

GÓI XỬ TRÍ NHIỄM KHUẨN HUYẾT THEO SEPSIS-3: CẬP NHẬT 2018

(*Nguồn: Mitchell M. Levy; Laura E. Evans; Andrew Rhodes. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med 2018; 44: 925-928.*)

GIỚI THIỆU

Gói xử trí nhiễm khuẩn huyết (*sepsis bundle*) là trung tâm của thực hành lâm sàng Chiến dịch Sống còn trong Nhiễm khuẩn huyết (*Surviving Sepsis Campaign-SSC*). Gói này được xuất bản đầu tiên năm 2004 theo trào lưu hướng dẫn lâm sàng dựa trên y học chứng cứ. Các gói chăm sóc này đã trải qua các lần tái bản có điều chỉnh và bổ sung sau đó [1-6]. Được xây dựng và công bố độc lập với các hướng dẫn của SSC, các gói xử trí nhiễm khuẩn huyết (NKH) đã trở thành trụ cột của việc cải thiện chất lượng điều trị NKH kể từ năm 2005 [7-11]. Như đã ghi nhận ngay từ khi được giới thiệu, các thành tố của gói xử trí được xây dựng sao cho có thể được cập nhật mỗi khi có bằng chứng mới và do đó các thành tố này cũng đã có sự thay đổi tương ứng theo thời gian. Để song hành với công bố “Chiến dịch Sống còn trong Nhiễm khuẩn huyết: Hướng dẫn Quốc tế về Xử trí NKH và Sốc NKH: 2016” [12, 13] (gọi tắt là SEPSIS-3), phiên bản “Gói giờ-1” cũng được xây dựng và được trình bày dưới đây (**Hình 1**).

Những bằng chứng có tính thuyết phục từ y văn cho thấy có mối liên quan giữa việc tuân thủ các gói chăm sóc và việc cải thiện sống còn ở bệnh nhân NKH và sốc NKH đã đưa đến quyết định sử dụng các biện pháp của SSC bởi Diễn đàn Chất lượng Quốc gia (*National Quality Forum-NQF*) và sau đó là cả Cục Y tế Bang New York [14] và Các Trung tâm Dịch vụ Medicare và Medicaid [15] ở Hoa Kỳ. Mối liên quan quan trọng giữa các gói chăm sóc và tỉ lệ sống còn một lần nữa được xác nhận bởi Cục Y tế Bang New York [16].

Đóng vai trò quan trọng cốt lõi trong xử trí bệnh nhân NKH là quan điểm cho rằng NKH là một cấp cứu nội khoa. Cũng giống như trong đa chấn thương, nhồi máu cơ tim cấp và đột quỵ, việc nhận biết sớm và xử trí phù hợp tức thời trong những giờ đầu xuất hiện NKH

có khả năng cải thiện dự hậu [7-11, 14, 16-21]. Các hướng dẫn thực hành đều khẳng định rằng những BN này cần được đánh giá và điều trị khẩn cấp gồm hồi sức bù dịch ban đầu trong khi tìm cách kiểm soát nguồn nhiễm, lấy kết quả xét nghiệm và đo đạt một cách chính xác tình trạng huyết động. Một nguyên lý dẫn đường là những BN phức tạp này cần có được một đánh giá chi tiết ban đầu và sau đó cần được đánh giá lặp lại sự đáp ứng với các biện pháp điều trị đã được thực hiện. Các thành tố trong gói điều trị 2018, khởi hoạt trong giờ đầu tiên, được liệt kê trong **Bảng 1** và được diễn giải chi tiết hơn trong các phần sau. Thống nhất với các gói chăm sóc NKH của SSC trong các lần công bố trước, “thời điểm zero” hay “thời điểm xuất hiện” được định nghĩa là thời điểm thực hiện phân loại bệnh ngay tại khoa cấp cứu. Nếu bệnh nhân được chuyển từ đơn vị khác đến thì dựa vào thời điểm sớm nhất trong phiếu theo dõi/bệnh án lúc ghi nhận được tất cả các thành tố của NKH (trước đây gọi là NKH nặng) hoặc sốc NKH. Vì gói chăm sóc mới này dựa trên Hướng dẫn thực hành năm 2016 của SSC nên việc sử dụng gói chăm sóc này cần phải tham khảo các phân bản luận sâu hơn của hướng dẫn này về các thành tố cũng như chứng cứ liên quan đến mỗi thành tố của gói chăm sóc.

