

Review

2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department

Matteo Guarino ¹, Benedetta Perna ¹, Alice Eleonora Cesaro ¹, Martina Maritati ², Michele Domenico Spampinato ¹, Carlo Contini ^{2,†} and Roberto De Giorgio ^{1,*,†}

¹ Department of Translational Medicine, St. Anna University Hospital of Ferrara, University of Ferrara, 44121 Ferrara, Italy

² Infectious and Dermatology Diseases, St. Anna University Hospital of Ferrara, University of Ferrara, 44121 Ferrara, Italy

* Correspondence: dgrrrt@unife.it; Tel.: +39-0532-236631

† These authors contributed equally to this work.

Cập nhật 2023 về Nhiễm trùng huyết và Sốc nhiễm trùng ở bệnh nhân người lớn: điều trị tại cấp cứu

Lược dịch: BS. Nguyễn Đình Tuấn - Bệnh Viện Vũng Tàu

Tóm tắt:

Cơ sở lý luận: Nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng là một tình trạng bệnh lý đe dọa tính mạng và phụ thuộc vào thời gian, cần được điều trị kịp thời để giảm tỷ lệ tử vong. Bài viết này nhằm mục đích cập nhật các vấn đề điều trị cốt lõi đối với tình trạng bệnh lý này.

Phương pháp: hệ thống cơ sở dữ liệu PubMed, Scopus và EMBASE đã được đặc biệt chú ý tìm kiếm ngay từ khi bắt đầu từ tháng 11 năm 2021 đến tháng 1 năm 2023.

Kết quả: Việc điều trị nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng đang là một thách thức và liên quan đến các vấn đề sinh lý bệnh khác nhau, bao gồm điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm (được thực hiện ngay sau khi xét nghiệm vi sinh), bồi hoàn dịch (tinh thể) (được xác định dựa theo khả năng dung nạp dịch và đáp ứng dịch) và thuốc vận mạch (như norepinephrine (NE)), được sử dụng để duy trì MAP $\geq$ 65mmHg và giảm nguy cơ quá tải dịch. Trong trường hợp sốc kháng trị, vasopressin (chứ không phải là epinephrine) nên được kết hợp với NE để đạt được mức huyết áp có thể chấp nhận. Nếu có chỉ định thở máy, thể tích khí lưu thông nên giảm từ 10 xuống 6 mL/kg. Heparin được dùng để ngăn ngừa huyết khối tĩnh mạch do huyết khối và kiểm soát đường huyết được khuyến cáo. Hiệu quả của các phương pháp điều trị khác (như ức chế bơm proton, natri bicarbonate, ... phần lớn đang được tranh luận và các phương pháp điều trị như thế có thể được sử dụng tùy theo từng trường hợp).

Kết luận: Điều trị nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng đã có nhiều tiến bộ đáng kể trong những năm vừa qua. Cải thiện kiến thức nền tảng chính về điều trị đối với tình trạng bệnh lý đầy thách thức này rất quan trọng để đạt được kết cục tốt hơn cho bệnh nhân.

Từ khóa: khoa cấp cứu; tử vong trong bệnh viện; chăm sóc điều trị; nhiễm trùng huyết; sốc nhiễm trùng

PHỤ LỤC

1. Giới thiệu	2
2. Chiến lược tìm kiếm dữ liệu.....	4
3. Nội dung chính	4
3.1. kháng sinh	4
3.2. Hồi sức dịch	11
3.2.1. Các loại dịch	11
3.2.2. Lượng dịch	12
3.3. Thuốc vận mạch.....	13
Norepinephrine (NE)	13
Vasopressin (VP)	13
Epinephrine	14
3.4. Hỗ trợ oxy hóa và hỗ trợ thông khí	14
3.4.1. oxy.....	14
3.4.2. Hỗ trợ thông khí.....	14
3.4.3. Thở lưu lượng cao qua mũi (HFNC).....	15
3.5. Phương pháp điều trị khác	15
3.5.1. Heparin.....	15
3.5.2. Insulin	16
3.5.3. Thuốc ức chế bơm proton	16
3.5.4. Liệu pháp thay thế thận.....	17
3.5.5. Steroid.....	17
3.5.6. Natri bicarbonate.....	18
3.5.7. Acetaminophen	19
4. Kết luận	19
TÀI LIỆU THAM KHẢO	21

1. Giới thiệu

Nhiễm trùng huyết được định nghĩa là rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng do phản ứng của vật chủ đối với nhiễm trùng bị rối loạn. Sốc nhiễm trùng được xem là một phân nhóm của nhiễm trùng huyết trong đó các bất thường về tuần hoàn, tế bào và chuyển hóa góp phần gây ra nguy cơ tử vong cao hơn so với nhiễm trùng huyết đơn thuần [1]. Nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng là gánh nặng toàn cầu ngày càng lớn và là thách thức đối với các bác sĩ cấp cứu vì tỷ lệ mắc ngày càng tăng và rất phức tạp về sinh lý bệnh, phân tử, di truyền và lâm sàng [1 - 3]. Tỷ lệ nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng đã liên tục gia tăng kể từ định nghĩa đồng thuận đầu tiên (Sepsis-1) vào năm 1991, có khoảng 49 triệu trường hợp nhiễm trùng huyết và 11 triệu ca tử

vong liên quan đến nhiễm trùng huyết trên toàn thế giới vào năm 2017 [4, 5]. Những dữ liệu này đã khiến Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) tuyên bố nhiễm trùng huyết là ưu tiên sức khỏe toàn cầu [5]. Sự gia tăng đáng báo động về tỷ lệ mắc bệnh này có thể là do nhiều yếu tố khác nhau: (i) tuổi trung bình của bệnh nhân cao, đặc biệt là ở các nước phương Tây; (ii) số lượng các thủ thuật xâm lấn ngày càng tăng; (iii) sử dụng rộng rãi thuốc ức chế miễn dịch và hóa trị liệu; và (iv) tình trạng kháng kháng sinh [6]. Mặc dù có những tiến bộ đáng kể trong chăm sóc điều trị, bệnh nhân nhiễm trùng huyết vẫn có nguy cơ cao tử vong tại bệnh viện (IHV) cao, chiếm khoảng 20% số ca tử vong do mọi nguyên nhân trên toàn cầu, là một trong những tình trạng bệnh lý có tỷ lệ tử vong cao nhất gặp phải ở khoa cấp cứu (ED) [5, 7 - 9].

Tần suất của các vi sinh xác định được trong nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng thay đổi theo thời gian, với sự nổi bật hiện nay của vi khuẩn Gram dương và sự gia tăng có ý nghĩa lâm sàng và dịch tễ học của nhiễm trùng huyết do nấm. Trong số các vi khuẩn Gram dương, bệnh sinh được phân lập thường gặp nhất là *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pneumoniae*, đối với các vi khuẩn Gram âm, những bệnh sinh được xác định phổ biến nhất là *Escherichia coli*, *Klebsiella* và *Pseudomonas* spp. Trong số các bệnh nhiễm nấm liên quan đến tình trạng bệnh lý này, chủ yếu là do *Candida* spp, thường được xác định ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch hoặc ung thư đang điều trị hóa trị liệu và thuốc ức chế miễn dịch lâu dài [10]. Các vị trí nhiễm trùng chính liên quan đến nhiễm trùng huyết là đường hô hấp/nhu mô phổi (43%); hệ tiết niệu (16%); bụng (14%); thần kinh, liên quan đến sốt không rõ nguyên nhân (FUO) (14%); và các vị trí/nguyên nhân khác (13%) [6, 10].

Từ quan điểm sinh bệnh học, nhiễm trùng huyết hiện được xem là kết quả của một số cơ chế, liên quan đồng thời đến một loạt các chất trung gian gây viêm và kháng viêm [11]. Hơn nữa, các thay đổi tế bào liên quan đến nhiễm trùng huyết gần đây đã được xác định và tầm quan trọng của vi tuần hoàn đã được nhấn mạnh trong quá trình tiến triển từ nhiễm trùng huyết sang sốc nhiễm trùng [12]. Trong bối cảnh này, nội mô được xác định là đơn vị chức năng cơ bản trong sinh lý bệnh của nhiễm trùng huyết do vai trò của nó trong việc điều hòa vi tuần hoàn, điều tiết các cơ chế đông máu, quá trình truyền tín hiệu viêm và chống viêm [12, 13]. Glycocalyx là một thành phần của màng tế bào nội mô bao gồm proteoglycan và glycoprotein [14], là chất trung gian cho các hoạt động chức năng khác nhau như tạo hàng rào chắn cơ học điều chỉnh tính thấm mạch máu, kích hoạt bạch cầu, kết dính tiểu cầu và điều hòa phản ứng viêm/kháng viêm. Tổn thương tính toàn vẹn hình thái - chức năng của glycocalyx (được gọi là "sự bong glycocalyx") có thể xảy ra do các tác nhân oxy hóa, cytokine, ngoại độc tố và nội độc tố của vi khuẩn. Điều này dẫn đến sự xuyên mạch của bạch cầu và tăng tính thấm thành mạch gây ra phù nề làm tăng áp lực mô kẽ và làm giảm tưới máu mô [14].

Theo sự đồng thuận quốc tế lần thứ ba về nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng (Sepsis-3), nên nghi ngờ nhiễm trùng huyết ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng bất nguồn từ bất kỳ nguồn lây nhiễm nào [1]. Ở những bệnh nhân này, nên xem xét đánh

giá thang điểm qSOFA¹, kết quả ≥ 2 cho thấy bệnh nhân có nguy cơ cao hơn tử vong trong bệnh viện. Tuy nhiên, hướng dẫn năm 2021 không khuyến khích sử dụng qSOFA làm công cụ sàng lọc đơn độc, khuyến cáo sử dụng thay thế với thang điểm NEWS² hoặc thang điểm hội chứng đáp ứng viêm toàn thân SIRS³ do có độ nhạy tốt hơn so với qSOFA trong việc dự đoán kết cục của bệnh nhân [2]. Chẩn đoán nhiễm trùng huyết được xác nhận trong trường hợp qSOFA ≥ 2 . Sốc nhiễm trùng được định nghĩa khi cần sử dụng vận mạch để duy trì huyết áp động mạch trung bình (MAP) ≥ 65 mmHg và lactate huyết thanh ≥ 2 mmol/L [1]. Dựa trên cơ sở này, bài viết cung cấp những cập nhật đầy đủ về điều trị nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng, tập trung vào từng vấn đề theo cách tiếp cận được học đối với các tình trạng bệnh lý này.

2. Chiến lược tìm kiếm dữ liệu

Hệ thống cơ sở dữ liệu PubMed, Scopus và EMBASE đã được đặc biệt chú ý tìm kiếm ngay từ khi bắt đầu từ tháng 11 năm 2021 (ngày phát hành hướng dẫn nhiễm trùng huyết mới nhất) đến tháng 1 năm 2023. Các cụm từ tìm kiếm được sử dụng là “sepsis” OR “septic shock” AND “adult” AND “management” OR “therapy” AND “Emergency Department”. Ngoài ra, chúng tôi đã mở rộng phân tích của mình thông qua tìm kiếm thủ công các tài liệu tham khảo của các nghiên cứu được đưa vào và các bài đánh giá trước đó.

3. Nội dung chính

Các phần sau đây sẽ trình bày chi tiết các vấn đề chính của điều trị nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng.

3.1. kháng sinh

Liệu pháp kháng sinh là vấn đề cốt lõi đầu tiên của điều trị nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng. Việc sử dụng một liệu pháp kháng sinh nhanh chóng, theo kinh nghiệm ngay tại thời điểm xác định nhiễm trùng huyết và sau khi thu thập các mẫu nuôi cấy thích hợp là một bước quan trọng theo cách tiếp cận được học. Các mẫu vi sinh phải được đánh giá càng sớm càng tốt khi vào cấp cứu và bao gồm các mẫu bệnh phẩm máu, dịch hoặc mô từ các vị trí khác nhau được cho là thích hợp dựa trên đánh giá lâm sàng (như nước tiểu hoặc dịch não tủy). Thật vậy, đặc biệt trong sốc nhiễm trùng, mỗi giờ chậm trễ kèm theo sự gia tăng đáng kể tỷ lệ tử vong [2, 15, 16]. Cơ sở nền tảng đối với sự chọn lựa liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm là dựa trên các yếu tố lâm sàng (như vị trí nhiễm trùng, sử dụng kháng sinh trước đó, ức chế miễn dịch và các yếu tố nguy cơ đối với các vi khuẩn kháng thuốc) và tiêu chí dịch tễ học. Khởi đầu, liên quan đến sốc nhiễm trùng, nên sử dụng chế độ điều trị kháng sinh đa thuốc với

¹ quick Sequential Organ Failure Assessment: bao gồm ba tiêu chí: thay đổi ý thức (Glasgow Coma Scale < 15), nhịp thở nhanh (≥ 22 lần/phút) và huyết áp tâm thu thấp (≤ 100 mmHg). Mỗi tiêu chí được tính một điểm, và tổng điểm qSOFA ≥ 2 gợi ý nhiễm khuẩn huyết. Thang điểm qSOFA có vai trò trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nhập khoa cấp cứu

² the National Early Warning Score: bao gồm sáu tiêu chí: nhịp tim, huyết áp tâm thu, nhịp thở, nhiệt độ cơ thể, mức oxy trong máu và thay đổi ý thức (Glasgow Coma Scale). Mỗi tiêu chí được tính điểm theo mức độ bất thường, tổng điểm NEWS càng cao thì nguy cơ sepsis càng cao

³ systemic inflammatory response syndrome: SIRS được xác định khi có ít nhất 2/4 tiêu chuẩn sau: Thân nhiệt trung tâm $> 38^{\circ}\text{C}$ hoặc $< 36^{\circ}\text{C}$, Nhịp tim > 90 lần/phút, Nhịp thở > 20 lần/phút hoặc $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, Bạch cầu máu $> 12 \times 10^9/\text{l}$ hoặc $< 4 \times 10^9/\text{l}$ hoặc $> 10\%$ bạch cầu non

phổ tác dụng rộng, như carbapenem và kháng sinh kháng vi khuẩn Gram âm với phổ hiệu quả tác dụng kép (Dual coverage⁴). Phổ hiệu quả tác dụng kép đối với các vi khuẩn Gram âm có thể thích hợp trong những trường hợp nghi ngờ cao đối với các vi khuẩn đa kháng thuốc (như *Pseudomonas aeruginosa* hoặc *Acinetobacter baumannii*). Phổ hiệu quả tác dụng kép đối với các vi khuẩn Gram dương và *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) nên được xem xét cho những bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm trùng do các bệnh sinh này [17]. Bởi vì hiệu quả kháng sinh phụ thuộc vào nồng độ đỉnh của kháng sinh trong máu và khoảng thời gian mà nồng độ này được duy trì cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với bệnh sinh đã xác định, liều lượng thích hợp là rất quan trọng. Liều nạp ban đầu có thể là chiến lược tốt nhất để đạt được nồng độ điều trị trong máu nhanh hơn, với liều tiếp theo dựa trên chức năng thận/gan và tham vấn của bác sĩ chuyên khoa truyền nhiễm [15 - 17]. Hơn nữa, điều trị kháng sinh nên được đánh giá lại hàng ngày với mục đích giảm leo thang chính xác ngay khi có kết quả xét nghiệm nuôi cấy [17 - 24]. Việc lựa chọn liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm thích hợp nhất thường là thách thức, do đó có thể có ích khi xem xét một số yếu tố nguy cơ đối với bệnh sinh thường được xem như là tác nhân căn nguyên của nhiễm trùng huyết (Bảng 1) [25].

