌های خونی

1. هنگامی که هایپوفیوژن بافتی برطرف گردیده و در غیاب شرایط تقلیل‌دهنده همچون ایسکمی میوکارد، هایپوکسمی شدید، همورازی حاد و یا بیماری ایسکمیک قلبی، توصیه می‌شود ترانسفیوژن RBC در بالغین تنها در صورت کاهش غلظت هموگلوبین به $7/0 \text{ g/dL}$ و با هدف رساندن این میزان به $7/0-9/0 \text{ g/dL}$ صورت گیرد (Grade 1B).

مبنای منطقی:

اگرچه بهترین غلظت هموگلوبین برای بیماران دچار سپسیس شدید، به صورت اختصاصی تحقیق نشده است، مطالعه‌ی «مقتضیات ترانسفیوژن در مراقبت‌های ویژه»¹ اظهار نمود که سطح هموگلوبین $7-9 \text{ g/dL}$ در مقایسه با 12 g/dL -10، با مورتالیتی افزایش‌یافته در بالغین شدیداً بیمار، در ارتباط نمی‌باشد (193). هیچ گونه تفاوت معناداری در میزان مورتالیتی 30 روزه بین گروه‌های تحت درمان در زیرگروه بیماران دچار عفونت‌های شدید و شوک سپتیک مشاهده نگردید (به ترتیب $22/8\%$ و $29/7\%$ ؛ $P = 0/36$).

نتایج یک مطالعه‌ی تصادفی‌شده در بیماران تحت عمل جراحی قلب با بای‌پس قلبی - ریوی، هرچند کمتر برای بیماران سپتیک قابل کاربرد است، با نشان دادن برابری استفاده از آستانه‌ی هماتوکریت $> 24\%$ (هموگلوبین $\sim 10 \text{ g/dL}$) با آستانه‌ی هماتوکریت $> 30\%$ (هموگلوبین $\sim 10 \text{ g/dL}$) به منظور ترانسفیوژن، از یک استراتژی محدودکننده‌ی ترانسفیوژن حمایت می‌کند (194). ترانسفیوژن RBC در بیماران سپتیک، تحویل اکسیژن را افزایش می‌دهد اما معمولاً میزان مصرف اکسیژن را بالا نمی‌برد (195-197). آستانه‌ی ترانسفیوژن 7 g/dL ، با پروتکل‌های احیاء زودرس معطوف به هدف که در بیماران با Scvo_2 پایین، طی 6 ساعت نخست احیاء شوک سپتیک از هماتوکریت هدف 30% استفاده می‌نمایند، مغایرت دارد (13).

2. توصیه می‌شود که از اریتروپوئیتین به عنوان یک درمان اختصاصی برای آنمی مرتبط با سپسیس شدید، استفاده نشود (Grade 1B).

مبنای منطقی:

هیچ اطلاع دقیقی پیرامون استفاده از اریتروپوئیتین در بیماران سپتیک موجود نیست، اما آزمایشات بالینی تجویز اریتروپوئیتین در بیماران شدیداً بدحال، تا اندازه‌ای کاهش در نیاز به ترانسفیوژن RBC، بدون تأثیر بر پیامد بالینی را نشان

می‌دهند (198,199). نباید انتظار داشت که اثر اریتروپوئیتین در سپسیس شدید و شوک سپتیک، سودمندتر از سایر شرایط بحرانی باشد. بیماران دچار سپسیس شدید و شوک سپتیک ممکن است به صورت همزمان شرایطی داشته باشند که استفاده از اریتروپوئیتین را ایجاب نماید.

3. پیشنهاد می‌گردد که از FFP برای تصحیح وضعیت غیرطبیعی متغیرهای آزمایشگاهی در غیاب خونریزی یا پروسجریهای تهاجمی برنامه‌ریزی شده، استفاده نشود (Grade 2D).

مبنای منطقی:

اگرچه مطالعات بالینی تأثیر ترانسفیوژن FFP روی عواقب بیماران شدیداً بدحال را ارزیابی نکرده‌اند، سازمان‌های حرفه‌ای، آن را برای اختلال انعقادی هنگامی که به صورت مستند نقص فاکتورهای انعقادی وجود دارد (PT^2 ، INR^3 و یا PTT^4 افزایش‌یافته) و در حضور خونریزی فعال یا قبل از پروسجریهای جراحی یا تهاجمی، توصیه نموده‌اند (203-200). به علاوه، ترانسفیوژن FFP معمولاً نمی‌تواند PT را در بیماران با اختلالات خفیف که خونریزی ندارند، تصحیح نماید (204,205). هیچ مطالعه‌ای بیان نمی‌دارد که تصحیح اختلالات انعقادی شدیدتر در بیمارانی که خونریزی ندارند، مفید به فایده باشد.

4. توصیه می‌شود که آنتی‌ترومبین برای درمان سپسیس شدید و شوک سپتیک تجویز نشود (Grade 1B).

مبنای منطقی:

فاز III یک مطالعه‌ی بالینی هیچ گونه تأثیر مفیدی از آنتی‌ترومبین با دوز بالا بر روی مورتالیتی ناشی از تمامی علل طی 28 روز، در بزرگسالان دچار سپسیس شدید و شوک سپتیک نشان نداد. آنتی‌ترومبین با دوز بالا هنگامی که با هپارین تجویز می‌شد با ریسک افزایش‌یافته‌ی خونریزی همراهی داشت (206). هر چند یک آنالیز زیرگروهی Post hoc بیماران دچار سپسیس شدید و ریسک بالای مرگ‌ومیر، میزان بقای بهتری را در بیماران دریافت‌کننده‌ی آنتی‌ترومبین نشان داد، این دارو نمی‌تواند تا زمان انجام مطالعات بالینی بیشتر، توصیه شود (207).

² Prothrombin Time

³ International Normalized Ratio

⁴ Partial Thromboplastin Time

¹ Transfusion Requirements in Critical Care

5. پیشنهاد می‌گردد در بیماران دچار سپسیس شدید، هنگامی که شمار پلاکت $\geq 10 \times 10^9 / L$ ($10000 / mm^3$) می‌شود، در غیاب خونریزی آشکار؛ و همچنین زمانی که شمار پلاکت $\geq 20 \times 10^9 / L$ ($20000 / mm^3$) است، در صورت وجود ریسک بالای خونریزی، ترانسفیوژن پروفیلاکتیک انجام شود. شمار پلاکتی بالاتر $\leq 50 \times 10^9 / L$ ($50000 / mm^3$)، در شرایط خونریزی فعال، جراحی و یا پروسیجرهای تهاجمی پیشنهاد می‌گردد (Grade 2D).

مبنای منطقی:

گایدلاین‌های پیرامون ترانسفیوژن پلاکت، از اجماع نظر و تجربه در بیماران دچار ترومبوسیتوپنی ناشی از شیمی‌درمانی منشأ گرفته‌اند. احتمال دارد که بیماران دچار سپسیس شدید همچون بیماران تحت شیمی‌درمانی، تا اندازه‌ای در تولید پلاکت محدودیت داشته باشند، اما محتمل است که واجد مصرف افزایش‌یافته‌ی پلاکت نیز باشند. توصیه‌ها، علل ترومبوسیتوپنی، اختلال عملکرد پلاکتی، ریسک خونریزی و وجود اختلالات همزمان را مد نظر قرار می‌دهند (200,202,203,208,209). عواملی که ریسک خونریزی را افزایش داده و نیاز به شمار پلاکتی بالاتر را ضروری می‌سازند، غالباً در بیماران دچار سپسیس شدید حضور دارند. سپسیس به خودی خود، ریسک فاکتوری برای خونریزی در بیماران دچار ترومبوسیتوپنی ناشی از شیمی‌درمانی، در نظر گرفته می‌شود. دیگر عواملی که تصور می‌شود ریسک خونریزی در بیماران دچار سپسیس شدید را افزایش دهند شامل دمای بیشتر از $38^\circ C$ ، هموراژی خفیف اخیر، کاهش سریع شمار پلاکتی و دیگر اختلالات انعقادی می‌باشد (203,208,209).

L. ایمونوگلوبولین‌ها

1. پیشنهاد می‌گردد که از ایمونوگلوبولین‌های داخل وریدی در بیماران بزرگسال دچار سپسیس شدید یا شوک سپتیک استفاده نشود (Grade 2B).

مبنای منطقی:

یک RCT چند مرکزی بزرگ در شیرخواران دچار سپسیس نوزادی ($n = 3493$) (211) و یک RCT چند مرکزی وسیع‌تر در بیماران بزرگسال ($n = 624$) (210)، هیچ فایده‌ای برای ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) پیدا نکردند (برای اطلاعات بیشتر در مورد RCT مربوط به شیرخواران به بخش «ملاحظات کودکان» رجوع شود). یک متآنالیز با همکاری Cochrane، که این RCT اخیر را در بر داشت، 10 مطالعه روی IVIG پلی‌کلونال ($n = 1430$) و 7 مطالعه روی IVIG پلی‌کلونال غنی‌شده از ایمونوگلوبولین M

($n = 528$) را شناسایی نمود (212). در مقایسه با دارونما، IVIG موجب کاهش چشمگیر در میزان مرگ‌ومیر شد (به ترتیب RR، 0/81 و 95%CI، 0/70-0/93؛ RR، 0/66 و 95%CI، 0/51-0/85). همچنین زیرگروه IVIG‌های غنی‌شده از IgM ($n = 7$ مطالعه) کاهش قابل توجه در میزان مرگ‌ومیر در قیاس با دارونما نشان داد (RR، 0/66؛ 95%CI، 0/51-0/85). مطالعات دارای ریسک پایین سوگیری، هیچ کاهش در میزان مرگ‌ومیر به وسیله‌ی IVIG پلی‌کلونال نشان ندادند (RR، 0/97؛ 95%CI، 0/81-1/15؛ 5 مطالعه؛ $n = 945$). سه عدد از این مطالعات (210,213,214) از IVIG پلی‌کلونال استاندارد و دو تا از آن‌ها (215,216) از IVIG غنی‌شده از IgM استفاده می‌نمودند.

این یافته‌ها با نتایج دو متآنالیز قدیمی‌تر (217,218) از دیگر نویسندگان Cochrane، مطابقت دارد. یک بررسی سیستماتیک (217) مجموعاً 21 مطالعه را در بر گرفت و ریسک نسبی مرگ‌ومیر 0/77 را با درمان ایمونوگلوبولین نشان داد (95%CI، 0/68-0/88). اگرچه صرفاً نتایج مطالعات با کیفیت بالا (مجموعاً 763 بیمار) ریسک نسبی 1/02 را نشان داد (95%CI، 0/84-1/24). به گونه‌ای مشابه Laupland و همکاران (218) کاهش قابل توجه در مرگ‌ومیر با استفاده از درمان IVIG به دست آوردند (OR، 0/66؛ 95%CI، 0/53-0/83؛ $P > 0/005$). هنگامی که تنها مطالعات با کیفیت بالا یک کاسه شدند، OR برای مرگ‌ومیر 0/96 به دست آمد (95%CI، 0/71-1/3؛ $P = 0/78$). دو متآنالیز که از معیارهایی با دقت کمتر برای شناسایی منابع سوگیری استفاده می‌نمودند و یا معیارهایشان را برای ارزیابی کیفیت مطالعه بیان نمی‌نکردند، پیشرفتی چشمگیر در مرگ‌ومیر بیماران با درمان IVIG تشخیص دادند (219,220). در مقابل آخرین بررسی Cochrane، Kreyman و همکاران (219)، 5 مطالعه که در مورد فرآورده‌های غنی‌شده از IgM تحقیق کرده بودند، را به عنوان مطالعات با کیفیت بالا طبقه‌بندی نموده و با ترکیب مطالعات در بالغین و نوزادان، OR مرگ‌ومیر را 0/5 به دست آوردند (95%CI، 0/34-0/73).

اغلب مطالعات IVIG کوچک بوده و برخی از آن‌ها ایرادات متدولوژیک دارند؛ تنها مطالعه‌ی بزرگ انجام شده ($n = 624$)، هیچ تأثیری را نشان نداد (210). اثرات زیرگروهی بین ترکیبات غنی‌شده از IgM و ترکیبات غنی‌نشده، ناهمگونی

قابل توجهی را آشکار می‌سازد. علاوه بر این، سوگیری انتشار¹ و غیر مستقیم بودن، در درجه‌بندی این توصیه، لحاظ گردیده است. شواهد با کیفیت پایین منجر به درجه‌بندی به صورت توصیه‌ای ضعیف گردید. اطلاعات آماری مطالعات با کیفیت بالا، از اثر مفید IVIG پلی‌کلونال حمایت نمی‌کند. نویسندگان نوشته‌ی حاضر، انجام مطالعات چند مرکزی برای ارزیابی بیشتر تأثیر دیگر فرآورده‌های ایمونوگلوبولینی پلی‌کلونال تجویزی به صورت داخل وریدی را در بیماران دچار سپسیس شدید، ترغیب می‌نمایند.

M. سلنیوم

1. پیشنهاد می‌گردد که از سلنیوم داخل وریدی به منظور درمان سپسیس شدید استفاده نشود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

سلنیوم به امید اینکه بتواند کاهش شناخته شده‌ی غلظت سلنیوم در بیماران سپتیک را تصحیح نماید و از طریق دفاع آنتی‌اکسیدانی، اثری فارماکولوژیک فراهم آورد، تجویز می‌شد. اگرچه برخی RCTها در دسترس هستند، شواهد استفاده از سلنیوم داخل وریدی هنوز بسیار ضعیف است. تنها یک مطالعه‌ی بالینی بزرگ تأثیر سلنیوم بر نرخ مرگومیر را بررسی نموده و هیچ گونه اثر معناداری روی جمعیت هدف برای درمان² بیماران دچار سندرم پاسخ التهابی سیستمیک شدید، سپسیس و یا شوک سپتیک، گزارش نکرده است (OR 0/66 ، 95%CI 0/39-1/10 ، P = 0/109) (221). در مجموع، روندی در جهت کاهشی وابسته به غلظت در میزان مرگومیر وجود داشت؛ هیچ گونه تفاوتی در پیامدهای ثانویه یا عوارض جانبی شناسایی نشد. نهایتاً در این مطالعه که طی یک دوره‌ی 6 ساله (1999-2004)، 249 بیمار را در اختیار داشت، هیچ نظری در مورد استانداردسازی مدیریت سپسیس گنجانده نشد (221).

یک RCT فرانسوی در جمعیتی کوچک، تأثیری بر روی پیامدهای اولیه (بهبودی شوک) یا ثانویه (تعداد روزهای تحت ونتیلاسیون مکانیکی و میزان مرگومیر در ICU) نشان نداد (222). RCT کوچک دیگری، VAP زودرس کمتری را در گروه سلنیوم نشان داد، اما هیچ تفاوتی در VAP دیررس یا پیامدهای ثانویه همچون مرگومیر در ICU یا بیمارستان را عنوان نکرد (223). این موضوع با دو RCT دیگر که به تعداد

کاهش یافته‌ی رخدادهای عفونی (224) یا افزایش غلظت گلوکاتینون پراکسیداز (225) انجامیده‌اند، مطابقت دارد؛ هرچند هیچ یک از این دو مطالعه، تأثیری مفید روی نتایج ثانویه (جایگزینی کلیوی و مرگومیر در ICU) را نشان ندادند (224,225).

یک RCT بزرگ جدیدتر تلاش نمود تا مشخص نماید که آیا افزودن دوزهای نسبتاً پایین سلنیوم مکمل (گلوتامین نیز در طراحی دوعاملی³ آزمایش گردید) به تغذیه‌ی پارنترال بیماران شدیداً بدحال، کاهش عفونت‌ها و بهبود پیامدها را به دنبال دارد یا خیر (226). اضافه نمودن سلنیوم، به طور معناداری بر تکوین عفونت جدید اثر نداشت (OR 0/81 ، 95%CI 0/57-1/15) و نرخ مورتالیتی 6 ماهه غیرمتأثر نبود (OR 0/89 ، 95%CI 0/62-1/29). به علاوه، طول مدت بستری، تعداد روزهای مصرف آنتی‌بیوتیک و نمره‌ی ارزیابی تعدیل شده‌ی متوالی نارسایی ارگانی⁴، به صورت حائز اهمیتی تحت تأثیر سلنیوم قرار نگرفت (227).

افزون بر فقدان شواهد، سؤالاتی در مورد بهترین دوز شیوه‌ی مصرف، بدون پاسخ باقی می‌ماند. رژیم‌های با دوز بالای گزارش شده، یک دوز پرکننده⁵ و متعاقب آن یک انفوزیون را شامل می‌شده‌اند در حالی که مطالعات حیوانی اظهار می‌نمایند که دوز بولوس می‌تواند مؤثرتر باشد (227)؛ هرچند این روش در انسان‌ها آزمایش نشده است. پاسخ به مشکلات حل نشده‌ی از این دست، نیاز به آزمایشات بیشتری دارد و نویسندگان نوشته‌ی حاضر، انجام مطالعات چند مرکزی را برای ارزیابی بیشتر تأثیر سلنیوم داخل وریدی در بیماران دچار سپسیس شدید، ترغیب می‌نماید. این توصیه، استفاده از دوز پایین سلنیوم به عنوان جزئی از الیگوالمنت‌ها و مواد معدنی استاندارد مورد استفاده در TPN، را کنار نمی‌گذارد.

N. تاریخچه‌ی توصیه‌ها در خصوص استفاده از پروتئین C فعال شده‌ی نوترکیب

در سال 2001 متعاقب مطالعه‌ی PROWESS (ارزیابی جهانی پروتئین C فعال شده‌ی انسانی نوترکیب در سپسیس شدید) که 1690 بیمار دچار سپسیس شدید را در بر می‌گرفت و کاهشی چشمگیر در میزان مرگومیر (24/7%) با استفاده از rhAPC در مقایسه با دارونما (30/8%) ، P = 0/005 را نشان داد، این دارو در شماری از کشورها برای

³ Two-factorial design

⁴ Modified Sequential Organ Failure Assessment score

⁵ Loading dose

¹ Publication bias

² Intent-to-treat

مبنای منطقی:

لازم به ذکر است که، مطالعاتی که در این بخش برای تعیین توصیه‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند، بیماران را با استفاده از معیارهای «اجماع نظر آمریکایی-اروپایی تعریف معیارها» در مورد آسیب حاد ریوی (ALI) و ARDS انتخاب نموده‌اند. برای این نوشته، از تعریف به روز شده‌ی برلین و واژه‌های ARDS «خفیف»، «متوسط» و «شدید» (P_{aO_2}/F_{IO_2}) به ترتیب $300 \geq$ ، $200 \geq$ و 100 میلی‌متر جیوه) برای سندرم‌هایی که سابقاً با عنوان ALI و ARDS شناخته می‌شدند، استفاده شده است (233). به منظور بررسی اثرات محدودسازی فشار دمی از طریق کاهش حجم جاری، چندین مطالعه‌ی تصادفی‌شده‌ی چند مرکزی در بیماران با ARDS اثبات شده، انجام گرفته است (234-238). این مطالعات نتایج متفاوتی را نشان داده‌اند که ممکن است به دلیل تفاوت در فشارهای راه هوایی در گروه‌های تحت درمان و شاهد، ایجاد شده باشد (233,234,239). چندین متآنالیز، کاهش میزان مورتالیتی بیماران را با استفاده از یک تدبیر محدودکننده‌ی فشار و حجم برای ARDS اثبات شده، بیان نموده‌اند (240,241).

بزرگ‌ترین مطالعه پیرامون استراتژی محدودکننده‌ی فشار و حجم، کاهش مطلق 9٪ در مرگ‌ومیر ناشی از تمام علل در بیماران دچار ARDS که در آن‌ها به جای حجم جاری 12 mL/kg (PBW) از حجم جاری 6 mL/kg استفاده شده و فشار پلاتوی ≥ 30 cm H₂O هدف قرار گرفته بود را نشان داد (233). استفاده از تمهیدات محافظت‌کننده از ریه برای بیماران دچار ARDS توسط مطالعات بالینی حمایت می‌گردد و به نحو گسترده‌ای پذیرفته شده است، اما انتخاب دقیق حجم جاری برای یک بیمار خاص دچار ARDS ممکن است بر اساس عواملی نظیر فشار پلاتوی حاصل شده، سطح فشار مثبت انتهای بازدمی انتخاب شده، کمپلایانس کمپارتمان توراکودومینال و قدرت تلاش تنفسی بیمار، نیاز به تنظیم داشته باشد. بیماران با اسیدوز متابولیک شدید، تهویه‌ی دقیقه‌ای بالای اجباری² و یا قامت کوتاه، ممکن است نیاز به دست‌کاری بیشتر حجم‌های جاری داشته باشند. برخی پزشکان معتقدند مادامی که بتوان فشار پلاتو را ≥ 30 cm H₂O نگاه داشت، ونتیلاسیون با حجم‌های جاری > 6 mL/kg (PBW)، ایمن خواهد بود (242,243). اعتبار این حداکثر مقدار بستگی به تلاش بیمار خواهد داشت، به گونه‌ای که برای یک فشار پلاتوی مشخص، افراد با تنفس فعال،

استفاده در بیماران بزرگسال تأیید شد. گایدلاین SSC سال 2004 بر اساس دستورالعمل‌های تهیه‌ی اتیکت برای محصولات که از طرف مراجع نظارتی آمریکایی و اروپایی صادر می‌شوند، استفاده از rhAPC را با کیفیت درجه B از شواهد توصیه نمود (7,8).

تا زمان انتشار گایدلاین SSC سال 2008، مطالعات بیشتر در مورد rhAPC در سپسیس شدید (به تقاضای آژانس‌های ناظر) نشان دادند که این دارو در بیماران دچار سپسیس شدید با وخامت کمتر و نیز در کودکان، بی تأثیر است (229,230). توصیه‌های SSC سال 2008 این یافته‌ها را منعکس نمودند و قدرت توصیه‌ی rhAPC، به پیشنهادی برای استفاده در بیماران بزرگسالی که از لحاظ ارزیابی بالینی ریسک بالایی برای مرگ‌ومیر داشته و اغلبشان نمرات $APACHE^1 II \leq 25$ یا نارسایی چندین ارگان دارند، تقلیل یافت (Grade 2C)؛ در ضمن کیفیت شواهد نسبت به سال 2004 از B به C کاهش یافت (7). همچنین گایدلاین 2008، عدم استفاده از rhAPC در بیماران بزرگسال با ریسک پایین که اغلبشان نمرات $APACH II \geq 20$ یا نارسایی تک ارگانی دارند (Grade 1A) و عدم استفاده در تمامی بیماران خردسال (Grade 1B) را توصیه نمود.

نتایج مطالعه‌ی PROWESS SHOCK (با 1696 بیمار) در اواخر سال 2011 منتشر گردید که با دستیابی به ریسک نسبی 1/09 و مقدار P برابر با 0/31، بی فایده بودن rhAPC در بیماران دچار شوک سپتیک را نشان داد (مورتالیتی 26/4٪ برای rhAPC و 24/2٪ برای دارونما) (231). این دارو از بازار جمع آوری گردیده و دیگر در دسترس نیست و این امر نیاز به توصیه‌ی SSC در مورد استفاده از آن را منتفی می‌سازد.

O. ونتیلاسیون مکانیکی سندرم زجر تنفسی حاد ناشی از سپسیس

1. توصیه می‌شود پزشکان حجم جاری 6 mL/kg وزن پیش‌بینی شده‌ی بدن (PBW) را در بیماران دچار ARDS ناشی از سپسیس، هدف قرار دهند (Grade 1A در مقابل 12 mL/kg).

2. توصیه می‌شود در بیماران دچار ARDS، فشارهای پلاتو اندازه‌گیری شود و در ریه‌ای که به صورت پاسیو متسع گردیده، هدف حد بالای ابتدایی برای فشار پلاتو، ≥ 30 cm H₂O باشد (Grade 1B).

² High obligate minute ventilations

¹ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ریوی را رعایت می‌نمایند، به صورت مداوم سودمند بودن را نشان نداده است.

3. توصیه می‌شود به منظور جلوگیری از کلاپس آلوئولی در انتهای بازدم (آتکتوتروما)، فشار مثبت انتهای بازدمی (PEEP) به کار گرفته شود (Grade 1B).

4. پیشنهاد می‌گردد برای بیماران دچار ARDS متوسط تا شدید ناشی از سپسیس، از تدابیر مبتنی بر سطوح بالاتر PEEP به جای سطوح پایین آن استفاده شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

افزایش PEEP در ARDS، واحدهای ریوی را برای شرکت در تبادل گازی، باز نگه می‌دارد. این امر P_{aO_2} را هنگامی که PEEP از طریق لوله‌ی اندوتراکئال و یا ماسک صورت اعمال می‌گردد، افزایش خواهد داد (252-254). در آزمایشات حیوانی، احتراز از کلاپس آلوئولی انتهای بازدمی، به حداقل‌سازی آسیب ریوی ناشی از ونتیلاتور هنگامی که فشارهای پلاتوی نسبتاً بالایی مورد استفاده می‌باشند، کمک می‌نماید. سه مطالعه‌ی چند مرکزی بزرگ با به کار بستن سطوح بالاتر PEEP به جای سطوح پایین آن در همراهی با حجم‌های جاری پایین، فایده و یا ضرری را آشکار ن ساخت (255-257). یک متآنالیز با استفاده از اطلاعات مجزای هر بیمار، فایده‌ای در بیماران دچار ARDS نشان نداد؛ هرچند، بیماران دچار ARDS متوسط تا شدید (نسبت $P_{aO_2}/F_{IO_2} \geq 200 \text{ mm Hg}$)، با استفاده از PEEP بالاتر، مورتالیتی کاهش‌یافته‌ای داشتند، حال آنکه افراد دچار ARDS خفیف فاقد آن بودند (258). دو انتخاب برای تیتراسیون PEEP توصیه می‌شود. نخست آنکه PEEP (و حجم جاری) براساس اندازه‌گیری‌های انجمی در بستر برای کمپلیانس توراکوآب‌دومینال و با هدف دستیابی به بهترین کمپلیانس، که منعکس‌کننده‌ی تعادلی مطلوب بین رکروتمان و اتساع بیش از حد ریوی می‌باشد، تیتراژ گردد (259). انتخاب دوم تیتراژ نمودن PEEP براساس شدت اختلال اکسیژناسیون بوده و به وسیله‌ی F_{IO_2} مورد نیاز برای حفظ اکسیژناسیون کافی، هدایت می‌شود (234,255,256). معمولاً به منظور احتراز از کلاپس ریوی، $PEEP < 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ نیاز است (260). استراتژی PEEP استاندارد ARDSNet، در ضمیمه‌ی C ارائه شده است. تمهید PEEP بالاتر توصیه شده برای ARDS، از مطالعه‌ی ALVEOLI استخراج شده و در ضمیمه‌ی D ارائه گردیده است (257).