- Định lượng lactate máu. Định lượng lại nếu lactate ban đầu > 2 mmol/L.
- Lấy máu cấy trước khi sử dụng kháng sinh.
- Sử dụng kháng sinh phổ rộng.
- Bắt đầu truyền dịch nhanh 30ml/kg dịch tinh thể nếu bệnh nhân hạ huyết áp hoặc lactate máu ≥ 4 mmol/L.
- Sử dụng thuốc vận mạch nếu bệnh nhân hạ huyết áp trong lúc hoặc sau khi hồi sức bù dịch để duy trì huyết áp ≥ 65 mmHg.

** “Thời điểm zero” hay “thời điểm bắt đầu” được định nghĩa là thời điểm phân loại xác định bệnh ở Khoa Cấp Cứu. Nếu bệnh nhân được chuyển đến từ các đơn vị khác thì thời điểm zero được tính từ lúc phiếu theo dõi/bệnh án lần đầu tiên ghi nhận đầy đủ tất cả các thành tố của NKH (trước đây gọi là NKH nặng) hoặc sốc NKH.*

Hình 1. Gói giờ 1 trong xử trí NKH theo SSC

GÓI GIỜ 1

Thay đổi quan trọng nhất trong hướng dẫn SSC lần này là các gói 3 giờ và gói 6 giờ được tích hợp thành “Gói giờ 1” (“*hour-1 bundle*”) với chủ đích rất rõ ràng là bắt đầu hồi sức và xử trí ngay lập tức. Chúng tôi tin tưởng rằng điều này phản ánh thực tế lâm sàng ngay tại giường điều trị những BN nặng do NKH và sốc NKH. Đối mặt với những tình huống lâm sàng này, người thầy thuốc lâm sàng cần bắt đầu điều trị ngay lập tức, đặc biệt là ở những bệnh nhân hạ huyết áp, hơn là cứ chờ đợi hoặc kéo dài thời gian hồi sức trong một khoảng thời gian dài. Việc hoàn thành hồi sức có thể kéo dài hơn 1 giờ nhưng việc khởi đầu hồi sức và điều trị như lấy máu định lượng lactate, cấy máu và truyền dịch, tiêm kháng sinh và truyền thuốc vận mạch trong trường hợp hạ huyết áp đe dọa tính mạng cần phải được tiến hành ngay lập tức. Điều quan trọng cần lưu ý là không có một nghiên cứu nào đã được công bố có thiết kế với mục đích đánh giá hiệu quả điều trị này trong các phân nhóm đặc biệt như bệnh nhân bỏng và suy giảm miễn dịch. Các nghiên cứu trong tương lai cần được thiết kế chuyên biệt cho các phân nhóm bệnh nhân đặc biệt nói trên để lấp đầy lỗ hổng kiến thức này.

Các thành tố được đưa vào trong gói chăm sóc này được lấy từ Hướng dẫn Thực hành của SSC và mức độ bằng chứng hỗ trợ mỗi một thành tố này có thể tham khảo chi tiết ở **Bảng 1** [12, 13]. Chúng tôi tin tưởng rằng gói chăm sóc mới này là một phản ánh chính xác thực tế chăm sóc trên lâm sàng.

Định lượng nồng độ Lactate máu

Cho dù lactate huyết thanh không phải là một phương pháp đo trực tiếp tưới máu mô [22] nhưng chất này vẫn có thể được sử dụng như là một chỉ dấu thay thế cho tình trạng tưới máu mô vì sự gia tăng lactate có thể phản ánh thiếu ôxy mô, tăng phân hủy đường ái khí do kích thích beta-adrenergic quá mức hoặc các nguyên nhân khác đi kèm với dự hậu xấu [23]. Các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng đã cho thấy tỉ lệ tử vong giảm một cách có ý nghĩa nếu được hồi sức theo đích lactate (*lactate guided resuscitation*) [24–28].

Nếu nồng độ lactate ban đầu tăng ($> 2 \text{ mmol/L}$) thì cần định lượng lặp lại trong vòng 2-4 giờ để hướng dẫn điều trị nhằm đưa nồng độ lactate về bình thường ở bệnh nhân có tăng lactate như là một chỉ dấu của giảm tưới máu mô [24].

Lấy máu cấy trước khi sử dụng kháng sinh

Một liều kháng sinh thích hợp đầu tiên chỉ trong vòng vài phút cũng có thể làm cho cấy máu sau đó âm tính [29, 30]. Do vậy bắt buộc phải cấy máu trước khi sử dụng kháng sinh để tối ưu hóa khả năng xác định được tác nhân gây bệnh và nhờ đó cải thiện dự hậu [31, 32]. Cấy máu đúng phải bao gồm ít nhất hai chai (ái khí và kỵ khí). Nhưng cần lưu ý là không được trì hoãn việc sử dụng liệu pháp kháng sinh chỉ vì chậm trễ cấy máu.

