

# Quản lý shock dẫn mạch kháng trị

Jacob C. Jentzer, MD; Saraschandra Vallabhajosyula, MBBS; Ashish K. Khanna, MD; Lakhmir S. Chawla, MD; Laurence W. Busse, MD; and Kianoush B. Kashani, MD

## TÓM TẮT

Sốc kháng trị là một biểu hiện gây tử vong của trụ tim mạch được xác định bởi đáp ứng huyết động không đầy đủ với các thuốc vận mạch liều cao. Khoảng 7% bệnh nhân nguy kịch sẽ phát triển thành sốc kháng trị, với tỷ lệ tử vong ngắn hạn vượt quá 50%. Sốc giãn mạch kháng trị phát triển từ sự giãn mạch không kiểm soát và giảm khả năng co mạch với các chất co mạch nội sinh, gây ra tình trạng suy giảm đáp ứng của các cơ chế vận mạch sinh lý. Các phương pháp tiếp cận tiêu chuẩn để xử trí sốc ban đầu bao gồm hồi sức dịch và khởi đầu ngay với norepinephrine. Khi các biện pháp này không đủ để khôi phục HA, vasopressin hoặc epinephrine có thể được thêm vào. Một số nghiên cứu ngẫu nhiên đã được tiến hành để hướng dẫn quản lý lâm sàng và ổn định huyết động ở những bệnh nhân không đáp ứng với phương pháp chuẩn này. Các liệu pháp điều trị phụ trợ, chẳng hạn như hydrocortison, thiamine và axit ascorbic, có thể làm tăng HA trong sốc nặng và nên được xem xét kết hợp với thuốc vận mạch khi cần. Các thuốc vận mạch mới, chẳng hạn như angiotensin II tổng hợp ở người, có thể làm tăng HA và giảm nhu cầu dùng thuốc vận mạch catecholamine liều cao trong sốc dẫn mạch kháng trị. Một số liệu pháp cứu vãn hiệu quả tồn tại đối với sốc kháng trị đã được thiết lập, trong đó nhấn mạnh tầm quan trọng của can thiệp tích cực trước khi sốc kháng trị phát triển, bao gồm cả việc bắt đầu điều trị bằng phối hợp thuốc vận mạch sớm hợp lý. Tổng quan hiện tại thảo luận về chẩn đoán và quản lý sốc giãn mạch kháng trị để đưa ra hướng dẫn quản lý vấn đề lâm sàng quan trọng này và để cung cấp các khuôn khổ cho nghiên cứu trong tương lai.

CHEST 2018; 154(2):416-426

**TỪ KHÓA:** angiotensin II; hạ HA; shock kháng trị; shock; vasopressin; điều trị vận mạch

ABBREVIATIONS: iNOS = inducible nitric oxide synthase; MAP = mean arterial pressure; NO = nitric oxide; NOS = nitric oxide synthase; RCT = randomized controlled trial

AFFILIATIONS: From the Department of Cardiovascular Medicine (Drs Jentzer and Vallabhajosyula), Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs Jentzer and Kashani), and Division of Nephrology and Hypertension (Dr Kashani), Mayo Clinic, Rochester, MN; Anesthesiology Institute (Dr Khanna), Center for Critical Care and Department of Outcomes Research, Cleveland Clinic, Cleveland, OH; La Jolla Pharmaceutical Company (Dr Chawla), San Diego, CA; and Division of

Pulmonary, Allergy, Critical Care and Sleep Medicine (Dr Busse), Emory University School of Medicine, Atlanta, GA.