Tuy nhiên, nhu cầu khẩn cấp để thiết lập điều trị kháng sinh nên được cân nhắc cẩn thận về tác hại có khả năng liên quan đến thuốc sử dụng cho bệnh nhân không bị nhiễm trùng [2, 26, 27]. Các nghiên cứu khác nhau đã đề xuất so sánh giữa nhóm 1 giờ so với 3 giờ liên quan đến việc sử dụng kháng sinh [15, 26 - 46]. Các hướng dẫn hiện tại đề xuất sử dụng kháng sinh ngay lập tức, lý tưởng nhất là trong vòng 1 giờ, ở những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm trùng huyết có/không có sốc hoặc khi có khả năng nhiễm trùng huyết và sốc có thể phát hiện. Trong những trường hợp có nguy cơ nhiễm trùng huyết từ thấp đến trung bình mà không có dấu hiệu sốc, nên sử dụng kháng sinh trong vòng 3 giờ nếu các vấn đề lo ngại về nhiễm trùng vẫn tồn tại và sau khi thực hiện đánh giá nguyên nhân nhiễm trùng và không nhiễm trùng [2].

⁴ Dual coverage antimicrobial: điều trị kép bằng kháng sinh, là phương pháp sử dụng hai loại kháng sinh khác nhau để diệt khuẩn và tránh kháng thuốc.

Bảng 1. Các yếu tố nguy cơ đối với mầm bệnh đa kháng thuốc.	
MRSA	1. Nhiễm trùng trước đó/nhiễm, tiếp xúc với MRSA trong 12 tháng qua 2. Chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc 3. Có catheters tĩnh mạch trung tâm hoặc thiết bị nội mạch 4. Sử dụng nhiều loại kháng sinh trong 30 ngày qua (đặc biệt là cephalosporin hoặc fluoroquinolones) 5. Suy giảm miễn dịch 6. Điều trị ức chế miễn dịch 7. Viêm khớp dạng thấp 8. Thuốc gây nghiện 9. Bệnh nhân đến từ các cơ sở chăm sóc dài hạn hoặc đã nhập viện trong 12 tháng qua 10. Tiếp xúc gần với bệnh nhân bị nhiễm MRSA
ESBL	1. Nhiễm trùng trước đó/nhiễm, tiếp xúc với ESBL trong 12 tháng qua 2. Nằm viện kéo dài (> 10 ngày, đặc biệt là tại ICU/nhà tế bào/cơ sở chăm sóc dài hạn) 3. Có ống thông tiểu vĩnh viễn 4. Sử dụng nhiều loại kháng sinh trong 30 ngày qua (đặc biệt là cephalosporin hoặc fluoroquinolones) 5. Bệnh nhân mở dạ dày nội soi qua da
Pseudomonas aeruginosa	1. Nhiễm trùng trước đó/nhiễm, tiếp xúc với P. aeruginosa trong 12 tháng qua 2. Sử dụng nhiều loại kháng sinh trong 30 ngày qua (đặc biệt là cephalosporin hoặc fluoroquinolones) 3. Bất thường giải phẫu ở phổi với nhiễm trùng tái phát (như giãn phế quản) 4. Bệnh nhân cao tuổi (> 80 tuổi) 5. Kiểm soát đường huyết kém ở bệnh nhân đái tháo đường 6. Có ống thông tiểu vĩnh viễn 7. Sử dụng steroid kéo dài (> 6 tuần) 8. Sốt giảm bạch cầu trung tính 9. Xơ hóa dạng nang
Candida spp	1. Suy giảm miễn dịch 2. Có catheters tĩnh mạch trung tâm hoặc thiết bị nội mạch 3. Bệnh nhân nuôi ăn tĩnh mạch toàn phần 4. Nằm viện kéo dài (> 10 ngày, đặc biệt là trong ICU) 5. Phẫu thuật gần đây (đặc biệt là phẫu thuật vùng bụng) 6. Dùng kháng sinh phổ rộng kéo dài 7. Viêm tụy hoại tử trước đó 8. Nhiễm nấm/ nhiễm, tiếp xúc với nấm gần đây
Ghi chú: ESBL: Beta-lactamase phổ rộng; ICU: Đơn vị Chăm sóc Đặc biệt; MRSA: Tụ cầu vàng kháng methicillin.	

Procalcitonin (PCT), một tiền chất peptide của calcitonin, được sử dụng rộng rãi để phân biệt nhiễm trùng do vi khuẩn và không do vi khuẩn hoặc các tình trạng viêm khác [47 - 49]. Trong vài năm gần đây, các tác giả khác nhau đã đề xuất PCT như một dấu ấn sinh học giúp hướng dẫn các bác sĩ bắt đầu điều trị kháng sinh ở những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng không rõ ràng [50 - 54]. Tuy nhiên, theo hướng dẫn của SSC⁵, sử dụng PCT để đánh giá lâm sàng có hiệu quả kém hơn so với đánh giá lâm sàng đơn thuần liên quan đến việc quyết định khi nào bắt đầu sử dụng kháng sinh [2]. Gần đây, presepsin (PSP), một đoạn phân mảnh hòa tan N-terminal của cụm protein 14 (CD14), đã được đề xuất như một dấu ấn sinh học thay thế cho PCT vì độ chính xác cao hơn trong việc xác định và tiên lượng nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng [55, 56]. Tuy nhiên, do chi phí cao hơn và tính khả dụng xét nghiệm thấp hơn, PSP vẫn ít được thực hiện hơn PCT.

⁵ the surviving sepsis campaign

Vì bất kỳ việc sử dụng kháng sinh nào cũng phải dựa trên dịch tể học địa phương, chúng tôi đề xuất một mô hình cung cấp bảng tóm tắt các liệu pháp kháng sinh chính dựa theo vị trí nhiễm trùng (Bảng 2) [57 - 66]. Như đã mô tả ở trên, đối với những bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng, có thể nên bắt đầu với chế độ điều trị đa kháng sinh có phổ tác dụng rộng (như mô tả trong hai cột cuối cùng của Bảng 2). Hơn nữa, việc sử dụng echinocandin (ví dụ, caspofungin) có thể được xem xét trong trường hợp nghi ngờ nhiễm nấm candida xâm lấn gây sốt hoặc các bệnh nhiễm nấm có khả năng đe dọa tính mạng khác, đặc biệt đối với bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch [67]. Xét đến thời gian điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm, các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên (RCT) khác nhau đã cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa các liệu pháp ngắn hạn và dài hạn [68 - 74], điều này đã thúc đẩy SSC khuyến cáo các phương pháp điều trị ngắn hạn [2]. Hơn nữa, có chứng cứ trực tiếp rằng PCT nên được sử dụng để hướng dẫn thời gian điều trị [75 - 88].

Quan điểm của bác sĩ cấp cứu

Các mẫu nuôi cấy thích hợp được đòi hỏi thực hiện trước khi bắt đầu điều trị kháng sinh. Điều trị nên dựa trên các tiêu chí lâm sàng/dịch tể học và được thực hiện ngay lập tức, lý tưởng là trong vòng 1 giờ. Nên thường xuyên đánh giá lại tình trạng của bệnh nhân và nồng độ PCT để có chiến lược điều trị phù hợp. Khi có thể, các liệu trình điều trị kháng sinh ngắn hạn có thể được chỉ định.

Bảng 2. Các liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm dựa theo vị trí nhiễm trùng						
Vị trí nhiễm trùng		Lựa chọn I	Lựa chọn II	Dị ứng với Penicillin	Các yếu tố rủi ro đối với ESBL+	Các yếu tố rủi ro đối với MRSA
Hô hấp [57,58]	CAP	Amoxicillin/ Clavulanate 2.2g x 3 lần/ngày + Azithromycin 500mg/ngày hoặc Clarithromycin 500mg x 2 lần/ngày	Levofloxacin 750mg/ngày	Levofloxacin 750mg/ngày	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày + Levofloxacin 750mg/ngày hoặc Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày	Levofloxacin 750mg/ngày + Linezolid 600mg x 2 lần/ngày hoặc Vancomycin 25 - 30mg/kg LD tiếp theo 20mg/kg x 2 lần/ngày
	HAP	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày hoặc Cefepime 1g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày + Linezolid 600mg x 2 lần/ngày	Levofloxacin 750mg/ngày + Linezolid 600mg x 2 lần/ngày	Levofloxacin 750mg/ngày + Linezolid 600mg x 2 lần/ngày	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày hoặc Cefepime 1g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày + gentamicin 5 - 7mg/kg/ngày + Linezolid 600mg x 2 lần/ngày hoặc Vancomycin 25 - 30mg/kg LD tiếp theo 20mg/kg x 2 lần/ngày
	VAP	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày hoặc Cefepime 1g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày + Linezolid 600mg x 2 lần/ngày	Levofloxacin 750mg/ngày + Linezolid 600mg x 2 lần/ngày	Levofloxacin 750mg/ngày + Linezolid 600mg x 2 lần/ngày	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày hoặc Cefepime 1g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày + Linezolid 600mg x 2 lần/ngày hoặc Vancomycin 25 - 30mg/kg LD tiếp theo 20mg/kg x 2 lần/ngày
Hệ niệu [59]	Cộng đồng	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày	Ciprofloxacin 500mg x 2 lần/ngày	Ciprofloxacin 500mg x 2 lần/ngày	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày hoặc Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày
	Bệnh viện	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày	Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày	Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày	Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày	Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày

Bảng 2. Các liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm dựa theo vị trí nhiễm trùng						
Vị trí nhiễm trùng		Lựa chọn I	Lựa chọn II	Dị ứng với Penicillin	Các yếu tố rủi ro đối với ESBL+	Các yếu tố rủi ro đối với MRSA
Bụng [60,61]	Cộng đồng	Amoxicillin/ Clavulanate 2.2g x 3 lần/ngày hoặc Ceftriaxone 2g/ngày + Metronidazole 500mg x 4 lần/ngày	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày	Ciprofloxacin 500mg x 2 lần/ngày + Metronidazole 500mg x 4 lần/ngày	Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày	Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày + Vancomycin 25 - 30mg/kg LD than 20mg/kg x 2 lần/ngày
	Bệnh viện	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày	Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày	Ciprofloxacin 500mg x 2 lần/ngày + Metronidazole 500mg x 4 lần/ngày	Meropenem 2g LD theo sau đó 1g x 3 lần/ngày	Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày + Tigecycline 100mg LD theo sau đó 100mg x 2 lần/ngày ± Caspofungin 70mg LD theo sau đó 50mg/ngày
Thần kinh TW [62]	< 50 tuổi	Dexamethasone 0.1mg/kg x 4 lần/ngày + Ceftriaxone 2g/ngày ± Acyclovir 10mg/kg x 3 lần/ngày	Dexamethasone 0.1mg/kg x 4 lần/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày ± Acyclovir 10mg/kg x 3 lần/ngày	Dexamethasone 0.1mg/kg x 4 lần/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày ± Acyclovir 10mg/kg x 3 lần/ngày	/	/
	< 50 Tuổi	Dexamethasone 0.1mg/kg x 4 lần/ngày + Ceftriaxone 2g/ngày + Ampicillin 12g/ngày ± Acyclovir 10mg/kg x 3 lần/ngày	Dexamethasone 0.1mg/kg x 4 lần/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày ± Acyclovir 10mg/kg x 3 lần/ngày	Dexamethasone 0.1mg/kg x 4 lần/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày ± Acyclovir 10mg/kg x 3 lần/ngày	/	/
Da [63,64]	Viêm mô TB	Amoxicillin/ Clavulanate 2.2g x 3 lần/ngày ± Clindamycin 600mg x 4 lần/ngày	Ceftriaxone 2g/ngày	Levofloxacin 750mg/ngày	Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày	Daptomycin 8 - 10mg/kg/ngày hoặc Vancomycin 25 - 30mg/kg LD than 20mg/kg x 2 lần/ngày
	Viêm Căn cơ hoại tử	Daptomycin 8 - 10mg/kg/ngày + Clindamycin 600mg x 4 lần/ngày + Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày	/	Daptomycin 8 - 10mg/kg/ngày + Clindamycin 600mg x 4 lần/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày	Daptomycin 8 - 10mg/kg/ngày + Clindamycin 600mg x 4 lần/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày	Daptomycin 8 - 10mg/kg/ngày + Clindamycin 600mg x 4 lần/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày

Bảng 2. Các liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm dựa theo vị trí nhiễm trùng

Vị trí nhiễm trùng		Lựa chọn I	Lựa chọn II	Dị ứng với Penicillin	Các yếu tố rủi ro đối với ESBL+	Các yếu tố rủi ro đối với MRSA
Sân phụ khoa [65]		Clindamycin 600mg x 4 lần/ngày + Gentamicin 5 - 7mg/kg/ngày	/	Clindamycin 600mg x 4 lần/ngày + Gentamicin 5 - 7mg/kg/ngày	Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày	Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày
Không xác định [66]		Piperacillin/ Tazobactam 9g LD theo sau đó 18g/ngày + Daptomycin 8 - 10mg/kg/ngày hoặc Vancomycin 25 - 30mg/kg LD than 20mg/kg x 2 lần/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày ± Caspofungin 70mg LD theo sau đó 50mg/ngày	Daptomycin 8 - 10mg/kg/ngày hoặc Vancomycin 25 - 30mg/kg LD than 20mg/kg x 2 lần/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày ± Caspofungin 70mg LD theo sau đó 50mg/ngày	Daptomycin 8 - 10mg/kg/ngày hoặc Vancomycin 25 - 30mg/kg LD than 20mg/kg x 2 lần/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày ± Caspofungin 70mg LD theo sau đó 50mg/ngày	Daptomycin 8 - 10mg/kg/ngày hoặc Vancomycin 25 - 30mg/kg LD than 20mg/kg x 2 lần/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày ± Caspofungin 70mg LD theo sau đó 50mg/ngày	Daptomycin 8 - 10mg/kg/ngày hoặc Vancomycin 25 - 30mg/kg LD than 20mg/kg x 2 lần/ngày + Meropenem 2g LD theo sau đó 2g x 3 lần/ngày ± Caspofungin 70mg LD theo sau đó 50mg/ngày
Note: CAP: community acquired pneumonia; CNS: central nervous system; HAP: hospital acquired pneumonia; LD: loading dose; NF: necrotizing fasciitis; VAP: ventilator associated pneumonia.						