Sử dụng kháng sinh phổ rộng

Cần tiến hành ngay liệu pháp kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm với một hoặc nhiều kháng sinh tĩnh mạch để bao phủ toàn bộ các tác nhân có thể có [21] ở bệnh nhân NKH hoặc sốc NKH. Cần thu hẹp phổ liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm một khi đã định danh và xác định được tính nhạy cảm với kháng sinh. Cần ngừng kháng sinh nếu đã xác định rằng bệnh nhân không có nhiễm trùng.

Mối liên hệ giữa việc sử dụng kháng sinh sớm trong các tình huống nghi ngờ nhiễm khuẩn và việc kiểm soát sử dụng kháng sinh vẫn còn là một phương diện cốt lõi của xử trí NKH với chất lượng cao. Nếu sau đó đã xác định được bệnh nhân không có nhiễm trùng thì cần phải ngừng kháng sinh.

Hồi sức dịch đường tĩnh mạch

Hồi sức bù dịch hiệu quả sớm đóng vai trò trụ cột trong việc ổn định tình trạng giảm tưới máu mô gây ra do NKH hoặc sốc NKH. Chính vì bản chất khẩn cấp của cấp cứu nội khoa này mà việc hồi sức dịch ban đầu cần phải bắt đầu lập tức ngay khi nhận diện được một bệnh nhân mắc NKH và/hoặc hạ huyết áp và tăng lactate máu. Bù dịch này cần phải được hoàn tất trong vòng 3 giờ sau khi nhận biết các tình trạng nói trên. Hướng dẫn thực hành khuyến cáo việc bù dịch phải bao gồm ít nhất 30 mL/kg dịch tinh thể đường tĩnh mạch. Mặc dù hiện tại có rất ít chứng cứ trên y văn gồm các dữ liệu ngẫu nhiên có kiểm soát để

ủng hộ cho thể tích dịch khuyến cáo nói trên nhưng gần đây các nghiên cứu can thiệp đã mô tả cách thức này là một thực hành thông dụng trong giai đoạn hồi sức sớm và các nghiên cứu quan sát cũng cung cấp những chứng cứ ủng hộ quan điểm này [7, 8]. Việc không có bất kỳ lợi ích rõ ràng nào khi sử dụng dịch keo so với dịch tinh thể trong các phân nhóm của bệnh nhân NKH, kèm với giá thành cao của albumin, đã ủng hộ việc khuyến cáo một cách mạnh mẽ hồi sức dịch ban đầu bằng dịch tinh thể ở bệnh nhân NKH và sốc NKH.

Vì có một số bằng chứng cho thấy việc tiếp tục cân bằng dịch dương trong thời gian nằm hồi sức tỏ ra có hại [33-37] nên việc truyền dịch tiếp tục sau giai đoạn hồi sức ban đầu cần phải được đánh giá một cách cẩn thận để xác định khả năng bệnh nhân nào còn có đáp ứng với liệu pháp bù dịch không.

Bảng 1. Các thành tố gói chăm sóc nhiễm khuẩn huyết với độ mạnh khuyến cáo và chất lượng chứng cứ

Thành tố gói chăm sóc	Mức khuyến cáo và mức độ chứng cứ
Định lượng nồng độ lactate máu. Định lượng lại nếu nồng độ lactate ban đầu \geq 2mmol/L	Khuyến cáo yếu, chất lượng chứng cứ thấp
Lấy máu cấy trước khi sử dụng kháng sinh	Tuyên bố thực hành tốt nhất
Sử dụng kháng sinh phổ rộng	Khuyến cáo mạnh, chất lượng chứng cứ trung bình
Truyền dịch tinh thể nhanh 30ml/kg nếu hạ huyết áp hoặc lactate \geq 4 mmol/L	Khuyến cáo mạnh, chất lượng chứng cứ thấp
Sử dụng thuốc vận mạch nếu BN hạ huyết áp trong lúc hoặc sau khi được hồi sức bù dịch để duy trì huyết áp động mạch trung bình \geq 65 mmHg.	Khuyến cáo mạnh, chất lượng chứng cứ trung bình

Sử dụng thuốc vận mạch

Tái lập một cách khẩn cấp áp lực tưới máu thoả đáng cho các cơ quan sinh tử là phần trung tâm của hồi sức. Do vậy không được trì hoãn biện pháp này. Nếu huyết áp không về bình thường sau khi đã bù dịch ban đầu thì cần sử dụng thuốc vận mạch trong giờ đầu tiên để đạt được huyết áp động mạch trung bình (MAP) ≥ 65 mmHg. Hiệu quả sinh lý của thuốc vận mạch và việc chọn lựa kết hợp thuốc tăng co bóp/vận mạch trong sốc NKH đã được trình bày trong nhiều bài tổng quan y văn khác nhau [38-47].