CORRESPONDENCE TO: Jacob C. Jentzer, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905; e-mail: [jentzer.jacob@mayo.edu](mailto:jentzer.jacob@mayo.edu)

Copyright © 2018 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.12.021>

Sốc tuần hoàn là biểu hiện nghiêm trọng nhất của trụy tim mạch thường gặp phải ở bệnh nhân bệnh nặng và được đặc trưng bởi hạ huyết áp và giảm tưới máu mô có thể dẫn đến việc sử dụng oxy tế bào không đủ và suy cơ quan.<sup>1</sup> Xử lý sốc bao gồm điều chỉnh nguyên nhân gây ra sốc và phục hồi tưới máu cơ quan đầy đủ thông qua sử dụng hồi sức truyền dịch và thuốc vận mạch thích hợp, khi cần thiết.<sup>1</sup> Sốc tuần hoàn xuất hiện ở khoảng 33% bệnh nhân bị bệnh nặng trên toàn thế giới.<sup>2,3</sup>

Sốc giãn mạch hoặc sốc phân phối là dạng sốc phổ biến nhất và thường sẽ yêu cầu sử dụng thuốc vận mạch để phục hồi trương lực mạch máu một cách đầy đủ.<sup>1,4</sup> Mặc dù những tiến bộ gần đây trong điều trị, tỷ lệ tử vong của bệnh nhân bị sốc vẫn cao từ 30% đến 50% , chủ yếu là do tình trạng suy đa cơ quan.<sup>4-10</sup>

Liều thuốc vận mạch cần thiết để duy trì áp lực động mạch trung bình (MAP) đầy đủ là một trong những yếu tố dự báo mạnh nhất về tử vong ngắn hạn ở bệnh nhân bị bệnh nặng.<sup>11-14</sup> Thuốc vận mạch catecholamine liều cao có thể gây ra nhiều tác dụng phụ, có thể gây ra bệnh tật và tử vong.<sup>15,16</sup> Tỷ lệ tử vong gia tăng ở những bệnh nhân có nhu cầu thuốc vận mạch cao hơn phản ánh cả mức độ nghiêm trọng hơn của bệnh nền gây ra và tác dụng có hại của thuốc vận mạch.<sup>12,16,17</sup> Các tác dụng phụ thường gặp trong điều trị catecholamine trong sốc, dẫn đến một số tác giả đề xuất rằng liều catecholamine cao gây độc trực tiếp cho các mô và cơ quan khác nhau. Lý thuyết này có thể được ủng hộ bởi bằng chứng cho thấy tác dụng có thể có lợi của ức chế beta ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết. Ngoài ra, việc sử dụng liều thuốc vận mạch cao hơn để đạt được mục tiêu MAP cao hơn ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết có liên quan đến tăng tỷ lệ tác dụng phụ tim mạch , mặc dù không tăng tỷ lệ tử vong.<sup>19</sup>

## Định nghĩa Shock kháng trị

Không có định nghĩa đồng thuận một cách tổng quát về sốc kháng trị. Các định nghĩa được đề xuất bao gồm việc không đạt được mục tiêu HA mặc dù điều trị bằng thuốc vận mạch, cần điều trị bằng thuốc vận mạch hoặc cần dùng thuốc vận mạch cao.<sup>20-23</sup> Phương pháp so sánh tổng liều thuốc vận mạch chuyển đổi sang tương đương norepinephrine (Bảng 1) hoặc sử dụng một số thang điểm được công bố trước đó.<sup>4-6,8,10,12,13,23-27</sup> Trong nghiên cứu gần đây về "Angiotensin II điều trị sốc cung lượng tim cao - 3" (ATHOS-3) đã sử dụng liều tương đương norepinephrine > 0,2 mcg / kg / phút để xác định sốc kháng trị và báo cáo kết quả tồi tệ hơn ở những bệnh nhân cần dùng liều 0,5 mcg / kg / phút tương đương norepinephrine nền.<sup>24,26</sup>

Liều tương đương với Norepinephrine là 0,5 mcg / kg / phút hoặc 1 mcg / kg / phút đã được đề xuất là ngưỡng để xác định liều pháp thuốc vận mạch liều cao và sốc kháng trị.<sup>20-23</sup> Trên cơ sở những quan sát này, một định nghĩa hợp lý về sốc chịu lửa sẽ là một đáp ứng không đầy đủ với liều pháp thuốc vận mạch liều cao (được định nghĩa là # 0,5 mcg / kg / phút với liều norepinephrine tương đương).<sup>20</sup> Nghiên cứu quan sát cho thấy, sử dụng định nghĩa này, 6% đến 7% bệnh nhân bị bệnh nghiêm trọng có thể bị sốc kháng trị.<sup>21,28</sup> Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bị sốc kháng trị phụ thuộc rất nhiều vào định nghĩa được sử dụng (Bảng 1 và 2), với tỷ lệ tử vong của bệnh viện thường vượt