3.2. Hồi sức dịch

Vấn đề cốt lõi thứ hai của điều trị là hồi sức dịch. Nhiễm trùng huyết đi kèm với liệt mạch nghiêm trọng, thứ phát sau “sự bong của glycocalyx”, rối loạn có thể dẫn đến sốc phân phối. Sự hỗ trợ hiệu quả các chức năng huyết động là cần thiết cho sự sống còn của bệnh nhân nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng [89]. Trước đây, phương pháp điều trị “lý tưởng” cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết dựa trên việc bồi hoàn thể tích dịch lớn [90, 91]. Gần đây, cách tiếp cận này đang được xem xét. Thật vậy, do sự tách cặp khái niệm về huyết động, tưới máu vi tuần hoàn hoàn toàn không nhất thiết là sẽ được cải thiện cùng với sự ổn định của các thông số tim mạch; hơn nữa, thậm chí những bất thường về glycocalyx và rối loạn chức năng nội mô có thể trở nên tồi tệ hơn khi điều trị tích cực [92 - 95].

3.2.1. Các loại dịch

Hai loại dịch hồi sức chính là dịch tinh thể đẳng trương và dịch keo. Các phần sau đây sẽ mô tả các đặc tính chính của các liệu pháp này.

Dịch tinh thể

Các loại dịch tinh thể tham khảo⁶:

Fluid	Sodium	Potassium	Calcium	Magnesium	Chloride	Acetate	Gluconate	Malate	Lactate	Osmolarity
Plasma	135–145	4.5–5.0	2.2–2.6	0.8–1.0	94–111	0.02–0.2			1–2	275–295
Plasma-Lyte A	140	5.0		3.0	98	27	23			294
Normosol-R	140	5.0		3.0	98	27	23			295
Isolyte S	141	5.0		3.0	98	27	23			295
Ringer's acetate	145	4.0	2.5	1.0	127	24		5		309
Lactated Ringer's	130	4.0	2.7		109				28	273
Hartmann's solution	131	5.4	1.8		112				28	280
0.9% sodium chloride	154				154					308

All values are in mEq/L, except calculated osmolarity, which is in mOsm/L. Plasma-Lyte A is “Multiple Electrolyte Injection, Type 1, USP,” from Baxter Healthcare Corporation; Normosol-R is “Multiple Electrolyte Injection, Type 1, USP,” from Hospira, Inc.; Isolyte S is from B. Braun Medical Inc.; Ringer's acetate is “Sterofundin ISO, Isotonic Electrolyte Solution,” from B. Braun; lactated Ringer's is “lactated Ringer's Injection, USP,” from Baxter Healthcare Corporation; Hartmann's solution is “Compound Sodium Lactate” from Baxter Healthcare Corporation; and 0.9% saline is “Sodium Chloride Injection, USP,” from Baxter Healthcare Corporation.

Dịch tinh thể được chia thành hai loại chính (nghĩa là dịch giàu clorua và dịch tinh thể cân bằng⁷); theo các hướng dẫn trước đây, dịch tinh thể được xem là dịch được lựa chọn ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng [2, 96]. Việc sử dụng dịch tinh thể cân bằng để hồi sức dịch cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết được ưa thích hơn vì hai lý do: (i) chúng có thành phần điện giải gần giống với thành phần của huyết tương và (ii) dịch giàu clor có nguy cơ nhiễm toan do tăng clor huyết (đặc biệt là khi sử dụng với số lượng lớn). Cho đến nay, thể tích dịch được truyền cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết trong giai đoạn đầu của điều trị vẫn còn đang được tranh luận, do đó vẫn chưa có xác định rõ ràng [97]. Thảo luận thêm về số lượng dịch sẽ được thảo luận trong một phần riêng dưới đây.

⁶ [Balanced Crystalloid Solutions \(atsjournals.org\)](https://atsjournals.org/)

⁷ balanced crystalloid: dung dịch tinh thể cân bằng có hàm lượng natri, kali và clorua gần với hàm lượng dịch ngoại bào hơn và khi được tiêm tĩnh mạch sẽ có ít tác dụng phụ hơn đối với cân bằng toan kiềm.

Dịch keo

Trước đây, dịch được lựa chọn là dịch keo (như hydroxyethyl - tinh bột (HES), gelatin và dextrans), vì có trọng lượng phân tử cao hơn được cho là giảm thoát mạch và tăng thể tích nội mạch kéo dài [7, 98, 99]. Tuy nhiên, vì tính nguyên vẹn của glycocalyx bị thay đổi ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết, nên thể tích nội mạch thực tế của những dịch này dường như nhỏ hơn kỳ vọng [99 - 101]. Hơn nữa, không có dữ liệu nào chứng minh tính ưu việt của dịch keo so với dịch tinh thể về việc giảm tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng huyết [7]. Các nghiên cứu khác nhau đã nhấn mạnh sự gia tăng nguy cơ hoại tử ống thận và tổn thương thận cấp tính (AKI) sau khi điều trị bằng dịch keo [102 - 104]. Do đó, ủy ban an toàn của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã đề nghị nên đình chỉ việc cấp phép tiếp thị các loại dịch HES ở Châu Âu.

Albumin

Việc sử dụng albumin trong điều trị nhiễm trùng huyết vẫn còn nhiều tranh cãi [105]. Mặc dù về mặt lý thuyết, albumin có ưu điểm hơn so với dịch tinh thể trong việc duy trì áp lực keo, nhiều nghiên cứu RCTs và phân tích tổng hợp đã báo cáo sử dụng albumin không cải thiện tỷ lệ tử vong ngắn hạn hoặc dài hạn [106 - 110].

3.2.2. Lượng dịch

Tổng lượng dịch nên dùng cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết để hồi sức thích hợp vẫn còn đang tranh cãi. SSC đề xuất (được khuyến nghị mạnh trước đây) điều trị các bệnh nhân nhiễm trùng huyết với ít nhất 30 mL/kg dịch tinh thể truyền tĩnh mạch (IV) trong vòng 3 giờ đầu tiên [2]. Thể tích này đã được tranh luận gay gắt trong những năm vừa qua [111 - 115], theo đó kết luận chung là thực hiện điều trị theo cá nhân hóa nhằm mục tiêu hướng tới “hồi sức glycocalyx” dựa theo khả năng dung nạp dịch (FT) và khả năng đáp ứng dịch (FR) [116,117]. FT có thể được thể hiện bằng lượng dịch bệnh nhân có thể dung nạp được mà không gây ra rối loạn chức năng cơ quan [118]. FR thường được định nghĩa là tăng thể tích nhát bóp (SV) ít nhất 10% sau khi truyền một lượng dịch 200 - 500 mL trong 10 - 15 phút [119 - 121]. Hơn nữa, có nhiều bằng chứng khác nhau trong y văn cho thấy rằng tình trạng quá tải dịch có thể gây hại đến glycocalyx, dẫn đến kết cục lâm sàng kém hơn [101, 122 - 124]. Trong vài năm gần đây, các phương pháp khác nhau đã được đề xuất để thiết lập và theo dõi FR (như SPLR - nâng cao chân thụ động), SV và chỉ số xẹp của tĩnh mạch chủ dưới (CI - IVC)), nhưng vẫn chưa đạt được sự đồng thuận [125]. Tuy nhiên, thống nhất chung giữa các chuyên gia là ủng hộ việc sử dụng các công cụ động hơn là công cụ tĩnh [117,119,125]. Tương tự, các mục tiêu hồi sức chính đang theo hướng khôi phục vi tuần hoàn [117]. Năm 2018, Perner và cộng sự đề xuất một phương pháp điều trị dịch theo cá thể hóa dựa trên liều bolus tĩnh mạch được lặp lại mỗi 250 - 500 mL dịch tinh thể cùng với việc theo dõi liên tục FR và sử dụng thuốc vận mạch sớm nếu tuần hoàn không cải thiện [126]. Tuy nhiên, một RCT gần đây đã chứng minh rằng các chiến lược truyền dịch hạn chế và tự do không có khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong trong 90 ngày ở những bệnh nhân bị hạ huyết áp do nhiễm trùng huyết [127].

Quan điểm của bác sĩ cấp cứu

Tinh thể cân bằng là dịch được lựa chọn. Vì việc tiêu chuẩn hóa lượng dịch cho từng bệnh nhân là không thực tế, sử dụng chiến lược hồi sức dịch theo cá thể hóa dựa trên FT và FR được ưa thích. Do các bằng chứng lâm sàng không rõ ràng và không có sự khác biệt nào được chứng minh liên quan đến các chiến lược sử dụng dịch hạn chế và tự do, vì thế áp dụng cách tiếp cận dựa trên các liều nhỏ và lặp lại (250 - 500mL) dịch tinh thể cùng với việc theo dõi huyết động liên tục để tránh quá tải dịch là hợp lý.

3.3. Thuốc vận mạch

Việc sử dụng thuốc tăng co bóp là một trong những nền tảng của điều trị sốc nhiễm trùng. Cơ chế bệnh sinh của tình trạng nặng và đe dọa tính mạng này có liên quan chặt chẽ với việc mất trương lực vận mạch dẫn đến dẫn mạch hệ thống và hạ huyết áp [89,128]. Do MAP từ 60 đến 65mmHg được xem là ngưỡng tăng nguy cơ bệnh tật và tỷ lệ tử vong, SSC khuyến cáo mục tiêu MAP là 65 mmHg và chỉ định norepinephrine (NE) là thuốc được lựa chọn đầu tiên [2]. Các RCTs gần đây đã đề xuất mức “hạ huyết áp cho phép” (MAP 60 - 65mmHg) ở bệnh nhân $\geq$ 65 tuổi bị sốc nhiễm trùng cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 90 ngày, trong khi huyết áp cao hơn ($\geq$ 65mmHg) dường như không mang lại thêm lợi ích nào [129, 130].

Norepinephrine (NE) là một chất chủ vận adrenergic α 1/ β 1 với tác dụng chủ yếu ở mạch máu, tăng cường áp lực làm đầy mạch máu và phân bố lại lưu lượng máu thông qua tác dụng co tĩnh mạch [131]. Ngoài ra, còn cải thiện khả năng co bóp cơ tim và cung lượng tim (tăng tiền tải) trong khi ít có tác động đến nhịp tim [132]. Lý tưởng là nên xem xét việc sử dụng thuốc tăng co bóp trong vòng giờ đầu tiên nếu truyền dịch không đủ để đạt được MAP mong muốn [2]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh việc sử dụng NE sớm (với liều 0,1 - 1,2 μ g/kg/phút) có thể cải thiện kết cục của bệnh nhân nhiễm trùng huyết, mặc dù vẫn còn gây tranh cãi. Đặc biệt, đã được chứng minh có hiệu quả trong việc rút ngắn thời gian nằm viện (LOS) và giảm tỷ lệ tử vong [133 - 140]. Do thành phần liên quan đến β -adrenergic của tế bào cơ tim chưa bị thay đổi trong giai đoạn đầu của sốc, sử dụng NE sớm giúp cải thiện tưới máu mạch vành thông qua tăng áp lực tâm trương ở nhĩ [141]. Ngoài ra, sử dụng thuốc tăng co bóp sớm dường như có hiệu quả để khôi phục vi tuần hoàn, do đó cải thiện tưới máu và oxy hóa mô [142]. Cuối cùng, thông qua tác dụng vận mạch của nó đối với tuần hoàn ngoại biên, NE cho phép sử dụng một lượng dịch tinh thể nhỏ hơn, như thế sẽ tránh được nguy cơ quá tải dịch [142, 143].

Vasopressin (VP) có thể được xem là lựa chọn thứ hai trong điều trị sốc nhiễm trùng [2]. Theo khuyến cáo của SSC, có thể được sử dụng (với liều 0,25 - 0,5 μ g/kg/phút) kết hợp với NE để đạt được MAP mục tiêu, từng bước giảm liều thuốc sau và giảm tác dụng phụ do quá tải adrenergic [2]. Hơn nữa, hai nghiên cứu ngẫu nhiên đã cho thấy hiệu quả của nó (khi được sử dụng đơn độc) lớn hơn hiệu quả của NE trong các trường hợp sốc nhiễm trùng ít nghiêm trọng hơn, do đó tạo điều kiện thuận lợi cho việc đạt được huyết áp mục tiêu sớm hơn. Mục tiêu không chỉ là hồi sức hệ thống tim mạch mà còn hạn chế các tác dụng phụ do quá tải adrenergic [132, 144]. Tuy nhiên, hai phân tích tổng hợp gần đây đánh giá hiệu quả của việc sử dụng VP đã kết luận việc điều trị sớm không giảm tỷ lệ tử vong ngắn hạn, không rút ngắn thời gian nằm

ICU hoặc LOS nhưng có thể giảm tỷ lệ sử dụng liệu pháp thay thế thận (RRT) [145, 146].

Epinephrine nên được xem là lựa chọn điều trị thứ ba cho sốc nhiễm trùng và việc sử dụng nó nên được hạn chế sử dụng ở những trường hợp không đạt được MAP mục tiêu mặc dù đã dùng NE và VP [2]. Giống như VP, nó có thể được sử dụng đồng thời với NE. Do tác dụng quan trọng của nó đối với β -adrenergic, nên việc sử dụng epinephrine được chỉ định nhiều hơn trong các trường hợp có rối loạn chức năng tim mạch [147]. Hơn nữa, việc sử dụng nó có thể gây nhiều tác dụng phụ hơn so với NE (như nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp nhanh và tăng lactate máu [132, 148]).

Nhiều tác giả đã đề xuất sử dụng thuốc vận mạch sớm ở bệnh nhân sốc nhiễm trùng [108, 132, 140, 149 - 153], ngay cả ở các tính huống trước khi nhập viện [139]. Các kết quả vẫn còn đang được tranh luận, mặc dù có vẻ như điều trị NE sớm có thể làm giảm tình trạng quá tải dịch và cải thiện kết cục của bệnh nhân.

Quan điểm của bác sĩ cấp cứu

Thuốc vận mạch nên được sử dụng trong trường hợp MAP < 65mmHg mặc dù đã bù dịch. NE (với liều 0,1 - 1,2 μ g/kg/phút) là thuốc được lựa chọn cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết và việc sử dụng sớm thuốc này có thể ngăn ngừa quá tải dịch, do đó làm giảm tỷ lệ tử vong. VP (ở liều 0,25 - 0,5 μ g/kg/phút) có thể phối hợp với NE khi không đạt được MAP mục tiêu.