فشارهای ترانس آلوئولار بالاتری نسبت به بیمارانی که ریه‌هایشان به صورت پاسیو متسع می‌شود، تولید می‌نمایند. به گونه‌ای برعکس، بیماران دارای قفسه سینه‌های بسیار سفت ممکن است برای دستیابی به اهداف حیاتی بالینی، نیاز به فشار پلاتوی $< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ داشته باشند. یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر اظهار داشت که حتی با فشارهای پلاتوی $\geq 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ ، می‌بایست حجم‌های جاری کاهش داده شوند (244) زیرا فشارهای پلاتوی پایین‌تر با مورتالیتی کاهش‌یافته در بیمارستان همراهی داشتند (245).

در ARDS می‌بایست از حجم‌های جاری بالا که با فشارهای پلاتوی بالا همراه می‌شوند، اجتناب نمود. پزشکان باید به عنوان نقطه‌ی آغازین، طی یک تا دو ساعت، کاهش حجم جاری از میزان اولیه‌ی آن تا یک میزان پایین ($\sim 6 \text{ mL/kg(PBW)}$)، که همراه با فشار پلاتوی انتهای دمی $\geq 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ به دست می‌آید، را هدف قرار دهند. چنانچه پس از کاهش حجم جاری تا 6 mL/kg(PBW) ، فشار پلاتو $< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ باقی بماند، می‌توان حجم جاری را به میزان بیشتر و تا 4 mL/kg(PBW) طبق پروتکل، کاهش داد (ضمیمه‌ی C، کنترل ونتیلاتور شبکه‌ی ARDS (ARDSNet) و فرمول‌های محاسبه‌ی PBW را ارائه می‌دهد). استفاده از ونتیلاسیون با حجم و فشار محدود ممکن است به هاپیرکاپنه و حداکثر مجموعه‌ی نرخ‌های تنفسی تحمل شده، منجر گردد. در چنین شرایطی که هاپیرکاپنه کنتراندیکه نیست (برخلاف شرایطی مثل فشار بالای داخل جمجمه‌ای) و به نظر قابل تحمل می‌آید، می‌بایست وجود آن پذیرفته شود. انفوزیون سدیم بیکربنات یا تروتمامین (THAM) ممکن است در بیمارانی خاص به منظور تسهیل استفاده از شرایط ونتیلاتور محدود که منجر به هاپیرکاپنه‌ی مسامحه‌آمیز¹ می‌گردد، در نظر گرفته شود (246,247).

شماری از مطالعات مشاهده‌ای در بیماران تحت ونتیلاسیون مکانیکی، ریسک کاهش‌یافته‌ی بروز ARDS در هنگامی که حجم‌های جاری پایین‌تر مورد استفاده قرار می‌گیرند، را نشان داده‌اند (248-251). بر این اساس، می‌بایست در بیماران تحت ونتیلاسیون مکانیکی با خطر بروز ARDS، از جمله بیماران دچار سپسیس، از حجم‌های جاری و فشارهای پلاتوی بالا، اجتناب شود.

هیچ روش منفردی از ونتیلاسیون (کنترل فشار، کنترل حجم) در مقایسه با دیگر روش‌هایی که همان اصول حفاظت

¹ Permissive

5. پیشنهاد می‌گردد در بیماران دچار هاپوکسمی شدید مقاوم به دلیل ARDS، از مانورهای رگروتمان استفاده شود (Grade 2C).

6. پیشنهاد می‌گردد در بیماران دچار ARDS ناشی از سپسیس با نسبت $100 \text{ mm Hg} \geq P_{aO_2}/F_{IO_2}$ و در صورت داشتن تجربه قبلی، بیمار در وضعیت دمر قرار داده شود (Grade 2B).

مبنای منطقی:

چندین تدبیر برای درمان هاپوکسمی مقاوم در بیماران دچار ARDS شدید وجود دارد (261). افزایش موقتی فشار ترانس پولمونی ممکن است باز شدن آئول‌های آتلکتاتیک برای تبادل گازی را تسهیل نماید (260)، لکن همچنین می‌تواند واحدهای ریوی حاوی هوا را بیش از اندازه متسع نموده و به آسیب ریوی ناشی از ونتیلاتور و هاپوتانسیون موقتی بیانجامد. استفاده بی‌وقفه‌ی موقت از فشار مثبت مداوم راه‌هوایی، به نظر در ابتدا اکسیژناسیون را در بیماران بهبود می‌بخشد اما این اثرات می‌تواند موقت باشد (262). اگرچه بیماران انتخابی با هاپوکسمی شدید ممکن است از مانورهای رگروتمان همراه با سطوح بالاتر PEEP سود ببرند، شواهد اندکی از استفاده‌ی روتین در تمام بیماران دچار ARDS حمایت می‌کند (262). فشار خون و اکسیژناسیون می‌بایست پایش شده و در صورت مشاهده‌ی بدتر شدن این متغیرها، مانورهای رگروتمان باید متوقف شوند.

چندین مطالعه‌ی کوچک و یک مطالعه‌ی بزرگ در بیماران دچار نارسایی تنفسی هاپوکسمیک یا ARDS، نشان داده‌اند که اغلب بیماران، با اکسیژناسیون بهبودیافته به وضعیت دمر پاسخ می‌دهند (263-266). هیچ تحقیق خاصی در مورد وضعیت دمر، سودمندی آن را در مرگ‌ومیر بیماران دچار ARDS یا نارسایی تنفسی هاپوکسمیک نشان نداد (270-267). یک متاآنالیز، فوایدی بالقوه برای وضعیت دمر در بیماران با هاپوکسمی شدید و نسبت $100 \text{ mm Hg} \geq P_{aO_2}/F_{IO_2}$ اما نه در بیماران با هاپوکسمی خفیف‌تر - عنوان ساخت (270). وضعیت دمر ممکن است باعث عوارضی که بالقوه تهدیدکننده‌ی حیات هستند (مانند جابجایی اتفاقی لوله‌های داخل تراشه‌ای و قفسه‌سینه‌ای¹) شود؛ این عوارض در بیماران با وضعیت دمر نسبت به وضعیت طاقباز بیشتر اتفاق می‌افتد (270).

دیگر روش‌های درمان هاپوکسمی مقاوم، شامل ونتیلاسیون اسیلاتوری فرکانس بالا²، ونتیلاسیون با تخلیه‌ی

فشار راه‌هوایی³ و اکسیژناسیون غشایی برون‌پیکری⁴ (271)، ممکن است در مراکزی که تخصص و تجربه‌ی استفاده از آن‌ها را دارند، به عنوان درمان‌های نجات‌بخش در نظر گرفته شوند (261، 271-274). نیتریک اکسید استنشاقی، میزان مرگ‌ومیر را در بیماران دچار ARDS بهبود نمی‌بخشد و نباید به صورت روتین مورد استفاده قرار گیرد (275).

7. توصیه می‌شود به منظور محدود نمودن ریسک آسپیراسیون و پیشگیری از بروز VAP، سر تخت بیماران سپسیسی که به صورت مکانیکی ونتیله می‌شوند، 30-45 درجه بالا برده شود (Grade 1B).

مبنای منطقی:

نشان داده شده است که وضعیت نیمه‌خوابیده⁵، بروز VAP را کاهش می‌دهد (276). تغذیه‌ی انترال ریسک بروز VAP را افزایش می‌دهد؛ 50٪ از بیمارانی که در وضعیت طاقباز به صورت انترال تغذیه می‌شوند در مقایسه با 9٪ از افرادی که به صورت نیمه‌خوابیده تغذیه می‌گردند، VAP را بروز می‌دهند (276). به هر حال در این آنالیز، وضعیت تخت تنها یک بار در روز پایش گردید و بیمارانی که به ارتفاع مطلوب سر تخت دست نیافتند، به حساب نیامدند (276). یک مطالعه تفاوتی در بروز VAP در بین بیماران با وضعیت طاقباز و نیمه‌خوابیده نشان نداد (277)؛ بیماران قرار داده شده در گروه نیمه‌خوابیده به صورت مداوم ارتفاع مطلوب سر تخت را دریافت نمودند و ارتفاع سر تخت در گروه طاقباز، تا روز هفتم به ارتفاع گروه نیمه‌خوابیده نزدیک شد (277). در صورت اقتضا، می‌توان بیماران را برای مداخلات، اندازه‌گیری‌های همودینامیک و طی اپیزودهای هاپوتانسیون، در وضعیت مسطح قرار داد. در مدت طاقباز بودن، بیماران نباید به صورت انترال تغذیه شوند.

8. پیشنهاد می‌گردد در آن دسته‌ی اقلیت از بیماران دچار ARDS ناشی از سپسیس، که فوائد ونتیلاسیون غیرتهاجمی با ماسک (NIV) به دقت بررسی شده و به نظر بر مخاطرات آن غلبه داشته است، این روش مورد استفاده قرار گیرد (Grade 2B).

مبنای منطقی:

رفع نیاز به انتوباسیون راه‌هوایی با چندین مزیت از جمله ارتباط بهتر، بروز کمتر عفونت و کاهش نیاز به آرام‌بخشی همراه است. دو RCT در بیماران دچار نارسایی حاد تنفسی،

³ Airway Pressure Release Ventilation (APRV)

⁴ Extracorporeal Membrane Oxygenation

⁵ Semi-recumbent

¹ Endotracheal and chest tubes

² High-Frequency Oscillatory Ventilation

10. توصیه می‌شود که در بیماران دچار ARDS ناشی از سپسیس، به صورت روتین از کاتتر شریان ریوی استفاده نشود (Grade 1A).

مبنای منطقی:

اگرچه قرار دادن کاتتر شریان ریوی (PA) می‌تواند اطلاعات مفیدی در مورد وضعیت حجم و عملکرد قلبی بیمار فراهم آورد، این فوائد ممکن است به وسیله‌ی تفاوت در تفسیر نتایج (285-287)، فقدان ارتباط فشار انسداد PA با پاسخ بالینی (288) و عدم وجود یک استراتژی اثبات شده برای استفاده از نتایج کاتتر به منظور بهبود عواقب بیمار (173)، مخدوش گردد. دو مطالعه‌ی تصادفی‌شده‌ی چند مرکزی، یکی در بیماران دچار شوک یا ARDS (289) و دیگری در بیماران صرفاً دچار ARDS (290)، نتوانستند منفعتی از استفاده‌ی روتین کاتترهای PA در ARDS نشان دهند. علاوه بر این، مطالعات دیگر در انواع گوناگون بیماران شدیداً بدحال، نتوانستند فایده‌ای قطعی از استفاده‌ی روتین کاتتر PA نشان دهند (291-293). تنها در صورت وابسته بودن تصمیمات مهم درمانی به اطلاعاتی که صرفاً از طریق سنجش‌های مستقیم درون PA قابل دستیابی هستند، بیماران کاملاً انتخابی، کاندیداهای مناسب برای تعبیه‌ی کاتتر PA باقی می‌مانند (292,294).

11. توصیه می‌شود برای بیماران با ARDS محرز ناشی از سپسیس که فاقد شواهد هایپروپرفیوژن بافتی هستند، تدبیری محتاطانه در مورد مایعات به کارگرفته شود (Grade 1C).

مبنای منطقی:

مکانیسم‌های شکل‌گیری ادم ریوی در بیماران دچار ARDS شامل نفوذپذیری افزایش‌یافته‌ی مویرگی، افزایش فشار هیدروستاتیک و کاهش فشار انکوتیک می‌باشد (295). مطالعات آینده‌نگر کوچکی در بیماران با ناخوشی وخیم و ARDS اظهار داشته‌اند که میزان پایین افزایش وزن با بهبود اکسیژناسیون (296) و کاهش روزهای ونتیلاسیون مکانیکی (297,298) مرتبط می‌باشد. تدبیری محتاطانه در مورد مایعات به منظور حداقل‌سازی انفوزیون مایع و افزایش وزن در بیماران دچار ARDS، بر اساس کاتتر ورید مرکزی ($CVP > 4 \text{ mm Hg}$) یا کاتتر شریان ریوی (فشار گوه‌ای شریان ریوی $> 8 \text{ mm Hg}$)، در همراهی با متغیرهای بالینی راهنمای درمان، به تعداد روزهای کمتر ونتیلاسیون مکانیکی و مدت کاهش‌یافته‌ی بستری در ICU بدون تغییر در بروز نارسایی

پیامدهای بهبودیافته را با استفاده از NIV، نشان دادند (278,279). متأسفانه، تنها درصد کمی از بیماران سپتیک دچار هایپوکسمی تهدیدکننده‌ی حیات می‌توانند به این روش مدیریت شوند (280,281).

در بیماران دچار ARDS ناشی از سپسیس، چنانچه یکی از شرایط زیر وجود داشته باشد می‌بایست NIV مد نظر قرار گیرد: اگر بیماران به سطوح نسبتاً پایین حمایت فشاری¹ پاسخ دهند و PEEP به همراه وضعیت همودینامیکی ثابت را بتوان به راحتی به کار بست و بیماران به سادگی قابل تحریک² باشند؛ اگر بیماران قادر به حفاظت از راه هوایی و پاک نمودن خودبخودی آن از ترشحات باشند؛ و یا اگر پیش‌بینی می‌شود که بیماران به سرعت از آسیب اولیه بهبود یابند (280,281). آستانه‌ای پایین برای انتوباسیون راه هوایی می‌بایست حفظ شود.

9. توصیه می‌شود پروتکلی به منظور متوقف‌سازی ونتیلاسیون مکانیکی به کار گرفته شود و بیماران دچار سپسیس شدیدی که بدین طریق ونتیله می‌شوند، در زمان احراز معیارهای زیر، به منظور ارزیابی امکان‌پذیری بودن قطع ونتیلاسیون مکانیکی، به طور منظم تحت تست‌های تنفس خودبخودی قرار گیرند: (الف) تحریک‌پذیری بودن؛ (ب) ثبات همودینامیکی (بدون داروهای وازوپرسور)؛ (ج) عدم رخداد موقعیت‌های جدید بالقوه خطرناک؛ (د) کاهش نیازهای ونتیلاتوری و احتیاج به فشار انتهایی بازدمی پایین؛ (ه) نیاز به $F_{I_{O_2}}$ پایین که به صورت مطمئنی بتوان آن را از طریق یک ماسک صورت یا کانول بینی تأمین نمود. در صورت موفق بودن تست تنفس خودبخودی، می‌بایست رسیدگی‌های لازم جهت اکستوباسیون انجام گیرد (Grade 1A).

مبنای منطقی:

انتخاب‌هایی برای «تست تنفس خودبخودی»³ شامل سطح پایین حمایت فشاری، فشار مثبت مداوم راه هوایی ($\sim 5 \text{ cm H}_2\text{O}$) و یا استفاده از یک قطعه‌ی T⁴ می‌باشد. مطالعات نشان داده است که انجام تست‌های تنفس خودبخودی به صورت روزانه در بیمارانی که به گونه‌ای مناسب انتخاب شده‌اند، مدت ونتیلاسیون مکانیکی را کاهش می‌دهد (282,283). این تست‌های تنفسی می‌بایست در همراهی با «تست هوشیاری خودبخودی»⁵ صورت گیرند (284). تکمیل موفقیت‌آمیز تست‌های تنفس خودبخودی، نشان از احتمال بالای قطع زودهنگام و موفق ونتیلاسیون مکانیکی دارد.

¹ Pressure support

² Arouasable

³ Spontaneous breathing trial

⁴ T-piece

⁵ Spontaneous awakening trial

⁶ Pulmonary artery wedge pressure

P. آرام بخشی، بی‌دردی و بلاک عصبی - عضلانی در سپسیس

1. توصیه می‌شود آرام بخشی مداوم یا متناوب در بیماران سبتیکی که به صورت مکانیکی ونتیله می‌شوند، با هدف تیتراسیون دقیق پیامدها، به حداقل ممکن برسد (Grade 1B).

مبنای منطقی:

بدنه‌ی در حال رشدی از شواهد نشان می‌دهد که محدود نمودن استفاده از آرام بخش در بیماران ونتیله‌ی شدیداً بدحال می‌تواند مدت زمان ونتیلاسیون مکانیکی و طول مدت بستری در ICU و بیمارستان را کاهش دهد (303-305). در حالی که مطالعاتی که آرام بخشی را محدود می‌نمایند در طیف وسیعی از بیماران شدیداً بدحال انجام شده است، دلیل اندکی وجود دارد که پنداشته شود بیماران سبتیک از این رویکرد منفعتی به دست نخواهند آورد (305). استفاده از پروتکل‌ها به منظور آرام بخشی یک روش برای محدود نمودن به کارگیری آرام بخشی است و یک مطالعه‌ی بالینی تصادفی شده‌ی شاهددار دریافت که آرام بخشی طبق پروتکل در مقایسه با مراقبت معمول، مدت زمان ونتیلاسیون مکانیکی، طول بستری و میزان تراکتوستومی را کاهش می‌دهد (305). اجتناب از آرام بخشی، تمهیدی دیگر می‌باشد. یک مطالعه‌ی مشاهده‌ای اخیر در 250 بیمار شدیداً بدحال، اظهار می‌دارد که سداسیون عمیق در بیماران ونتیله به صورت مکانیکی، متداول است (306). یک مطالعه‌ی بالینی تصادفی شده‌ی شاهددار پی برد که بیماران درمان شده به صورت ترجیحی با بولوس‌های مورفین داخل وریدی، نسبت به بیمارانی که علاوه بر مورفین، آرام بخشی (پروپوفول و میدازولام) را دریافت کرده بودند، به طرز قابل توجهی تعداد روزهای بدون ونتیلاسیون بیشتر و بستری کوتاه‌تری در ICU و بیمارستان را تجربه نمودند (307). به هر حال، دلیریوم¹ آژیتته² به میزان بیشتری در گروه مداخله، تشخیص داده شد. تجویز متناوب آرام بخشی، فاصله‌ی روزانه‌ی آرام بخشی² و تیتراسیون سیستمیک تا یک پیامد از پیش تعریف شده، اگرچه به صورت اختصاصی در بیماران دچار سپسیس مطالعه نشده است اما ثابت گردیده که مدت زمان ونتیلاسیون مکانیکی را کاهش می‌دهد (284,305,308,309). بیمارانی که داروهای بلاک کننده‌ی عصبی - عضلانی (NMBAs) دریافت می‌کنند می‌بایست به صورت جداگانه در خصوص قطع داروهای سداتیو ارزیابی

کلیوی و میزان مرگ و میر، منجر شد (299). این تدبیر تنها در بیماران با ARDS محرز انجام شد که برخی از آن‌ها طی بستری در ICU واجد علائم شوک بودند و تلاش‌های فعالانه به منظور کاهش حجم مایع صرفاً در مواقع عدم حضور شوک اجرا گردید.

12. توصیه می‌شود در غیاب نشانه‌های اختصاصی نظیر برونکواسپاسم، از β_2 -آگونیست‌ها به منظور درمان ARDS ناشی از سپسیس استفاده نشود (Grade 1B).

مبنای منطقی:

بیماران با ARDS ناشی از سپسیس، اغلب دچار نفوذپذیری افزایش یافته‌ی عروقی می‌شوند. اطلاعات پیش و اولیه‌ی بالینی بیان می‌دارد که آگونیست‌های β -آدرنرژیک ممکن است بازجذب ادم آلوئولی را تسریع نمایند (300). دو آزمایش بالینی تصادفی شده اثر β -آگونیست‌ها را در بیماران دچار ARDS مطالعه نمودند (301,302). یکی از آن‌ها که آلبوتورول آئروسول و دارونما را در 282 بیمار دچار ARDS مقایسه می‌نمود، به دلیل بی ثمر بودن متوقف گردید (301). بیماران دریافت کننده‌ی آلبوتورول، در روز 2، ضربان قلب بالاتری داشتند و تمایلی به سمت کاهش روزهای بدون ونتیلاتور (روزهای زنده بودن و جدا از ونتیلاتور) شناسایی شد. نرخ مرگ و میر پیش از ترخیص، 23٪ در گروه آلبوتورول و 17/7٪ در بیماران تحت درمان با دارونما بود. بیش از نیمی از بیماران مورد پذیرش در این مطالعه، به عنوان علت ARDS دچار سپسیس ریوی یا غیرریوی بودند (301).

استفاده از سالبوتامول داخل وریدی در مطالعه‌ی BALTI-2، آزمایش گردید (302). 326 بیمار دچار ARDS که عامل مسبب در 251 نفر از آن‌ها سپسیس ریوی یا غیرریوی بود، برای دریافت 7 روز سالبوتامول داخل وریدی $15 \mu\text{g/kg}$ به‌ازای وزن ایده‌آل بدن و یا دارونما، رندومیزه شدند. بیماران درمان شده با سالبوتامول، در نرخ مورتالیتی 28 روزه افزایش داشتند (34٪ در مقابل 23٪؛ RR، 1/4؛ 95%CI، 2/08-1/03) که منجر به خاتمه‌ی زودرس مطالعه شد (302).

β_2 -آگونیست‌ها ممکن است اندیکاسیون‌های اختصاصی نظیر درمان برونکواسپاسم و هایپرکالمی داشته باشند. در غیاب این شرایط توصیه می‌شود که از β -آگونیست‌ها، چه به فرم داخل وریدی و چه به فرم آئروسول، برای درمان بیماران دچار ARDS ناشی از سپسیس، به صورت روتین استفاده نشود.

¹ Agitated delirium

² Daily sedative interruption

متناوب (در صورت لزوم) و یا انفوزیون مداوم همراه با پایش رشته چهارتایی^۲ عمق بلاک استفاده شود (Grade 1C).

۳. پیشنهاد می‌گردد که در بیماران با ARDS زودرس ناشی از سپسیس و $P_{aO_2}/F_{IO_2} > 150 \text{ mm Hg}$ ، از یک دوره‌ی کوتاه مدت NMBA (≥ 48 ساعت) استفاده شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

اگرچه NMBAها اغلب برای بیماران شدیداً بدحال تجویز می‌شوند، نقش آن‌ها در ICU به طور کامل شناخته نشده است. هیچ مدرکی وجود ندارد که بلاک عصبی-عضلانی در این جمعیت از بیماران، میزان مرگ‌ومیر و یا عوارض اصلی را کاهش می‌دهد. به علاوه، هیچ مطالعه‌ای که به صورت اختصاصی به استفاده از NMBAها در بیماران سپتیک پرداخته باشد، منتشر نشده است.

رایج‌ترین اندیکاسیون برای استفاده از NMBA در ICU، تسهیل ونتیلاسیون مکانیکی می‌باشد (314). این داروها در صورت استفاده‌ی به‌جا می‌توانند کمپلیانس قفسه سینه را افزایش داده، از ناهماهنگی^۳ تنفسی جلوگیری نموده و بیشینه‌ی فشارهای راه هوایی را کاهش دهند (315). فلج عضلانی نیز می‌تواند با ایجاد کاهش در کار تنفسی و جریان خون عضلات تنفسی، مصرف اکسیژن را تقلیل دهد (316). در هر حال، یک مطالعه‌ی تصادفی‌شده‌ی دارونما-شاهددار، در بیماران دچار سپسیس شدید نشان داد که طی بلاک عمیق عصبی-عضلانی، میزان اکسیژن رسانی، مصرف اکسیژن و PH درون مخاطی معده، افزایش نمی‌یابد (317).

یک مطالعه‌ی بالینی تصادفی‌شده‌ی اخیر پیرامون انفوزیون‌های مداوم سیزآتراکوریوم در بیماران دچار ARDS زودهنگام و $P_{aO_2}/F_{IO_2} > 150 \text{ mm Hg}$ ، در مقایسه با بیماران درمان شده با دارونما، بهبود نرخ‌های تعدیل شده‌ی بقا و تعداد روزهای بیشتر عدم وجود نارسایی ارگان را بدون افزایش ریسک در ضعف اکتسابی از ICU، نشان داد (318). محققان یک دوز بالا و ثابت از سیزآتراکوریوم را بدون پایش رشته چهارتایی مورد استفاده قرار دادند و نیمی از بیماران در گروه دارونما حداقل یک دوز منفرد از NMBA دریافت نمودند. این مسأله که آیا سایر NMBAها اثرات مشابهی دارند یا خیر، نامشخص می‌باشد. اگرچه به نظر می‌رسد که بسیاری از بیماران عضو شده در این مطالعه واجد معیارهای سپسیس باشند، این موضوع که آیا در بیماران سپتیک نتایج مشابهی به

شوند، زیرا بلاک عصبی-عضلانی باید پیش از همه بازگردانده شود. استفاده از روش‌های متناوب در مقابل مداوم برای آرام‌بخشی در بیماران شدیداً بدحال، در یک مطالعه‌ی مشاهده‌ای روی بیماران ونتیله به صورت مکانیکی آزمایش شده است که نشان می‌دهد در بیماران دریافت‌کننده‌ی آرام‌بخشی مداوم، مدت زمان ونتیلاسیون مکانیکی و بستری در ICU و بیمارستان به میزان چشمگیری طولانی‌تر است (310).

مطالعات بالینی، فاصله‌ی روزانه در انفوزیون‌های آرام‌بخشی مداوم را ارزیابی نموده‌اند. یک مطالعه‌ی آینده‌نگر تصادفی‌شده‌ی شاهددار در 128 فرد بزرگسال ونتیله به صورت مکانیکی که آرام‌بخشی مداوم داخل وریدی دریافت می‌داشتند، نشان داد که فاصله‌ی روزانه در انفوزیون سداتیو مداوم تا زمانی که بیمار هوشیار است، مدت زمان ونتیلاسیون مکانیکی و بستری در ICU را کاهش می‌دهد (283). اگرچه در این مطالعه، بیماران انفوزیون‌های مداوم سداتیو دریافت می‌کردند، فاصله‌ی روزانه و هوشیاری که برای تیتراسیون آرام‌بخشی در نظر گرفته شد، در واقع دوزها را متناوب می‌نمود. علاوه بر این، یک تست هوشیاری خودبخودی توأم با تست تنفس خودبخودی، مدت زمان ونتیلاسیون مکانیکی، طول مدت بستری در ICU و بیمارستان و مورتالیتی یک‌ساله را کاهش داد (284). اخیراً یک مطالعه‌ی تصادفی‌شده‌ی چندمرکزی، آرام‌بخشی طبق پروتکل را با آرام‌بخشی طبق پروتکل در همراهی با فاصله‌ی روزانه‌ی آرام‌بخشی، در 423 بیمار طبی و جراحی شدیداً بدحال که به صورت مکانیکی ونتیله می‌شدند، مقایسه نمود (311). هیچ تفاوتی در مدت زمان ونتیلاسیون مکانیکی یا طول بستری بین گروه‌ها وجود نداشت؛ و فاصله‌ی روزانه با دوزهای بالاتر اپیوئید و بنزودیازپین‌ها و همچنین بار کاری بیشتر پرستارها مرتبط بود. افزون بر این، یک مطالعه‌ی مشاهده‌ای تصادفی‌شده‌ی کور شده‌ی آینده‌نگر^۱ نشان داد که اگرچه ایسکمی میوکارد در بیماران ونتیله‌ی شدیداً بدحال شایع است، ولی فاصله‌ی روزانه‌ی آرام‌بخشی با افزایش وقوع ایسکمی میوکارد ارتباطی ندارد (312). فارغ از رویکرد آرام‌بخشی، توان‌بخشی زودهنگام فیزیکی می‌بایست به عنوان یک هدف مد نظر قرار گیرد (313).