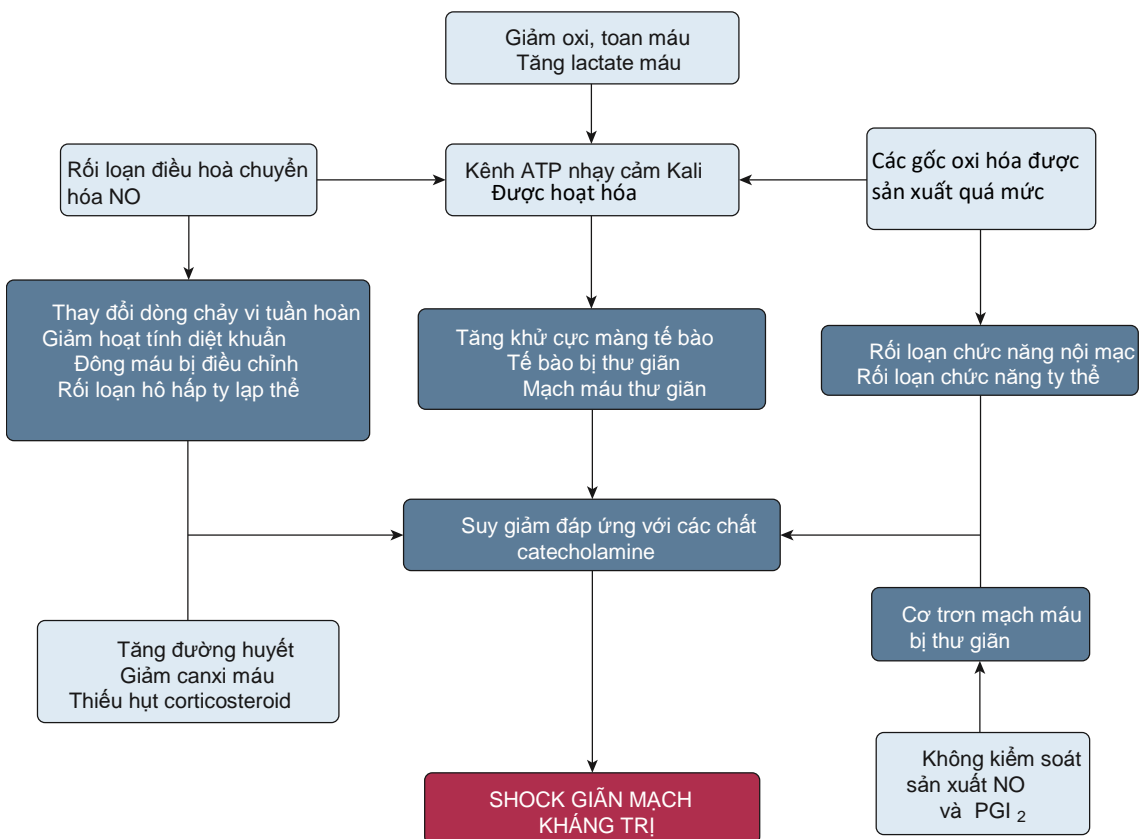
[ Contemporary Reviews in Critical Care Medicine ]

quá 50%.<sup>21-24,28-31</sup> Không có mối quan hệ nhất quán giữa liều norepinephrine tương đương và tỷ lệ tử vong ngắn hạn ở những bệnh nhân bị sốc kháng trị, ngụ ý rằng kết quả rất kém một khi tình trạng sốc kháng trị phát triển độc lập với liều thuốc vận mạch.