3.4. Hỗ trợ oxy hóa và hỗ trợ thông khí

3.4.1. oxy

Oxy là liệu pháp điều trị phổ biến nhất được áp dụng cho bất kỳ bệnh nhân nào trong tình huống cấp cứu y tế, kể cả những người bị nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng [2, 154]. Trong thực hành lâm sàng, oxy thường bị lạm dụng dẫn đến tình trạng tăng oxy trong máu, điều này có thể tác động xấu đến khả năng sống còn của bệnh nhân. Trong khi một số nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa tình trạng tăng oxy máu và tăng tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân bị đột quỵ, chấn thương sọ não hoặc ngừng tim, thì mối liên quan này không rõ ràng ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng [155]. Các hướng dẫn mới nhất của SCC không đưa ra bất kỳ khuyến cáo nào về việc ưu tiên sử dụng liệu pháp oxy hoặc các mục tiêu (thường được xác định là PaO₂ từ 55 đến 70 mmHg; SpO₂ từ 88 đến 92%) đối với bệnh nhân người lớn [2]. Một phân tích tổng hợp gần đây đã kết luận rằng có chứng cứ thấp/rất thấp về chiến lược oxy hóa tối ưu cho người lớn bệnh cấp tính. Tuy nhiên, chỉ hai trong số năm mươi nghiên cứu được phân tích là có bao gồm bệnh nhân nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng [156].

3.4.2. Hỗ trợ thông khí

Kể từ khi công bố các hướng dẫn của SSC, không có dữ liệu mới nào được thu thập hoặc đánh giá liên quan đến việc thông khí không xâm lấn (NIV) có lợi hơn so với thở máy (MV); do đó, không có khuyến cáo cập nhật nào được đề xuất. Hai tổng quan hệ thống gần đây đã đánh giá việc sử dụng thông khí thể tích khí lưu thông thấp (LTVV), đề xuất giảm thể tích khí lưu thông từ 10 xuống 6mL/kg đối với bệnh nhân nhiễm trùng

huyết tại khoa cấp cứu [157, 158]. Cả hai nghiên cứu đều kết luận rằng việc sử dụng LTVV có liên quan đến cải thiện kết cục lâm sàng cho bệnh nhân thở máy tại cấp cứu. Tuy nhiên, cách tiếp cận hỗ trợ thông khí thận trọng và dựa theo cá thể hóa nên xem xét đối với bệnh nhân toan chuyển hóa nặng [2]. Hơn nữa, việc tăng áp lực trong lồng ngực do NIV/MV có thể có tác động đáng kể đến chức năng tim mạch, giảm hồi lưu tĩnh mạch và sau đó là giảm cung lượng tim [159]. Vì thế, để tránh ảnh hưởng này, việc sử dụng thở lưu lượng cao qua mũi (HFNC) đã được đề xuất cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết và suy hô hấp thiếu oxy cấp tính.

3.4.3. Thở lưu lượng cao qua mũi (HFNC)

HFNC cung cấp oxy được làm ấm và làm ẩm ở lưu lượng cao, tạo ra mức áp suất dương thấp ở đường hô hấp trên. Điều trị bằng HFNC có nhiều tác dụng, bao gồm tăng oxy hóa, giảm tần số hô hấp và giảm công hít vào, do đó cải thiện tỷ lệ sống sót cho bệnh nhân suy hô hấp thiếu oxy cấp tính [160, 161].

Mặc dù việc sử dụng HFNC ngày càng nhiều đối với những bệnh nhân nguy kịch, chưa có dữ liệu thống nhất về hiệu quả đối với nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng vì sử dụng khá hạn chế khi hướng dẫn của SCC được lưu hành. Mặc dù chất lượng chứng cứ thấp, SSC đã đề xuất sử dụng HFNC hơn là sử dụng NIV ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết có suy hô hấp thiếu oxy cấp tính [2]. Dữ liệu gần đây hỗ trợ việc sử dụng HFNC trong các phân nhóm bệnh nhân, đặc biệt là trong giai đoạn cai máy thở hoặc ngăn ngừa đặt lại nội khí quản [162, 163]. Tuy nhiên, Kim và cộng sự nhấn mạnh sự cần thiết phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân vì HFNC có thể thất bại trong việc ngăn ngừa đặt nội khí quản hoặc tăng tỷ lệ sống còn [164].

Quan điểm của bác sĩ cấp cứu

Liệu pháp oxy nên được bắt đầu ở mức 15L/phút qua mặt nạ có túi dự trữ và được chuẩn để đạt SpO₂ 94 - 98% hoặc SpO₂ 88 - 92% nếu bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp tăng CO₂ máu (như có tiền sử bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, béo phì nặng...). Đối với bệnh nhân cần sử dụng NIV/MV, đề xuất sử dụng thể tích khí lưu thông thấp (6mL/kg). HFNC có thể được sử dụng thành công ở những bệnh nhân nhiễm trùng bị suy hô hấp thiếu oxy.

3.5. Phương pháp điều trị khác

3.5.1. Heparin

Những bệnh nhân nguy kịch có nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi, heparin nên được đưa vào điều trị những trường hợp này. Hơn nữa, nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng có thể gây ra đông máu nội mạch lan tỏa, một biến chứng đe dọa tính mạng được biểu hiện bởi sự ức chế tiêu sợi huyết, thường dẫn đến suy đa cơ quan [165]. Hướng dẫn của SSC khuyến cáo mạnh việc dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) bằng heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) thay vì dùng heparin không phân đoạn (UFH) [2]. Hơn nữa, nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng heparin có thể có các tác dụng đáng kể khác (như tác dụng chống viêm, kích hoạt kháng bổ thể và điều hòa các protease khác nhau) hơn là chỉ có tác dụng dự phòng ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết (thông qua chống đông máu) [166, 167]. Hơn nữa, ngày

càng có nhiều chứng cứ cho thấy rằng heparin có thể làm giảm tình trạng tăng áp phổi bằng cách làm gián đoạn sự kết dính của bạch cầu trung tính với nội mô phổi, do đó làm giảm sự di chuyển của bạch cầu trung tính vào khoảng kẽ (điều này dẫn đến giảm phù nề) [168 - 170]. Dự phòng VTE cơ học nên được xem xét ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng mà điều trị dự phòng bằng thuốc bị chống chỉ định [171]. Cho đến nay, không có chứng cứ nào về việc sử dụng điều trị chống đông đường uống trực tiếp trong điều trị dự phòng VTE.

Quan điểm của bác sĩ cấp cứu

Dự phòng VTE nên được sử dụng cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng, tốt nhất là sử dụng LMWH (hơn là sử dụng UFH). Dự phòng cơ học có thể được khuyến dùng để điều trị cho những bệnh nhân có chống chỉ định tuyệt đối với điều trị bằng heparin.

3.5.2. Insulin

Tăng đường huyết do stress, do tăng giải phóng glucocorticoid và catecholamine và kháng insulin, là một tác dụng phổ biến và có thể làm xấu đi kết cục của bệnh nhân nhiễm trùng huyết [172 - 175]. Ở những bệnh nhân nguy kịch, truyền insulin nên luôn được lựa chọn hơn là điều trị thuốc đái tháo đường qua đường uống [176]. Rim và cộng sự đã đánh giá nguy cơ nhiễm trùng huyết ở những bệnh nhân được điều trị bằng các liệu pháp hạ đường huyết đường uống khác nhau và cho thấy metformin, so sánh với meglitinide và các chất ức chế khác nhau (natri-glucose cotransporter-2, chất ức chế alpha-glucosidase và dipeptidyl-peptidase 4), có nguy cơ thấp hơn nhập viện vì nhiễm trùng [177]. Bệnh nhân nhiễm trùng huyết thường có sự thay đổi thường xuyên về mức đường huyết, nên có kế hoạch theo dõi cẩn thận [178].

Quan điểm của bác sĩ cấp cứu

Theo hướng dẫn của SSC, kiểm soát đường huyết (với đường huyết mục tiêu từ 144 đến 180mg/dL), tốt nhất là sử dụng insulin, được khuyến cáo mạnh cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết [2].

3.5.3. Thuốc ức chế bơm proton

Trong hướng dẫn 2016, SSC khuyến cáo mạnh việc sử dụng thuốc dự phòng loét do stress cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết [1]. Mức độ khuyến cáo này giảm năm 2021 vì chứng cứ yếu về tỷ số lợi ích/nguy cơ [2]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng thuốc ức chế bơm proton (PPI) không cải thiện đáng kể tiên lượng của bệnh nhân nguy kịch, thuốc ức chế bơm proton giảm tỷ lệ chảy máu đường tiêu hóa (GI) ở mức vừa phải [179,180]. Hơn nữa, Huang và cộng sự đã chứng minh rằng ở những bệnh nhân người lớn nhiễm trùng huyết có nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa hoặc loét do stress, điều trị PPI, với nhiều thuốc ức chế thụ thể histamine-2, làm tăng tỷ lệ tử vong tại bệnh viện, chảy máu và viêm phổi [181]. Một phân tích tổng hợp gần đây đã báo cáo rằng điều trị PPI ở bệnh nhân nhập viện có liên quan đến nhiễm trùng *Clostridioides difficile* tái phát [182]. Mặc dù các tác dụng phụ đã được báo cáo ở những bệnh nhân nguy kịch, nhưng chứng cứ tích lũy được cho đến nay vẫn chưa đủ mạnh để ngăn cản việc sử dụng PPI trong điều trị nhiễm trùng huyết [2]. Ngoài ra, việc

điều trị dự phòng loét do stress cũng không tốn kém, không đòi hỏi nguồn lực và được sử dụng rộng rãi (ngay cả ở các nước có thu nhập thấp) [2,179].

Quan điểm của bác sĩ cấp cứu

Chứng cứ hiện tại không có thêm bất kỳ thông tin nào về đánh giá PPI trong điều trị dự phòng loét do stress ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng. Do đó, theo hướng dẫn của SSC, điều trị PPI nên được thực hiện.

3.5.4. Liệu pháp thay thế thận

Tổn thương thận cấp tính (AKI) được định nghĩa là tăng creatinine huyết thanh $\geq 0,3\text{mg/dL}$ trong vòng 48 giờ hoặc $\geq 1,5\text{mg/dL}$ so với giá trị ban đầu trong vòng 7 ngày trước đó hoặc giảm lượng nước tiểu $< 0,5\text{mL/kg/h}$ sau 6 giờ và nên được phân tầng mức độ nặng theo creatinine huyết thanh hoặc lượng nước tiểu [183]. AKI là một biến chứng thường gặp ảnh hưởng khoảng 40% bệnh nhân nhiễm trùng huyết và lên đến 64% sốc nhiễm trùng, do đó làm tăng tỷ lệ tử vong [184 - 186]. RRT thường được yêu cầu trong AKI do nhiễm trùng huyết với các chỉ định tuyệt đối khác nhau (như nhiễm toan chuyển hóa nặng, quá tải dịch kháng trị, mất cân bằng điện giải và biến chứng tăng urê huyết) [2, 187]. Các kỹ thuật RRT bao gồm RRT liên tục và lọc máu ngắt quãng (IHD); tuy nhiên, phương thức nào là tốt nhất cho RRT tối ưu trong AKI do nhiễm trùng huyết vẫn chưa được xác định [188]. Các nghiên cứu RCTs chất lượng cao và phân tích tổng hợp đã báo cáo các kết quả trái ngược nhau, thời điểm bắt đầu RRT vẫn còn gây tranh cãi [188, 189]. Cho đến nay, chỉ có một RCT gồm các bệnh nhân nhiễm trùng huyết có AKI, kết luận rằng không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong chung sau 90 ngày giữa những bệnh nhân RRT sớm so với RRT trì hoãn [190]. Nghiên cứu CRTSAKI (Continuous RRT Timing in Sepsis-associated AKI in ICU), so sánh các chiến lược RRT sớm và trì hoãn liên quan đến kết cục của bệnh nhân AKI do nhiễm trùng huyết trong ICU, đang được tiến hành và kết quả đang được chờ đợi [191].

Quan điểm của bác sĩ cấp cứu

Mặc dù AKI là một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng huyết đơn thuần không phải là chỉ định cho RRT. Do đó, nên tham khảo các hướng dẫn AKI chuyên sâu cho vấn đề đang được tranh luận này [183].

3.5.5. Steroid

Tình trạng gây viêm và dòng cytokine được cho là góp phần đáng kể vào biểu hiện của nhiễm trùng huyết, nhiều nghiên cứu đã đề xuất sử dụng điều trị bằng steroid; tuy nhiên, dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng các loại thuốc này vẫn chưa thuyết phục [192 - 194]. Cho đến nay, chỉ có hydrocortison (với liều 200 mg/ngày) được SSC đề xuất sử dụng cho bệnh nhân người lớn sốc nhiễm trùng không đạt được MAP mục tiêu mặc dù đã dùng thuốc vận mạch [2,195,196]. Trong một phân tích tổng hợp gần đây liên quan đến hơn 9000 bệnh nhân, Fong và cộng sự cho thấy glucocorticoid rút ngắn thời gian điều trị sốc nhiễm trùng và thời gian MV nhưng không ảnh hưởng đến LOS hoặc tỷ lệ tử vong. Đáng chú ý là sự kết hợp giữa glucocorticoid và fludrocortisone đã cải thiện tỷ lệ tử vong ngắn hạn và dài hạn [197].

Quan điểm của bác sĩ cấp cứu

Mặc dù vai trò của steroid được Fong và cộng sự nhấn mạnh, việc sử dụng glucocorticoid thường quy (đơn độc hoặc kết hợp với fludrocortisone) trong xử trí sốc nhiễm trùng chưa được hỗ trợ đầy đủ dựa theo các chứng cứ hiện tại. Việc sử dụng hydrocortison có thể được xem xét cho những bệnh nhân không đạt được MAP mục tiêu mặc dù đã dùng thuốc vận mạch.

3.5.6. Natri bicarbonate

Nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng có thể gây nhiễm toan thông qua các cơ chế sinh lý bệnh khác nhau, chủ yếu dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa hoặc lactic [198 - 200]. Vai trò của natri bicarbonate trong những tình huống này đã được tranh luận rộng rãi, nhưng chưa có kết quả rõ ràng. Đặc biệt, vai trò của liệu pháp bicarbonate ở bệnh nhân nhiễm toan lactic đang gây tranh cãi. Hầu hết các chuyên gia cho rằng phương pháp điều trị này phù hợp trong trường hợp nhiễm toan lactic nặng với toan máu (pH động mạch < 7,1) có thể dẫn đến tình trạng huyết động không ổn định do giảm co bóp thất trái, dẫn mạch và giảm khả năng đáp ứng với catecholamine [201].

Các tác động lâm sàng và điều trị nhiễm toan chuyển hóa cấp tính nặng do nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng vẫn còn gây tranh cãi và các chuyên gia chưa thống nhất về chỉ định sử dụng natri bicarbonate [202].