TÓM TẮT

Các phiên bản trước đây của gói chăm sóc trong NKH đã được đưa vào thực hành như là một phương tiện giáo dục và cải thiện xử trí NKH. Y văn ủng hộ việc sử dụng các gói chăm sóc NKH để cải thiện dự hậu ở những bệnh nhân NKH và sốc NKH. “Gói giờ-1” mới trong xử trí NKH dựa trên hướng dẫn lâm sàng năm 2016 cần phải được áp dụng ngay tại khoa cấp cứu, ở trại bệnh và trong đơn vị hồi sức tích cực như là một bước tiến mới của những công cụ luôn luôn được cải tiến trong xử trí bệnh nhân NKH và sốc NKH. Đây được xem là nỗ lực không ngừng nghỉ của tất cả chúng ta nhằm làm giảm gánh nặng toàn cầu của nhiễm khuẩn huyết.

Người dịch: PGS.TS. Lê Minh Khôi.

Bộ môn Hồi sức-Cấp cứu-Chống độc. Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32:858–873.
2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2004; 30:536–555.
3. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36:296–327.
4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008; 34:17–60.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013; 39: 165–228.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580–637.

7. 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.
8. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al: Surviving Sepsis Campaign: Association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 2015; 43:3–12.
9. 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:S595–S597.
10. Damiani E, Donati A, Serafini G, et al: Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2015; 10:e0125827.
11. Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al: The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: Results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 2015; 41:1620–1628.
12. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552.
13. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304–377.
14. Dwyer J: One Boy's Death Moves State to Action to Prevent Others. 2012. Available at: <http://www.nytimes.com/2012/12/21/nyregion/one-boys-death-moves-state-to-action-to-prevent-others.html>. Accessed December 27, 2017
15. Centers for Medicare & Medicaid Services: CMS to Improve Quality of Care during Hospital Inpatient Stays. 2014. Available at: <https://www.cms.gov/Newsroom/MediaReleaseDatabase/Factsheets/2014-Fact-sheets-items/2014-08-04-2.html>. Accessed December 28, 2017.
16. Seymour CW, Gesten F, Prescott H, et al: Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376: 2235–2244.
17. Liu VX, Morehouse JW, Marelich GP, et al: Multicenter implementation of a treatment bundle for patients with sepsis and intermediate lactate values. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(11):1264–1270.
18. Leisman DE, Doerfler ME, Ward MF, et al: Survival benefit and cost savings from compliance with a simplified 3-hour sepsis bundle in a series of prospective, multisite, observational cohorts. *Crit Care Med* 2017; 45:395–406.
19. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al: Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42:1749–1755.
20. 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.
21. Kumar A. Systematic bias in meta-analyses of time to antimicrobial in sepsis studies. *Crit Care Med* 2016; 44:e234–e235.
22. Levy B: Lactate and shock state: The metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315–321.
23. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al: Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: Results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567–573.
24. 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.
25. 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.
26. Lyu X, Xu Q, Cai G, et al: Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015; 95:496–500.
27. Tian HH, Han SS, Lv CJ, et al: The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012; 24:42–45.
28. Yu B, Tian HY, Hu ZJ, et al: Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013; 25:578–583.
29. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, et al: Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2013; 56:790–797.

30. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS: Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: Defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108:1169–1174.
31. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, et al: Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* 2010; 14:R83.
32. De Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GPD, et al: The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. *Einstein* 2008;6:323–327.
33. Acheampong A, Vincent JL: A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015;19:251.
34. Brotfain E, Koyfman L, Toledano R, et al: Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. *Am J Emerg Med* 2016; 34:2122–2126.
35. Mitchell KH, Carlom D, Caldwell E, et al: Volume overload: Prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:1837–1844.
36. de Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, et al: Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015; 30:97–101.
37. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al: Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: A systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46:361–380.
38. 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.
39. 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.
40. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993;103:1826–1831.
41. Martin C, Viviani X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, et al: Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1982; 10:432–435.