**Bảng 1 Chuyển đổi liều thuốc vận mạch với liều Noradrenaline tương đương**<sup>4-6,8,10,12,23,24,26,27</sup>

Thuốc	Liều	Norepinephrine tương đương
Epinephrine	0.1 mcg/kg/phút	0.1 mcg/kg/phút
Dopamine	15 mcg/kg/phút	0.1 mcg/kg/phút
Norepinephrine	0.1 mcg/kg/phút	0.1 mcg/kg/phút
Phenylephrine	1 mcg /kg/phút	0.1 mcg/kg/phút
Vasopressin	0.04 U/phút	0.1 mg/kg/phút

### Sinh bệnh học Shock kháng trị



**Hình 1** - Cơ chế sinh lý bệnh góp phần gây sốc giãn mạch kháng trị. Màu xanh nhạt đại diện cho những tổn thương sinh lý ban đầu, màu xanh đậm đại diện cho các cơ chế sinh lý bệnh được chia sẻ và màu đỏ đại diện cho kết quả cuối cùng. ATP ¼ adenosine 50-triphosphate; NO oxide nitric; PGI<sub>2</sub> prostacyclin.

Một đặc điểm sinh lý bệnh trung tâm của sốc kháng trị là sự suy yếu của phản ứng mạch máu đối với kích thích của các catecholamine (Hình 1).<sup>20</sup> Giảm đáp ứng catecholamine và giãn mạch không kiểm soát được (sự co thắt mạch máu) có thể xảy ra do thay đổi tín hiệu thụ thể, rối loạn chuyển hóa, và thiếu hụt các hormone nội sinh gây co mạch. Sự giãn mạch không phù hợp thường xảy ra do ảnh hưởng của nitric oxide synthase (iNOS) gây ra, tạo ra quá nhiều oxit nitric giãn mạch (NO). NO làm tăng nồng độ trong nội mạc mạch máu các chất truyền tín hiệu adenosine monophosphate vòng và guanosine monophosphate vòng gây ra kích hoạt sự giãn mạch.<sup>32,33</sup> Kích hoạt các kênh kali nhạy cảm với adenosine triphosphate trong các tế bào cơ trơn mạch máu ngăn chặn sự xâm nhập của canxi vào trong tế bào cơ trơn mạch máu cần thiết cho hoạt động co mạch, đó là con đường chung gắn liền với các rối loạn chuyển hóa (giảm oxy máu và nhiễm toan) và viêm (bao gồm cả sản xuất NO) với hiện tượng "liệt mạch".<sup>20,32</sup> Sự thiếu hụt tuyệt đối hoặc tương đối của các hormon vận mạch nội sinh, như cortisol, vasopressin và angiotensin II, có thể phát triển ở trạng thái sốc, giảm đáp ứng thuốc vận mạch. Tất cả các mạch máu bị giãn do sốc và các khiếm khuyết vi tuần hoàn tạo ra các vùng thấp hoặc không có dòng chảy được bao quanh bởi các khu vực giãn mạch sâu và chảy nhanh, dẫn đến việc cung cấp oxy mô không đầy đủ.<sup>37</sup> Sự kết hợp của giãn mạch bệnh lý với thuốc vận mạch gây co mạch tạo ra một hiệu ứng không đồng nhất trên giường mạch máu khác nhau, dẫn đến sự rối loạn phân phối lưu lượng máu mặc dù các thông số huyết động hệ thống chấp nhận được.<sup>38,39</sup>