Một nghiên cứu gần đây của Zhang cộng sự gồm 1718 bệnh nhân nhiễm trùng nhiễm toan chuyển hóa được chia thành hai phân nhóm (500 đối tượng được điều trị bằng natri bicarbonate và 1218 đối tượng không được điều trị) cho thấy những bệnh nhân được điều trị không giảm tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, cho thấy sự cải thiện về tỷ lệ sống còn đối với bệnh nhân nhiễm trùng huyết có AKI giai đoạn 2 hoặc 3 và nhiễm toan nặng [203]. Dựa trên các nghiên cứu gần đây nhất, hầu hết đều đồng ý nên điều trị nhiễm toan chuyển hóa khi nồng độ bicarbonate < 5mEq/L và pH < 7,1 [204]. Liệu pháp bicarbonate ở bệnh nhân nhiễm toan ít nghiêm trọng hơn (pH 7,1 hoặc cao hơn) không được khuyến cáo trừ khi bệnh nhân có tổn thương thận cấp tính nặng [202, 205]. Liên quan đến vấn đề này, một nghiên cứu giai đoạn 3 đa trung tâm, nhãn mở, ngẫu nhiên có đối chứng đã cho thấy truyền natri bicarbonate sớm giảm tỷ lệ tử vong trong 28 ngày do mọi nguyên nhân và giảm tỷ lệ suy cơ quan sau 7 ngày sau khi nhập ICU đối với bệnh nhân toan chuyển hóa nặng. Nghiên cứu được tiến hành gồm 26 ICUs và có 389 bệnh nhân (194 ở nhóm chứng và 195 ở nhóm bicarbonate). Các tác giả kết luận rằng natri bicarbonate không có tác dụng làm giảm tỷ lệ tử vong trong 28 ngày hoặc nguy cơ suy cơ quan trong 7 ngày; tuy nhiên, dường như làm giảm nhu cầu về RRT và tỷ lệ tử vong bệnh nhân có AKI [206].

Quan điểm của bác sĩ cấp cứu

Mặc dù chứng cứ còn tranh cãi, natri bicarbonate là phương pháp điều trị hợp lý cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết với nhiễm toan chuyển hóa/toan lactic nặng (nồng độ bicarbonate < 5mEq/L và/hoặc pH < 7,1) hoặc AKI giai đoạn 2 hoặc 3. Do đó, liệu pháp này nên được chỉ định như là phương pháp điều trị hỗ trợ trước khi các điều trị chính có hiệu quả.

3.5.7. Acetaminophen

Thuốc giảm sốt hiệu quả ở những bệnh nhân không mắc bệnh thần kinh nghiêm trọng, không làm thay đổi tỷ lệ tử vong hoặc các kết quả khác; do đó, nó không nên được coi là một trong những vấn đề chính của điều trị nhiễm trùng huyết [207, 208].

Quan điểm của bác sĩ cấp cứu

Acetaminophen không được coi là vấn đề chính trong điều trị nhiễm trùng huyết và nên được dùng như một loại thuốc điều trị triệu chứng.

4. Kết luận

Nhiễm trùng huyết là một tình trạng bệnh lý đe dọa tính mạng và phụ thuộc vào thời gian có tiên lượng xấu. Một số lý do có thể được đồng thuận để giải thích tại sao nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng thách thức đối với các bác sĩ cấp cứu trong thực hành lâm sàng hàng ngày, bao gồm (i) khởi phát lâm sàng có thể khó phát hiện; (ii) chẩn đoán sai dẫn đến trì hoãn điều trị và dẫn đến kết cục lâm sàng và chất lượng cuộc sống xấu hơn; và cuối cùng (iii) Chăm sóc điều trị khó khăn liên quan đến nhiều chuyên khoa với các phương pháp điều trị khác nhau vẫn còn đang được tranh luận, như thời gian bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng sinh, hồi sức dịch thích hợp, sử dụng thuốc vận mạch sớm và mục tiêu oxy. Tuy nhiên, phương pháp điều trị được phối hợp tốt dựa trên các loại thuốc kháng vi khuẩn, dịch, oxy và nếu cần thiết, các chất vận mạch có thể cải thiện kết cục của bệnh nhân. Nhìn chung, dữ liệu được trình bày trong bài viết này về điều trị nhiễm trùng huyết (được tóm tắt trong Bảng 3) cung cấp cơ sở vững chắc để định hướng các yêu cầu mà hiện tại chưa được đáp ứng đối với tình trạng bệnh lý nghiêm trọng này.

Bảng 3. Tóm tắt quan điểm của Bác sĩ Cấp cứu được báo cáo trong bài viết	
Vấn đề điều trị	Quan điểm của bác sĩ cấp cứu
kháng sinh	- Lấy mẫu nuôi cấy trước khi sử dụng kháng sinh đồ
	- Các lựa chọn điều trị nên dựa trên các tiêu chí lâm sàng/dịch tể học và được bắt đầu ngay lập tức
	- Thường xuyên đánh giá tình trạng của bệnh nhân và nồng độ PCT để có chiến lược giảm leo thang phù hợp
	- Các liệu trình điều trị kháng sinh ngắn hạn có thể được chỉ định
Dịch	- Dịch tinh thể cân bằng là dịch được lựa chọn
	- Các chiến lược hồi sức dịch dựa theo cá thể hóa dựa trên FT và FR được ưu tiên hơn
	- Cách tiếp cận dựa tuyền lượng nhỏ, lặp lại (250 - 500mL) dịch tinh thể với theo dõi huyết động liên tục được khuyến cáo
Thuốc vận mạch	- Cần dùng thuốc vận mạch nếu MAP < 65mmHg mặc dù đã bù dịch
	- NE liều 0,1 - 1,2µg/kg/phút là thuốc được lựa chọn cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết
	- Sử dụng NE sớm có thể ngăn ngừa quá tải dịch, do đó làm giảm tỷ lệ tử vong
	- VP ở liều 0,25 - 0,5µg/kg/phút có thể được kết hợp với NE nếu không đạt được MAP mục tiêu
oxy hóa và Hỗ trợ thông khí	- Quá trình oxy hóa nên được bắt đầu ở mức 15 L/phút qua mặt nạ có túi dự trữ
	- Các giá trị mục tiêu là SpO ₂ 94 - 98% hoặc SpO ₂ 88 - 92% nếu bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp tăng CO ₂
	- Nếu cần NIV/MV, nên sử dụng thể tích khí lưu thông thấp (6mL/kg)
	- HFNC có thể được sử dụng ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết bị suy hô hấp thiếu oxy
Phương pháp điều trị khác	1. Heparine: nên sử dụng LMWH thay vì UFH để ngăn ngừa VTE, dự phòng cơ học được khuyến cáo cho những bệnh nhân có chống chỉ định với điều trị heparin
	2. Insulin: nên sử dụng insulin để đạt được mục tiêu glucose trong khoảng 144 - 180mg/dL
	3. Thuốc ức chế bơm proton: Điều trị PPI có thể cần thiết để ngăn ngừa loét do căng thẳng
	4. Điều trị thay thế thận: mặc dù AKI là một biến chứng phổ biến của nhiễm trùng huyết, RRT chỉ có thể được chỉ định ở một số nhóm bệnh nhân
	5. Steroid: hydrocortisone có thể được xem xét ở những bệnh nhân MAP kháng thuốc vận mạch, không đủ
	6. Natri Bicarbonate: natri bicarbonate có thể được dùng cho bệnh nhân có nồng độ bicarbonate nặng < 5mEq/L và/hoặc pH < 7,1 hoặc AKI giai đoạn 2 hoặc 3
	7. Acetaminophen: acetaminophen nên được dùng như thuốc điều trị triệu chứng
Ghi chú: AKI: tổn thương thận cấp tính; FR: khả năng đáp ứng dịch; FT: dung nạp dịch; HFNC: lưu lượng cao qua mũi; LMWH: heparin trọng lượng phân tử thấp; MAP: áp lực động mạch trung bình; NE: norepinephrine; PCT: procalcitonin; PPI: thuốc ức chế bơm proton; RRT: điều trị thay thế thận; UFH: heparin không phân đoạn; VP: vasopressin; VTE: thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.	

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.-D.; Coopersmith, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016, **315**, 801 - 810. [CrossRef] [PubMed]
2. Evans, L.; Rhodes, A.; Alhazzani, W.; Antonelli, M.; Coopersmith, C.M.; French, C.; Machado, F.R.; McIntyre, L.; Ostermann, M.; Prescott, H.C.; et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021, **47**, 1181 - 1247. [CrossRef] [PubMed]
3. Gauer, R.; Forbes, D.; Boyer, N. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am. Fam. Physician* 2020, **101**, 409 - 418.
4. Chiu, C.; Legrand, M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2021, **34**, 71 - 76. [CrossRef]
5. WHO. *Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis: Current Evidence, Identifying Gaps and Future Directions*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.
6. Vakkalanka, J.P.; Harland, K.K.; Swanson, M.B.; Mohr, N.M. Clinical and epidemiological variability in severe sepsis: An ecological study. *J. Epidemiol. Community Health* 2018, **72**, 741 - 745. [CrossRef]
7. Yealy, D.M.; Mohr, N.M.; Shapiro, N.I.; Venkatesh, A.; Jones, A.E.; Self, W.H. Early care of adults with suspected sepsis in the Emergency Department and Out-of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report. *Ann. Emerg. Med.* 2021, **78**, 1 - 19. [CrossRef] [PubMed]
8. Schlapbach, L.J.; Kisson, N.; Alhawsawi, A.; Aljuaid, M.H.; Daniels, R.; Gorordo-Delsol, L.A.; Machado, F.; Malik, I.; Nsutebu, E.F.; Finfer, S.; et al. World Sepsis Day: A global agenda to target a leading cause of morbidity and mortality. *Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020, **319**, L518 - L522. [CrossRef]
9. Seymour, C.W.; Rea, T.D.; Kahn, J.M.; Walkey, A.J.; Yealy, D.M.; Angus, D.C. Severe Sepsis in Pre-Hospital Emergency Care. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012, **186**, 1264 - 1271. [CrossRef]
10. Angus, D.C.; van der Poll, T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* 2013, **369**, 840 - 851. [CrossRef]
11. Piechota, M.; Banach, M.; Irzmanski, R.; Barylski, M.; Piechota-Urbanska, M.; Kowalski, J.; Pawlicki, L. Plasma endothelin-1 levels in septic patients. *J. Intensive Care Med.* 2007, **22**, 232 - 239. [CrossRef]
12. Ince, C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit. Care* 2005, **9** (Suppl. 4), S13 - S19. [CrossRef] [PubMed]
13. Wolinsky, H. A proposal linking clearance of circulating lipoproteins to tissue metabolic activity as a basis for understanding atherogenesis. *Circ. Res.* 1980, **47**, 301 - 311. [CrossRef] [PubMed]
14. Belousoviene, E.; Kiudulaite, I.; Pilvinis, V.; Pranskunas, A. Links between Endothelial Glycocalyx Changes and Microcirculatory Parameters in Septic Patients. *Life* 2021, **11**, 790. [CrossRef]
15. Kumar, A.; Roberts, D.; Wood, K.E.; Light, B.; Parrillo, J.E.; Sharma, S.; Suppes, R.; Feinstein, D.; Zanotti, S.; Taiberg, L.; 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. [CrossRef] [PubMed]
16. Ferrer, R.; Martin-Loeches, I.; Phillips, G.; Osborn, T.M.; Townsend, S.; Dellinger, R.P.; Artigas, A.; Schorr, C.; Levy, M.M. 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. [CrossRef]
17. Dugar, S.; Choudhary, C.; Duggal, A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Clevel. Clin. J. Med.* 2020, **87**, 53 - 64. [CrossRef]
18. Mandell, L.A.; Wunderink, R.G.; Anzueto, A.; Bartlett, J.G.; Campbell, G.D.; Dean, N.C.; Dowell, S.F.; File, T.M., Jr.; Musher, D.M.; Niederman, M.S.; et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007, **44** (Suppl. 2), S27 - S72. [CrossRef]
19. Pappas, P.G.; Kauffman, C.A.; Andes, D.; Clancy, C.J.; Marr, K.A.; Ostrosky-Zeichner, L.; Reboli, A.C.; Schuster, M.G.; Vazquez, J.A.; Walsh, T.J.; et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016, **62**, 409 - 417. [CrossRef]

20. Mermel, L.A.; Allon, M.; Bouza, E.; Craven, D.E.; Flynn, P.; O'Grady, N.P.; Raad, I.I.; Rijnders, B.J.A.; Sherertz, R.J.; Warren, D.K. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2010, 50, 457. [CrossRef]
21. Solomkin, J.S.; Mazuski, J.E.; Bradley, J.S.; Rodvold, K.A.; Goldstein, E.J.; Baron, E.J.; O'Neill, P.J.; Chow, A.W.; Dellinger, E.P.; Eachempati, S.R.; et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2010, 50, 1695. [CrossRef]
22. Stevens, D.L.; Bisno, A.L.; Chambers, H.F.; Dellinger, E.P.; Goldstein, E.J.; Gorbach, S.L.; Hirschmann, J.V.; Kaplan, S.L.; Montoya, J.G.; Wade, J.C.; et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2015, 60, 1448.
23. Paul, M.; Shani, V.; Muchtar, E.; Kariv, G.; Robenshtok, E.; Leibovici, L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 4851 - 4863. [CrossRef]
24. Guo, Y.; Gao, W.; Yang, H.; Ma, C.; Sui, S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung* 2016, 45, 454 - 459. [CrossRef] [PubMed]
25. Uddin, T.M.; Chakraborty, A.J.; Khusro, A.; Zidan, B.R.M.; Mitra, S.; Emran, T.B.; Dhama, K.; Ripon, M.K.H.; Gajdacs, M.; Sahibzada, M.U.K.; et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J. Infect. Public Health* 2021, 14, 1750 - 1766. [CrossRef] [PubMed]
26. Klompas, M.; Calandra, T.; Singer, M. Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA* 2018, 320, 1433 - 1434. [CrossRef]
27. Prescott, H.C.; Iwashyna, T.J. Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019, 16, 426 - 429. [CrossRef] [PubMed]
28. Baggs, J.; Jernigan, J.A.; Halpin, A.L.; Epstein, L.; Hatfield, K.M.; McDonald, L.C. Risk of Subsequent Sepsis Within 90 Days After a Hospital Stay by Type of Antibiotic Exposure. *Clin. Infect. Dis.* 2018, 66, 1004 - 1012. [CrossRef]
29. Branch-Elliman, W.; O'Brien, W.; Strymish, J.; Itani, K.; Wyatt, C.; Gupta, K. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis with Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg.* 2019, 154, 590 - 598. [CrossRef]
30. Hranjec, T.; Rosenberger, L.H.; Swenson, B.; Metzger, R.; Flohr, T.R.; Politano, A.D.; Riccio, L.M.; Popovsky, K.A.; Sawyer, R.G. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-careunit-acquired infection: A quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2012, 12, 774 - 780. [CrossRef]
31. Ong, D.S.Y.; Frencken, J.F.; Klein Klouwenberg, P.M.C.; Juffermans, N.; van der Poll, T.; Bonten, M.J.M.; Cremer, O.L.; MARS consortium. Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2017, 64, 1731 - 1736. [CrossRef]
32. Tamma, P.D.; Avdic, E.; Li, D.X.; Dzintars, K.; Cosgrove, S.E. Association of Adverse Events with Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern. Med.* 2017, 177, 1308 - 1315. [CrossRef] [PubMed]
33. Teshome, B.F.; Vouri, S.M.; Hampton, N.; Kollef, M.H.; Micek, S.T. Duration of Exposure to Antipseudomonal β -Lactam Antibiotics in the Critically Ill and Development of New Resistance. *Pharmacotherapy* 2019, 39, 261 - 270. [CrossRef] [PubMed]
34. Contou, D.; Roux, D.; Jochmans, S.; Coudroy, R.; Guérot, E.; Grimaldi, D.; Ricome, S.; Maury, E.; Plantefève, G.; Mayaux, J.; et al. Septic shock with no diagnosis at 24 hours: A pragmatic multicenter prospective cohort study. *Crit. Care* 2016, 20, 360. [CrossRef] [PubMed]
35. Rhee, C.; Kadri, S.S.; Danner, R.L.; Suffredini, A.F.; Massaro, A.F.; Kitch, B.T.; Lee, G.; Klompas, M. Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: A survey of intensivists using case vignettes. *Crit. Care* 2016, 20, 89. [CrossRef] [PubMed]
36. Liu, V.X.; Fielding-Singh, V.; Greene, J.D.; Baker, J.M.; Iwashyna, T.J.; Bhattacharya, J.; Escobar, G.J. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017, 196, 856 - 863. [CrossRef] [PubMed]
37. Peltan, I.D.; Brown, S.M.; Bledsoe, J.R.; Sorensen, J.; Samore, M.H.; Allen, T.L.; Hough, C.L. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest* 2019, 155, 938 - 946. [CrossRef]