۲. توصیه می‌شود در بیماران سپتیک بدون ARDS، به دلیل خطر بلاک طولانی مدت عصبی-عضلانی پس از قطع دارو، حتی المقدور از NMBAها اجتناب گردد. چنانچه NMBAها باید ادامه یابند، می‌بایست از بولوس

² Train- of-four monitoring

³ Dyssynchrony

¹ Randomized prospective blinded observational study

وقوع می‌پیوندد، روشن نیست. یک جدول خلاصه شواهد GRADEpro در خصوص استفاده از NMBA در ARDS، در SDC ارائه شده است.⁵ (<http://links.lww.com/CCM/A615>).

وجود ارتباطی بین مصرف NMBA و میوپاتی‌ها و نوروپاتی‌ها، به وسیله‌ی مطالعات موردی¹ و مشاهده‌ای آینده‌نگر در جمعیت تحت مراقبت‌های ویژه، بیان شده است (315,319-322)، اما سازوکاری که NMBAها توسط آن موجب میوپاتی و نوروپاتی در این بیماران می‌شوند و یا در وقوع آن‌ها سهم می‌گردند، نامشخص است. اگرچه هیچ مطالعه‌ای مختص بیماران سپتیک وجود ندارد، بر اساس دانش موجود از لحاظ بالینی عاقلانه به نظر می‌رسد که NMBAها تجویز نشوند مگر آنکه اندیکاسیون واضحی برای بلاک عصبی-عضلانی وجود داشته باشد که نتوان به صورت مطمئنی از طریق آرام‌بخشی و بی‌دردی مناسب به آن دست یافت (315). تنها یک RCT آینده‌نگر، تحریک عصب محیطی را با ارزیابی استاندارد بالینی در بیماران ICU مقایسه کرده است. Rudis و همکاران (323)، 77 بیمار شدیداً بدحال نیازمند بلاک عصبی-عضلانی در ICU را برای دریافت دوزهای وکوروبنیوم براساس تحریک رشته چهارتایی یا ارزیابی بالینی (گروه شاهد) رندومیزه نمودند. گروه تحریک عصب محیطی داروی کمتری دریافت کردند و عملکرد عصبی-عضلانی و ونتیلاسیون خودبخودی در آن‌ها سریع‌تر از گروه شاهد به وضعیت عادی بازگشت. مطالعات مشاهده‌ای غیرتصادفی بیان نموده‌اند که پایش عصب محیطی، ریکاوری بالینی از NMBAها در ICU را کاهش داده و یا هیچ تأثیری روی آن ندارد (324,325).

به نظر می‌رسد فوایدی در پایش عصبی-عضلانی شامل بهبودی سریع‌تر عملکرد عصبی-عضلانی و زمان کمتر انتوباسیون وجود داشته باشد. امکان صرفه‌جویی در هزینه‌ها (کاهش دوز کلی NMBAها و زمان کمتر انتوباسیون) نیز وجود دارد، هرچند این موضوع به طور رسمی مطالعه نشده است.

Q. کنترل گلوکز

1. توصیه می‌شود رویکردی مبتنی بر پروتکل برای کنترل گلوکز در بیماران ICU دچار سپسیس شدید به کار گرفته شود که چنانچه سطح گلوکز خون در دو مرتبه‌ی متوالی $< 180 \text{ mg/dL}$ باشد، دوز انسولین آغاز

گردد. این رویکرد می‌بایست به جای حداکثر گلوکز خون $\geq 110 \text{ mg/dL}$ حداکثر $\geq 180 \text{ mg/dL}$ را هدف قرار دهد (Grade 1A).

2. توصیه می‌شود تا زمان ثابت شدن شاخص‌های گلوکز و سرعت انفوزیون انسولین، شاخص‌های گلوکز خون، هر 1-2 ساعت و از آن پس هر 4 ساعت پایش شود (Grade 1C).

3. توصیه می‌شود سطوح گلوکز به دست آمده به وسیله‌ی تست‌های در محل مراقبت² خون مویرگی، با احتیاط تفسیر گردد، زیرا چنین اندازه‌گیری‌هایی ممکن است شاخص‌های گلوکز پلاسمایی یا خون شریانی را به طور صحیح، تخمین نزنند (UG).

مبنای منطقی:

یک RCT بزرگ تک مرکزی که عمدتاً ICU جراحی قلب را بررسی می‌نمود، کاهش مرگ‌ومیر ICU را از طریق انسولین درمانی شدید داخل وریدی³ (پروتکل Leuven) و با هدف رساندن گلوکز خون به $80-100 \text{ mg/dL}$ نشان داد (326). مطالعه‌ی تصادفی‌شده‌ی دیگری بر روی انسولین درمانی شدید با استفاده از پروتکل Leuven، بیماران سه ICU مدیکال که طول بستری آن‌ها بیش از 3 روز پیش‌بینی می‌شد را در برگرفت و مورتالیتی کلی کاهش نیافت (327).

از زمان ارائه‌ی این مطالعات (326,327) و گایدلاین قبلی SSC (7)، چندین RCT (328-332) و متآنالیز (333-337) بر روی انسولین درمانی شدید انجام شده است. RCTها جمعیت‌های مختلفی از بیماران ICU جراحی و مدیکال (328-332) را بررسی نمودند و دریافتند که انسولین درمانی شدید، مرگ‌ومیر را به میزان معناداری کاهش نمی‌دهد (328-332)، حال آنکه مطالعه‌ی NICE-SUGAR، مورتالیتی افزایش‌یافته را نشان داد (331). تمامی مطالعات (326-332) بروز بسیار بالاتر هایپوگلیسمی شدید (گلوکز $\geq 40 \text{ mg/dL}$) (29%-6%) را با استفاده از انسولین درمانی شدید گزارش نمودند. چندین متآنالیز تأیید نمودند که انسولین درمانی شدید در بیماران ICU جراحی، مدیکال یا مختلط، با مزیتی از لحاظ مرگ‌ومیر همراه نیست (333,335,337). متآنالیز Griesdale و همکاران (334)، با استفاده از مقایسه‌های بین مطالعه‌ای⁴ که عمدتاً به وسیله‌ی مطالعه‌ی سال 2001 توسط Van den Berghe و همکاران پدید آمد (326)، معلوم نمود انسولین درمانی شدید در بیماران ICU جراحی مفید است

² Point-of-care testing

³ Intensive Intravenous Insulin

⁴ Between-trial comparisons

¹ Case studies

(نسبت ریسک (RR)، [0/63[0/44-0/9] در حالی که متآنالیز Friedrich و همکاران (336)، با استفاده از مقایسه‌های درون مطالعه‌ای^۱، منفعتی برای بیماران جراحی در ICUهای مختلط مدیکال-جراحی آشکار نداشت (نسبت ریسک (RR)، [0/99[0/82-1/11] و نیز هیچ زیرگروهی از بیماران جراحی را که از انسولین درمانی شدید سود ببرند نشان نداد. نکته‌ی جالب آن است که RCTهایی که وجود مزیت را گزارش نمودند (326,327)، انسولین درمانی شدید را با کنترل‌های بالا (180-200 mg/dL) (OR، [1/09-0/89[0/73] مقایسه کرده بودند، در حالی که آن‌هایی که مزیتی را نشان ندادند (330-332) درمان شدید را با کنترل‌های متوسط (108-180 mg/dL) (OR، [1/26-1/14[1/02] مقایسه نموده بودند. برای جزئیات بیشتر به SDC 6 (<http://links.lww.com/CCM/A615>) مراجعه شود.

عامل اولیه به منظور آغاز یک پروتکل انسولین برای سطوح گلوکز خون $< 180 \text{ mg/dL}$ با هدف حداکثر گلوکز خون $> 180 \text{ mg/dL}$ ، از مطالعه‌ی NICE-SUGAR (331) که این شاخص‌ها را برای شروع و خاتمه‌ی درمان مورد استفاده قرار داد، استخراج می‌شود. تا به امروز، کارآزمایی NICE-SUGAR با توجه به دربرگرفتن ICUها و بیمارستان‌های متعدد و یک جمعیت فراگیر از بیماران بزرگ‌ترین و قانع‌کننده‌ترین مطالعه پیرامون کنترل گلوکز در بیماران بستری در ICU است. چندین سازمان پزشکی شامل انجمن اندوکرینولوژیست‌های بالینی آمریکا، انجمن دیابت آمریکا، انجمن قلب آمریکا، کالج پزشکان آمریکا، انجمن طب مراقبت‌های بحرانی، اجماع نظر خود را پیرامون کنترل گلاسیمیک در بیماران بستری در بیمارستان منتشر کرده‌اند (338-341). این اظهارات غالباً سطوح گلوکز 180 mg/dL -140 را هدف قرار داده‌اند. از آن‌جا که مدرکی در مورد متفاوت بودن سطح هدف $140-180 \text{ mg/dL}$ با سطح هدف $110-140 \text{ mg/dL}$ وجود ندارد، توصیه‌ها از یک هدف $\geq 180 \text{ mg/dL}$ برای حداکثر گلوکز خون، بدون هدف حداقلی برای آن - مگر هایپوگلیسمی - استفاده می‌نمایند. برای درمان می‌بایست از هایپرگلیسمی ($< 180 \text{ mg/dL}$)، هایپوگلیسمی و نوسانات شدید در سطح گلوکز اجتناب ورزید. تداوم انفوزیون‌های انسولین، علی‌الخصوص با توقف تغذیه، به عنوان ریسک فاکتوری برای هایپوگلیسمی شناخته شده است (332). تغذیه‌ی متعادل ممکن است با خطر کاهش یافته‌ی هایپوگلیسمی در ارتباط باشد (342). چندین

مطالعه بیان داشته‌اند که ناپایداری سطوح گلوکز طی زمان، شاخصی مهم برای مورتالیتی است (343-345). به نظر می‌رسد هایپرگلیسمی و عدم ثبات گلوکز در بیماران دیابتی، در مقایسه با بیماران غیردیابتی، با نرخ افزایش یافته‌ی مرگ و میر بی‌ارتباط باشد (346,347).

عوامل متعددی می‌تواند بر صحت و تکرارپذیری تست در محل مراقبت گلوکز خون موثرگی تأثیر بگذارد که شامل نوع و مدل دستگاه مورد استفاده، تبحر استفاده کننده و فاکتورهای مربوط به بیمار همچون هماتوکریت (افزایش کاذب در حضور آنمی)، PaO_2 و داروها می‌باشد. روشن شده است که تست در محل مراقبت موثرگی، شاخص‌های گلوکز پلاسمایی را به صورت نادرست اندازه‌گیری نموده و مکرراً افزایشی کاذب را (349,350) در تمام محدوده‌ی سطوح گلوکز (350) و به ویژه در محدوده‌های هایپوگلیسمیک (349,351) و هایپرگلیسمیک (351) و نیز در بیماران هایپوتانسیو (352) یا بیماران دریافت‌کننده‌ی کاتکول آمین‌ها (353) نشان می‌دهد. بررسی 12 پروتکل منتشر شده‌ی انفوزیون انسولین برای بیماران شدیداً بدحال، تنوعی وسیع در توصیه‌های مربوط به دوزاژ و کنترل متغیر گلوکز را نشان داد (354). این عدم اتفاق آراء در مورد بهترین دوز انسولین داخل وریدی ممکن است تنوع در عوامل مربوط به بیمار (شدت بیماری، زمینه‌ی جراحی در مقابل طبی) یا الگوهای طبابت (همچون رویکردهای تغذیه‌ای، دکستروز داخل وریدی) در محیط‌هایی که این پروتکل‌ها در آنجا شکل یافته و آزمایش شده‌اند را منعکس نماید. به بیانی دیگر، ممکن است برخی پروتکل‌ها از بقیه مؤثرتر باشند که این نتیجه‌گیری به وسیله‌ی تنوع زیاد در نرخ هایپوگلیسمی گزارش شده با پروتکل‌ها، حمایت می‌گردد (128,326-333). بنابراین استفاده از پروتکل‌های رسمی شده‌ی انسولین نه تنها به منظور مراقبت‌های بالینی، بلکه برای اجرای کارآزمایی‌های بالینی در جهت اجتناب از هایپوگلیسمی، عوارض جانبی و خاتمه‌ی پیش از موعد آزمایشات قبل از آنکه نشانه‌های اثربخشی - در صورت وجود - مشخص شود، حائز اهمیت می‌باشد. چندین مطالعه بیان داشته‌اند که الگوریتم‌های مبتنی بر کامپیوتر^۲ منجر به کنترل گلاسیمیک دقیق‌تر همراه با ریسک کاهش یافته‌ی هایپوگلیسمی می‌شود (355,356) می‌شود. بررسی بیشتر پروتکل‌های معتبر، ایمن و مؤثر برای کنترل غلظت گلوکز خون و تنوع در جمعیت دچار سپسیس شدید، ضروری می‌باشد.

² Computer-based algorithms

¹ Within-trial comparisons

R. درمان جایگزینی کلیوی

1. پیشنهاد می‌گردد که درمان‌های مداوم جایگزینی کلیوی و همودیالیزهای متناوب در بیماران دچار سپسیس شدید و نارسایی حاد کلیوی، هم‌ارزش در نظر گرفته شوند، زیرا موجب دستیابی به نرخ بقای کوتاه مدت مشابهی می‌شوند (Grade 2B).

2. پیشنهاد می‌گردد که در بیماران سپتیک که از لحاظ همودینامیکی بی‌ثبات هستند، به منظور تسهیل مدیریت بالانس مایعات، از درمان‌های مداوم استفاده شود (Grade 2D).

مبنای منطقی:

اگرچه مطالعات غیرتصادفی بسیاری، روندی معنادار در جهت میزان بقای افزایش یافته با استفاده از روش‌های مداوم را گزارش نموده‌اند (357-364)، دو متآنالیز (356,366) حاکی از عدم وجود تفاوت قابل توجه در مرگ‌ومیر بیمارستانی بین بیماران دریافت‌کننده درمان‌های جایگزینی کلیوی مداوم و متناوب بوده است. حتی هنگامی که آنالیز به مطالعات RCT محدود می‌شود، این نبود مزیت آشکار یک روش نسبت به دیگری، همچنان باقی می‌ماند (366). تا به امروز، پنج RCT آینده‌نگر منتشر شده است (371-367) که چهار عدد از آن‌ها تفاوت حائز اهمیتی در میزان مرگ‌ومیر پیدا نکردند (368-371)، درحالی که یک مطالعه به طریزی چشمگیر، مرگ‌ومیر بیشتر را در گروه درمان مداوم آشکار ساخت (367) اما تصادفی‌سازی نامتعادل منجر به شدت پایه‌ای بالاتر بیماری، در این گروه شده بود. هنگامی که از مدلی چند متغیری به منظور تعدیل شدت بیماری استفاده شد، هیچ تفاوتی در میزان مرگ‌ومیر بین گروه‌ها نمایان نگشت (367). اغلب مطالعات مقایسه‌کننده مدل‌های جایگزینی کلیوی در افراد شدیداً بدحال، شمار کمی از بیماران و برخی ضعف‌های اساسی (مانند نارسایی در تصادفی‌سازی، تغییر پروتکل درمانی طی مدت مطالعه، ترکیب انواع متفاوت درمان جایگزینی مداوم کلیوی و تعداد اندک گروه‌های ناهمگن وارد شده به مطالعه) را شامل می‌شده‌اند. آخرین و بزرگترین RCT (371)، 360 بیمار را در بر گرفت و تفاوتی حائز اهمیت در میزان بقا بین گروه‌های مداوم و متناوب به دست نیاورد. علاوه بر این، هیچ مدرکی از به‌کارگیری درمان‌های مداوم در سپسیس، مستقل از نیازهای جایگزینی کلیوی، حمایت نمی‌کند.

هیچ سندی با در نظرگیری تحمل همودینامیکی هر یک از روش‌ها، از تحمل بهتر با درمان‌های مداوم پشتیبانی نمی‌کند. دو مطالعه‌ی آینده‌نگر (369,372)، تحمل

همودینامیکی بهتری را بدون بهبود در پرفیوژن ناحیه‌ای (372) و نیز بدون سودمندی از لحاظ بقا (369)، با استفاده از درمان مداوم گزارش نموده‌اند. چهار مطالعه‌ی آینده‌نگر دیگر، هیچ تفاوت معناداری در فشار متوسط شریانی و یا افت فشار سیستولیک، بین دو روش به دست نیاوردند (368,370,371,373). دو مطالعه از نظر مدیریت تعادل مایعات، پیشرفتی چشمگیر در دستیابی به هدف را با استفاده از روش‌های مداوم گزارش نمودند (367,369). در مجموع، برای گرفتن نتیجه‌ای قاطع پیرامون روش درمان جایگزینی برای نارسایی حاد کلیوی در بیماران سپتیک، شواهد کافی وجود ندارد.

تأثیر دوز درمان جایگزینی کلیوی بر عواقب بیماران دچار نارسایی حاد کلیه، نتایج گوناگونی را نشان داده است (374,375). هیچ یک از این مطالعات به صورت اختصاصی در بیماران دچار سپسیس انجام نشده است. اگرچه قاطبه‌ی شواهد پیشنهاد می‌نماید که امکان بهبود عواقب با دوزهای بالاتر جایگزینی کلیوی وجود دارد، ممکن است که این نتایج قابل تعمیم نباشد. دو مطالعه‌ی بزرگ تصادفی‌شده‌ی چند مرکزی پیرامون مقایسه‌ی دوز جایگزینی کلیوی (شبکه‌ی کارآزمایی نارسایی حاد کلیوی¹ در ایالات متحده و مطالعه‌ی درمان جایگزینی کلیوی² در استرالیا و نیوزیلند) نتوانستند منفعتی از دوزهای تهاجمی‌تر جایگزینی کلیوی نشان دهند (376,377). دوزی تیپیک برای درمان مداوم جایگزینی کلیوی، می‌تواند براساس تولید مواد زائد³، 20-25 mL/kg/hr باشد.

S. درمان بیکربناتی

1. توصیه می‌شود در بیماران دچار لاکتیک اسیدمی ناشی از هایپوپرفیوژن با $PH \leq 7.15$ ، از درمان بیکربناتی با هدف بهبود وضعیت همودینامیکی یا کاهش نیاز به وازوپرسور، استفاده نشود (Grade 2B).

مبنای منطقی:

اگرچه درمان بیکربناتی ممکن است در محدود نمودن حجم جاری در ARDS، در برخی شرایط هایپرکاپنه‌ی مسامحه‌آمیز (رجوع شود به: ونتیلاسیون مکانیکی ARDS) مفید باشد، هیچ سندی از کاربرد درمان بیکربناتی برای درمان لاکتیک اسیدمی ناشی از هایپوپرفیوژن مرتبط با سپسیس

¹ Acute Renal Failure Trial Network

² RENAL Replacement Therapy Study

³ Effluent generation

حمایت نمی‌کند. دو RCT متقاطع کور شده¹ پیرامون مقایسه‌ی سالین و بیکربنات با مولاریتی برابر در بیماران دچار لاکتیک اسیدوز، نتوانستند تفاوتی در متغیرهای همودینامیکی و یا احتیاجات وازوپرسوی نشان دهند (378,379). شمار بیماران با $PH > 7/15$ در این مطالعات اندک بود. تجویز بیکربنات با اضافه‌بار سدیم و مایع، افزایش در لاکتات و PCO_2 و کاهش در کلسیم یونیزه‌ی سرم همراه بوده است اما ارتباط این متغیرها با پیامدها نامعلوم است. تأثیر تجویز بیکربنات بر مقتضیات وازوپرسوری و همودینامیک در PH پایین و همچنین اثر آن بر عواقب بالینی در هر میزان PH، نامشخص است. هیچ مطالعه‌ای، تأثیر تجویز بیکربنات بر پیامدها را بررسی نکرده است.

T. پروفیلاکسی ترومبوز ورید عمقی (DVT)

1. توصیه می‌شود بیماران دچار سپسیس شدید به صورت روزانه علیه ترومبوآمبولی وریدی (VTE)، پروفیلاکسی دارویی دریافت نمایند (Grade 1B). این امر می‌بایست روزانه به وسیله‌ی هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) زیر جلدی انجام شود (Grade 1B) در مقابل: هپارین غیرفراکشنه / UFH دو بار در روز؛ Grade 2C در مقابل: UFH سه بار در روز. در صورتی که کلیرانس کراتینین $> 30 \text{ mL/min}$ باشد، از دالتپارین (Grade 1A) یا سایر انواع LMWH که درجه‌ی پایینی از متابولیسم کلیوی دارند (Grade 2C) و یا UFH (Grade 1A) استفاده گردد.

2. پیشنهاد می‌گردد که در صورت امکان پذیر بودن، بیماران دچار سپسیس شدید، با ترکیبی از درمان فارماکولوژیک و وسایل مولد فشار پنوماتیک متناوب درمان شوند (Grade 2C).

3. توصیه می‌شود بیماران سپتیک که کنتراندیکاسیونی برای مصرف هپارین دارند (مانند ترومبوسیتوپنی، اختلال انعقادی شدید، خونریزی فعال و یا هموراژی داخل مغزی اخیر)، پروفیلاکسی دارویی دریافت نکنند (Grade 1B). به جای آن پیشنهاد می‌گردد که در صورت نداشتن منع مصرف، درمان پروفیلاکتیک مکانیکی همچون جوراب‌های با فشار تدریجی و یا وسایل مولد فشار متناوب دریافت نمایند (Grade 2C). با کاهش یافتن خطر پیشنهاد می‌گردد که پروفیلاکسی دارویی آغاز شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

بیماران ICU در خطر ترومبوز ورید عمقی (DVT) قرار دارند (380). منطقی است که بیماران دچار سپسیس شدید نسبت به جمعیت کلی ICU، ریسکی مشابه یا بیشتر داشته باشند. عواقب VTE در زمینه‌ی سپسیس (ریسک افزایش یافته‌ی آمبولی ریوی بالقوه کشنده در یک بیمار دچار

اختلال از نظر همودینامیک) بسیار وحشتناک است. بنابراین پیشگیری از VTE علی‌الخصوص اگر به طرزی مطمئن و مؤثر صورت گیرد، شدیداً مورد نیاز می‌باشد.

پروفیلاکسی معمولاً مؤثر می‌باشد. به طور ویژه، نه RCT دارونما- شاهددار، در مورد پروفیلاکسی VTE در جمعیت‌های عمومی از افراد به شدت بیمار انجام شده است (381-389). تمام کارآزمایی‌ها کاهش میزان DVT و آمبولی ریوی را نشان داده‌اند؛ منفعتی که به وسیله‌ی متآنالیزها نیز حمایت می‌شود (390,391). بنابراین، شواهد قویاً از ارزش پروفیلاکسی VTE پشتیبانی می‌نماید (Grade 1A). در مطالعاتی که امکان مسلم نمودن این امر فراهم گردید، شیوع عفونت/سپسیس 17% بود. یک مطالعه، تنها بیماران ICU را مورد بررسی قرار داد و 52% از افراد، عفونت/سپسیس داشتند. نیاز به برون‌یابی کردن² از افراد به شدت بیمار³ عمومی، به بیمارانی که به طرز وخیمی بدحال⁴ هستند و بیماران سپتیک، درجه‌ی شواهد را تنزل می‌دهد. برجسته بودن تأثیر و قاطعیت اطلاعات که تا حدی برون‌یابی را تخفیف داده، منجر به تعیین نمودن Grade B شده است. به دلیل اندک بودن خطر تجویز برای بیمار، امکان عواقب شدید عدم تجویز و پایین بودن هزینه، توان توصیه، «قوی (1)» می‌باشد.

تصمیم به اینکه چگونه می‌توان پروفیلاکسی را فراهم نمود، به طور قطع دشوارتر است. گروه کارآزمایی‌های مراقبت‌های ویژه‌ی کانادا⁵، UFH (5000 IU، دو بار در روز) را با LMWH (دالتپارین، 5000 IU، یک بار در روز و دارونما به عنوان تزریق دوم برای اطمینان از هم‌ترازی گروه نظیر) مقایسه نمود (392). هیچ تفاوت معناداری از لحاظ آماری در DVT‌های بدون علامت بین دو گروه پیدا نشد (نسبت خطر⁶، $0/92$ ؛ $95\%CI$ ؛ $0/68-1/23$ ؛ $P = 0/57$)؛ اما نسبت بیمارانی که توسط CT Scan، اسکن ونتیلاسیون - پرفیوژن با احتمال بالا⁷ و یا اتوپسی، تشخیص آمبولی ریوی برای آن‌ها مطرح شد، به میزان چشمگیری در گروه LMWH پایین‌تر بود (نسبت خطر⁶، $0/51$ ؛ $95\%CI$ ؛ $0/30-0/88$ ، $P = 0/01$). این مطالعه در مورد استفاده از سایر انواع LMWH توضیحی نداده است. این اطلاعات بیان می‌دارد که در بیماران شدیداً بدحال، LMWH (دالتپارین)، فراتر از UFH دوبار تجویز شده در روز، درمان انتخابی می‌باشد. همچنین به دلیل اینکه این

² Extrapolate

³ Acutely ill

⁴ Critically ill

⁵ Canadian Critical Care Trials Group

⁶ Hazard ratio

⁷ High-probability ventilation perfusion scan

¹ Blinded, crossover RCT

مطالعه بیماران سپتیک را در بر گرفته است، شواهد حامی استفاده از دالتپارین به جای UFH دوبار در روز در بیمارانی که به طرز وخیمی بدحال هستند و احتمالاً بیماران سپتیک، قوی می باشد. به نحوی مشابه، یک متآنالیز از بیماران به شدت بدحال مدیکال عمومی، پیرامون مقایسه UFH دو و سه بار در روز، اثبات نمود که رژیم سه بار در روز در پیشگیری از VTE مؤثرتر است اما دوزاژ دو بار در روز موجب خونریزی کمتری می گردد (393). هم بیماران به طرز وخیم بدحال و هم بیماران سپتیک در این آنالیزها گنجانده شدند اما تعداد آن ها مشخص نیست. به هر حال، کیفیت شواهد پشتیبان استفاده UFH سه بار در روز - برعکس استفاده دوبار در روز آن - به منظور پیشگیری از VTE در بیماران مدیکال به شدت بدحال، بالا می باشد (A). با وجود این، مقایسه LMWH با UFH دو بار در روز و یا UFH دو بار در روز با UFH سه بار در روز، در سپسیس، نیاز به برون یابی دارد که موجب تنزل درجه ای اطلاعات می گردد. هیچ اطلاعی در مورد مقایسه مستقیم LMWH با UFH سه بار تجویز شده در روز موجود نیست و همچنین هیچ مطالعه ای وجود ندارد که به طور مستقیم، دوزاژ UFH دو و سه بار در روز را در بیماران سپتیک یا بیمارانی که به طرز وخیمی بدحال هستند، مقایسه نماید. بنابراین، امکان بیان این نکته که در سپسیس، LMWH نسبت به UFH سه بار در روز بهتر است و یا اینکه دوزاژ سه بار در روز نسبت به تجویز دو بار در روز ارجحیت دارد، مبسر نمی باشد. این عامل کیفیت شواهد و در نتیجه درجه ای توصیه را کاهش می دهد.