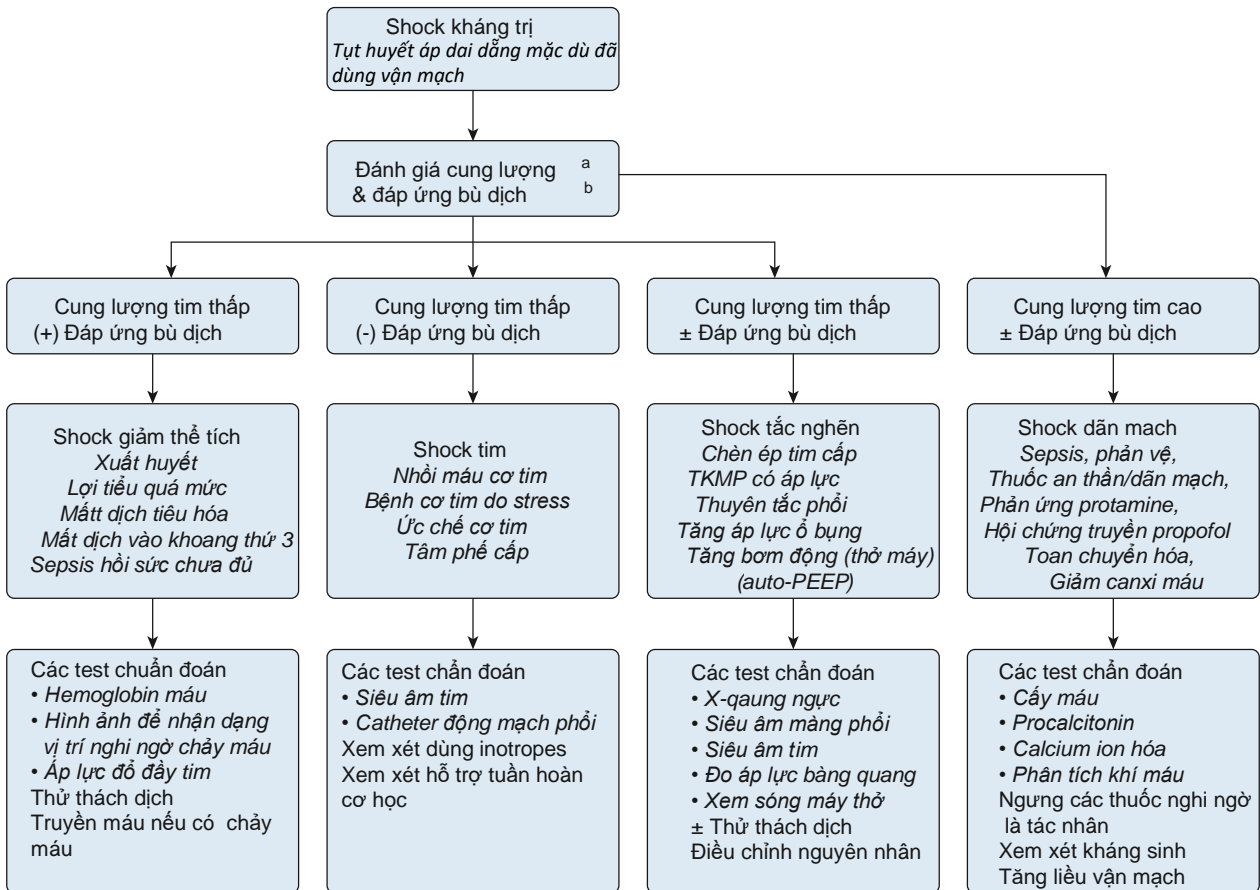
## Đánh giá Shock kháng trị

Bước đầu tiên trong việc đánh giá sốc kháng trị là loại trừ các phép đo HA gây giả tạo và xác định nguyên nhân chính và những yếu tố góp phần thứ phát có thể đảo ngược, chẳng hạn như thiếu thể tích tuần hoàn, giãn mạch không kiểm soát, suy bơm hoặc sốc tắc nghẽn (Hình 2). Xét nghiệm chẩn đoán tại giường cho bệnh nhân bị sốc giãn mạch kháng trị có thể bao gồm sự kết hợp của các thông số huyết động, cận lâm sàng và hình ảnh. Kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm thường được xem xét cho đến khi có thể loại trừ nhiễm trùng.<sup>40</sup> Đánh giá khách quan về cung lượng tim là rất quan trọng để giúp hướng dẫn quản lý lâm sàng, bao gồm các biện pháp thay thế như các biện pháp ước tính qua Doppler, phân tích xung xâm lấn tối thiểu và độ bão hòa oxy tĩnh mạch trung tâm.<sup>41</sup> Cung lượng tim hoặc bão hòa oxy tĩnh mạch trung tâm hoặc hỗn hợp thấp đòi hỏi phải đánh giá kỹ càng thêm để phân biệt với tình trạng thiếu thể tích tuần hoàn, sốc tim hoặc sốc tắc nghẽn. Mức độ bão hòa oxy tĩnh mạch trung tâm hoặc hỗn hợp tăng và cung lượng tim cao thường cho thấy đây là sốc giãn mạch. Mặc dù thiếu bằng chứng ủng hộ lợi ích sống sót ở bệnh nhân bị bệnh nặng, ống thông động mạch phổi có thể được xem xét khi trạng thái huyết động vẫn không chắc chắn mặc dù đã tiến hành các xét nghiệm khác.<sup>41,42</sup>