38. Abe, T.; Kushimoto, S.; Tokuda, Y.; Phillips, G.S.; Rhodes, A.; Sugiyama, T.; Komori, A.; Iriyama, H.; Ogura, H.; Fujishima, S.; et al. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: A descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit. Care* 2019, 23, 360. [CrossRef]
39. Gaieski, D.F.; Mikkelsen, M.E.; Band, R.A.; Pines, J.M.; Massone, R.; Furia, F.F.; Shofer, F.S.; Goyal, M. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit. Care Med.* 2010, 38, 1045 - 1053. [CrossRef]
40. Ko, B.S.; Choi, S.H.; Kang, G.H.; Shin, T.G.; Kim, K.; Jo, Y.H.; Ryoo, S.M.; Kim, Y.J.; Park, Y.S.; Kwon, W.Y.; et al. Time to Antibiotics and the Outcome of Patients with Septic Shock: A Propensity Score Analysis. *Am. J. Med.* 2020, 133, 485 - 491.e4. [CrossRef]
41. Puskarich, M.A.; Trzeciak, S.; Shapiro, N.I.; Arnold, R.C.; Horton, J.M.; Studnek, J.R.; Kline, J.A.; Jones, A.E.; 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. [CrossRef]
42. Rothrock, S.G.; Cassidy, D.D.; Barneck, M.; Schinkel, M.; Guetschow, B.; Myburgh, C.; Nguyen, L.; Earwood, R.; Nanayakkara, P.W.B.; Nannan Panday, R.S.; et al. Outcome of Immediate Versus Early Antibiotics in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Emerg. Med.* 2020, 76, 427 - 441. [CrossRef]
43. Ryoo, S.M.; Kim, W.Y.; Sohn, C.H.; Seo, D.W.; Koh, J.W.; Oh, B.J.; Lim, K.S. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am. J. Med. Sci.* 2015, 349, 328 - 333. [CrossRef] [PubMed]
44. Weinberger, J.; Rhee, C.; Klompas, M. A Critical Analysis of the Literature on Time-to-Antibiotics in Suspected Sepsis. *J. Infect. Dis.* 2020, 222 (Suppl. 2), S110 - S118. [CrossRef] [PubMed]
45. Alam, N.; Oskam, E.; Stassen, P.M.; Exter, P.V.; van de Ven, P.M.; Haak, H.R.; Holleman, F.; Zanten, A.V.; Leeuwen-Nguyen, H.V.; Bon, V.; et al. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: A multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir. Med.* 2018, 6, 40 - 50. [CrossRef]
46. Bloos, F.; Rüddel, H.; Thomas-Rüddel, D.; Schwarzkopf, D.; Pausch, C.; Harbarth, S.; Schreiber, T.; Gründling, M.; Marshall, J.; Simon, P.; et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: A cluster randomized trial. *Intensive Care Med.* 2017, 43, 1602 - 1612. [CrossRef] [PubMed]
47. Yan, S.T.; Sun, L.C.; Jia, H.B.; Gao, W.; Yang, J.P.; Zhang, G.Q. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am. J. Emerg. Med.* 2017, 35, 579 - 583. [CrossRef]
48. Uzzan, B.; Cohen, R.; Nicolas, P.; Cucherat, M.; Perret, G.Y. 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. [CrossRef] [PubMed]
49. Christ-Crain, M.; Jaccard-Stolz, D.; Bingisser, R.; Gencay, M.M.; Huber, P.R.; Tamm, M.; Müller, B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: Cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004, 363, 600 - 607. [CrossRef]
50. Peng, F.; Chang, W.; Xie, J.F.; Sun, Q.; Qiu, H.B.; Yang, Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2019, 85, 158 - 166. [CrossRef]
51. Wacker, C.; Prkno, A.; Brunkhorst, F.M.; Schlattmann, P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2013, 13, 426 - 435. [CrossRef]
52. Jensen, J.U.; Hein, L.; Lundgren, B.; Bestle, M.H.; Mohr, T.T.; Andersen, M.H.; Thornberg, K.J.; Løken, J.; Steensen, M.; Fox, Z.; et al. 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. [CrossRef] [PubMed]
53. Layios, N.; Lambermont, B.; Canivet, J.L.; Morimont, P.; Preiser, J.C.; Garweg, C.; Ledoux, D.; Fripiat, F.; Piret, S.; Giot, J.B.; et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 2012, 40, 2304 - 2309. [CrossRef]
54. Najafi, A.; Khodadadian, A.; Sanatkar, M.; Shariat Moharari, R.; Etezadi, F.; Ahmadi, A.; Imani, F.; Khajavi, M.R. The Comparison of Procalcitonin Guidance Administer Antibiotics with Empiric Antibiotic Therapy in Critically Ill Patients Admitted in Intensive Care Unit. *Acta Med. Iran.* 2015, 53, 562 - 567.

55. Shozushima, T.; Takahashi, G.; Matsumoto, N.; Kojika, M.; Okamura, Y.; Endo, S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J. Infect. Chemother.* **2011**, *17*, 764 - 769. [CrossRef]
56. Velissaris, D.; Zareifopoulos, N.; Karamouzou, V.; Karanikolas, E.; Pierrakos, C.; Koniari, I.; Karanikolas, M. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus* **2021**, *13*, e15019. [CrossRef]
57. Di Pasquale, M.F.; Sotgiu, G.; Gramegna, A.; Radovanovic, D.; Terraneo, S.; Reyes, L.F.; Rupp, J.; González Del Castillo, J.; Blasí, F.; Aliberti, S.; et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin. Infect. Dis.* **2019**, *68*, 1482 - 1493. [CrossRef] [PubMed]
58. Kabak, E.; Hudcova, J.; Magyarics, Z.; Stulik, L.; Goggin, M.; Szijártó, V.; Nagy, E.; Stevens, C. The utility of endotracheal aspirate bacteriology in identifying mechanically ventilated patients at risk for ventilator associated pneumonia: A single-center prospective observational study. *BMC Infect. Dis.* **2019**, *19*, 756. [CrossRef] [PubMed]
59. Ternes, B.; Wagenlehner, F.M.E. Guideline-based treatment of urinary tract infections. *Urologe A* **2020**, *59*, 550 - 558. [CrossRef]
60. Tseng, W.P.; Chen, Y.C.; Yang, B.J.; Chen, S.Y.; Lin, J.J.; Huang, Y.H.; Fu, C.M.; Chang, S.C.; Chen, S.Y. Predicting MultidrugResistant Gram-Negative Bacterial Colonization and Associated Infection on Hospital Admission. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2017**, *38*, 1216 - 1225. [CrossRef]
61. Augustine, M.R.; Testerman, T.L.; Justo, J.A.; Bookstaver, P.B.; Kohn, J.; Albrecht, H.; Al-Hasan, M.N. Clinical Risk Score for Prediction of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Bloodstream Isolates. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2017**, *38*, 266 - 272. [CrossRef]
62. Wall, E.C.; Chan, J.M.; Gil, E.; Heyderman, R.S. Acute bacterial meningitis. *Curr. Opin. Neurol.* **2021**, *34*, 386 - 395. [CrossRef] [PubMed]
63. Bystritsky, R.J. Cellulitis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* **2021**, *35*, 49 - 60. [CrossRef]
64. Peetermans, M.; de Prost, N.; Eckmann, C.; Norrby-Teglund, A.; Skrede, S.; De Waele, J.J. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clin. Microbiol. Infect.* **2020**, *26*, 8 - 17. [CrossRef] [PubMed]
65. Shields, A.; de Assis, V.; Halscott, T. Top 10 Pearls for the Recognition, Evaluation, and Management of Maternal Sepsis. *Obstet. Gynecol.* **2021**, *138*, 289 - 304. [CrossRef] [PubMed]
66. Niederman, M.S.; Baron, R.M.; Bouadma, L.; Calandra, T.; Daneman, N.; DeWaele, J.; Kollef, M.H.; Lipman, J.; Nair, G.B. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit. Care* **2021**, *25*, 307. [CrossRef]
67. Lamothe, F. Novel Therapeutic Approaches to Invasive Candidiasis: Considerations for the Clinician. *Infect. Drug Resist.* **2023**, *16*, 1087 - 1097. [CrossRef]
68. Eliakim-Raz, N.; Yahav, D.; Paul, M.; Leibovici, L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob. Chemother.* **2013**, *68*, 2183 - 2191. [CrossRef]
69. Sawyer, R.G.; Claridge, J.A.; Nathens, A.B.; Rotstein, O.D.; Duane, T.M.; Evans, H.L.; Cook, C.H.; O'Neill, P.J.; Mazuski, J.E.; Askari, R.; et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 1996 - 2005. [CrossRef]
70. Pugh, R.; Grant, C.; Cooke, R.P.; Dempsey, G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, CD007577. [CrossRef]
71. Havey, T.C.; Fowler, R.A.; Daneman, N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* **2011**, *15*, R267. [CrossRef]
72. Dimopoulos, G.; Matthaiou, D.K.; Karageorgopoulos, D.E.; Grammatikos, A.P.; Athanassa, Z.; Falagas, M.E. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Drugs* **2008**, *68*, 1841 - 1854. [CrossRef]

73. Tansarli, G.S.; Andreatos, N.; Pliakos, E.E.; Mylonakis, E. A Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Treatment Duration for Bacteremia Due to Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019, 63, e02495-18. [CrossRef]
74. Montravers, P.; Tubach, F.; Lescot, T.; Veber, B.; Esposito-Farèse, M.; Seguin, P.; Paugam, C.; Lepape, A.; Meistelman, C.; Cousson, J.; et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: The DURAPOP randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2018, 44, 300 - 310. [CrossRef]
75. Annane, D.; Maxime, V.; Faller, J.P.; Mezher, C.; Clec'h, C.; Martel, P.; Gonzales, H.; Feissel, M.; Cohen, Y.; Capellier, G.; et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: A randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013, 3, e002186. [CrossRef]
76. Bloos, F.; Trips, E.; Nierhaus, A.; Briegel, J.; Heyland, D.K.; Jaschinski, U.; Moerer, O.; Weyland, A.; Marx, G.; Gründling, M.; et al. Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 2016, 176, 1266 - 1276. [CrossRef] [PubMed]
77. Bouadma, L.; Luyt, C.E.; Tubach, F.; Cracco, C.; Alvarez, A.; Schwebel, C.; Schortgen, F.; Lasocki, S.; Veber, B.; Dehoux, M.; et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010, 375, 463 - 474. [CrossRef] [PubMed]
78. de Jong, E.; van Oers, J.A.; Beishuizen, A.; Vos, P.; Vermeijden, W.J.; Haas, L.E.; Loeff, B.G.; Dormans, T.; van Melsen, G.C.; Kluiters, Y.C.; et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* 2016, 16, 819 - 827. [CrossRef] [PubMed]
79. Deliberato, R.O.; Marra, A.R.; Sanches, P.R.; Martino, M.D.; Ferreira, C.E.; Pasternak, J.; Paes, A.T.; Pinto, L.M.; dos Santos, O.F.; Edmond, M.B. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2013, 76, 266 - 271. [CrossRef]
80. Hochreiter, M.; Köhler, T.; Schweiger, A.M.; Keck, F.S.; Bein, B.; von Spiegel, T.; Schroeder, S. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: A randomized prospective controlled trial. *Crit. Care* 2009, 13, R83. [CrossRef]
81. Liu, B.H.; Li, H.F.; Lei, Y.; Zhao, S.X.; Sun, M.L. Clinical significance of dynamic monitoring of procalcitonin in guiding the use of antibiotics in patients with sepsis in ICU. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013, 25, 690 - 693.
82. Nobre, V.; Harbarth, S.; Graf, J.D.; Rohner, P.; Pugin, J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008, 177, 498 - 505. [CrossRef] [PubMed]
83. Oliveira, C.F.; Botoni, F.A.; Oliveira, C.R.; Silva, C.B.; Pereira, H.A.; Serufo, J.C.; Nobre, V. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: A randomized trial. *Crit. Care Med.* 2013, 41, 2336 - 2343. [CrossRef] [PubMed]
84. Qu, R.; Ji, Y.; Ling, Y.; Ye, C.Y.; Yang, S.M.; Liu, Y.Y.; Yang, R.Y.; Luo, Y.F.; Guo, Z. Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis. A randomized prospective single-center controlled trial. *Saudi Med. J.* 2012, 33, 382 - 387. [PubMed]
85. Schroeder, S.; Hochreiter, M.; Koehler, T.; Schweiger, A.M.; Bein, B.; Keck, F.S.; von Spiegel, T. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: Results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch. Surg.* 2009, 394, 221 - 226. [CrossRef]
86. Shehabi, Y.; Sterba, M.; Garrett, P.M.; Rachakonda, K.S.; Stephens, D.; Harrigan, P.; Walker, A.; Bailey, M.J.; Johnson, B.; Millis, D.; et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014, 190, 1102 - 1110. [CrossRef] [PubMed]
87. Stolz, D.; Smyrniotis, N.; Eggimann, P.; Pargger, H.; Thakkar, N.; Siegemund, M.; Marsch, S.; Azzola, A.; Rakic, J.; Mueller, B.; et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: A randomised study. *Eur. Respir. J.* 2009, 34, 1364 - 1375. [CrossRef] [PubMed]