Douketis و همکاران (394) مطالعاتی را بر روی 120 بیمار با حال وخیم دچار آسیب حاد کلیوی (کلیرانس کراتینین $> 30 \text{ mL/min}$) که توسط دالتپارین 5000 IU در روز، به مدت 14-4 روز پروفیلاکسی VTE دریافت می نمودند و دست کم یکبار سطح حداقلی¹ آنتی فاکتور Xa اندازه گیری شده را داشتند، انجام دادند. هیچ یک از بیماران تجمع زیستی² (سطح حداقلی آنتی فاکتور Xa کمتر از 1 IU/mL 0/06) نداشتند. بروز خونریزی عمده، تا حدودی بیشتر از آزمایشات سایر داروها بود، ولی اغلب مطالعات دیگر، بیماران با حال وخیم که خطر خونریزی در آن ها بالاتر است را در بر نمی گرفتند. علاوه بر این، خونریزی ارتباطی با سطوح حداقلی قابل تشخیص، نداشت (394). بنابراین توصیه می شود که دالتپارین می تواند در بیماران با حال وخیم دچار نارسایی حاد کلیوی، تجویز گردد (A). اطلاعات در مورد سایر LMWH ها

بسیار محدود است. در نتیجه، احتمالاً باید از این انواع اجتناب شود و یا در صورت استفاده، سطوح آنتی فاکتور Xa پایش گردد (Grade 2C). UFH از طریق کلیه دفع نمی شود و ایمن می باشد (Grade 1A).

هنگامی که داروهای ضد انعقاد کنترا اندیکه باشند، روش های مکانیکی (وسایل مولد فشار متناوب و جوراب های فشار تدریجی) توصیه می شود (395-397). یک متآنالیز از 11 مطالعه، شامل شش RCT که در کتابخانه ی Cochrane منتشر شد، نتیجه گیری نمود که ترکیب پروفیلاکسی دارویی و مکانیکی نسبت به کاربرد هر یک از این روش ها به تنهایی، در پیشگیری از DVT ارجحیت داشته و از کمپرس صرف در جلوگیری از آمبولی ریوی بهتر است (398). این آنالیز روی سپسیس یا بیماران با حال وخیم تمرکز نداشت اما مطالعات پیرامون پروفیلاکسی پس از جراحی ارتوپدی، لگن و قلب را شامل می شد. مضاف بر این، نوع پروفیلاکسی دارویی متنوع و شامل LMWH، UFH، آسپیرین و وارفارین بود. با این وجود، ریسک حداقلی مرتبط با وسایل فشارنده، منجر به توصیه نمودن درمان ترکیبی در اکثر موارد شد. در بیماران با ریسک بسیار بالا، LMWH به UFH ترجیح داده می شود (401-399, 392). بیماران دریافت کننده ی هپارین می بایست از لحاظ بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین، پایش گردند. این توصیه ها با موارد تدوینی توسط کالج پزشکان قفسه سینه ی آمریکا³ سازگار است (402).

U. پروفیلاکسی زخم ناشی از استرس

1. توصیه می شود در بیماران دچار سپسیس شدید/شوکه سپتیک که ریسک فاکتورهای خونریزی دارند، پروفیلاکسی زخم ناشی از استرس با استفاده از بلاکر H_2 یا مهارکننده ی پمپ پروتون صورت گیرد (Grade 1B).

2. هنگام پروفیلاکسی زخم ناشی از استرس، پیشنهاد می گردد که به جای آنتاگونیست های گیرنده ی H_2 (H_2RA) از مهارکننده های پمپ پروتون استفاده شود (Grade 2C).

3. پیشنهاد می گردد که بیماران فاقد ریسک فاکتور، پروفیلاکسی دریافت نکنند (Grade 2B).

مبنای منطقی:

اگرچه هیچ مطالعه ای به صورت اختصاصی در بیماران دچار سپسیس انجام نشده است. کارآزمایی ها سودمندی

¹ Trough level

² Bio-accumulation

³ American College of Chest Physicians

پروفیل اکسی زخم ناشی از استرس در کاهش خونریزی دستگاه گوارش فوقانی را در جمعیت ICU جنرال که 25%-20 آن را بیماران دچار سپسیس تشکیل می‌دادند، تأیید نمودند (403-406). این سودمندی باید مربوط به بیماران دچار سپسیس شدید و شوک سپتیک نیز باشد. به علاوه، ریسک فاکتورهای خونریزی گوارشی (مثل اختلال انعقادی، ونتیلاسیون مکانیکی به مدت حداقل 48 ساعت و احتمالاً هایپوتانسیون) اغلب در بیماران دچار سپسیس شدید و شوک سپتیک وجود دارد (407,408). خونریزی حائز اهمیت از لحاظ بالینی در بیماران فاقد این ریسک فاکتورها، نامحتمل (0/2%؛ 95%CI 0/02-0/5) می‌باشد (407).

متأانیلهای قدیمی و جدید، کاهش خونریزی قابل توجه به لحاظ بالینی از دستگاه گوارش فوقانی را به دنبال پروفیل اکسی نشان می‌دهند که این امر حتی در غیاب منفعت اثبات شده از لحاظ مرگ و میر، حائز اهمیت تلقی می‌گردد (409-411). مزیت پیشگیری از خونریزی دستگاه گوارش فوقانی می‌بایست در مقابل اثر احتمالی (اثبات نشده) PH افزایش یافته‌ی معده بر روی بروز بیشتر VAP و عفونت کلوستریدیوم دیفیسیل، سنجیده شود (409,412,413). (رجوع شود به SDC 7 و SDC 8 [http://links.lww.com/CCM/A615])، جداول خلاصه شواهد برای اثرات درمان‌ها روی پیامدهایی خاص. در یک فرضیه‌ی آزمایشی، احتمال سودمندی کمتر و ضرر بیشتر ناشی از پروفیل اکسی در بیماران دریافت‌کننده‌ی تغذیه‌ی انترال منظور گردید (همان گونه که نویسندگان متأانیلهز در نظر گرفته بودند) (411)، اما تصمیم بر تهیه‌ی یک توصیه، با کاهش کیفیت شواهد شد. بنابراین ممکن است تعادل میان فوائد و خطرات، به خصوصیات فردی بیمار و همچنین اپیدمیولوژی منطقه‌ای VAP و عفونت‌های کلوستریدیوم دیفیسیل بستگی داشته باشد. مبنای مد نظر قرار دادن صرف جلوگیری از تولید اسید (و نه سوکرافات)، بر مطالعه‌ی 1200 بیمار توسط Cook و همکاران پیرامون مقایسه‌ی بلاک‌های H₂ و سوکرافات، استوار است (414). متأانیلهای اخیر، شواهد با کیفیت پایینی را فراهم می‌آورند که اظهار می‌دارد استفاده از مهارکننده‌های پمپ پروتون در جلوگیری از خونریزی گوارشی، از H₂RA مؤثرتر است (415-417). بیماران می‌بایست به صورت دوره‌ای از لحاظ تداوم نیاز به پروفیل اکسی ارزیابی شوند.

۷. تغذیه

1. پیشنهاد می‌گردد که به جای ناشتایی کامل یا تأمین صرف گلوکز داخل وریدی طی 48 ساعت نخست پس از تشخیص سپسیس شدید/شوگ سپتیک، در صورت تحمل بیمار، تغذیه‌ی دهانی یا انترال (در مواقع نیاز) تجویز گردد (Grade 2C).

2. پیشنهاد می‌گردد که از تغذیه‌ی اجباری با کالری کامل در هفته‌ی اول اجتناب شده و به جای آن تغذیه با دوز پایین (مثلاً تا حداکثر 500 kcal در روز) به کار گرفته شود و تنها در صورت تحمل بیمار افزایش یابد (Grade 2B).

3. پیشنهاد می‌گردد در 7 روز نخست پس از تشخیص سپسیس شدید/شوگ سپتیک، از گلوکز داخل وریدی و تغذیه‌ی انترال به جای TPN صرف و یا تغذیه‌ی پارتترال همراه با تغذیه‌ی انترال استفاده شود (Grade 2B).

4. پیشنهاد می‌گردد که در بیماران دچار سپسیس شدید، از تغذیه‌ای بدون مکمل اختصاصی تعدیل‌گر ایمنی استفاده شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

از لحاظ تئوری، تغذیه‌ی زود هنگام انترال مزایایی در جهت یکپارچگی مخاط روده و جلوگیری از ترانس لوکاسیون باکتریایی و اختلال عملکرد ارگانی دارد، اما نگرانی از خطر ایسکمی - بیشتر از همه در بیماران ناپایدار از لحاظ همودینامیکی - نیز مطرح می‌باشد.

متأسفانه هیچ یک از کارآزمایی‌های بالینی، به صورت اختصاصی به تغذیه‌ی زود هنگام در بیماران سپتیک نپرداخته‌اند. مطالعات روی زیرجمعیت‌های مختلف از بیماران شدیداً بدحال - غالباً بیماران جراحی - یک‌دست نبوده و تنوع زیادی در نوع مداخله و گروه‌های شاهد دارند؛ کیفیت متدولوژی همگی این مطالعات پایین بوده (418-427) و هیچ یک از آن‌هایی که به طور جداگانه برای بررسی مورتالیتی اجرا شده بودند، نرخ‌های بسیار پایین این متغیر را نشان ندادند (418-420,423,426). نویسندگان متأانیلهای قبلی منتشر شده در مورد بهترین تمهیدات تغذیه‌ای برای افراد شدیداً بدحال، گزارش نمودند که مطالعات منظور شده توسط آنها، میزان بالایی از ناهمگونی و کیفیتی پایین داشتند (418-430). اگرچه هیچ گونه اثر منسجمی بر روی میزان مرگ و میر مشاهده نگردید، شواهدی از سودمندی برخی تغذیه‌های زود هنگام انترال روی عواقب ثانویه همچون بروز کاهش یافته‌ی عوارض عفونی (418,422,426,427-430)، مدت کاهش یافته‌ی ونتیلاسیون مکانیکی (421,427) و طول بستری کاهش یافته در ICU (421,427) و بیمارستان (428) وجود داشت. در هیچ یک از این مطالعات، مدرکی از ضرر و

زیان نشان داده نشد. بنابراین شواهد کافی برای ارائه‌ی یک توصیه‌ی قوی وجود ندارد ولی نشانه‌های سودمندی و فقدان ضرر و زیان، از پیشنهاد مجاز بودن برخی تغذیه‌های انترال، حمایت می‌کند.

مطالعات پیرامون مقایسه‌ی تغذیه‌ی زودهنگام انترال با کالری کامل در مقابل اهداف پایین‌تر، در افراد شدیداً بدحال نتایجی غیرقانع‌کننده به دنبال داشته‌اند. در چهار مطالعه هیچ تأثیری روی مرگ‌ومیر مشاهده نشد (431-434)؛ یکی از مطالعات عوارض عفونی کمتر (431)، و مابقی، اسهال و باقیمانده‌های معدی افزایش‌یافته (433,434) و بروز بیشتر عوارض عفونی (432) را با تغذیه‌ی تمام کالریک گزارش نمودند. در مطالعه‌ای دیگر، تغذیه‌ی بیشتر با میزان بالاتری از مرگ‌ومیر همراه بود اما تفاوت در استراتژی‌های تغذیه‌ای، ناچیز و اندازه‌ی نمونه کوچک بود (435). بنابراین، شواهد برای حمایت از هدف تغذیه‌ی زودهنگام تمام کالریک، ناکافی بوده و در واقع تا حدودی احتمال ضرر وجود دارد. تغذیه‌ی کمتر (60-70% میزان هدف) یا تغذیه‌ی تروفیک (حدبالایی¹ 500 kcal)، احتمالاً تمهید تغذیه‌ای بهتری در هفته‌ی نخست سپسیس شدید/ شوک سپتیک می‌باشد. این حد بالایی برای تغذیه‌ی تروفیک تاحدی عددی دلبخواهی است اما تا اندازه‌ای بر این امر تکیه دارد که دو مطالعه‌ی اخیر از محدوده‌ی kcal 240-480 استفاده نموده‌اند (433,434). استراتژی‌های تغذیه‌ای کمتر یا تروفیک، رژیم افزایشی در صورت تحمل در بیمارانی که به سرعت بهبود می‌یابند، را کنار نگذاشت.

برخی انواع تغذیه‌ی پارانترال به خوبی در بیش از 50 مطالعه، با استراتژی‌های جایگزینی تغذیه‌ای (مثل ناشتایی یا تغذیه‌ی انترال) مقایسه شده‌اند، اگرچه تنها یکی از آن‌ها به صورت انحصاری سپسیس را مطالعه نموده (436) و هشت متآنالیز منتشر شده است (429,437-443). دو عدد از این متآنالیزها، مقایسه‌های تغذیه پارانترال با ناشتایی یا گلوکز داخل وریدی را خلاصه می‌نمایند (437,438)، و شش تا از آن‌ها تغذیه‌ی پارانترال را با انترال بررسی می‌کنند (429,439-443). دو تا از این مطالعات نیز تلاش نمودند تا تأثیر تغذیه‌ی زودهنگام انترال را مورد مذاقه قرار دهند (441,442). اخیراً یک مطالعه که بسیار بزرگ‌تر از اغلب کارآزمایی‌های تغذیه‌ای پیشین بود، بیماران ICU رندومیزه شده برای استفاده‌ی زودهنگام تغذیه‌ی پارانترال به منظور تقویت تغذیه‌ی انترال، را در مقابل تغذیه‌ی انترال همراه با

شروع دیرهنگام تغذیه‌ی پارانترال، آن هم تنها در صورت نیاز، مقایسه نمود (444).

هیچ گونه مدرک مستقیمی، از مزایا و یا مضرات تغذیه‌ی پارانترال طی 48 ساعت نخست سپسیس حمایت نمی‌کند. تقریباً عمده‌ی شواهد از بیماران جراحی، سوختگی و تروما استخراج شده است. هیچ یک از متآنالیزها سودمندی تغذیه‌ی پارانترال در رابطه با مورتالیتی را گزارش نمی‌کند، به جز یکی از آن‌ها که اظهار می‌دارد ممکن است تغذیه‌ی پارانترال از شروع دیرهنگام تغذیه‌ی انترال بهتر باشد (442). چندین متآنالیز، عوارض عفونی بیشتر تغذیه‌ی پارانترال را در مقایسه با ناشتایی یا گلوکز داخل وریدی و نیز در مقایسه با تغذیه‌ی انترال بیان داشته‌اند (429,431,438,439,442). تغذیه‌ی انترال نسبت به تغذیه‌ی پارانترال با میزان بالاتری از عوارض گوارشی (نظیر اسهال) همراهی داشت (438). همچنین استفاده از تغذیه‌ی پارانترال به منظور تکمیل تغذیه‌ی انترال توسط Dhaliwal و همکاران (440) تحلیل گردید که آن‌ها نیز منفعتی را گزارش نکردند. کارآزمایی Casaer و همکاران (444) بیان نمود که شروع زودهنگام تغذیه‌ی پارانترال منجر به بستری طولانی‌تر در بیمارستان و ICU، مدت بیشتر حمایت ارگانی و بروز بالاتر عفونت اکتسابی از ICU می‌شود. یک پنجم از بیماران، مبتلا به سپسیس بودند و هیچ مدرکی از ناهمگونی در اثرات درمانی بین زیرگروه‌ها - شامل موارد سپسیس - وجود نداشت. بنابراین، هیچ مطالعه‌ای، تفوق TPN بر تغذیه‌ی انترال تنها، در 24 ساعت نخست را اظهار نمی‌نماید. در واقع نظری وجود دارد که تغذیه‌ی انترال ممکن است در رابطه با عوارض عفونی و احتمالاً نیاز به مراقبت‌های ویژه و حمایت ارگانی، بر TPN ارجحیت داشته باشد.

عملکرد سیستم ایمنی می‌تواند از طریق تغییر در مقادیر مواد غذایی خاصی نظیر آرژنین، گلوتامین و یا اسیدهای چرب امگا-3 تعدیل شود. مطالعات بی شماری، بررسی نموده‌اند که آیا استفاده از این مواد به عنوان مکمل‌های غذایی می‌تواند بر سیر بیماری وخیم تأثیر داشته باشد یا خیر، اما تعداد اندکی به صورت اختصاصی به استفاده‌ی زودهنگام از آن‌ها در سپسیس پرداخته‌اند. چهار متآنالیز تغذیه‌ی افزایشنده‌ی ایمنی را ارزیابی نموده‌اند و تفاوتی در میزان مرگ‌ومیر - چه در بیماران جراحی و چه در بیماران طبّی - پیدا نکرده‌اند (445-448). به هر حال، آن‌ها همه‌ی مطالعات را با هم و بدون توجه به جزء مورد استفاده‌ی مربوط به ایمنی تحلیل نمودند که این امر به اعتبار نتایج آن‌ها لطمه زده است. مطالعات دیگر رژیم‌های حاوی مخلوطی از آرژنین، گلوتامین،

¹ Upper limit

آنتی اکسیدان ها و/یا امگا-3 را، با نتایج منفی تحلیل نمودند (449,450) که از آن جمله مطالعه‌ی کوچکی در بیماران سپتیک می باشد که افزایش غیرمعماداری در میزان مورتالیتی ICU نشان داد (451,452).

آرژنین

در سپسیس دسترسی به آرژنین کاهش می یابد که می تواند به کاهش سنتز نیتریک اکسید، از دست رفتن تنظیم میکروسیرکولاسیون و افزایش تولید سوپراکسید و پراکسی نیتريت، منجر شود. با این وجود مکمل آرژنین ممکن است موجب وازودیلاتاسیون ناخواسته و هایپوتانسیون گردد (452,453). کارآزمایی های انسانی در مورد مکمل L-آرژنین عموماً کوچک بوده و اثرات متفاوتی را بر روی مرگ و میر گزارش نموده اند (454-457). تنها مطالعه ای انجام شده در بیماران سپتیک، حاکی از نرخ بقای بهبود یافته است اما محدودیت هایی در طراحی مطالعه دارد (455). دیگر مطالعات، عدم وجود سودمندی (449,454,455) و یا خطر احتمالی (455) را در زیرگروه بیماران سپتیک عنوان کرده اند. برخی نویسندگان پیشرفت هایی در پیامدهای ثانویه را در بیماران سپتیک، همچون کاهش عوارض عفونی (454,455) و طول مدت بستری در بیمارستان (454) روشن ساختند اما ارتباط این یافته ها در تقابل با خطرات احتمالی مشخص نیست.

گلوتامین

سطح گلوتامین نیز طی بیماری های وخیم کاهش می یابد. مکمل اگزوزن می تواند آنروفی و نفوذپذیری مخاط روده را بهبود بخشیده و احتمالاً منجر به کاهش ترانس لوکاسیون باکتریایی شود. دیگر فوائد احتمالی شامل افزایش عملکرد سلول های ایمنی، کاهش تولید سایتوکاین های پیش التهابی و سطوح بالاتر گلوتامین و ظرفیت آنتی اکسیدانی می باشد (452,453). به هر حال، اهمیت بالینی این یافته به روشنی اثبات نشده است.

اگرچه یک متاآنالیز پیشین، کاهش میزان مرگ و میر را نشان داد (428)، چهار متاآنالیز دیگر بیان گر این امر نبودند (462-458). دیگر مطالعات کوچک در متاآنالیزهایی که نتایج مشابهی داشتند، گنجانده نشدند (463,464). سه مطالعه ای اخیر که طراحی مناسبی داشتند نیز نتوانستند در تحلیل های اولیه، فایده ای در مورد مورتالیتی نشان دهند (227,465,466)، اما مجدداً هیچ کدام به صورت اختصاصی روی بیماران سپتیک متمرکز نبودند. دو مطالعه ای کوچک بر روی بیماران سپتیک، منفعتی در رابطه با نرخ مرگ و میر نشان

ندادند (467,468) اما حاکی از کاهش چشمگیر عوارض عفونی (467) و بهبودی سریع تر اختلال عملکرد ارگانی (468) بودند. برخی از مطالعات منفرد و متاآنالیزهای پیشین، عواقب ثانویه مثبتی همچون کاهش حالات مرضی عفونی (461,462,465) و اختلال عملکرد ارگانی (462) را نشان دادند. اثرات مفید غالباً در مطالعات استفاده کننده از گلوتامین پارنترال به جای انترال مشاهده گردیدند. به هر روی، مطالعات اخیر و با حجم مناسب نتوانستند حتی با گلوتامین پارنترال، کاهش در عوارض عفونی (227) و یا اختلال عملکرد ارگانی (465,466) نشان دهند. یک کارآزمایی جاری (REDOXS) بر روی 1200 بیمار، هر دوی گلوتامین انترال و پارنترال و مکمل آنتی اکسیدانی را در بیماران شدیداً بدحال که به صورت مکانیکی ونتیله می شوند، آزمایش خواهد نمود (469). اگرچه منفعت واضحی در کارآزمایی های بالینی به وسیله ی گلوتامین مکمل اثبات نشده است، نشانه ای از ضرر نیز وجود ندارد.

اسید چرب امگا- سه ی ایکوزاپنتائوئیک اسید (EPA) و نیز گاما-لینولینیک اسید (GLA)، پیش سازهای ایکوزانوئیدی می باشند. پروستاگلاندین ها، لکوترین ها و ترومبوکسان های تولید شده از EPA/GLA، از همتاهای خود که از اسید آراشیدونیک مشتق شده اند، قدرت کمتری دارند که این امر اثر پیش التهابی روی پاسخ ایمنی را کاهش می دهد (452,453). یک متاآنالیز که سه مطالعه ای اولیه را خلاصه می نمود، حاکی از کاهش قابل توجه در میزان مرگ و میر، افزایش روزهای بدون ونتیلاتور و کاهش ریسک اختلال عملکرد ارگانی بود (470). در هر حال، تنها یک مطالعه مربوط به بیماران سپتیک بوده (471)، هیچ یک به صورت مجزا برای مورتالیتی طراحی نشده (472,473) و هر سه از رژیم با محتوای بالای لیپید امگا-6 در گروه شاهد استفاده می نمودند که جزو استاندارد معمول مراقبت از بیماران با حال وخیم نمی باشد. نویسندگان که در ابتدا مورتالیتی کاهش یافته در سپسیس را گزارش کرده بودند (471)، مطالعه ای چند مرکزی با هدف پیگیری انجام دادند و - اگرچه بدون تأثیر آشکار بر روی مورتالیتی - مجدداً به پیشرفت در پیامدهای غیر مربوط به مرگ و میر پی بردند (474). دیگر مطالعات استفاده کننده از روغن ماهی انترال (475-477) یا پارنترال (478-480) نتوانستند این یافته ها را در بیماری وخیم جنرال یا آسیب حاد ریوی تأیید نمایند. بنابراین هیچ یک از یافته های فراگیر تکرارپذیر، منفعت آشکاری را از مصرف مکمل های غذایی تعدیل گر ایمنی در سپسیس پیشنهاد

نمی‌نماید؛ با این وجود کارآزمایی‌های بزرگ‌تری در حال انجام هستند.

W. تنظیم اهداف مراقبت

1. توصیه می‌شود اهداف مراقبت و پیش‌آگهی با بیماران و خانواده‌ی آن‌ها در میان گذاشته شود (Grade 1B).

2. توصیه می‌شود در صورت مقتضی، با بهره‌گیری از اصول مراقبت‌های تسکینی، اهداف مراقبت در زمینه‌ی درمان و برنامه‌ریزی حمایت پایان زندگی¹، گنجانده شود (Grade 1B).

3. پیشنهاد می‌شود که اهداف مراقبت به محض امکان (اما نه دیرتر از 72 ساعت متعاقب پذیرش ICU)، مشخص شوند (Grade 2C).

مبنای منطقی:

اکثریت بیماران ICU، حمایت کامل با درمان‌های تهاجمی تداوم‌بخش حیات دریافت می‌کنند. بسیاری از بیماران دچار نارسایی چندین ارگان و یا آسیب‌های شدید نورولوژیک، نجات نخواهند یافت و یا کیفیت پایینی از زندگی خواهند داشت. در این بیماران تصمیم به تدارک دیدن درمان‌های تداوم‌بخش زندگی که کم‌تر تهاجمی‌اند و یا امتناع از اینگونه درمان‌ها، ممکن است به صلاح بیمار و مطابق با خواست بیماران و خانواده‌ی آن‌ها باشد (481). پزشکان بر اساس محل طبابتشان و نوع فرهنگ و مذهب، عملکردهای متفاوتی در رابطه با پایان زندگی بیماران دارند (482). اگرچه ممکن است پیش‌بینی دقیق نتیجه‌ی درمان با مراقبت‌های ویژه در بیماران با حال وخیم دشوار باشد، پایه‌ریزی درمانی واقع‌گرایانه برای ارتقاء مراقبت بیمار محور² در ICU، حائز اهمیت است (483). مدل‌هایی برای ابتکارات سازمان‌دهنده به منظور بهبود مراقبت در ICU، اهمیت گنجاندن اهداف مراقبت همراه با پیش‌آگهی در برنامه‌های درمانی را برجسته می‌سازد (484). علاوه بر این، بحث پیرامون پیش‌آگهی به منظور دستیابی به اهداف مراقبت و نیز درجه‌ی حتمیت پیش‌آگهی، به عنوان جزء مهمی از تصمیم‌گیری جایگزینی در ICU، شناخته شده است (485,486). به هر حال در به‌کارگیری برنامه‌های پیشرفته‌ی مراقبت و ادغام مراقبت‌های پایان زندگی و مراقبت‌های تسکینی در ICU، تفاوت‌هایی وجود دارد که ممکن است به تعارضاتی منجر شود که کیفیت کلی مراقبت را تهدید نماید (487,488). گردهمایی‌های پیرامون مراقبت فعالانه‌ی

خانواده به منظور شناسایی دستورالعمل‌های پیشرفته و اهداف درمانی طی 72 ساعت متعاقب پذیرش ICU، ارتباط و فهم متقابل خانواده‌ی بیمار و تیم درمانی را ارتقا بخشیده؛ رضایت خانواده را افزایش داده؛ فشار، اضطراب و افسردگی اقوام فرد نجات‌یافته را کاهش داده؛ تصمیم‌گیری در مورد پایان زندگی را تسهیل نموده و طول مدت بستری بیمارانی که در ICU فوت می‌کنند را کاهش می‌دهد (489-494). گایدلاین‌های اقدامات بالینی برای حمایت از بیماران ICU و خانواده‌ها، موجب ارتقا این موارد می‌گردد: تبادل آرای مراقبتی زود هنگام و مکرر به منظور کاهش استرس خانواده و بهبود تداوم ارتباط؛ عیادت عمومی قابل تغییر؛ حضور خانواده در راندهای بالینی و اقدامات مربوط به احیاء؛ و توجه به حمایت فرهنگی و روحی (495). علاوه بر این، نشان داده شده است که ادغام برنامه‌های مراقبتی پیشرفته و مراقبت تسکینی با تمرکز بر روی مدیریت درد، کنترل علائم و حمایت خانواده، مدیریت علائم و آسایش بیمار را بهبود بخشیده و ارتباط با خانواده را افزایش می‌دهد (484,490,496).