Bệnh nhân có cung lượng tim không đủ nên được đánh giá về khả năng đáp ứng với bù dịch và các biện pháp lượng giá khách quan về đáp ứng dịch nên được sử dụng để hướng dẫn hồi sức. Các biện pháp đáp ứng dịch thường đòi hỏi bệnh nhân phải trải qua thở máy ở mức 8 đến 10 mL / kg trọng lượng cơ thể lý tưởng và nhịp xoang, điều này có thể không phải lúc nào cũng có thể. Thử

thách dịch truyền có kiểm soát có thể được xem xét trong trường hợp không có quá tải dịch, đặc biệt khi các biện pháp đáp ứng dịch là rõ ràng.<sup>40,43</sup> Sau khi giải quyết các nguyên nhân góp phần và đáp ứng dịch, nên bắt đầu và tối ưu hóa liệu pháp vận mạch (Hình 3).<sup>12, 20</sup>

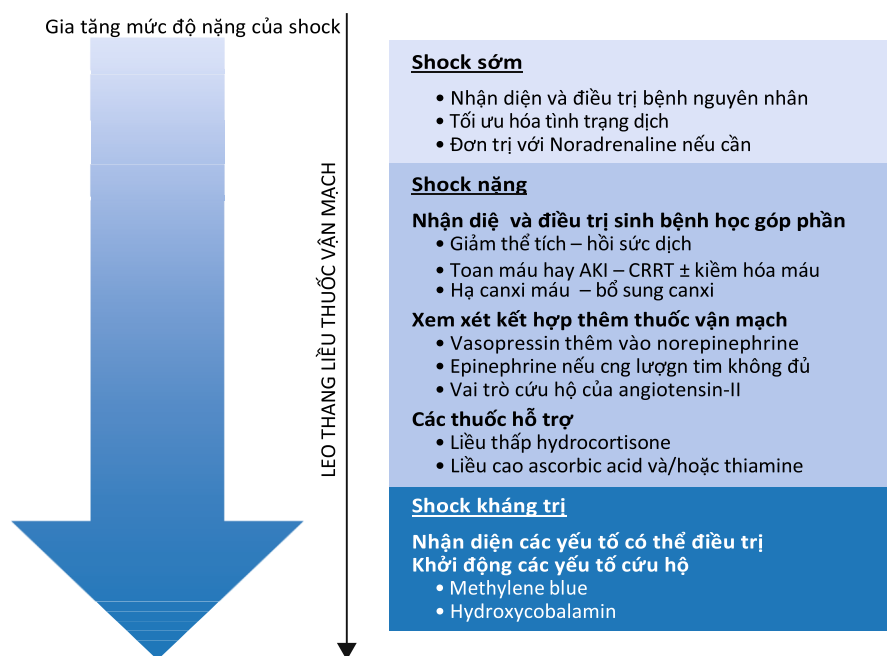
## Sử dụng thuốc vận mạch cho Shock kháng trị