88. Xu, X.L.; Yan, F.D.; Yu, J.Q.; Chen, Q.H.; Lin, H.; Zheng, R.Q. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment of sepsis patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2017, 97, 343 - 346.
89. Rhodes, A.; Evans, L.E.; Alhazzani, W.; Levy, M.M.; Antonelli, M.; Ferrer, R.; Kumar, A.; Sevransky, J.E.; Sprung, C.L.; Nunnally, M.E. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017, 45, 486 - 552. [CrossRef]
90. Edwards, J.D. Management of septic shock. *BMJ* 1993, 306, 1661 - 1664. [CrossRef]
91. Tuschmidt, J.; Fried, J.; Astiz, M.; Rackow, E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992, 102, 216 - 220. [CrossRef]
92. Dyson, A.; Cone, S.; Singer, M.; Ackland, G.L. Microvascular and macrovascular flow are uncoupled in early polymicrobial sepsis. *Br. J. Anaesth.* 2012, 108, 973 - 978. [CrossRef] [PubMed]
93. Woodcock, T.E.; Woodcock, T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br. J. Anaesth.* 2012, 108, 384 - 394. [CrossRef]
94. Alphonsus, C.S.; Rodseth, R.N. The endothelial glycocalyx: A review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 2014, 69, 777 - 784. [CrossRef]
95. Chappell, D.; Bruegger, D.; Potzel, J.; Jacob, M.; Brettner, F.; Vogeser, M.; Conzen, P.; Becker, B.F.; Rehm, M. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit. Care* 2014, 18, 538. [CrossRef] [PubMed]
96. Brown, R.M.; Wang, L.; Coston, T.D.; Krishnan, N.I.; Casey, J.D.; Wanderer, J.P.; Ehrenfeld, J.M.; Byrne, D.W.; Stollings, J.L.; Siew, E.D.; et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019, 200, 1487 - 1495. [CrossRef]
97. Corl, K.A.; Prodromou, M.; Merchant, R.C.; Gareen, I.; Marks, S.; Banerjee, D.; Amass, T.; Abbasi, A.; Delcombre, C.; Palmisciano, A.; et al. The Restrictive IV Fluid Trial in Severe Sepsis and Septic Shock (RIFTS): A Randomized Pilot Study. *Crit. Care Med.* 2019, 47, 951 - 959. [CrossRef] [PubMed]
98. Starling, E.H. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J. Physiol.* 1896, 31, 326. [CrossRef] [PubMed]
99. Myburgh, J.A.; Mythen, M.G. Resuscitation fluids. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 1243 - 1251. [CrossRef]
100. Tseng, C.H.; Chen, T.T.; Wu, M.Y.; Chan, M.C.; Shih, M.C.; Tu, Y.K. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: A systematic review and sequential network meta-analyses. *Crit. Care* 2020, 24, 693. [CrossRef]
101. Annane, D.; Siami, S.; Jaber, S.; Martin, C.; Elatrous, S.; Declère, A.D.; Preiser, J.C.; Outin, H.; Troche, G.; Charpentier, C.; et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013, 310, 1809 - 1817. [CrossRef]
102. Mutter, T.C.; Ruth, C.A.; Dart, A.B. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: Effects on kidney function. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, CD007594. [CrossRef] [PubMed]
103. Mårtensson, J.; Bellomo, R. Are all fluids bad for the kidney? *Curr. Opin. Crit. Care* 2015, 21, 292 - 301. [CrossRef] [PubMed]
104. Casey, J.D.; Brown, R.M.; Semler, M.W. Resuscitation fluids. *Curr. Opin. Crit. Care* 2018, 24, 512 - 518. [CrossRef] [PubMed]
105. Mayerhöfer, T.; Wiedermann, C.J.; Joannidis, M. Use of albumin: State of the art. *Med. Klin. Intensivmed. Notf.* 2021, 116, 655 - 664. [CrossRef] [PubMed]
106. Caironi, P.; Tognoni, G.; Gattinoni, L. Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 84. [CrossRef] [PubMed]
107. Park, C.H.L.; de Almeida, J.P.; de Oliveira, G.Q.; Rizk, S.I.; Fukushima, J.T.; Nakamura, R.E.; Mourão, M.M.; Galas, F.R.B.G.; Abdala, E.; Pinheiro Freire, M.; et al. Lactated Ringer's Versus 4% Albumin on Lactated Ringer's in Early Sepsis Therapy in Cancer Patients: A Pilot Single-Center Randomized Trial. *Crit. Care Med.* 2019, 47, e798 - e805. [CrossRef]

108. Kakaei, F.H.S.; Asheghvatan, A.; Zarrintan, S.; Asvadi, T.; Beheshtirouy, S.; Mohajer, A. Albumin as a resuscitative fluid in patients with severe sepsis: A randomized clinical trial. *Adv. Biosci. Clin. Med.* 2017, 5, 9 - 16. [CrossRef]
109. Lewis, S.R.; Pritchard, M.W.; Evans, D.J.; Butler, A.R.; Alderson, P.; Smith, A.F.; Roberts, I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018, 8, CD000567. [CrossRef]
110. Martin, G.S.; Bassett, P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care* 2019, 50, 144 - 154. [CrossRef]
111. Marik, P.E.; Byrne, L.; van Haren, F. Fluid resuscitation in sepsis: The great 30 mL per kg hoax. *J. Thorac. Dis.* 2020, 12, S37 - S47. [CrossRef]
112. Chaudhuri, D.; Herritt, B.; Lewis, K.; Diaz-Gomez, J.L.; Fox-Robichaud, A.; Ball, I.; Granton, J.; Rochwerg, B. Dosing Fluids in Early Septic Shock. *Chest* 2021, 159, 1493 - 1502. [CrossRef] [PubMed]
113. Lat, I.; Coopersmith, C.M.; De Backer, D.; Coopersmith, C.M.; Research Committee of the Surviving Sepsis Campaign. The surviving sepsis campaign: Fluid resuscitation and vasopressor therapy research priorities in adult patients. *Intensive Care Med. Exp.* 2021, 9, 10. [CrossRef] [PubMed]
114. Gavelli, F.; Castello, L.M.; Avanzi, G.C. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Intern. Emerg. Med.* 2021, 16, 1649 - 1661. [CrossRef] [PubMed]
115. Ladzinski, A.T.; Thind, G.S.; Siuba, M.T. Rational Fluid Resuscitation in Sepsis for the Hospitalist: A Narrative Review. *Mayo Clin. Proc.* 2021, 96, 2464 - 2473. [CrossRef] [PubMed]
116. Trzeciak, S.; Cinel, I.; Phillip Dellinger, R.; Shapiro, N.I.; Arnold, R.C.; Parrillo, J.E.; Hollenberg, S.M.; Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) Investigators. Resuscitating the microcirculation in sepsis: The central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad. Emerg. Med.* 2008, 15, 399 - 413. [CrossRef]
117. Bakker, J.; Kattan, E.; Annane, D.; Castro, R.; Cecconi, M.; De Backer, D.; Dubin, A.; Evans, L.; Gong, M.N.; Hamzaoui, O.; et al. Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation. *Intensive Care Med.* 2022, 48, 148 - 163. [CrossRef]
118. Kattan, E.; Castro, R.; Miralles-Aguiar, F.; Hernández, G.; Rola, P. The emerging concept of fluid tolerance: A position paper. *J Crit. Care* 2022, 71, 154070. [CrossRef]
119. Monnet, X.; Marik, P.E.; Teboul, J.L. Prediction of fluid responsiveness: An update. *Ann. Intensive Care* 2016, 6, 111. [CrossRef]
120. Monnet, X.; Teboul, J.-L. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects? *Ann. Intensive Care* 2018, 8, 54. [CrossRef]
121. Bentzer, P.; Griesdale, D.E.; Boyd, J.; MacLean, K.; Sirounis, D.; Ayas, N.T. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2016, 316, 1298 - 1309. [CrossRef]
122. Messmer, A.S.; Zingg, C.; Müller, M.; Gerber, J.L.; Schefold, J.C.; Pfortmueller, C.A. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit. Care Med.* 2020, 48, 1862 - 1870. [CrossRef] [PubMed]
123. Fang, J.; Wang, M.; Gong, S.; Cui, N.; Xu, L. Increased 28-day mortality due to fluid overload prior to continuous renal replacement in sepsis associated acute kidney injury. *Ther. Apher. Dial.* 2022, 26, 288 - 296. [CrossRef] [PubMed]
124. Kattan, E.; Ospina-Tascón, G.A.; Teboul, J.L.; Castro, R.; Cecconi, M.; Ferri, G.; Bakker, J.; Hernández, G.; ANDROMEDA-SHOCK Investigators. Systematic assessment of fluid responsiveness during early septic shock resuscitation: Secondary analysis of the ANDROMEDA-SHOCK trial. *Crit. Care* 2020, 24, 23. [CrossRef] [PubMed]
125. Monnet, X.; Shi, R.; Teboul, J.L. Prediction of fluid responsiveness. What's new? *Ann. Intensive Care* 2022, 12, 46. [CrossRef]
126. Perner, A.; Cecconi, M.; Cronhjort, M.; Darmon, M.; Jakob, S.M.; Pettilä, V.; van der Horst, I.C.C. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intensive Care Med.* 2018, 44, 791 - 798. [CrossRef]
127. National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network; Shapiro, N.I.; Douglas, I.S.; Brower, R.G.; Brown, S.M.; Exline, M.C.; Ginde,

- A.A.; Gong, M.N.; Grissom, C.K.; Hayden, D.; et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N. Engl. J. Med.* 2023, 388, 499 - 510.
128. Vincent, J.L.; De Backer, D. Circulatory shock. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 1726 - 1734. [CrossRef]
129. Lamontagne, F.; Meade, M.O.; Hébert, P.C.; Asfar, P.; Lauzier, F.; Seely, A.J.E.; Day, A.G.; Mehta, S.; Muscedere, J.; Bagshaw, S.M.; et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: A multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016, 42, 542 - 550. [CrossRef]
130. Lamontagne, F.; Richards-Belle, A.; Thomas, K.; Harrison, D.A.; Sadique, M.Z.; Grieve, R.D.; Camsooksai, J.; Darnell, R.; Gordon, A.C.; Henry, D.; et al. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients with Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020, 323, 938 - 949. [CrossRef]
131. Hernández, G.; Teboul, J.L.; Bakker, J. Norepinephrine in septic shock. *Intensive Care Med.* 2019, 45, 687 - 689. [CrossRef]
132. Shi, R.; Hamzaoui, O.; De Vita, N.; Monnet, X.; Teboul, J.L. Vasopressors in septic shock: Which, when, and how much? *Ann. Transl. Med.* 2020, 8, 794. [CrossRef] [PubMed]
133. Permpikul, C.; Tongyoo, S.; Viarasilpa, T.; Trainarongsakul, T.; Chakorn, T.; Udompanturak, S. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit. Care Med.* 2019, 199, 1097 - 1105. [CrossRef] [PubMed]
134. Ammar, M.A.; Ammar, A.A.; Wieruszewski, P.M.; Bissell, B.D.; TLong, M.; Albert, L.; Khanna, A.K.; Sacha, G.L. Timing of vasoactive agents and corticosteroid initiation in septic shock. *Ann. Intensive Care* 2022, 12, 47. [CrossRef] [PubMed]
135. Alshahrani, M.S.; Alatigue, R. Association Between Early Administration of Norepinephrine in Septic Shock and Survival. *Open Access Emerg. Med.* 2021, 13, 143 - 150. [CrossRef]
136. Persichini, R.; Silva, S.; Teboul, J.L.; Jozwiak, M.; Chemla, D.; Richard, C.; Monnet, X. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2012, 40, 3146 - 3153. [CrossRef]
137. Varpula, M.; Tallgren, M.; Saukkonen, K.; Voipio-Pulkki, L.M.; Pettilä, V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med.* 2005, 31, 1066 - 1071. [CrossRef]
138. Li, Y.; Li, H.; Zhang, D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* 2020, 24, 488. [CrossRef]
139. Jouffroy, R.; Hajjar, A.; Gilbert, B.; Tourtier, J.P.; Bloch-Laine, E.; Ecollan, P.; Boullaran, J.; Bounes, V.; Vivien, B.; Gueye, P.N. Prehospital norepinephrine administration reduces 30-day mortality among septic shock patients. *BMC Infect. Dis.* 2022, 22, 345. [CrossRef]
140. Xu, F.; Zhong, R.; Shi, S.; Zeng, Y.; Tang, Z. Early initiation of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score-based analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2022, 54, 287 - 296. [CrossRef]
141. Hamzaoui, O.; Jozwiak, M.; Geffriaud, T.; Sztymf, B.; Prat, D.; Jacobs, F.; Monnet, X.; Trouiller, P.; Richard, C.; Teboul, J.L. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br. J. Anaesth.* 2018, 120, 517 - 524. [CrossRef]
142. Boyd, J.H.; Forbes, J.; Nakada, T.A.; Walley, K.R.; Russell, J.A. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit. Care Med.* 2011, 39, 259 - 265. [CrossRef] [PubMed]
143. Vincent, J.L.; Sakr, Y.; Sprung, C.L.; Ranieri, V.M.; Reinhart, K.; Gerlach, H.; Moreno, R.; Carlet, J.; Le Gall, J.R.; Payen, D.; et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit. Care Med.* 2006, 34, 344 - 353. [CrossRef] [PubMed]
144. Russell, J.A.; Walley, K.R.; Singer, J.; Gordon, A.C.; Hébert, P.C.; Cooper, D.J.; Holmes, C.L.; Mehta, S.; Granton, J.T.; Storms, M.M.; et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 877 - 887. [CrossRef] [PubMed]
145. Huang, H.; Wu, C.; Shen, Q.; Xu, H.; Fang, Y.; Mao, W. The effect of early vasopressin use on patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021, 48, 203 - 208. [CrossRef]
146. Sedhai, Y.R.; Shrestha, D.B.; Budhathoki, P.; Memon, W.; Acharya, R.; Gaire, S.; Pokharel, N.; Maharjan, S.; Jasaraj, R.; Sodhi, A.; et al. Vasopressin versus norepinephrine as the first-line