ملاحظات کودکان در سپسیس شدید (جدول 9)

اگرچه سپسیس در کودکان علتی اصلی برای مرگ در کشورهای صنعتی با داشتن پیشرفته‌ترین ICUها می‌باشد، مورتالیتی کلی ناشی از سپسیس شدید نسبت به بالغین بسیار پایین‌تر بوده و در حدود 10%-2 تخمین زده می‌شود (499-497). نرخ مرگ‌ومیر بیمارستانی سپسیس شدید در ایالات متحده، 2% برای کودکان سابقاً سالم و 8% برای کودکانی است که به مدت طولانی‌تری بیمار بوده‌اند (497). تعاریف سپسیس، سپسیس شدید، شوک سپتیک و سندرم‌های اختلال عملکرد/نارسایی چندین ارگان، مشابه تعاریف بالغین بوده اما به مقادیر حد مجاز³ متناسب با سن در مورد ضربان قلب، تعداد تنفس و شمار WBC، بستگی دارد (500,501). این نوشته، توصیه‌هایی را تنها برای نوزادان ترم و کودکانی ارائه می‌دهد که در محیط‌های صنعتی غنی از امکانات و با دسترسی کامل به ICUهای مجهز به ونتیلاسیون مکانیکی، زندگی می‌کنند.

¹ End-of-life care planning

² Patient-centered care

³ Cutoff values

جدول (9). توصیه‌ها: ملاحظات اختصاصی در کودکان

A. احیاء اولیه	
1.	در شرایط دیسترس تنفسی و هایپوکسمی به عنوان اولین اقدام از ماسک اکسیژن و در صورت نیاز و داشتن دسترسی، از کانول بینی اکسیژن با جریان بالا و یا CPAP نازوفارنژیال (NP CPAP) استفاده شود. به منظور بهبود سیر کولاسیون چنانچه ورید مرکزی در دسترس نباشد می‌توان از ورید محیطی و یا طریق داخل استخوانی، برای احیاء مایع و انفوزیون اینوتروپ استفاده نمود. پس از احیاء مناسب قلبی- عروقی، در صورت نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی، احتمال ناپایداری کار دیوواسکولار حین انتوباسیون کمتر خواهد بود (Grade 2C).
2.	اهداف اولیه‌ی درمانی برای احیاء شوک سپتیک : زمان پرشدگی مویرگی ≥ 2 ثانیه؛ فشار خون نرمال متناسب با سن؛ ضربان نرمال بدون هیچ گونه تفاوت بین نبض‌های محیطی و مرکزی؛ اندام‌های گرم؛ برون‌ده ادراری $< 1 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ ؛ و وضعیت ذهنی نرمال. پس از این، می‌بایست $\text{ScvO}_2 \leq 70\%$ و اندکس قلبی $3/3-6/0 \text{ L/min/m}^2$ هدف قرار داده شود (Grade 2C).
3.	تبعیت از گایدلاین‌های حمایت از زندگی کودکان منتشره توسط کالج طب مراقبت‌های ویژه آمریکا (ACCM-PALS ¹) به منظور مدیریت شوک سپتیک (Grade 1C).
4.	ارزیابی و درمان پنوموتوراکس، تامپوناد پریکاردی و اورژانس‌های اندوکراین در بیماران دچار شوک مقاوم (Grade 1C).
B. آنتی‌بیوتیک‌ها و کنترل منشأ	
1.	آنتی‌بیوتیک‌های تجربی طی اولین ساعت پس از تشخیص سپسیس شدید تجویز گردند. کشت‌های خون در صورت امکان می‌بایست پیش از تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها تهیه شوند اما این امر نباید تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها را به تعویق اندازد. چنانچه اکولوژی‌های اپیدمیک و اندمیک شرایطی را تحمیل نمایند (مثل MRSA، H1N1، مالاریای مقاوم به کلروکین، پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین، بستری اخیر در ICU و نوتروپنی)، داروی تجربی انتخابی می‌بایست تغییر داده شود (Grade 1D).
2.	کلیندامایسین و درمان‌های ضد توکسین در موارد سندرم‌های شوک توکسیک با هایپوتانسیون مقاوم (Grade 2D).
3.	کنترل زودهنگام و تهاجمی منشأ (Grade 1D).
4.	کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل، در صورت تحمل باید توسط آنتی‌بیوتیک‌های انترال درمان شود. برای بیماری شدید، ونکومایسین خوراکی در ارجحیت قرار دارد (Grade 1A).
C. احیاء مایع	
1.	در کشورهای صنعتی که دسترسی به اینوتروپ‌ها و ونتیلاسیون مکانیکی وجود دارد، احیاء اولیه‌ی شوک هایپوولمیک با انفوزیون کریستالوئیدهای ایزوتونیک یا آلبومین، با بولوس‌های تا حداکثر 20 mL/kg از کریستالوئیدها (یا میزان معادل از آلبومین) طی 5-10 دقیقه، آغاز می‌گردد و تا بهبودی هایپوتانسیون، افزایش برون‌ده ادراری، دستیابی به زمان نرمال پرشدگی مویرگی، ضربان‌های محیطی طبیعی و سطح نرمال هوشیاری بدون القاء هیپاتومگالی و یا رال، تیتراسیون صورت می‌گیرد. در صورت وجود هیپاتومگالی و یا رال، به جای احیاء مایع می‌بایست حمایت اینوتروپیک انجام شود. در کودکان غیر هایپوتانسیو دچار آنمی همولیتیک شدید (مالاریای شدید یا کریزهای آنمی سلول داسی شکل)، ترانسفیوژن خون نسبت به بولوس کریستالوئید یا آلبومین در اولویت قرار می‌گیرد (Grade 2C).
D. اینوتروپ‌ها / وازوپرسورها / وازودیلاتورها	
1.	شروع حمایت اینوتروپیک محیطی در کودکانی که به احیاء مایع پاسخ نمی‌دهند، تا زمان امکان‌پذیر شدن دستیابی به راه ورید مرکزی (Grade 2C).
2.	در بیماران با وضعیت برون‌ده قلبی پایین و مقاومت عروق سیستمیک افزایش‌یافته همراه با فشار خون طبیعی، علاوه بر اینوتروپ‌ها باید درمان‌های وازودیلاتوری نیز تجویز شود (Grade 2C).
E. اکسیژناسیون غشایی برون‌پیکری (ECMO ²)	
1.	در نظر گرفتن ECMO برای کودکان دچار شوک سپتیک مقاوم و نارسایی تنفسی (Grade 2C).
F. کورتیکواستروئیدها	
1.	درمان به موقع با هیدروکورتیزون در کودکان دچار شوک مقاوم به مایع و کانکول‌آمین و نارسایی مطلق (کلاسیک) مشکوک یا اثبات شده‌ی آدرنال (Grade 1A).

¹ American College of Critical Care Medicine - Pediatric Life Support

² Extracorporeal Membrane Oxygenation

G. پروتئین C و عصاره‌ی پروتئین فعال شده
به دلیل اینکه دیگر موجود نمی‌باشد، توصیه‌ای وجود ندارد.
H. فرآورده‌های خونی و درمان‌های پلاسمایی
1. اهداف هموگلوبین در کودکان مشابه بالغین است. در طول احیاء شوک با اشباع پایین اکسیژن ورید اجوف فوقانی ($> 70\%$)، سطح هموگلوبین 10 g/dL هدف می‌باشد. پس از ثابت شدن وضعیت بیمار و بهبودی از شوک و هایپوکسمی، هدفی پایین‌تر که از $7/0 \text{ g/dL}$ بیشتر باشد، منطقی به نظر می‌رسد (Grade 1B).
2. اهداف ترانسفیوژن پلاکت در کودکان مشابه بالغین است (Grade 2C).
3. استفاده از درمان‌های پلاسمایی در کودکان به منظور تصحیح اختلالات پورپورایی ترومبوتیک ناشی از سپسیس همچون انعقاد منتشر داخل عروقی پیش‌رونده، میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک ثانویه و پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (Grade 2C).
I. ونتیلاسیون مکانیکی
1. تمهیدات محافظ ریه طی ونتیلاسیون مکانیکی (Grade 2C).
J. آرام‌بخشی^۱ / بی‌دردی^۲ / مسمومیت‌های دارویی
1. استفاده از سداسیون با هدف آرام‌بخشی، در بیماران با حال وخیم تحت ونتیلاسیون مکانیکی که دچار سپسیس هستند، توصیه می‌شود (Grade 1D).
2. پایش آزمایشات سمیت دارویی؛ زیرا متابولیسم داروها طی سپسیس شدید کاهش می‌یابد که این امر کودکان را در معرض خطر بیشتر عوارض جانبی مربوط به دارو قرار می‌دهد (Grade 1C).
K. کنترل گلايسمیک
1. کنترل هایپرگلايسمی با استفاده از هدفی مشابه با بالغین یعنی $\geq 180 \text{ mg/dL}$. در نوزادان و کودکان، انفوزیون گلوکز می‌بایست همراه با انسولین‌تراپی انجام شود زیرا برخی کودکان هایپرگلايسمیک، انسولین نمی‌سازند در حالی‌که مابقی مقاوم به انسولین هستند (Grade 2C).
L. دیورتیک‌ها و درمان جایگزینی کلیوی
1. استفاده از دیورتیک‌ها برای درمان اضافه‌بار مایع پس از بهبود شوک و در صورت ناموفق بودن، هموفیلتراسیون مداوم وریدی-وریدی (CVVH) یا دیالیز متناوب به منظور جلوگیری از اضافه‌بار مایع به میزان $< 10\%$ وزن کل بدن (Grade 2C).
M. پروفیلاکسی ترومبوز ورید عمقی (DVT)
توصیه‌ای در مورد به‌کارگیری پروفیلاکسی DVT در کودکان پیش از سن بلوغ که دچار سپسیس شدید هستند وجود ندارد.
N. پروفیلاکسی زخم ناشی از استرس (SU)
توصیه‌ای در مورد به‌کارگیری پروفیلاکسی SU در کودکان پیش از سن بلوغ که دچار سپسیس شدید هستند وجود ندارد.
O. تغذیه
1. تغذیه‌ی انترال در کودکانی که می‌توانند به طریق انترال تغذیه شوند و تغذیه‌ی پارانترال در کودکانی که نمی‌توانند به این روش تغذیه گردند (Grade 2C).

¹ Sedation
² Analgesia

A. احیاء اولیه

1. پیشنهاد می‌گردد که در شرایط دیسترس تنفسی و هایپوکسمی، به عنوان اولین اقدام از ماسک اکسیژن و در صورت نیاز و داشتن دسترسی، از کانول بینی اکسیژن با جریان بالا و یا فشار مثبت مداوم راه هوایی (CPAP) نازوفارنژیال استفاده شود. چنانچه ورید مرکزی در دسترس نباشد، می‌توان از ورید محیطی و یا طریق داخل استخوانی، برای احیاء مایع و انفوزیون اینوتروپ استفاده نمود. پس از احیاء مناسب قلبی-عروقی، در صورت نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی، احتمال ناپایداری کاردیوواسکولار حین انتوباسیون کمتر خواهد بود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

شیرخواران کم سن و سال و نوزادان دچار سپسیس شدید، به دلیل ظرفیت باقیمانده‌ی عملکردی پایین، ممکن است نیاز به انتوباسیون زودهنگام داشته باشند؛ به هر حال طی انتوباسیون و ونتیلاسیون مکانیکی، فشار افزایش یافته‌ی داخل قفسه‌سینه می‌تواند بازگشت وریدی را کاهش داده و چنانچه بیمار از لحاظ مایع عقب باشد، منجر به تشدید شوک گردد. در افرادی که علی‌رغم تجویز ماسک اکسیژن، دیسچوره هستند، می‌توان از کانول بینی اکسیژن با جریان بالا و یا CPAP نازوفارنژیال برای افزایش ظرفیت باقیمانده‌ی عملکردی و کاهش کار تنفسی استفاده نمود که این امر امکان برقراری راه داخل وریدی یا داخل استخوانی را به منظور احیاء مایع و توزیع اینوتروپ محیطی فراهم می‌سازد (502,503). داروهای مورد استفاده جهت آرام‌بخشی، عوارض جانبی مهمی در این بیماران دارند. به عنوان مثال، اتومیدات به دلیل سرکوب آدرنال، در کودکان دچار سپسیس مننگوکوکسال با مورتالیتی افزایش یافته همراهی دارد (504,505). به علت اینکه دستیابی به ورید مرکزی در کودکان نسبت به بالغین دشوارتر است، تا زمان فراهم شدن این مسیر می‌توان به عنوان جایگزین، به روش محیطی یا داخل استخوانی، اتکا نمود.

2. پیشنهاد می‌گردد که اهداف اولیه‌ی درمانی برای احیاء شوک سپتیک، شامل زمان پرشدگی $2s \geq$ ، فشار خون نرمال متناسب با سن، ضربان نرمال بدون هیچ گونه تفاوت بین نبض‌های محیطی و مرکزی، اندام‌های گرم، برون‌ده ادراری $1 \text{ mL/kg/hr} <$ و نهایتاً وضعیت ذهنی نرمال باشد. پس از این، می‌بایست $70\% \leq S_{\text{CVO}_2}$ و اندکس قلبی $3/3-6/0 \text{ L/min/m}^2$ هدف قرار داده شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

گایدلاین‌های بالغین کلیرانس لاکتات را نیز توصیه می‌نمایند ولی کودکان معمولاً در جریان شوک سپتیک، سطوح نرمالی از لاکتات دارند. به دلیل اینکه مودالیت‌های زیادی برای اندازه‌گیری S_{CVO_2} و اندکس قلبی استفاده می‌شوند، انتخاب دقیق به صلاح دید پزشک واگذار می‌گردد (506-512).

3. توصیه می‌شود به منظور مدیریت شوک سپتیک، از گایدلاین‌های حمایت پیشرفته از زندگی کودکان منتشره توسط کالج طب مراقبت‌های ویژه آمریکا، تبعیت گردد (Grade 1C).

مبنای منطقی:

گایدلاین‌های توصیه شده، در شکل 2 خلاصه می‌شوند (510-512).

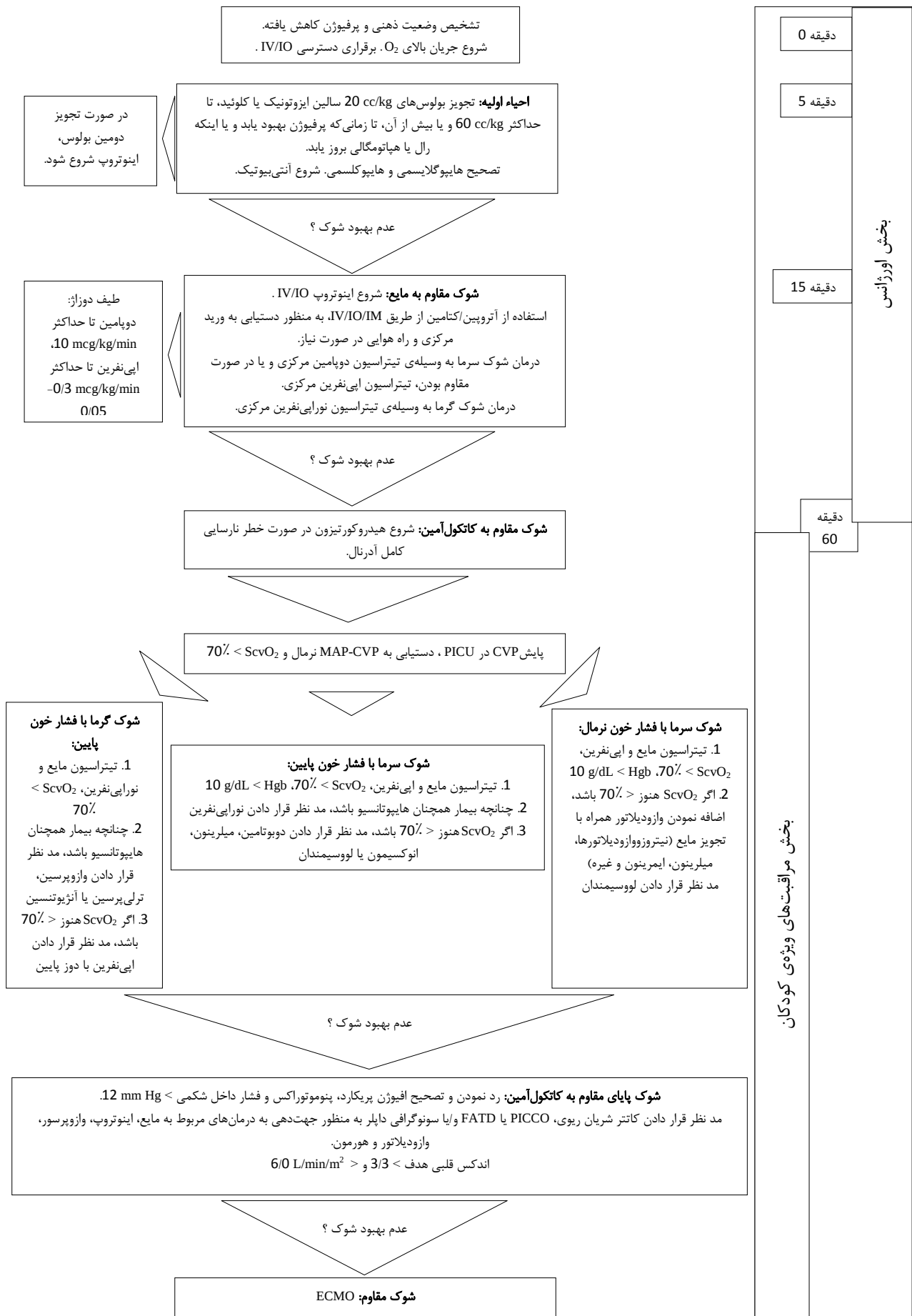
4. توصیه می‌شود پنوموتوراکس، تامپوناد پریکاردی و اورژانس‌های اندوکراین، در بیماران دچار شوک مقاوم، ارزیابی و درمان شوند (Grade 1C).

مبنای منطقی:

اورژانس‌های اندوکراین شامل هایپوآدرنالیزم و هایپوتیروئیدیزم می‌باشد. در برخی بیماران ممکن است نیاز باشد که هایپرتانسیون داخل شکمی نیز مد نظر قرار گیرد (513-515).

B. آنتی‌بیوتیک‌ها و کنترل منشأ

1. توصیه می‌شود ضد میکروب‌های تجربی طی اولین ساعت پس از تشخیص سپسیس شدید، تجویز گردند. کشت‌های خون در صورت امکان می‌بایست پیش از تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها تهیه شوند اما این امر نباید تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها را به تعویق اندازد. چنانچه آکولوژی‌های اپیدمیک و اندمیک شرایطی را تحمیل نمایند (مثل H1N1، استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، مالاریای مقاوم به کلروکین، پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین، بستری اخیر در ICU و نوتروپنی)، داروی تجربی انتخابی می‌بایست تغییر داده شود (Grade 1D).



شکل (2): الگوریتم گام به گام، معطوف به هدف و حساس به زمان برای حمایت همودینامیک شیرخواران و کودکان.

برگرفته از:

Brierley J, Carcillo J, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666-688.

مبنای منطقی:

در نوزادان و کودکان، دسترسی عروقی و خون گیری، دشوارتر است. ضدمیکروبها تا زمان برقراری مسیر وریدی می توانند به صورت داخل عضلانی و یا خوراکی (در صورت تحمل) تجویز شوند.

2. پیشنهاد می گردد که در سندرم های شوک توکسیک همراه با هایپوتانسیون مقاوم، کلیندامایسین و درمان های ضدتوکسینی، مورد استفاده قرار گیرند (Grade 2D).

مبنای منطقی:

کودکان به دلیل فقدان آنتی بادی در جریان خون علیه توکسین ها، نسبت به بالغین بیشتر مستعد شوک توکسیک هستند. کودکان دچار سپسیس شدید و اریترودرما و مشکوک به شوک توکسیک، می بایست به منظور کاهش تولید توکسین، به وسیله ی کلیندامایسین درمان شوند. نقش IVIG در سندرم شوک توکسیک نامشخص می باشد اما ممکن است در موارد مقاوم این سندرم مد نظر قرار گیرد (520-527).

3. کنترل زودهنگام و تهاجمی منشأ توصیه می شود (Grade 1D).

مبنای منطقی:

دبریدمان و کنترل منشأ در سپسیس شدید و شوک سپتیک، در درجه ی اول اهمیت قرار دارند. شرایط نیازمند دبریدمان و درناژ، شامل پنومونی نکروزان، فاشئیت نکروزان، میونکروز گانگرنه، آمپیم و آبسه می باشد. احشاء سوراخ شده نیازمند ترمیم و شستشوی صفاتی هستند. تأخیر در استفاده از آنتی بیوتیک مناسب، کنترل ناکافی منشأ و عدم برداشت وسایل عفونی، به طریقی هم افزایانه¹ با افزایش مرگ و میر ارتباط دارند (528-538).

4. کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل، در صورت تحمل باید توسط آنتی بیوتیک های انترال درمان شود. برای بیماری شدید، ونکومایسین خوراکی در ارجحیت قرار دارد (Grade 1A).

مبنای منطقی:

در بالغین، مترونیدازول انتخاب اول است؛ به هر حال، پاسخ کلستریدیوم دیفیسیل به درمان با ونکومایسین خوراکی ممکن است بهترین حالت باشد. در موارد بسیار شدیدی که ایلئوستومی منحرف کننده و یا کلکتومی انجام می شود، می بایست تا زمان تحقق بهبودی، درمان پارنترال مد نظر قرار گیرد (539-541).

C. احیاء مایع

1. در کشورهای صنعتی که دسترسی به اینوتروپها و ونتیلاسیون مکانیکی وجود دارد، پیشنهاد می گردد که احیاء اولیه ی شوک هایپوولمیک با انفوزیون کریستالوئیدهای ایزوتونیک و یا آلبومین، با بولوس های تا حداکثر 20 mL/kg از کریستالوئیدها (یا میزان معادل از آلبومین) طی 5-10 دقیقه، آغاز گردد. این امر می بایست تا بهبودی هایپوتانسیون، افزایش برون ده ادراری، دستیابی به زمان نرمال پرشدگی مویرگی، ضربان های محیطی طبیعی و سطح نرمال هوشیاری بدون القاء هیپاتومگالی یا رال، تیتتر گردد. در صورت بروز هیپاتومگالی یا رال، به جای احیاء مایع می بایست حمایت اینوتروپیک انجام شود. در کودکان غیر هایپوتانسیو دچار آنمی همولیتیک شدید (مالاریای شدید یا کریزهای آنمی سلول داسی شکل)، ترانسفیوژن خون نسبت به بولوس کریستالوئید یا آلبومین در اولویت قرار می گیرد (Grade 2C).

مبنای منطقی:

سه RCT، به کارگیری احیاء کلوئیدی را با کریستالوئیدی در کودکان دچار شوک دانگ هایپوولمیک مقایسه نمودند که نرخ بقا در هر دوی این درمان ها نزدیک به 100% بود (544-542). در کشورهای صنعتی، در دو مطالعه ی قبل و بعد²، کاهش 10 برابری میزان مرگ و میر کودکان دچار شوک سپتیک مننگوکوکسال/پورپورایی که توسط بولوس های مایع، اینوتروپها و ونتیلاسیون مکانیکی در دپارتمان اورژانس جامعه³ درمان شده بودند، مشاهده گردید (545,546). در یک کارآزمایی تصادفی شده، با افزایش بولوس های مایع، خون و اینوتروپها به منظور دستیابی به میزان هدف در پایش $ScvO_2$ ($< 70\%$)، مرگ و میر شوک سپتیک از 40% به 12% کاهش یافت (511). یک مطالعه ی بهبود کیفیت⁴، در یک بخش اورژانس کودکان با به کارگیری بولوس های مایع و

² Before-and-after studies

³ Community emergency department

⁴ Quality improvement study

¹ Synergistic

آنتی‌بیوتیک در ساعت نخست به منظور درمان علائم بالینی شوک، به کاهشی از 4/0% به 2/4% در میزان مرگ‌ومیر سپسیس شدید دست یافت (547).

کودکان به صورت طبیعی فشار خون پایین‌تری نسبت به بالغین دارند و به وسیله‌ی انقباض عروقی و افزایش ضربان قلب می‌توانند از افت فشار خون جلوگیری نمایند. بنابراین، فشار خون صرف هدف قابل‌اتکایی برای ارزیابی کفایت احیاء نمی‌باشد. به هر حال هنگامی‌که هاپوتانسسیون رخ می‌دهد، امکان کلاپس زودهنگام قلبی عروقی متعاقب آن وجود دارد. بر این اساس، در شوک هاپوپولمیک، احیاء مایع هم برای کودکان نرموتانسو و هم برای کودکان هاپوتانسسو توصیه می‌شود (542-554). به دلیل اینکه در کودکانی که دارای اضافه‌بار مایع هستند، هیپاتومگالی و یا رال بروز می‌یابد، این یافته‌ها می‌توانند علائمی کمک‌کننده از هاپرولمی باشند. در غیاب این علائم، ممکن است کمبود شدید مایع وجود داشته و به احیاء اولیه‌ی مایع به میزان 40-60 mL/kg و یا بیشتر نیاز باشد؛ به هر حال در صورت وجود این علائم می‌بایست تجویز مایع متوقف و دیورتیک داده شود. در کودکان دچار شوک مقاوم به مایع معمولاً به انفوزیون اینوتروپ و ونتیلاسیون مکانیکی، نیاز می‌باشد.