- vasopressor in septic shock: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Transl. Res.* 2022, 8, 185 - 199.
147. Jentzer, J.C.; Hollenberg, S.M. Vasopressor and Inotrope Therapy in Cardiac Critical Care. *J. Intensive Care Med.* 2021, 36, 843 - 856. [CrossRef]
148. Belletti, A.; Nagy, A.; Sartorelli, M.; Mucchetti, M.; Putzu, A.; Sartini, C.; Morselli, F.; De Domenico, P.; Zangrillo, A.; Landoni, G.; et al. Effect of Continuous Epinephrine Infusion on Survival in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit. Care Med.* 2020, 48, 398 - 405. [CrossRef]
149. Font, M.D.; Thyagarajan, B.; Khanna, A.K. Sepsis and Septic Shock—Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med. Clin. N. Am.* 2020, 104, 573 - 585. [CrossRef]
150. Cioccarri, L.; Jakob, S.M.; Takala, J. Should Vasopressors Be Started Early in Septic Shock? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2021, 42, 683 - 688. [CrossRef]
151. Ospina-Tascón, G.A.; Hernandez, G.; Alvarez, I.; Calderón-Tapia, L.E.; Manzano-Nunez, R.; Sánchez-Ortiz, A.I.; Quiñones, E.; Ruiz-Yucuma, J.E.; Aldana, J.L.; Teboul, J.L.; et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score-based analysis. *Crit. Care* 2020, 24, 52. [CrossRef]
152. Chalfin, D.B. Vasopressor Therapy Early, or Vasopressors Later? Still an Important Question in Septic Shock. *Crit. Care Med.* 2022, 50, 717 - 718. [CrossRef] [PubMed]
153. Yeo, H.J.; Lee, Y.S.; Kim, T.H.; Jang, J.H.; Lee, H.B.; Oh, D.K.; Park, M.H.; Lim, C.M.; Cho, W.H.; Korean Sepsis Alliance (KSA) Investigators. Vasopressor Initiation Within 1 Hour of Fluid Loading Is Associated with Increased Mortality in Septic Shock Patients: Analysis of National Registry Data. *Crit. Care Med.* 2022, 50, e351 - e360. [CrossRef] [PubMed]
154. O'Driscoll, B.R.; Howard, L.S.; Earis, J.; Mak, V. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *BMJ Open Respir. Res.* 2017, 4, e000170. [CrossRef] [PubMed]
155. Stolmeijer, R.; Bouma, H.R.; Zijlstra, J.G.; Drost-de Klerck, A.M.; Ter Maaten, J.C.; Ligtenberg, J.J.M. A Systematic Review of the Effects of Hyperoxia in Acutely Ill Patients: Should We Aim for Less? *Biomed. Res. Int.* 2018, 2018, 7841295. [CrossRef]
156. Barbateskovic, M.; Schjørring, O.L.; Krauss, S.R.; Meyhoff, C.S.; Jakobsen, J.C.; Rasmussen, B.S.; Perner, A.; Wetterslev, J. Higher vs Lower Oxygenation Strategies in Acutely Ill Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Chest* 2021, 159, 154 - 173. [CrossRef]
157. De Monnin, K.; Terian, E.; Yaegar, L.H.; Pappal, R.D.; Mohr, N.M.; Roberts, B.W.; Kollef, M.H.; Palmer, C.M.; Ablordeppey, E.; Fuller, B.M. Low Tidal Volume Ventilation for Emergency Department Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis on Practice Patterns and Clinical Impact. *Crit. Care Med.* 2022, 50, 986 - 998. [CrossRef]
158. Gottlieb, M.; Chesis, M.; Long, B. What is the Impact of Low Tidal Volume Ventilation for Emergency Department Patients? *Ann. Emerg. Med.* 2022, 81, 162 - 164. [CrossRef]
159. MacIntyre, N.R. Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation. *Respir. Care* 2019, 64, 617 - 628. [CrossRef]
160. Frat, J.P.; Thille, A.W.; Mercat, A.; Girault, C.; Ragot, S.; Perbet, S.; Prat, G.; Boulain, T.; Morawiec, E.; Cottreau, A.; et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 2185 - 2196. [CrossRef]
161. Mauri, T.; Turrini, C.; Eronia, N.; Grasselli, G.; Volta, C.A.; Bellani, G.; Pesenti, A. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017, 195, 1207 - 1215. [CrossRef]
162. Xuan, L.; Ma, J.; Tao, J.; Zhu, L.; Lin, S.; Chen, S.; Pan, S.; Zhu, D.; Yi, L.; Zheng, Y. Comparative study of high flow nasal catheter device and noninvasive positive pressure ventilation for sequential treatment in sepsis patients after weaning from mechanical ventilation in intensive care unit. *Ann. Palliat. Med.* 2021, 10, 6270 - 6278. [CrossRef] [PubMed]
163. Tongyoo, S.; Tantibundit, P.; Daorattanachai, K.; Viarasilpa, T.; Permpikul, C.; Udompanturak, S. High-flow nasal oxygen cannula vs. noninvasive mechanical ventilation to prevent reintubation in sepsis: A randomized controlled trial. *Ann. Intensive Care* 2021, 11, 135. [CrossRef] [PubMed]

164. Kim, E.; Jeon, K.; Oh, D.K.; Cho, Y.J.; Hong, S.B.; Lee, Y.J.; Lee, S.M.; Suh, G.Y.; Park, M.H.; Lim, C.M.; et al. Failure of High-Flow Nasal Cannula Therapy in Pneumonia and Non-Pneumonia Sepsis Patients: A Prospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3587. [CrossRef] [PubMed]
165. Iba, T.; Levi, M.; Levy, J.H. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin. Thromb. Hemost.* **2020**, *46*, 89 - 95. [PubMed]
166. Iba, T.; Levi, J.H.; Warkentin, T.E.; Thachil, J.; van der Poll, T.; Levi, M.; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* **2019**, *17*, 1989 - 1994. [CrossRef]
167. Li, X.; Ma, X. The role of heparin in sepsis: Much more than just an anticoagulant. *Br. J. Haematol.* **2017**, *179*, 389 - 398. [CrossRef]
168. Zhang, X.; Li, X. The Role of Histones and Heparin in Sepsis: A Review. *J. Intensive Care Med.* **2022**, *37*, 319 - 326. [CrossRef]
169. Liu, Z.; Zhu, H.; Ma, X. Heparin for treatment of sepsis: A systemic review. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* **2014**, *26*, 135 - 141.
170. Yini, S.; Heng, Z.; Xin, A.; Xiaochun, M. Effect of unfractionated heparin on endothelial glycocalyx in a septic shock model. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **2015**, *59*, 160 - 169. [CrossRef]
171. Arabi, Y.M.; Al-Hameed, F.; Burns, K.E.A.; Mehta, S.; Alsolamy, S.J.; Alshahrani, M.S.; Mandourah, Y.; Almekhlafi, G.A.; Almaani, M.; Al Bshabshe, A.; et al. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 1305 - 1315. [CrossRef]
172. Aleman, L.; Guerrero, J. Hiperglicemia por sepsis: Del mecanismo a la clínica [Sepsis hyperglycemia in the ICU: From the mechanism to the clinic]. *Rev. Med. Chil.* **2018**, *146*, 502 - 510. [CrossRef] [PubMed]
173. Rivas, A.M.; Nugent, K. Hyperglycemia, Insulin, and Insulin Resistance in Sepsis. *Am. J. Med. Sci.* **2021**, *361*, 297 - 302. [CrossRef] [PubMed]
174. Zohar, Y.; Zilberman Itskovich, S.; Koren, S.; Zaidenstein, R.; Marchaim, D.; Koren, R. The association of diabetes and hyperglycemia with sepsis outcomes: A population-based cohort analysis. *Intern. Emerg. Med.* **2021**, *16*, 719 - 728. [CrossRef] [PubMed]
175. See, K.C. Glycemic targets in critically ill adults: A mini-review. *World J. Diabetes* **2021**, *12*, 1719 - 1730. [CrossRef] [PubMed]
176. Jeger, R.V.; Seeberger, M.D.; Keller, U.; Pfisterer, M.E.; Filipovic, M. Oral hypoglycemics: Increased postoperative mortality in coronary risk patients. *Cardiology* **2007**, *107*, 296 - 301. [CrossRef]
177. Rim, J.; Gallini, J.; Jasien, C.; Cui, X.; Phillips, L.; Trammell, A.; Sadikot, R.T. Use of oral anti-diabetic drugs and risk of hospital and intensive care unit admissions for infections. *Am. J. Med. Sci.* **2022**, *364*, 53 - 58. [CrossRef]
178. Fujishima, S.; Gando, S.; Saitoh, D.; Kushimoto, S.; Ogura, H.; Abe, T.; Shiraishi, A.; Mayumi, T.; Sasaki, J.; Kotani, J.; et al. Incidence and Impact of Dysglycemia in Patients with Sepsis Under Moderate Glycemic Control. *Shock* **2021**, *56*, 507 - 513. [CrossRef]
179. Granholm, A.; Zeng, L.; Dionne, J.C.; Perner, A.; Marker, S.; Krag, M.; MacLaren, R.; Ye, Z.; Møller, M.H.; Alhazzani, W.; et al. Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* **2019**, *45*, 1347 - 1359. [CrossRef]
180. Krag, M.; Perner, A.; Møller, M.H. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Curr Opin Crit. Care* **2016**, *22*, 186 - 190. [CrossRef]
181. Huang, M.; Han, M.; Han, W.; Kuang, L. Proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor blockers for stress ulcer prophylaxis in patients with sepsis: A retrospective cohort study. *J. Int. Med. Res.* **2021**, *49*, 3000605211025130. [CrossRef]
182. D'Silva, K.M.; Mehta, R.; Mitchell, M.; Lee, T.C.; Singhal, V.; Wilson, M.G.; McDonald, E.G. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* **2021**, *27*, 697 - 703. [CrossRef] [PubMed]
183. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin. Pract.* **2012**, *120*, c179 - c184. [CrossRef]
184. Bagshaw, S.M.; George, C.; Bellomo, R.; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: A multicentre evaluation. *Crit. Care* **2008**, *12*, R47. [CrossRef] [PubMed]

185. Bagshaw, S.M.; Lapinsky, S.; Dial, S.; Arabi, Y.; Dodek, P.; Wood, G.; Ellis, P.; Guzman, J.; Marshall, J.; Parrillo, J.E.; et al. Acute kidney injury in septic shock: Clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* 2009, 35, 871 - 881. [CrossRef]
186. Cobussen, M.; Verhave, J.C.; Buijs, J.; Stassen, P.M. The incidence and outcome of AKI in patients with sepsis in the emergency department applying different definitions of AKI and sepsis. *Int. Urol. Nephrol.* 2023, 55, 183 - 190. [CrossRef]
187. Hellman, T.; Uusalo, P.; Järvisalo, M.J. Renal Replacement Techniques in Septic Shock. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 10238. [CrossRef]
188. Zarbock, A.; Kellum, J.A.; Schmidt, C.; Van Aken, H.; Wempe, C.; Pavenstädt, H.; Boanta, A.; Gerß, J.; Meersch, M. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016, 315, 2190 - 2199. [CrossRef] [PubMed]
189. Pasin, L.; Boraso, S.; Tiberio, I. Early initiation of renal replacement therapy in critically ill patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Anesthesiol.* 2019, 19, 62. [CrossRef]
190. Barbar, S.D.; Clere-Jehl, R.; Bourredjem, A.; Hernu, R.; Montini, F.; Bruyère, R.; Lebert, C.; Bohé, J.; Badie, J.; Eraldi, J.P.; et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 1431 - 1442. [CrossRef]
191. Chen, W.Y.; Cai, L.H.; Zhang, Z.H.; Tao, L.L.; Wen, Y.C.; Li, Z.B.; Li, L.; Ling, Y.; Li, J.W.; Xing, R.; et al. The timing of continuous renal replacement therapy initiation in sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: The CRTSAKI Study (Continuous RRT Timing in Sepsis-associated AKI in ICU): Study protocol for a multicentre, randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021, 11, e040718.
192. Annane, D.; Renault, A.; Brun-Buisson, C.; Megarbane, B.; Quenot, J.P.; Siami, S.; Cariou, A.; Forceville, X.; Schwebel, C.; Martin, C.; et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 809 - 818. [CrossRef] [PubMed]
193. Annane, D.; Bellissant, E.; Bollaert, P.E.; Briegel, J.; Keh, D.; Kupfer, Y.; Pirracchio, R.; Rochwerg, B. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 12, CD002243. [CrossRef] [PubMed]
194. Fang, F.; Zhang, Y.; Tang, J.; Lunsford, L.D.; Li, T.; Tang, R.; He, J.; Xu, P.; Faramand, A.; Xu, J.; et al. Association of Corticosteroid Treatment with Outcomes in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2019, 179, 213 - 223. [CrossRef] [PubMed]
195. Keh, D.; Trips, E.; Marx, G.; Wirtz, S.P.; Abduljawwad, E.; Bercker, S.; Bogatsch, H.; Briegel, J.; Engel, C.; Gerlach, H.; et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients with Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016, 316, 1775 - 1785. [CrossRef]
196. Zhao, Y.; Ding, C. Effects of Hydrocortisone on Regulating Inflammation, Hemodynamic Stability, and Preventing Shock in Severe Sepsis Patients. *Med. Sci. Monit.* 2018, 24, 3612 - 3619. [CrossRef] [PubMed]
197. Fong, K.M.; Au, S.Y.; Ng, G.W.Y. Steroid, ascorbic acid, and thiamine in adults with sepsis and septic shock: A systematic review and component network meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021, 11, 15777. [CrossRef]
198. Jacobi, J. Pathophysiology of sepsis. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2002, 59, S3 - S8. [CrossRef]
199. Maciel, A.T.; Noritomi, D.T.; Park, M. Metabolic acidosis in sepsis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 2010, 10, 252 - 257. [CrossRef]
200. Suetrong, B.; Walley, K.R. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest* 2016, 149, 252 - 261. [CrossRef]
201. Rudnick, M.R.; Blair, G.J.; Kuschner, W.G.; Barr, J. Lactic Acidosis and the Role of Sodium Bicarbonate: A Narrative Opinion. *Shock* 2020, 53, 528 - 536. [CrossRef]
202. Yagi, K.; Fujii, T. Management of acute metabolic acidosis in the ICU: Sodium bicarbonate and renal replacement therapy. *Crit. Care* 2021, 25, 314. [CrossRef] [PubMed]
203. Zhang, Z.; Zhu, C.; Mo, L.; Hong, Y. Effectiveness of sodium bicarbonate infusion on mortality in septic patients with metabolic acidosis. *Intensive Care Med.* 2018, 44, 1888 - 1895. [CrossRef] [PubMed]
204. Jung, B.; Rimmel, T.; Le Goff, C.; Chanques, G.; Corne, P.; Jonquet, O.; Muller, L.; Lefrant, J.Y.; Guervilly, C.; Papazian, L.; et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission:

Incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit. Care* 2011, 15, R238. [CrossRef] [PubMed]

205. Duhon, B.; Attridge, R.L.; Franco-Martinez, A.C.; Maxwell, P.R.; Hughes, D.W. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Ann. Pharmacother.* 2013, 47, 970 - 975. [CrossRef] [PubMed]

206. Jaber, S.; Paugam, C.; Futier, E.; Lefrant, J.Y.; Lasocki, S.; Lescot, T.; Pottecher, J.; Demoule, A.; Ferrandière, M.; Asehnoune, K.; et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): A multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018, 392, 31 - 40. [CrossRef] [PubMed]

207. Inage, S.; Yajima, R.; Nagahara, S.; Kazama, A.; Takamura, M.; Shoji, T.; Kadoi, M.; Tashiro, Y.; Ise, Y. Acetaminophen-induced hypotension in sepsis. *J. Pharm. Health Care Sci.* 2022, 8, 13. [CrossRef] [PubMed]

208. Sakkat, A.; Alquraini, M.; Aljazeera, J.; Farooqi, M.A.M.; Alshamsi, F.; Alhazzani, W. Temperature control in critically ill patients with fever: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Crit. Care* 2021, 61, 89 - 95. [CrossRef] [PubMed]