D. اینوتوپ‌ها/ وازوپرسورها/ وازودیلاتورها

1. پیشنهاد می‌گردد در کودکانی که به احیاء مایع پاسخ نمی‌دهند، تا زمان امکان پذیر شدن دستیابی به راه ورید مرکزی، حمایت اینوتروپ محیطی آغاز شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

مطالعات هم‌گروهی¹ نشان دادند که تأخیر در به‌کارگیری درمان‌های اینوتروپ با افزایش عمده‌ی خطر مرگ‌ومیر ارتباط دارد (553,554). این تأخیر غالباً به دشواری دستیابی به راه مرکزی مربوط می‌باشد. در فاز احیاء اولیه، به منظور حفظ فشار پرفیوژن حتی در صورتی‌که هاپوپولمی هنوز برطرف نگردیده، ممکن است نیاز به درمان با اینوتروپ/ وازوپرسور باشد. کودکان دچار سپسیس شدید ممکن است یکی از حالات برون‌ده قلبی پایین و مقاومت عروق سیستمیک بالا، برون‌ده قلبی بالا و مقاومت عروق سیستمیک پایین و یا برون‌ده قلبی پایین و مقاومت عروق سیستمیک پایین را بروز دهند (555). یک کودک ممکن است از یک وضعیت همودینامیک، به حالت دیگر برود. درمان با وازوپرسور یا

اینوتروپ می‌بایست براساس وضعیت همودینامیک به کار گرفته شود (555). شوک مقاوم به دوپامین ممکن است با انفوزیون اپی‌نفرین یا نوراپی‌نفرین بهبود یابد. در موارد مقاومت شدیداً پایین عروق سیستمیک علی‌رغم استفاده از نوراپی‌نفرین، به‌کارگیری وازوپرسین و ترلی‌پرسین در شماری از گزارشات موردی² توصیف شده است اما شواهد حمایت‌کننده از این امر در سپسیس کودکان و همچنین اطلاعات مربوط به بی‌خطر بودن آن، هنوز ناکافی می‌باشد. در واقع دو RCT هیچ منفعتی در پیامد به‌کارگیری وازوپرسین یا ترلی‌پرسین در کودکان نشان ندادند (556-559). جالب است در حالی‌که سطح وازوپرسین در بالغین دچار شوک سپتیک کاهش می‌یابد، به نظر می‌رسد همین سطح در کودکان به طور قابل ملاحظه‌ای متفاوت باشد. در حالی‌که وازوپرسورها در هاپوتانسسیون مقاوم استفاده می‌شوند، عموماً اضافه نمودن اینوتروپ‌ها به منظور حفظ برون‌ده قلبی کافی مورد نیاز می‌باشد (510,511,555).

2. پیشنهاد می‌گردد که در بیماران با وضعیت برون‌ده قلبی پایین و مقاومت عروق سیستمیک افزایش‌یافته همراه با فشار خون طبیعی، علاوه بر اینوتروپ‌ها، درمان‌های وازودیلاتوری نیز تجویز شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

انتخاب داروی وازواکتیو، بدواً به وسیله‌ی معاینه‌ی بالینی تعیین می‌شود؛ در هر حال در کودک با پایش تهاجمی مناسب و تظاهر وضعیت برون‌ده قلبی مداوماً پایین با مقاومت عروق سیستمیک بالا و فشار خون طبیعی به رغم احیاء مایع و حمایت اینوتروپیک، درمان وازودیلاتوری ممکن است شوک را برطرف نماید. مهارکننده‌های فسفودی‌استراز نوع III (آمرینون، میلرینون، انوکسیمون) و لووسیمندان (یک حساس‌گر کلسیم³) ممکن است مفید باشند زیرا این داروها بر عدم حساسیت گیرنده‌ها غلبه می‌نمایند. دیگر وازودیلاتورهای مهم شامل نیتروگلیسرین وازودیلاتورها، پروستاسایکلین و فنول‌دوپام می‌باشد. در دو RCT، پنتوکسی‌فیلین مرگ‌ومیر ناشی از سپسیس شدید در نوزادان را کاهش داد (510,560-569).

E. اکسیژناسیون غشایی برون‌پیکری (ECMO)

1. در کودکان دچار شوک سپتیک مقاوم یا نارسایی تنفسی مقاوم مرتبط با سپسیس، ECMO پیشنهاد می‌گردد (Grade 2C).

² Case reports
³ Calcium sensitizer

¹ Cohort

مبنای منطقی:

ECMO می‌تواند به منظور حمایت از کودکان و نوزادان دچار شوک سپتیک و نارسایی تنفسی مرتبط با سپسیس مورد استفاده قرار می‌گیرد (570,571). میزان بقاء بیماران سپتیک حمایت شده به وسیله ECMO، در نوزادان 73٪ و در کودکان با سن بیشتر 39٪ می‌باشد و بالاترین میزان آن در افرادی است که ECMO وریدی-وریدی دریافت می‌نمایند (572). 41٪ از بیماران با تشخیص سپسیس که برای نارسایی تنفسی نیاز به ECMO پیدا می‌کنند، زنده مانده و از بیمارستان ترخیص می‌شوند (573). ECMO وریدی-شریانی در کودکان دچار شوک سپتیک مقاوم مفید می‌باشد (574)؛ همچنین یک مرکز با به‌کارگیری کانولاسیون مرکزی از طریق استرنوتومی، میزان بقا و ترخیص از بیمارستان را 74٪ گزارش نمود (575). ECMO در بیماران کودک شدیداً بدحال مبتلا به H1N1 با نارسایی تنفسی مقاوم نیز استفاده شده است (576,577).

F. کورتیکواستروئیدها

1. در کودکان دچار شوک مقاوم به مایع و کاتکول‌آمین و نارسایی مطلق (کلاسیک) مشکوک یا اثبات شده‌ی آدرنال، درمان به موقع با هیدروکورتیزون پیشنهاد می‌گردد (Grade 1A).

مبنای منطقی:

حدوداً 25٪ از کودکان دچار شوک سپتیک، نارسایی مطلق آدرنال دارند. بیماران در معرض خطر نارسایی مطلق آدرنال، شامل کودکان دچار شوک سپتیک شدید و پورپورا، آن‌هایی که پیش‌تر برای بیماری مزمن خود درمان‌های استروئیدی دریافت نموده‌اند و کودکان دچار ناهنجاری‌های هیپوفیز یا آدرنال می‌باشند. درمان ابتدایی انفوزیون هیدروکورتیزون است که در دوزهای استرسی ($\text{mg/m}^2/24\text{hr}$) 50 داده می‌شود؛ به هر حال برای برطرف نمودن شوک در کوتاه مدت ممکن است به انفوزیون‌هایی تا حداکثر mg/kg/d 50 نیاز باشد. مرگ ناشی از نارسایی مطلق آدرنال و شوک سپتیک، طی 8 ساعت پس از تظاهر آن‌ها رخ می‌دهد. در زمانی که هیدروکورتیزون تجربی تجویز می‌گردد، ارزیابی سطح کورتیزول سرمی ممکن است مفید باشد (578-583).

G. پروتئین C و عصاره‌ی پروتئین فعال شده

به بخش «تاریخچه‌ی توصیه‌ها در خصوص استفاده از پروتئین C فعال شده‌ی نو ترکیب» مراجعه شود.

H. فرآورده‌های خونی و درمان‌های پلاسمایی

1. اهداف هموگلوبین در کودکان مشابه بالغین پیشنهاد می‌گردد. در طول احیاء شوک با اشیاع پایین اکسیژن ورید اجوف فوقانی ($>70\%$)، سطح هموگلوبین 10 g/dL هدف می‌باشد. پس از ثابت شدن وضعیت بیمار و بهبودی از شوک و هایپوکسمی، هدفی پایین‌تر که از $7/0\text{ g/dL}$ بیشتر باشد، منطقی به نظر می‌رسد (Grade 1B).

مبنای منطقی:

بهترین میزان هموگلوبین برای یک کودک با حال وخیم که دچار سپسیس شدید است، مشخص نمی‌باشد. اخیراً یک کارآزمایی چند مرکزی، هیچ تفاوتی را در میزان مرگ‌ومیر کودکان با حال وخیم و وضعیت باثبات همودینامیکی که با آستانه‌ی ترانسفیوژن 7 g/dL درمان شده بودند در مقایسه با بیمارانی که این میزان در آن‌ها $9/5\text{ g/dL}$ در نظر گرفته شده بود، گزارش نکرد؛ به هر حال، زیرگروه سپسیس شدید، افزایشی در میزان سپسیس بیمارستانی داشت و فاقد شواهد روشنی از برابری پیامدها با استراتژی محدودکننده بود (584,585). در مواقع آنمی شدید، میزان هموگلوبین $>5\text{ g/dL}$ و اسیدوز، ترانسفیوژن خون به وسیله‌ی سازمان جهانی بهداشت توصیه می‌شود. یک RCT از درمان زود هنگام معطوف به هدف در شوک سپتیک کودکان، با استفاده از آستانه‌ی هموگلوبین 10 g/dL برای بیمارانی که در 72 ساعت نخست پذیرش ICU کودکان، ScvO_2 کمتر از 70٪ داشتند، نرخ بقای افزایش یافته را در گروه مداخله‌ی مولتی‌مودال نشان داد (511).

2. اهداف مربوط به ترانسفیوژن پلاکت در کودکان، مشابه بالغین پیشنهاد می‌گردد (Grade 2C).

3. پیشنهاد می‌گردد، در کودکان به منظور تصحیح اختلالات پورپورایی ترومبوتیک ناشی از سپسیس، همچون انعقاد منتشر داخل عروقی پیش‌رونده، میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک ثانویه و پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک، از درمان‌های پلاسمایی استفاده شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

به منظور برطرف نمودن میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک در کودکان دچار پورپورای پیش‌رونده و نارسایی چند ارگانی مرتبط با ترومبوسیتوپنی، پلاسما داده می‌شود زیرا پلاسمای

1. توصیه می‌شود در بیماران با حال وخیم تحت ونتیلاسیون مکانیکی که دچار سپسیس هستند، از سداسیون با هدف آرام‌بخشی استفاده شود (Grade 1D).

مبنای منطقی:

اگرچه هیچ گونه اطلاعاتی که از داروها و یا رژیم‌هایی خاص حمایت کند وجود ندارد، پروپوفول به دلیل همراهی گزارش شده با اسیدوز متابولیک کشنده، نباید به منظور آرام‌بخشی طولانی مدت در کودکان با سن کمتر از 3 سال مورد استفاده قرار گیرد. به‌کارگیری اتومیدات و یا دِکس‌مدتومیدین در طول شوک سپتیک می‌بایست منع شود و یا حداقل با احتیاط صورت گیرد، زیرا این داروها به ترتیب محور آدرنال و سیستم عصبی سمپاتیک را که هر دو برای ثبات همودینامیک مورد نیاز هستند، مهار می‌نمایند (620-617).

2. توصیه می‌شود پایش آزمایشات سمیت دارویی انجام گیرد؛ زیرا متابولیسم داروها طی سپسیس شدید کاهش می‌یابد که این امر کودکان را در معرض خطر بیشتر عوارض جانبی مربوط به دارو قرار می‌دهد (Grade 1C).

مبنای منطقی:

کودکان دچار سپسیس شدید، واجد متابولیسم دارویی کاهش یافته هستند (621).

K. کنترل گلايسميك

1. کنترل هايپرگلايسمي با استفاده از هدفی مشابه با بالغين (يعنی $\geq 180 \text{ mg/dL}$) پیشنهاد می‌گردد. در نوزادان و کودکان، انفوزیون گلوکز می‌بایست همراه با انسولین‌تراپی انجام شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

به طور کلی، شیرخواران هنگامی که به مایعات داخل وریدی وابسته هستند، در معرض خطر بروز هايپوگلايسمي قرار دارند. این بدان معناست که تجویز گلوکز به میزان $4-6 \text{ mg/kg/min}$ و یا تجویز مایع نگهدارنده با محلول نرمال سالین حاوی دکستروز 10% توصیه می‌شود (در نوزادان $6-8 \text{ mg/kg/min}$). رابطه‌ای بین هايپرگلايسمي و افزایش ریسک مرگ‌ومیر و طول بستری بیشتر، گزارش شده است. یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر ICU کودکان، ارتباطاتی را میان هايپرگلايسمي، هايپوگلايسمي و ناپایداری گلوکز، با طول بستری و میزان مورتالیتی افزایش‌یافته، گزارش نمود. یک

تازه‌ی فریز شده حاوی پروتئین C، آنتی‌ترومبین III و دیگر پروتئین‌های ضد انعقادی می‌باشد. احیاء سریع شوک، بیش از همه، انعقاد منتشر داخل عروقی را برطرف می‌سازد؛ با این وجود در برخی کودکان تا حدودی به دلیل مصرف بحرانی پروتئین‌های آنتی‌ترومبوتیک (مثل پروتئین C، آنتی‌ترومبین III و ADAMTS 13) پورپورا پیشرفت می‌نماید. پلاسما با هدف تصحیح زمان‌های افزایش‌یافته‌ی پروترومبین/ترومبوپلاستین نسبی و متوقف نمودن پورپورا، انفوزیون می‌شود. به منظور پیشگیری از اضافه بار مایع بیش از 10%، حجم‌های زیاد پلاسما نیاز به استفاده‌ی همزمان از دیورتیک، درمان جایگزینی مداوم کلیوی و یا تعویض پلاسما دارد (586-611).

I. ونتیلاسیون مکانیکی

1. پیشنهاد می‌گردد طی ونتیلاسیون مکانیکی، تمهیدات محافظ ریه فراهم آورده شوند (Grade 2C).

مبنای منطقی:

برخی بیماران دچار ARDS، به منظور دستیابی به ظرفیت باقیمانده‌ی عملکردی و حفظ اکسیژناسیون، نیاز به PEEP افزایش‌یافته و جهت رسیدن به حجم‌های جاری مؤثر mL/kg 6-8 همراه با دفع کافی CO_2 ، نیاز به فشارهای حداکثری بالاتر از $30-35 \text{ cm H}_2\text{O}$ دارند. در این بیماران، پزشکان عموماً به جای مدل مرسوم ونتیلاسیون مکانیکی با کنترل فشار¹، از ونتیلاسیون با تخلیه‌ی فشار (ونتیلاسیون با تخلیه‌ی فشار راه هوایی²) و یا ونتیلاسیون آسیلاتوری با تناوب بالا³، استفاده می‌نمایند. این روش‌ها با استفاده از یک استراتژی تهویه‌ی ریوی «باز»، اکسیژناسیون را همراه با فشار متوسط بالاتر راه هوایی حفظ می‌کنند. این روش‌ها برای مؤثر بودن ممکن است به فشار متوسط راه هوایی $5 \text{ cm H}_2\text{O}$ بیشتر از آنچه در ونتیلاسیون مرسوم استفاده می‌شود، نیاز داشته باشند. این امر می‌تواند بازگشت وریدی را کاهش داده و موجب نیاز بیشتر به احیاء مایع و وازوپرسور گردد (616-612).

J. آرام‌بخشی/بی‌دردی/مسمومیت‌های دارویی

¹ Pressure control ventilation

² Airway pressure release ventilation

³ High-frequency oscillatory ventilation

N. پروفیلاکسی زخم ناشی از استرس

1. توصیه‌ی درجه‌بندی شده‌ای در مورد پروفیلاکسی زخم ناشی از استرس وجود ندارد.

مبنای منطقی:

مطالعات نشان داده‌اند که خونریزی گوارشی حائز اهمیت از لحاظ بالینی، در کودکان با میزانی مشابه با بالغین رخ می‌دهد. پروفیلاکسی زخم ناشی از استرس معمولاً در کودکانی که به صورت مکانیکی ونتیله می‌شوند با استفاده بلاک‌های H₂ یا مهارکننده‌های پمپ پروتون صورت می‌گیرد، اگرچه تأثیر این اقدام مشخص نمی‌باشد (634,635).

O. تغذیه

1. در کودکانی که می‌توانند تغذیه‌ی انترال را تحمل نمایند می‌بایست از این روش، و در کسانی توانایی تحمل آن را ندارند باید از تغذیه‌ی پارتال استفاده شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

دکستروز 10% (در کودکان همواره همراه با محلول حاوی سدیم) در مقادیر نگهدارنده، نیازمندی‌های توزیع گلوکز برای نوزادان و کودکان را مرتفع می‌سازد (636). بیماران دچار سپسیس، نیاز بیشتری به دریافت گلوکز دارند که امکان دستیابی به آن از طریق این رژیم وجود دارد. تصور می‌شود که اندازه‌گیری اختصاصی نیازهای کالریک به بهترین وجه توسط یک ارباب‌های متابولیکی¹ قابل انجام باشد اگرچه این نیازها عموماً در کودک با حال وخیم کمتر از کودک سالم است.

چکیده و افق‌های آینده:

اگرچه این سند ایستا می‌باشد، درمان بهینه‌ی سپسیس شدید و شوک سپتیک، فرآیندی پویا و در حال تکامل است. شواهد تکمیلی که از زمان انتشار گایدلاین سال 2008 پدیدار شده‌اند، قطعیت بیشتری که بتوان توصیه‌هایی پیرامون سپسیس شدید صادر نمود، فراهم می‌آورد؛ با این وجود، انجام تحقیقات بالینی برنامه‌ریزی شده‌ی بیشتر در زمینه‌ی سپسیس به منظور بهینه‌سازی این توصیه‌های پزشکی مبتنی بر شواهد، ضروری می‌باشد.

مداخلات جدید امتحان خواهند شد و مداخلات تثبیت شده ممکن است نیاز به اصلاح داشته باشند. این نوشته یک

RCT در مورد مقایسه‌ی کنترل گلاسیمیک دقیق با کنترل متوسط به وسیله‌ی استفاده از انسولین در جمعیت ICU کودکان، کاهشی را در میزان مورتالیتی همراه با افزایش در بروز هایپوگلاسمی به دست آورد. با توجه به خطرات بروز هایپوگلاسمی که در نوزادان و کودکان (به دلیل (الف) فقدان نسبی ذخایر گلیکوژن و توده‌ی عضلانی به منظور گلوکونئوژنز، و (ب) ناهمگونی جمعیتی به گونه‌ای که برخی هیچ انسولین اندوژنی نمی‌سازند و مابقی سطوح بالایی از انسولین و مقاومت به آن دارند) ممکن است بیشتر نیز باشد، انسولین‌تراپی می‌بایست صرفاً همراه با پایش مکرر گلوکز صورت گیرد (622-628).

L. دیورتیک‌ها و درمان جایگزینی کلیوی

1. پیشنهاد می‌گردد جهت درمان اضافه‌بار مایع پس از بهبودی شوک، از دیورتیک‌ها و در صورت ناموفق بودن، به منظور جلوگیری از اضافه‌بار مایع به میزان $< 10\%$ وزن کل بدن، از هموفیلتراسیون مداوم وریدی-وریدی و یا دیالیز متناوب استفاده شود (Grade 2C).

مبنای منطقی:

یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر در کودکان دچار مننژوکوکوسمی، هنگامی که بیماران احیاء مایع بسیار کم و یا بسیار زیادی را دریافت می‌نمودند، حاکی از ریسک مورتالیتی مرتبط با آن بود (549,553). یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر در 113 کودک با حال وخیم که دچار سندرم اختلال عملکرد چند ارگانی بودند، گزارش نمود که بیماران با اضافه‌بار مایع کمتر در زمان قبل از هموفیلتراسیون مداوم وریدی-وریدی، میزان بقای بهتری داشتند (629-631).

M. پروفیلاکسی DVT

1. توصیه‌ی درجه‌بندی شده‌ای پیرامون استفاده از پروفیلاکسی DVT در کودکان پیش از سن بلوغ که دچار سپسیس شدید هستند، وجود ندارد.

مبنای منطقی:

اغلب موارد DVT در کودکان خردسال، مربوط به کاتترهای ورید مرکزی می‌باشد. کاتترهای آغشته به هپارین می‌توانند خطر DVT مرتبط با کاتتر را کاهش دهند. هیچ اطلاعی در مورد اثربخشی پروفیلاکسی با UFH و یا LMWH به منظور پیشگیری از DVT مرتبط با کاتتر در کودکان بستری در ICU وجود ندارد (632,633).

¹ Metabolic cart

پروسه‌ی جاری را ارائه می‌نماید. کمپین نجات سپسیس و اعضای کمیته‌ی اتفاق آراء^۱، به طور منظم با آزمایش شدن مداخلات جدید و انتشار نتایج، به روزآمد نمودن گایدلاین‌ها می‌پردازند.

قدردانی:

بودجه‌ی پروسه‌ی بازنگری، از طریق کمک مالی بنیاد Gordon and Betty Irene Moore تأمین گردید. همچنین از اعضای کمیته به دلیل از خودگذشتگی و اختصاص ساعاتی بی‌شمار طی ۲ سال گذشته؛ از سازمان‌های حامی که در مسیر تحقق سندی متکی بر اتفاق آراء، از میان رشته‌ها، تخصص‌ها و قاره‌های مختلف، با این مجموعه همکاری نمودند؛ و کسانی که به طرق مختلف با کمک به خلق دانشی نوین موجب پیشرفت در زمینه‌ی درمان این بیماری ویران‌گر شدند شامل بنیان‌گذاران تحقیقات، محققان و افراد تحت مطالعه و اشخاصی که با بدنه‌های انتشار شواهد مرتبط بودند، تقدیر و تشکر می‌شود. در انتها از Deborah McBride به دلیل حمایت بی‌دریغ ویراستاری، که طی ماه‌ها به صورت مداوم انجام پذیرفت و موجب زندگی بخشی به نسخه‌ی ابتدایی و نهایی شدن آن گردید، مراتب قدردانی به عمل می‌آید.

¹ Consensus committee

- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310
- Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:946–955
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546–1554
- Linde-Zwirble WT, Angus DC: Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004; 8:222–226
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1414–1415
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
- 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; [pub corrections appears in 2008; 36:1394–1396] 36:296–327
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858–873
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group: GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–926
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995–998
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336:1049–1051
- Brozek J, Oxman AD, Schünemann HJ: GRADEpro (Computer Program) Version 3.2 for Windows. Available at <http://www.cc-ims.net/revman/gradeapro>, 2012
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
- Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multicenter, prospective, randomized, controlled study [in Chinese]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010; 6:331–334
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al; Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367–374
- Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352–360
- Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ: Intra-abdominal hypertension in the critically ill: It is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:156–171
- Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al: Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1066–1071
- Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M: Implementation of an evidence-based “standard operating procedure” and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:943–949
- Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, et al: A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in non-trauma patients. *Chest* 2005; 127:1729–1743
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al: Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34:1025–1032
- Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al: Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2707–2713
- Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al: Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35:1105–1112
- Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr, et al: Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: Can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med* 2007; 35:1257–1262
- Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1572–1578
- Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, et al: Translating research to clinical practice: A 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006; 129:225–232
- Magder S: Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 2006; 34:2224–2227
- Bendjelid K: Right atrial pressure: Determinant or result of change in venous return? *Chest* 2005; 128:3639–3640
- Vincent JL, Weil MH: Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333–1337
- Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49:88–98
- De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al: The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34:403–408
- Buwalda M, Ince C: Opening the microcirculation: Can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002; 28:1208–1217
- Boldt J: Clinical review: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 2002; 6:52–59
- Pinsky MR, Payen D: Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005; 9:566–572
- Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739–746
- Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752–761
- Cinell I, Dellinger RP: Current treatment of severe sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8:358–365
- Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, et al: Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma* 2009; 66:1539–46; discussion 1546
- Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, et al: Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* 2001; 94:521–526
- Evaluation for Severe Sepsis Screening Tool, Institute for Healthcare Improvement (IHI). <http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/Tools/EvaluationforSevereSepsisScreeningTool.htm>
- Evaluation for severe sepsis screening tool. <http://www.survivingsepsis.org/files/Tools/evaluationforseveresepsisscreeningtool.pdf>
- Rivers EP, Ahrens T: Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: Tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008; 24(3 Suppl):S1–47
- Gao F, Melody T, Daniels DF, et al: The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: A prospective observational study. *Crit Care* 2005; 9:R764–R770
- Schorr C: Performance improvement in the management of sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25:857–867
- Girardis M, Rinaldi L, Donno L, et al; Sopravvivere alla Sepsis Group of the Modena-University Hospital: Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock

- patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: A pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R143
46. Pestaña D, Espinosa E, Sangüesa-Molina JR, et al; REASEP Sepsis Study Group: Compliance with a sepsis bundle and its effect on intensive care unit mortality in surgical septic shock patients. *J Trauma* 2010; 69:1282–1287
 47. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Ngo K, et al; Core Sepsis Measurement Team: Developing quality measures for sepsis care in the ICU. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007; 33:559–568
 48. Black MD, Schorr C, Levy MM: Knowledge translation and the multifaceted intervention in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40:1324–1328
 49. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, et al; Edusepsis Study Group: Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: A prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med* 2011; 37:444–452
 50. Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, et al: Sepsis change bundles: Converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S595–S597
 51. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al: The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35–53
 52. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al: Earlier positivity of central-venous-versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105–109
 53. Mermel LA, Maki DG: Detection of bacteremia in adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270–272
 54. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416
 55. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, et al; VAP Guidelines Committee and the Canadian Critical Care Trials Group: Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. *J Crit Care* 2008; 23:138–147
 56. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, et al: Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004; 19:152–157
 57. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34:1996–2003
 58. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210–217
 59. Tenover FC: Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: Infection control and beyond. *Clin Infect Dis* 2007; 44:418–423
 60. Klouche M, Schröder U: Rapid methods for diagnosis of bloodstream infections. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:888–908
 61. Tissari P, Zumla A, Tarkka E, et al: Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: An observational study. *Lancet* 2010; 375:224–230
 62. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU: Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:103
 63. Oliveri S, Trovato L, Betta P, et al: Experience with the Platelia *Candida* ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:391–393
 64. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, et al: Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 2002; 51:433–442
 65. Sendid B, Jouault T, Coudriau R, et al: Increased sensitivity of mannanemia detection tests by joint detection of alpha- and beta-linked oligomannosides during experimental and human systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 2004; 42:164–171
 66. Sendid B, Dotan N, Nseir S, et al: Antibodies against glucan, chitin, and *Saccharomyces cerevisiae* mannan as new biomarkers of *Candida albicans* infection that complement tests based on *C. albicans* mannan. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15:1868–1877
 67. Yera H, Sendid B, Francois N, et al: Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:864–870
 68. 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; 34:1589–1596
 69. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH: Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–3645
 70. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al; Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:861–866
 71. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6:41–54
 72. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, et al: Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010; 38:1036–1043
 73. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET): Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011; 39:2066–2071
 74. El Solh AA, Akinnusi ME, Alsawalha LN, et al: Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis “bundle”. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:272–278
 75. Gurnani PK, Patel GP, Crank CW, et al: Impact of the implementation of a sepsis protocol for the management of fluid-refractory septic shock: A single-center, before-and-after study. *Clin Ther* 2010; 32:1285–1293
 76. Larsen GY, Mechem N, Greenberg R: An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 2011; 127:e1585–e1592
 77. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al: Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38:668–678
 78. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–535
 79. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379–386
 80. 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; 118:146–155
 81. Ali MZ, Goetz MB: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796–809
 82. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Seventh edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 297–307
 83. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al: Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011; 39:1792–1799
 84. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group: Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39:2048–2058
 85. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al; German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet): Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial. *JAMA* 2012; 307:2390–2399
 86. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al: A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated

- with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38:1651–1664
87. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1773–1785
 88. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al: Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1742–1748
 89. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, et al: Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1386–1394
 90. Klastersky J: Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 1:S32–S37
 91. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al: Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36:612–620
 92. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, et al; CAPUCI Study Group: Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007; 35:1493–1498
 93. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al; International Pneumococcal Study Group: Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440–444
 94. Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–527
 95. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al: Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003344
 96. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al: Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35:1888–1895
 97. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team: Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935–1944
 98. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza; Bautista E, Chotpitayasu-nondh T, Gao Z, et al: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1708–1719
 99. Smith JR, Ariano RE, Toovey S: The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010; 38(4 Suppl):e43–e51
 100. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60:1–24
 101. Kalil A: A silent killer: Cytomegalovirus infection in the nonimmunocompromised critically ill patient. *Crit Care Med* 2008; 36:3261–3264
 102. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, et al: Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 2008; 36:3145–3150
 103. Hotchkiss RS, Opal S: Immunotherapy for sepsis—a new approach against an ancient foe. *N Engl J Med* 2010; 363:87–89
 104. Miller GG, Dummer JS: Herpes simplex and varicella zoster viruses: Forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007; 7:741–747
 105. Jimenez MF, Marshall JC; International Sepsis Forum: Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S49–S62
 106. Moss RL, Musemache CA, Kosloske AM: Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142–1146
 107. Boyer A, Vargas F, Coste F, et al: Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med* 2009; 35:847–853
 108. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L: Postoperative intraabdominal abscesses: Percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96:197–200
 109. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-10):1–29
 110. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281–1307
 111. Mier J, León EL, Castillo A, et al: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173:71–75
 112. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al; Dutch Pancreatitis Study Group: A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1491–1502
 113. Evans A, Winslow EH: Oxygen saturation and hemodynamic response in critically ill, mechanically ventilated adults during intrahospital transport. *Am J Crit Care* 1995; 4:106–111
 114. Aitken LM, Williams G, Harvey M, et al: Nursing considerations to complement the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Crit Care Med* 2011; 39:1800–1818
 115. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, et al: Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Collaboration* 2010; 9:1–72
 116. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al: Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1011–1016
 117. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al: Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360:20–31
 118. Cuthbertson BH, Francis J, Campbell MK, et al; SuDDICU study groups: A study of the perceived risks, benefits and barriers to the use of SDD in adult critical care units (the SuDDICU study). *Trials* 2010; 11:117
 119. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al: Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: An open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:372–380
 120. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al: Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:452–457
 121. Ochoa-Ardila ME, García-Cañás A, Gómez-Mediavilla K, et al: Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: A 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1458–1465
 122. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16:R94
 123. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124–134
 124. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901–1911
 125. Perel P, Roberts I: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD000567
 126. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357:911–916

127. McIntyre LA, Fergusson D, Cook DJ, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Fluid resuscitation in the management of early septic shock (FINESS): A randomized controlled feasibility trial. *Can J Anaesth* 2008; 55:819–826
128. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139
129. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al; SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247–2256
130. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al: The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2011; 39:386–391
131. Marik PE, Monnet X, Teboul JL: Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1:1
132. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37:2642–2647
133. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948
134. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732
135. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103: 1826–1831
136. Martin C, Viviani X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765
137. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al: Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659–1667
138. Day NP, Phu NH, Bethell DP, et al: The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348:219–223
139. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al: Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: A preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 1997; 23:664–670
140. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al: Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990; 98:949–953
141. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al: Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23:654–658
142. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23:282–287
143. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, et al: Adrenaline in treatment of septic shock: Effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; 17:36–39
144. Moran JL, O’Fathartaigh MS, Peisach AR, et al: Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: A dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; 21:70–77
145. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, et al: Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1982; 10:432–435
146. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, et al: Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:1395–1400
147. Annane D, Vignon P, Renault A, et al; CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomised trial. *Lancet* 2007; 370:676–684
148. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47–53
149. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296–1303
150. Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354–1357
151. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al: Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375–380
152. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789
153. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al: Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis*. *Crit Care Med* 2012; 40:725–730
154. Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, et al: Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71:381–388
155. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al; CAT Study investigators: A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226–2234
156. 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
157. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122–1125
158. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576–582
159. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: A prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107:2313–2319
160. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120:989–1002
161. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699–703; discussion 703
162. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: A case series. *Intensive Care Med* 2001; 27:1416–1421
163. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, et al: Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1782–1789
164. O’Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209–1210
165. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752–1758
166. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al; VASST Investigators: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877–887
167. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, et al: Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003; 31:1394–1398
168. Albanèse J, Leone M, Delmas A, et al: Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33:1897–1902
169. Morelli A, Ertmer C, Lange M, et al: Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: The DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 2008; 100:494–503
170. 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
171. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomized trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139–2143
172. Kellum JA, M Decker J: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526–1531
173. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. Svo2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032

174. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
175. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871
176. Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723–732
177. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645–650
178. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111–124
179. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: A systematic review. *JAMA* 2009; 301:2362–2375
180. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, et al: Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 49:93–101
181. Patel GP, Balk RA: Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:133–139
182. Oppert M, Schindler R, Husung C, et al: Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457–2464
183. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al: Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002; 6:251–259
184. Briegel J, Sprung CL, Annane D, et al; CORTICUS Study Group: Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:2151–2156
185. Allolio B, Dörr H, Stuttmann R, et al: Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22:281–286
186. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al; KETASED Collaborative Study Group: Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:293–300
187. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D, et al: The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:1868–1876
188. Keh D, Boehnke T, Weber-Carstens S, et al: Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512–520
189. Huh JW, Choi HS, Lim CM, et al: Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: A pilot study comparing 3 days with 7 days. *Respirology* 2011; 16:1088–1095
190. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al: Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: A preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:242–248
191. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, et al: Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2023–2030
192. Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, et al: Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:730–733
193. 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; 340:409–417
194. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al: Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1559–1567
195. Marik PE, Sibbald WJ: Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024–3029
196. Lorente JA, Landín L, De Pablo R, et al: Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:1312–1318
197. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, et al: Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001; 5:362–367
198. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346–2350
199. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al; EPO Critical Care Trials Group: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2827–2835
200. College of American Pathologists: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994; 271:777–781
201. Canadian Medical Association Expert Working Group: Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156:S1–S24
202. American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732–747
203. Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMT) Work Group: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7:132–150
204. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46:1279–1285
205. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al; Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators: A national study of plasma use in critical care: Clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011; 15:R108
206. Warren BL, Eid A, Singer P, et al; KyberSept Trial Study Group: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869–1878
207. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al; KyberSept Investigators: High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006; 34:285–292
208. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al; American Society of Clinical Oncology: Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1519–1538
209. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; 122:10–23
210. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al; Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35:2693–2701
211. Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al; INIS Collaborative Group: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011; 365:1201–1211
212. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD001090
213. Burns ER, Lee V, Rubinstein A: Treatment of septic thrombocytopenia with immune globulin. *J Clin Immunol* 1991; 11:363–368
214. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al; StreptIg Study Group: Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 37:333–340
215. Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, et al: IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med* 2006; 34:1319–1325
216. Rodríguez A, Rello J, Neira J, et al: Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005; 23:298–304
217. Pidal J, Göttsche PC: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: A systematic review. *Clin Infect Dis* 2004; 39:38–46
218. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis

- and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35:2686–2692
219. Kreyman KG, de Heer G, Nierhaus A, et al: Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:2677–2685
 220. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al: Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007; 146:193–203
 221. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al: Selenium in Intensive Care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:118–126
 222. Forceville X, Laviolle B, Annane D, et al: Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: A placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 2007; 11:R73
 223. Manzanares W, Biestro A, Torre MH, et al: High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. *Intensive Care Med* 2011; 37:1120–1127
 224. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, et al: Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: Aggregation of two randomised trials. *Crit Care* 2006; 10:R153
 225. Mishra V, Baines M, Perry SE, et al: Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 2007; 26:41–50
 226. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, et al; Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial Trials Group: Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011; 342:d1542
 227. Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P, et al: A large-bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. *Shock* 2009; 32:140–146
 228. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699–709
 229. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al; Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332–1341
 230. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al; REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLocal perspective (RESOLVE) study group: Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: A multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:836–843
 231. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm277212.htm>. Accessed December 18, 2011
 232. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1):818–824
 233. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012; 307:2522–2523
 234. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308
 235. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354
 236. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al: Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831–1838
 237. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492–1498
 238. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al: Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338:355–361
 239. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al: Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1510–1514
 240. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al: Meta-analysis: Ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009; 151:566–576
 241. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al: Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6:e14623
 242. Tobin MJ: Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1360–1361
 243. Marini JJ, Gattinoni L: Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32:250–255
 244. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al; ARDS Clinical Trials Network: Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1241–1245
 245. Checkley W, Brower R, Korpak A, et al; Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators: Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1215–1222
 246. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, et al: The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1149–1153
 247. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, et al: Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1):1361–1365
 248. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al: Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: A preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R1
 249. Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R, et al: Toward the prevention of acute lung injury: Protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. *Crit Care Med* 2007; 35:1660–6; quiz 1667
 250. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al: Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817–1824
 251. Schultz MJ: Lung-protective mechanical ventilation with lower tidal volumes in patients not suffering from acute lung injury: A review of clinical studies. *Med Sci Monit* 2008; 14:RA22–RA26
 252. Marini JJ, Ravenscraft SA: Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance—Part 1: Physiologic determinants and measurements. *Crit Care Med* 1992; 20:1461–1472
 253. Gattinoni L, Marcolin R, Caspani ML, et al: Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:275–279
 254. Pesenti A, Marcolin R, Prato P, et al: Mean airway pressure vs. positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1985; 13:34–37
 255. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al; Expiratory Pressure (Express) Study Group: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646–655
 256. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators: Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:637–645
 257. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in

- patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327–336
258. Briel M, Meade M, Mercat A, et al: Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:865–873
 259. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1):1835–1846
 260. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al: Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1775–1786
 261. Papirolu MR, Fan E: Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010; 304:2521–2527
 262. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al: Recruitment maneuvers for acute lung injury: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1156–1163
 263. Stocker R, Neff T, Stein S, et al: Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111:1008–1017
 264. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK: Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:184–193
 265. Joliet P, Bulpa P, Chevrolet JC: Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:1977–1985
 266. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al: Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2379–2387
 267. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al: Prone-Supine II Study Group: Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:1977–1984
 268. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al: A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1233–1239
 269. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al: Prone-Supine Study Group: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568–573
 270. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al: Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36:585–599
 271. Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al: High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c2327
 272. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al: Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011; 306:1659–1668
 273. Checkley W: Extracorporeal membrane oxygenation as a first-line treatment strategy for ARDS: Is the evidence sufficiently strong? *JAMA* 2011; 306:1703–1704
 274. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al: CESAR Trial Collaboration: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351–1363
 275. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al: Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:779
 276. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851–1858
 277. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al: Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: A randomized study. *Crit Care Med* 2006; 34:396–402
 278. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al: A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429–435
 279. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al: Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1438–1444
 280. Rana S, Jenad H, Gay PC, et al: Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: Observational cohort study. *Crit Care* 2006; 10:R79
 281. Domenighetti G, Moccia A, Gayer R: Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDS. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 69:5–10
 282. Ely W, Baker AB, Dunagen DP: Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *New Engl J Med* 1996; 335:1865–1869
 283. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477
 284. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126–134
 285. Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, et al: A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. Pulmonary Artery Catheter Study Group. *JAMA* 1990; 264:2928–2932
 286. Al-Kharat T, Zarich S, Amoateng-Adjepong Y, et al: Analysis of observer variability in measurement of pulmonary artery occlusion pressures. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:415–420
 287. Connors AF Jr, McCaffree DR, Gray BA: Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308:263–267
 288. Osman D, Ridel C, Ray P, et al: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35:64–68
 289. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al: French Pulmonary Artery Catheter Study Group: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2713–2720
 290. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213–2224
 291. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al: Canadian Critical Care Clinical Trials Group: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 5–14
 292. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al: Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294:1664–1670
 293. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al: PAC-Man study collaboration: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): A randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:472–477
 294. Harvey S, Young D, Brampton W, et al: Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003408
 295. Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, et al: Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients. Intravascular Starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1985; 87:585–592
 296. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al: Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30:2175–2182
 297. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:990–998
 298. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, et al: Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991; 100:1068–1075
 299. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al: Comparison

- of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564–2575
300. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, et al: The beta-agonist lung injury trial (BALTI): A randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:281–287
 301. Matthay MA, Brower RG, Carson S, et al: Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β -2 agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:561–568
 302. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, et al: BALTI-2 study investigators: Effect of intravenous β -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): A multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379:229–235
 303. Marx WH, DeMaintenance NL, Mooney KF, et al: Cost reduction and outcome improvement in the intensive care unit. *J Trauma* 1999; 46:625–9; discussion 629
 304. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, et al: A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662–672
 305. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615
 306. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731
 307. Strøm T, Martinussen T, Toft P: A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: A randomised trial. *Lancet* 2010; 375:475–480
 308. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, et al: Motor Activity Assessment Scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:1271–1275
 309. De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, et al: Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: A systematic review. Groupe de Reflexion et d'Etude sur les Neuromyopathies En Reanimation. *Intensive Care Med* 1998; 24:1242–1250
 310. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–548
 311. Mehta S, Burry L, Cook D, et al, SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308:1985–1992
 312. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al: Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 2007; 35:365–371
 313. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–1882
 314. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, et al: A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. *Crit Care Med* 1992; 20:1341–1345
 315. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30:142–156
 316. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, et al: Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA* 1991; 266:2870–2875
 317. Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, et al: Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:72–77
 318. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al; ACURASYS Study Investigators: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107–1116
 319. Forel JM, Roch A, Marin V, et al: Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34:2749–2757
 320. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al: Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: An executive summary. Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1995; 23:1601–1605
 321. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, et al: Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78:772–774
 322. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ: Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: A study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21:610–617
 323. Rudis MI, Sikora CA, Angus E, et al: A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:575–583
 324. Frankel H, Jeng J, Tilly E, et al: The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62:503–506
 325. Strange C, Vaughan L, Franklin C, et al: Comparison of train-of-four and best clinical assessment during continuous paralysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1556–1561
 326. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367
 327. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449–461
 328. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al: Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3190–3197
 329. De La Rosa GDC, Hernando Donado J, Restrepo AH: Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: A randomised clinical trial. *Critical Care* 2008; 12:R120
 330. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al; COITSS Study Investigators: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:341–348
 331. The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297
 332. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al: A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1738–1748
 333. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ: Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:933–944
 334. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al: Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180:821–827
 335. Marik PE, Preiser JC: Toward understanding tight glycemic control in the ICU: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137:544–551
 336. Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK: Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010; 14:324
 337. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al: Intensive insulin therapy in hospitalized patients: A systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 154:268–282
 338. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al: Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122(18 Suppl 3):S768–S786
 339. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, et al: Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 154:260–267
 340. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association: American Association of Clinical

- Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119–1131
341. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al: Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40:3251–3276
 342. Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM, et al: Provision of balanced nutrition protects against hypoglycemia in the critically ill surgical patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:686–694
 343. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105:244–252
 344. Krinsley JS: Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3008–3013
 345. Mackenzie IM, Whitehouse T, Nightingale PG: The metrics of glycaemic control in critical care. *Intensive Care Med* 2011; 37:435–443
 346. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36:2249–2255
 347. Krinsley JS: Glycemic variability and mortality in critically ill patients: The impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:1292–1301
 348. Nichols JH: Bedside testing, glucose monitoring, and diabetes management. In: *Principles of Point of Care Testing*. Kost GJ (Ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
 349. Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al: Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33:2778–2785
 350. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, et al: Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3062–3066
 351. Khan AI, Vasquez Y, Gray J, et al: The variability of results between point-of-care testing glucose meters and the central laboratory analyzer. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1527–1532
 352. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, et al: Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: Influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:400–405
 353. Fekih Hassen M, Ayed S, Gharbi R, et al: Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: Influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:87–91
 354. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW: Intensive insulin therapy in critical care: A review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30:1005–1011
 355. Newton CA, Smiley D, Bode BW, et al: A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: Computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med* 2010; 5:432–437
 356. Dortch MJ, Mowery NT, Ozdas A, et al: A computerized insulin infusion titration protocol improves glucose control with less hypoglycemia compared to a manual titration protocol in a trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:18–27
 357. Mauritz W, Sporn P, Schindler I, et al: [Acute renal failure in abdominal infection. Comparison of hemodialysis and continuous arteriovenous hemofiltration]. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1986; 21:212–217
 358. Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration: Improved survival in surgical acute renal failure? *Surgery* 1986; 100:400–408
 359. Kierdorf H: Continuous versus intermittent treatment: Clinical results in acute renal failure. *Contrib Nephrol* 1991; 93:1–12
 360. Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, et al: Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. *ASAIO J* 1992; 38:M654–M657
 361. Bellomo R, Farmer M, Parkin G, et al: Severe acute renal failure: A comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron* 1995; 71:59–64
 362. Kruczynski K, Irvine-Bird K, Toffelmire EB, et al: A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in the intensive care unit. *ASAIO J* 1993; 39:M778–M781
 363. van Bommel E, Bouvy ND, So KL, et al: Acute dialytic support for the critically ill: Intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1995; 15:192–200
 364. Guérin C, Girard R, Selli JM, et al: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: Results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 2002; 28:1411–1418
 365. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29–37
 366. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: Acute renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:875–885
 367. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al; Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60:1154–1163
 368. Gasparovic V, Filipovic-Grcic I, Merkle M, et al: Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)—what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003; 25:855–862
 369. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al: A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1000–1007
 370. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1630–1637
 371. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al; Hemodiaf Study Group: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368:379–385
 372. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, et al: Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: A prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:320–327
 373. Misset B, Timsit JF, Chevret S, et al: A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:742–746
 374. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356:26–30
 375. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tjissen JG, et al: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30:2205–2211
 376. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359:7–20
 377. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361:1627–1638
 378. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112:492–498
 379. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al: Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352–1356
 380. Cade JF: High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10:448–450
 381. Halkin H, Goldberg J, Modan M, et al: Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982; 96:561–565
 382. Pingleton SK, Bone RC, Pingleton WW, et al: Prevention of pulmonary emboli in a respiratory intensive care unit: Efficacy of low-dose heparin. *Chest* 1981; 79:647–650
 383. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al: Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26:115–117

384. Gärdlund B: Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1996; 347:1357–1361
385. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:793–800
386. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al: Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: A randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16:159–164
387. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ: Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274:335–337
388. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al: Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1109–1114
389. Kupfer Y, Anwar J, Seneviratne C, et al: Prophylaxis with subcutaneous heparin significantly reduces the incidence of deep venous thrombophlebitis in the critically ill. Abstr. *Am J Crit Care Med* 1999; 159(Suppl):A519
390. Geerts W, Cook D, Selby R, et al: Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002; 17:95–104
391. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al: Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161:1268–1279
392. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D, Meade M, Guyatt G, et al: Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *New Engl J Med* 2011; 364:1305–1314
393. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al: Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis. *Chest* 2007; 131:507–516
394. Douketis J, Cook D, Meade M, et al: Canadian Critical Care Trials Group: Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: An assessment of safety and pharmacodynamics: The DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008; 168:1805–1812
395. Vanek VW: Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64:1050–1058
396. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al: Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989; 149:679–681
397. Agu O, Hamilton G, Baker D: Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86:992–1004
398. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al: Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD005258
399. German Hip Arthroplasty Trial Group (GHAT): Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement: A randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111:110–120
400. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, et al: Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:3–14
401. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al: A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701–707
402. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al: Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2):7S–47S
403. Basso N, Bagarani M, Materia A, et al: Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg* 1981; 141:339–341
404. Bresalier RS, Grendell JH, Cello JP, et al: Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987; 83(3B):110–116
405. Poleski MH, Spanier AH: Cimetidine versus antacids in the prevention of stress erosions in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:107–111
406. Stothert JC Jr, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al: Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980; 192:169–174
407. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330:377–381
408. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al: Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984; 76:623–630
409. Kahn JM, Doctor JN, Rubenfeld GD: Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: Integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32:1151–1158
410. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308–314
411. Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:2222–2228
412. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al: Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170:784–790
413. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P: Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2047–56; quiz 2057
414. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al: A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338:791–797
415. Lin P, Chang C, Hsu P, et al: The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1197–1205
416. Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumrulers C: Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: A meta-analysis. *J Med Assoc Thai* 2009; 92:632–637
417. Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: Review of the evidence. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122:107–114
418. Moore EE, Jones TN: Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma—A prospective, randomized study. *J Trauma* 1986; 26:874–881
419. Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al: Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1035–1039
420. Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, et al: Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 1993; 34:639–43; discussion 643
421. Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, et al: Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 1996; 79:21–26
422. Singh G, Ram RP, Khanna SK: Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 1998; 187:142–146
423. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, et al: Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999; 25:157–161
424. Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al: Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:145–149
425. Pupelis G, Selga G, Austrums E, et al: Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* 2001; 17:91–94

426. Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al: Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clin Nutr* 2004; 23:527–532
427. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al: The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:1469–1474
428. Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264–2270
429. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al: Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:355–373
430. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al: Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009; 35:2018–2027
431. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al: Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999; 27:2525–2531
432. Ibrahim EH, Mehninger L, Prentice D, et al: Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: Results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:174–181
433. Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al: Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011; 39:967–974
434. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al: Trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 307:795–803
435. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, et al: Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:569–577
436. Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN, et al: Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery* 1988; 104:727–733
437. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, et al: Total parenteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis. *JAMA* 1998; 280:2013–2019
438. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al: Enteral compared with parenteral nutrition: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:534–542
439. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, et al: Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004; 20:843–848
440. Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, et al: Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: Harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med* 2004; 30:1666–1671
441. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J: A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005; 33:213–220; discussion 260
442. Simpson F, Doig GS: Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005; 31:12–23
443. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, et al: Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:412–429; quiz 468
444. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al: Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365:506–517
445. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ: Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27:2799–2805
446. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286:944–953
447. Montejó JC, Zarazaga A, López-Martínez J, et al: Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units: Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22:221–233
448. Marik PE, Zaloga GP: Immunonutrition in critically ill patients: A systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008; 34:1980–1990
449. Kieft H, Roos AN, van Drunen JD, et al: Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005; 31:524–532
450. Tugrul S, Ozcan PE, Akinci IO, et al: [The effects of immunonutrition on the development of nosocomial infections and on clinical outcome in critically ill patients]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2004; 10:89–96
451. Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, et al: Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1191–1198
452. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al: Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: Results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29:834–840
453. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P: The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:553–563
454. Santora R, Kozar RA: Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *J Surg Res* 2010; 161:288–294
455. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al: Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23:436–449
456. Galbán C, Montejó JC, Mesejo A, et al: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28:643–648
457. Caparrós T, López J, Grau T: Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:299–308; discussion 308
458. Preiser JC, Berré PJ, Van Gossum A, et al: Metabolic effects of arginine addition to the enteral feeding of critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:182–187
459. Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al: Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30:2022–2029
460. Avenell A: Glutamine in critical care: Current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:236–241
461. Jiang H, Chen W, Hu W, et al: [The impact of glutamine-enhanced enteral nutrition on clinical outcome of patients with critical illness: A systematic review of randomized controlled trials]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2009; 25:325–330
462. Avenell A: Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc* 2009; 68:261–268
463. Tian H, Wang KF, Wu TJ: [Effect of total parenteral nutrition with supplementation of glutamine on the plasma diamine oxidase activity and D-lactate content in patients with multiple organ dysfunction syndrome]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006; 18:616–618
464. Cai GL, Yan J, Yu YH, et al: [Influence of glutamine and growth hormone intensified nutrition support on immunomodulation in critically ill elderly patients]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006; 18:595–598
465. Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al: Metabolism, Nutrition Working Group, SEMICYUC, Spain: The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39:1263–1268
466. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, et al: Scandinavian Critical Care Trials Group: Scandinavian glutamine trial: A pragmatic multicentre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:812–818
467. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, et al: L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23:13–21
468. Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al: Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure

- Assessment score in critically ill patients with sepsis: Outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 2008; 36:131–144
469. Trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically ill patients (REDOXS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00133978?term=NCT00133978&rank=1>
 470. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, et al: The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:596–605
 471. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD: Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2325–2333
 472. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al: Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27:1409–1420
 473. Singer P, Theilla M, Fisher H, et al: Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34:1033–1038
 474. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, et al; Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment (INTERSEPT) Study Group: Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: Results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: The INTERSEPT study. *Crit Care* 2011; 15:R144
 475. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators; NHLBI ARDS Clinical Trials Network: Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306:1574–1581
 476. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, et al: A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39:1655–1662
 477. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, et al: Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011; 30:578–584
 478. Friesecke S, Lotze C, Köhler J, et al: Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2008; 34:1411–1420
 479. Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, et al: Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: A randomized, controlled clinical trial. *Crit Care* 2010; 14:R5
 480. Gupta A, Govil D, Bhatnagar S, et al: Efficacy and safety of parenteral omega 3 fatty acids in ventilated patients with acute lung injury. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15:108–113
 481. Thompson BT, Cox PN, Antonelli M, et al; American Thoracic Society; European Respiratory Society; European Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Société de Réanimation de Langue Française: *Challenges in end-of-life care in the ICU: statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care*: Brussels, Belgium, April 2003: executive summary. *Crit Care Med* 2004; 32:1781–1784
 482. Sprung CL, Cohen SL, Sjøkvist P, et al; Ethicus Study Group: End-of-life practices in European intensive care units: The Ethicus Study. *JAMA* 2003; 290:790–797
 483. White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, et al: The language of prognostication in intensive care units. *Med Decis Making* 2010; 30:76–83
 484. Nelson JE, Bassett R, Boss RD, et al; Improve Palliative Care in the Intensive Care Unit Project: Models for structuring a clinical initiative to enhance palliative care in the intensive care unit: A report from the IPAL-ICU Project (Improving Palliative Care in the ICU). *Crit Care Med* 2010; 38:1765–1772
 485. Evans LR, Boyd EA, Malvar G, et al: Surrogate decision-makers' perspectives on discussing prognosis in the face of uncertainty. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:48–53
 486. Lee Char SJ, Evans LR, Malvar GL, et al: A randomized trial of two methods to disclose prognosis to surrogate decision makers in intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:905–909
 487. Azoulay E, Metnitz B, Sprung CL, et al; SAPS 3 investigators: End-of-life practices in 282 intensive care units: Data from the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35:623–630
 488. Azoulay E, Timsit JF, Sprung CL, et al; Conflicus Study Investigators and for the Ethics Section of the European Society of Intensive Care Medicine: Prevalence and factors of intensive care unit conflicts: The conflicus study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:853–860
 489. Bertolini G, Boffelli S, Malacarne P, et al: End-of-life decision-making and quality of ICU performance: An observational study in 84 Italian units. *Intensive Care Med* 2010; 36:1495–1504
 490. Detering KM, Hancock AD, Reade MC, et al: The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: Randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 340:c1345
 491. Machare Delgado E, Callahan A, Paganelli G, et al: Multidisciplinary family meetings in the ICU facilitate end-of-life decision making. *Am J Hosp Palliat Care* 2009; 26:295–302
 492. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, et al: A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med* 2007; 356:469–478
 493. Norton SA, Hogan LA, Holloway RG, et al: Proactive palliative care in the medical intensive care unit: Effects on length of stay for selected high-risk patients. *Crit Care Med* 2007; 35:1530–1535
 494. Scheunemann LP, McDevitt M, Carson SS, et al: Randomized, controlled trials of interventions to improve communication in intensive care: A systematic review. *Chest* 2011; 139:543–554
 495. Davidson JE, Powers K, Hedayat KM, et al; American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005, Society of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for support of the family in the patient-centered intensive care unit: American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005. *Crit Care Med* 2007; 35:605–622
 496. Curtis JR, Treece PD, Nielsen EL, et al: Integrating palliative and critical care: Evaluation of a quality-improvement intervention. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:269–275
 497. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL: Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 2007; 119:487–494
 498. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, et al: Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:562–570
 499. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, et al; Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors: World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:494–503
 500. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2–8
 501. Kuch BA, Carcillo JA, Han YY, et al: Definitions of pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:501; author reply 501
 502. Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, et al: Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr* 2002; 48:335–339
 503. Duke T, Mgone J, Frank D: Hypoxaemia in children with severe pneumonia in Papua New Guinea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:511–519
 504. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al: Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:290–296
 505. den Brinker M, Joosten KF, Liem O, et al: Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: Bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5110–5117
 506. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al: Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112:793–799

507. Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, et al: Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics* 2009; 124:500–508
508. Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DS, et al: Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: Barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:810–815
509. Raimier PL, Han YY, Weber MS, et al: A normal capillary refill time of = 2 seconds is associated with superior vena cava oxygen saturations of = 70%. *J Pediatr* 2011; 158:968–972
510. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666–688
511. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al: ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008; 34:1065–1075
512. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al: Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG): Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: The results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009; 94:348–353
513. Malbrain ML, De laet I, Cheatham M: Consensus conference definitions and recommendations on intra-abdominal hypertension (IAH) and the abdominal compartment syndrome (ACS)—the long road to the final publications, how did we get there? *Acta Clin Belg Suppl* 2007; Suppl:44–59
514. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, et al: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007; 33:951–962
515. Pearson EG, Rollins MD, Vogler SA, et al: Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome in children: Before it is too late. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1324–1329
516. Amado VM, Vilela GP, Queiroz A Jr, et al: Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: A pilot study. *J Crit Care* 2011; 26:103. e9–103.12
517. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, et al: Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect* 2008; 68:108–115
518. Ardura MI, Mejías A, Katz KS, et al: Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1128–1132
519. Corey AL, Snyder S: Antibiotics in 30 minutes or less for febrile neutropenic patients: A quality control measure in a new hospital. *J Pediatr Oncol Nurs* 2008; 25:208–212
520. Russell NE, Pachorek RE: Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Ann Pharmacother* 2000; 34:936–939
521. Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, et al: British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on Community-onset MRSA Infections: Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:976–994
522. Gemmell CG, Edwards DI, Fraiese AP, et al: Joint Working Party of the British Society for Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:589–608
523. Cawley MJ, Briggs M, Haith LR Jr, et al: Intravenous immunoglobulin as adjunctive treatment for streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis: Case report and review. *Pharmacotherapy* 1999; 19:1094–1098
524. Rodríguez-Núñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I; ad hoc Streptococcal Toxic Shock Syndrome collaborative group of Spanish Society of Pediatric Intensive Care: Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr* 2011; 170:639–644
525. Paganini HR, Della Latta P, Soto A, et al: [Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia: 17 years of experience in Argentine children]. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108:311–317
526. Tilanus AM, de Geus HR, Rijnders BJ, et al: Severe group A streptococcal toxic shock syndrome presenting as primary peritonitis: A case report and brief review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14 Suppl 3:e208–e212
527. Newland JG, Kearns GL: Treatment strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in pediatrics. *Paediatr Drugs* 2008; 10:367–378
528. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, et al: PROWESS Surgical Evaluation Committee: Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* 2004; 188:212–220
529. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) for the therapy of surgical patients with severe sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7 Suppl 2:S77–S80
530. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, et al: Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S513–S526
531. Penington AJ, Craft RO, Tilkorn DJ: Plastic surgery management of soft tissue loss in meningococcal septicemia: Experience of the Melbourne Royal Children's Hospital. *Ann Plast Surg* 2007; 58:308–314
532. Wheeler JS, Anderson BJ, De Chalmers TM: Surgical interventions in children with meningococcal purpura fulminans—A review of 117 procedures in 21 children. *J Pediatr Surg* 2003; 38:597–603
533. Jackson MA, Colombo J, Boldrey A: Streptococcal fasciitis with toxic shock syndrome in the pediatric patient. *Orthop Nurs* 2003; 22:4–8
534. Xiao-Wu W, Herndon DN, Spies M, et al: Effects of delayed wound excision and grafting in severely burned children. *Arch Surg* 2002; 137:1049–1054
535. Haecker FM, Berger D, Schumacher U, et al: Peritonitis in childhood: Aspects of pathogenesis and therapy. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:182–188
536. Gwynne-Jones DP, Stott NS: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A cause of musculoskeletal sepsis in children. *J Pediatr Orthop* 1999; 19:413–416
537. Wu MH, Tseng YL, Lin MY, et al: Surgical treatment of pediatric lung abscess. *Pediatr Surg Int* 1997; 12:293–295
538. Murphy JJ, Granger R, Blair GK, et al: Necrotizing fasciitis in childhood. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1131–1134
539. Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, et al: Clinical review of the management of fulminant *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3195–203; quiz 3204
540. Ananthakrishnan AN: *Clostridium difficile* infection: Epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:17–26
541. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, et al: Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11:299–305
542. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al: Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204–213
543. Willis BA, Dung NM, Loan HT, et al: Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877–889
544. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al: Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999; 29:787–794
545. Booy R, Habibi P, Nadel S, et al: Meningococcal Research Group: Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001; 85:386–390
546. Maat M, Buysse CM, Emonts M, et al: Improved survival of children with sepsis and purpura: Effects of age, gender, and era. *Crit Care* 2007; 11:R112

547. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al: Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127:e758–e766
548. Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al: Pediatric emergency intravenous access. Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986; 140:132–134
549. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242–1245
550. Ranjit S, Kissoon N, Jayakumar I: Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:412–419
551. Akech S, Ledermann H, Maitland K: Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ* 2010; 341:c4416
552. Santhanam I, Sangareddi S, Venkataraman S, et al: A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of septic shock in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:647–655
553. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al: The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ* 2005; 330:1475
554. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367:397–403
555. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al: Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19
556. Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al: Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:632–639
557. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, et al: Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2008; 34:511–517
558. Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, Gil-Antón J, et al: Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Crit Care* 2006; 10:R20
559. Rodríguez-Núñez A, Oulego-Eroz I, Gil-Antón J, et al: Continuous terlipressin infusion as rescue treatment in a case series of children with refractory septic shock. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1545–1553
560. Keeley SR, Bohn DJ: The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988; 15:467–489
561. Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al: Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109:1302–1312
562. Lindsay CA, Barton P, Lawless S, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132:329–334
563. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME: Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:24–28
564. Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE, et al: Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990; 117:515–522
565. Ringe HI, Varnholt V, Gaedicke G: Cardiac rescue with enoximone in volume and catecholamine refractory septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:471–475
566. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al: Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 2010; 14:R232
567. Namachivayam P, Crossland DS, Butt WW, et al: Early experience with Levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:445–448
568. Magliola R, Moreno G, Vassallo JC, et al: [Levosimendan, a new inotropic drug: experience in children with acute heart failure]. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107:139–145
569. Harris E, Schulzke SM, Patole SK: Pentoxifylline in preterm neonates: a systematic review. *Paediatr Drugs* 2010; 12:301–311
570. Meyer DM, Jessen ME: Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:756–761
571. Goldman AP, Kerr SJ, Butt W, et al: Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466–469
572. Skinner SC, Iocono JA, Ballard HO, et al: Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Pediatr Surg* 2012; 47:63–67
573. Domico MB, Ridout DA, Bronicki R, et al: The impact of mechanical ventilation time before initiation of extracorporeal life support on survival in pediatric respiratory failure: a review of the Extracorporeal Life Support Registry. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:16–21
574. Bartlett RH: Extracorporeal support for septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:498–499
575. MacLaren G, Butt W, Best D, et al: Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:133–136
576. Flagg A, Danziger-Isakov L, Foster C, et al: Novel 2009 H1N1 influenza virus infection requiring extracorporeal membrane oxygenation in a pediatric heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:582–584
577. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al: Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative: Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872–1879
578. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, et al: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:855–859
579. Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, et al: Admission cortisol and adrenocorticotropic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27:2257–2261
580. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotropic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:330–336
581. Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, et al: A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: What is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:270–274
582. Pizarro CF, Troster EJ: Adrenal function in sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl):S155–S162
583. Zimmerman JJ, Williams MD: Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:2–8
584. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al; TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356:1609–1619
585. Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network: Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:512–518
586. Church GD, Matthay MA, Liu K, et al: Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:297–302
587. López-Herce Cid J, Bustinza Arriortúa A, Alcaraz Romero A, et al: [Treatment of septic shock with continuous plasmapheresis and hemodiafiltration]. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59:491–496
588. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, et al: Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003; 31:1730–1736
589. El-Nawawy A, Abbassy AA, El-Bordiny M, et al: Evaluation of early detection and management of disseminated intravascular coagulation among Alexandria University pediatric intensive care patients. *J Trop Pediatr* 2004; 50:339–347
590. Campanelli A, Kaya G, Ozsahin AH, et al: Purpura fulminans in a child as a complication of chickenpox infection. *Dermatology (Basel)* 2004; 208:262–264
591. Muntean W: Fresh frozen plasma in the pediatric age group and in congenital coagulation factor deficiency. *Thromb Res* 2002; 107 Suppl 1:S29–S32
592. Sánchez Miralles A, Reig Sáenz R, Marco Vera P, et al: [Abnormalities in coagulation and fibrinolysis in septic shock with purpura]. *An Esp Pediatr* 2002; 56:99–103
593. Hazelzet JA, Risseuw-Appel IM, Kornelisse RF, et al: Age-related differences in outcome and severity of DIC in children

- with septic shock and purpura. *Thromb Haemost* 1996; 76:932–938
594. Churchwell KB, McManus ML, Kent P, et al: Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apher* 1995; 10:171–177
 595. Ala FA, Greaves M, Jones J, et al: Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7:110–119
 596. Meyer B, Hellstern P: Recommendations for the use of therapeutic plasma. *Semin Nephrol* 2008; 28:447–456
 597. Fortenberry JD: Pediatric critical care management of septic shock prior to acute kidney injury and renal replacement therapy. *Semin Nephrol* 2008; 28:447–456
 598. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al: British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; 107(Suppl 1):S53–S57
 599. Muntean W, Schramm W, Seifried E, Solheim BG: Guideline for the use of fresh-frozen plasma. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council. *S Afr Med J* 1998; 88:1344–1347
 600. Nguyen TC, Han YY: Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis* 2011; 7:28–31
 601. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW: Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:144–66, table of contents
 602. Scharfman WB, Tillotson JR, Taft EG, et al: Plasmapheresis for meningococemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1979; 300:1277–1278
 603. van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, et al: Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 1992; 15:424–430
 604. Bjorvatn B, Bjertnaes L, Fadnes HO, et al: Meningococcal septicaemia treated with combined plasmapheresis and leucapheresis or with blood exchange. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:439–441
 605. Brandtzaeg P, Sirnes K, Folsland B, et al: Plasmapheresis in the treatment of severe meningococcal or pneumococcal septicaemia with DIC and fibrinolysis. Preliminary data on eight patients. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1985; 178:53–55
 606. Drapkin MS, Wisch JS, Gelfand JA, et al: Plasmapheresis for fulminant meningococemia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:399–400
 607. Schött U, Björseel-Ostling E: Sonoclot coagulation analysis and plasma exchange in a case of meningococcal septicaemia. *Can J Anaesth* 1995; 42:64–68
 608. Mok Q, Butt W: The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicaemia. *Intensive Care Med* 1996; 22:259–263
 609. Kumar A, Kanagasundaram NS, Collyns TA, et al: Plasma exchange and haemodiafiltration in fulminant meningococcal sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:484–487
 610. Munteanu C, Bloodworth LL, Korn TH: Antithrombin concentrate with plasma exchange in purpura fulminans. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1:84–87
 611. Busund R, Koukline V, Utrobin U, et al: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: A prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1434–1439
 612. Randolph AG: Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009; 37:2448–2454
 613. Krishnan J, Morrison W: Airway pressure release ventilation: A pediatric case series. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:83–88
 614. Ten IS, Anderson MR: Is high-frequency ventilation more beneficial than low-tidal volume conventional ventilation? *Respir Care Clin N Am* 2006; 12:437–451
 615. Rotta AT, Steinhorn DM: Is permissive hypercapnia a beneficial strategy for pediatric acute lung injury? *Respir Care Clin N Am* 2006; 12:371–387
 616. Ben Jaballah N, Khaldi A, Mnif K, et al: High-frequency oscillatory ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:362–367
 617. Kam PC, Cardone D: Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62:690–701
 618. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports. *BMJ* 1992; 305:613–616
 619. den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, et al: One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34:163–168
 620. Su F, Hammer GB: Dexmedetomidine: Pediatric pharmacology, clinical uses and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:55–66
 621. Carcillo JA, Doughty L, Kofos D, et al: Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2003; 29:980–984
 622. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, et al: Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:470–472
 623. Faustino EV, Apkon M: Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005; 146:30–34
 624. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, et al: Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: A prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:351–359
 625. Day KM, Haub N, Betts H, et al: Hyperglycemia is associated with morbidity in critically ill children with meningococcal sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:636–640
 626. Garcia Branco R, Tasker RC, Ramos Garcia PC, et al: Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl):S128–S136
 627. Verhoeven JJ, den Brinker M, Hokken-Koelega AC, et al: Pathophysiological aspects of hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: A prospective, observational cohort study. *Crit Care* 2011; 15:R44
 628. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al: Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: A prospective, randomized controlled study. *Lancet* 2009; 373:547–556
 629. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al: Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004; 32:1771–1776
 630. Santiago MJ, López-Herce J, Urbano J, et al: Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2010; 36:843–849
 631. Brophy PD: Renal supportive therapy for pediatric acute kidney injury in the setting of multiorgan dysfunction syndrome/sepsis. *Semin Nephrol* 2008; 28:457–469
 632. Krafte-Jacobs B, Sivitt CJ, Mejia R, et al: Catheter-related thrombosis in critically ill children: Comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 1995; 126:50–54
 633. Pierce CM, Wade A, Mok Q: Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children. *Intensive Care Med* 2000; 26:967–972
 634. Chaïbou M, Tucci M, Dugas MA, et al: Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: A prospective study. *Pediatrics* 1998; 102(4 Pt 1):933–938
 635. Gauvin F, Dugas MA, Chaïbou M, et al: The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:294–298
 636. Sheridan RL, Yu YM, Prelack K, et al: Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children: A stable isotope study. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22:212–216

⁷کانون پرستاران مراقبت‌های بحرانی آمریکا؛ ⁸انجمن طب مراقبت‌های ویژه‌ی ژاپن؛ ⁹انجمن طب بیمارستانی؛ ¹⁰فدراسیون جهانی انجمن‌های طب مراقبت‌های ویژه و بحرانی؛ ¹¹انجمن طب اورژانس آکادمیک؛ ¹²انجمن میکروبیولوژی بالینی و بیماری‌های عفونی اروپا؛ ¹³کانون طب مراقبت‌های بحرانی آسیا پاسیفیک؛ ¹⁴انجمن طب مراقبت‌های بحرانی؛ ¹⁵انستیتوی سپسیس آمریکای لاتین؛ ¹⁶انجمن مراقبت‌های بحرانی کانادا؛ ¹⁷انجمن عفونت جراحی؛ ¹⁸انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا؛ ¹⁹کالج پزشکان اورژانس آمریکا؛ ²⁰انجمن مراقبت‌های بحرانی چین- کانون پزشکی چین؛ ²¹انجمن سپسیس آلمان؛ ²²انجمن مراقبت‌های بحرانی برزیل (AMIB)؛ ²³انجمن طب مراقبت‌های ویژه‌ی اروپا؛ ²⁴انجمن قفسه‌سینه‌ی آمریکا؛ ²⁵انجمن بین‌المللی طب مراقبت‌های بحرانی پان عربی؛ ²⁶محققان آسیب حاد ریوی و سپسیس اطفال؛ ²⁷کالج پزشکان قفسه‌سینه‌ی آمریکا؛ ²⁸انجمن مراقبت‌های ویژه‌ی استرالیا و نیوزیلند؛ ²⁹انجمن تنفسی اروپا؛ فدراسیون جهانی انجمن‌های مراقبت‌های ویژه و بحرانی کودکان.

زیرگروه کودکان

Jan A. Hazelzet, Adrienne G. Randolph, Margaret M. Parker, Ann E. Thompson, Paolo Biban, Alan Duncan, Cristina Mangia, Niranjana Kissoon و Joseph A. Carcillo (رئیس)

R. Phillip Dellinger (رئیس), Rui Moreno (رئیس), Leanne Aitken¹, Hussain Al Rahma², Derek C. Angus, Dijillali Annane, Richard J. Beale, Gordon R. Bernard, Paolo Biban³, Julian F. Bion, Thierry Calandra, Joseph A. Carcillo, Terry P. Clemmer, Clifford S. Deutschman, J.V. Divatia⁴, Ivor S. Douglas, Bin Du⁵, Seitaro Fujishima, Satoshi Gando⁶, Herwig Gerlach, Caryl Goodyear-Bruch⁷, Gordon Guyatt, Jan A. Hazelzet, Hiroyuki Hirasawa⁸, Steven M. Hollenberg, Judith Jacobi, Roman Jaeschke, Ian Jenkins⁹, Edgar Jimenez¹⁰, Alan E. Jones¹¹, Robert M. Kacmarek, Winfried Kern¹², Ruth M. Kleinpell¹, Shin Ok Koh¹³, Joji Kotani, Mitchell Levy¹⁴, Flavia Machado¹⁵, John Marini, John C. Marshall, Henry Masur, Sangeeta Mehta, John Muscedere¹⁶, Lena M. Napolitano¹⁷, Mark E. Nunnally, Steven M. Opal¹⁸, Tiffany M. Osborn¹⁹, Margaret M. Parker, Joseph E. Parrillo, Haibo Qiu²⁰, Adrienne G. Randolph, Konrad Reinhart²¹, Jordi Rello, Ederlon Resende²², Andrew Rhodes²³, Emanuel P. Rivers, Gordon D. Rubenfeld²⁴, Christa A. Schorr, Jonathan E. Sevransky, Khalid Shukri²⁵, Eliezer Silva, Mark D. Soth, Charles L. Sprung, Ann E. Thompson²⁶, Sean R. Townsend, Jeffery S. Vender²⁷, Jean-Louis Vincent, Steve A. Webb²⁸, Tobias Welte²⁹, Janice L. Zimmerman.

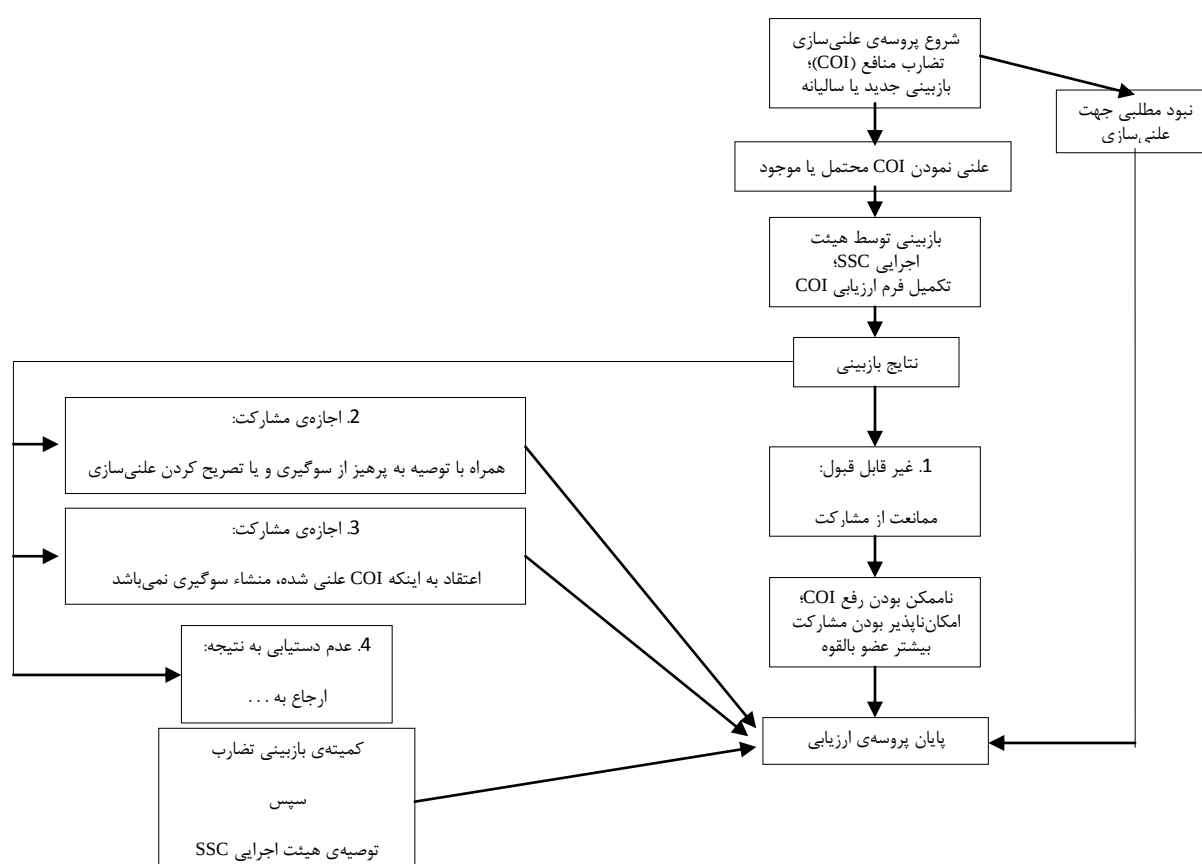
¹فدراسیون جهانی پرستاران مراقبت‌های بحرانی؛ ²انجمن مراقبت‌های ویژه‌ی امارات؛ ³انجمن مراقبت‌های ویژه‌ی کودکان و نوزادان اروپا؛ ⁴انجمن طب مراقبت‌های بحرانی هند؛ ⁵انجمن طب مراقبت‌های بحرانی چین؛ ⁶کانون طب حاد ژاپن؛

ضمیمه B

پروسه‌ی تضارب منافع

سؤالات بازبینی SSC COI:

1. آیا ابهامی وجود دارد که فرد مطالب را به طور کامل علنی ننموده است؟
2. آیا دلیلی وجود دارد که اطلاعات بالینی‌ای که این فرد می‌تواند برای فعالیت SSC فراهم نماید، را بتوان گمراه‌کننده تلقی نمود؟
3. آیا دلیلی وجود دارد که فرد در مسئولیت حرفه‌ای خود به طور بالقوه و به صورتی نادرست، از ماهیتی خارجی جانبداری نماید و آیا به نظر می‌رسد که انگیزه‌ای برای رفتاری این چنینی داشته باشد؟
4. آیا به نظر می‌رسد که فرد تابعی باشد برای انگیزه‌هایی که می‌توانند وی را به سوگیری ناصحیح رهنمون شوند؟
5. آیا دلیلی وجود دارد که الزامات برای اهداف فعالیت انجام شده توسط SSC، در نتیجه‌ی تضارب منافع فرد محقق نخواهند شد؟
6. آیا شرایط فرد می‌تواند نشانگر نقض احتمالی قوانین و مقتضیات حکومتی، استانی و یا محلی باشد؟
7. آیا تعهدات فعلی فرد تناقضی بین منافع بیرونی (همچون اشتغال به صورت همزمان در پروژه‌هایی که ماهیت‌های تجاری رقابتی دارند، موقعیت‌های قابل اعتماد در سایر سازمان‌ها و ...) را نشان می‌دهد؟
8. آیا دستور کار یا محتوای فعالیت، پیش از شروع آن، بازبینی مجدد را دریافت می‌نماید؟
9. آیا پروژه توسط شخص ذی‌نفوذی که هیچ گونه تضادی در منافع ندارد، نظارت خواهد شد؟
10. آیا به منظور تأیید یا ارزیابی نتایج، شیوه‌ای (به عنوان مثال حمایت مستقل از سوی فرد دیگری بی‌طرف در کمیته، سازمان‌های منتخب و ...) وجود دارد؟



ضمیمه C

مدیریت ونتیلاتور ARDSnet

ونتیلیسیون حجمی با مُد کنترل‌ی کمکی ^۱													
کاهش دادن حجم جاری به 6 mL/kg بر اساس وزن خالص بدن ^۲													
نگهداشتن فشار پلاتو $30 \text{ cm H}_2\text{O} >$													
- کاهش حجم جاری به 4 mL/kg بر اساس وزن پیش‌بینی شده‌ی بدن ^۳ به منظور محدود نمودن فشار پلاتو													
حفظ $\text{SaO}_2/\text{SpO}_2$ بین 88% و 95%													
تنظیمات پیش‌بینی شده‌ی PEEP در مقتضیات متفاوت FIO_2													
I	0/3	0/4	0/4	0/5	0/5	0/6	0/7	0/7	0/7	0/8	0/9	0/9	1/0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18
	20												
محاسبه‌ی وزن پیش‌بینی شده‌ی بدن													
مردان: $152/4$ [قد (cm) $50 + 0/91$] یا 60 [قد (inches) $50 + 2/3$]													
زنان: $152/4$ [قد (cm) $45/5 + 0/91$] یا 60 [قد (inches) $45/5 + 2/3$]													

SaO_2 = اشباع اکسیژن شریانی؛ PEEP = فشار مثبت انتهای بازدمی؛ SpO_2 = اشباع اکسیژن با پالس اکسیمتری برگرفته از:

Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308.

¹ Assist control mode-volume ventilation

² Lean body weight

³ Predicted body weight

ضمیمه D

خلاصه‌ی پروسیجرهای ونتیلاتوری در گروه‌های PEEP بالاتر در کارآزمایی ALVEOLI

پروسیجر										نوع یا میزان
مُد ونتیلاتور										حجمی کمکی/کنتروله
حجم جاری هدف										6 mL/kg بر اساس وزن پیش‌بینی شده‌ی بدن
فشار پلاتوی هدف										$30 \text{ cm H}_2\text{O} \geq$
سرعت ونتیلاتور و PH هدف										35-6؛ در صورت امکان، تعدیل به منظور دستیابی به PH شریانی $\leq 7/30$
نسبت زمان دم به بازدم										1:1 – 1:3
اکسیژناسیون هدف										
P_{aO_2}										55 – 80 mm Hg
S_{pO_2}										88% – 95%
جداسازی										مبادرت به جداسازی به وسیله‌ی حمایت فشاری، هنگامی که سطح اکسیژناسیون شریانی با $PEEP > 8 \text{ cm H}_2\text{O}$ و $F_{IO_2} > 0/40$ ، قابل قبول باشد.
ترکیبات مجاز PEEP و F_{IO_2} ^a										
گروه با PEEP بالاتر (پس از آنکه پروتکل به استفاده از سطوح بالاتر PEEP تغییر یافت)										
	0/3	0/3	0/4	0/4	0/5	0/5	0/5-0/8	0/8	0/9	1
PEEP	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22-24

توجه: پروسیجرهای کامل ونتیلاتوری و معیارهای واجدین شرایط، در سایت www.ardsnet.org قابل مشاهده است.

S_{pO_2} = اشباع اکسی‌هموگلوبین هنگامی که با پالس اکسیمتری اندازه‌گیری می‌شود؛ F_{IO_2} = کسر اکسیژن دمی؛ $PEEP$ = فشار مثبت انتهای بازدمی

^a در هر دو گروه تحت مطالعه (PEEP پایین و بالا)، افزایش بیشتر PEEP تا $34 \text{ cm H}_2\text{O}$ مجاز بود اما بر اساس پروتکل، پس از رسیدن F_{IO_2} به 1/0، مورد نیاز نبود. برگرفته از:

Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al: Higher vs. lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 351(4):327-336.