**Hình 2** - Phương pháp chẩn đoán được đề xuất để xác định những yếu tố góp phần có thể đảo ngược với sốc kháng trị, dựa trên đánh giá cung lượng tim và đáp ứng bù dịch. a Đo lượng giá bão hòa oxy tĩnh mạch trung tâm hoặc hỗn hợp có thể được sử dụng làm marker lượng giá cung lượng tim thay thế ở nhiều bệnh nhân. b Các biện pháp đáp ứng bù dịch có thể bao gồm biến thiên áp lực mạch hoặc thay đổi thể tích nhất bóp theo hô hấp và nâng cao chân thụ động. PEEP: áp lực dương cuối kỳ thở ra

Khi MAP đầy đủ > 65 mm Hg không thể được thiết lập bằng các biện pháp khác, nên bắt đầu điều trị bằng thuốc vận mạch. Bởi vì hạ huyết áp không được điều trị hoặc dai dẳng là một yếu tố quan trọng của rối loạn chức năng cơ quan, phục hồi và duy trì một MAP đầy đủ là một mục tiêu trung tâm của liệu pháp điều trị sốc kháng trị. Mục tiêu MAP > 65 mm Hg có vẻ phù hợp với hầu hết bệnh nhân, mặc dù bệnh nhân tăng huyết áp từ trước có thể có nguy cơ tổn thương thận thấp hơn nếu sử dụng mục tiêu MAP cao hơn.<sup>19,44</sup> Mặc dù nhiều thử nghiệm có đối chứng ngẫu nhiên (RCTs) lớn, không có thuốc vận mạch nào được kết luận là vượt trội khi điều trị đầu tay trong điều trị sốc giãn mạch, và không có thuốc vận mạch nào khác được tìm thấy là vượt trội so với norepinephrine trong phòng ngừa tử vong.<sup>4-6,8</sup> Norepinephrine được so sánh với dopamine hoặc epinephrine trong RCT lớn, cho thấy kết quả lâm sàng tương tự hoặc cải thiện kết cuộc lâm sàng và ít rối loạn nhịp tim

hơn.<sup>4,6,8,45</sup> Các nghiên cứu RCT so sánh Noradrenaline và phenylephrine đã không có lợi ích về kết cuộc tử vong.<sup>12</sup> Vasopressin đã được nghiên cứu trong các RCT lớn cũng không thể thay thế hay bổ sung cho noradrenaline vì không có bằng chứng nào về lợi ích trên kết cuộc tử vong.<sup>4,10,46,47</sup> Quan điểm đồng thuận là norepinephrine nên là thuốc vận mạch đầu tay được khuyến cáo cho hầu hết các bệnh nhân bị bệnh nặng mà cần điều chỉnh tăng trương lực mạch máu.<sup>1,12,40</sup> Liều norepinephrine hiệu quả tối đa vẫn không chắc chắn, nhưng đáp ứng thuốc vận mạch dường như giảm ở liều norepinephrine > 0,5 mcg / kg / phút.<sup>12,20,24</sup> Tất cả các thuốc vận mạch đều cho thấy liều đáp ứng tuyến tính với hiệu quả tăng dần ở liều cao hơn và cũng có khả năng gây độc cao hơn.<sup>12</sup> Tăng liều norepinephrine lên mức rất cao (> 4 mcg / kg / phút) có thể làm tăng trương lực mạch máu và MAP ở một số bệnh nhân chọn lọc, mặc dù tiềm năng độc tính của tiếp cận này vẫn là một mối quan tâm.<sup>48</sup>



Hình 3 - Lược đồ điều trị được đề xuất để kiểm soát sốc mạch máu.<sup>20,24</sup> AKI tổn thương thận cấp tính; CRRT trị liệu thay thế thận liên tục.

Việc sử dụng liều vừa phải của nhiều thuốc vận mạch với cơ chế tác dụng bổ sung nhau có thể tránh được độc tính liên quan đến liều cao của một tác nhân duy nhất và chúng tôi ủng hộ việc sử dụng liệu pháp thuốc vận mạch kết hợp sớm và hợp lý đối với các trường hợp sốc nặng. Dựa trên các hỗ trợ từ các phân tích gộp của các RCT, SSC khuyến cáo bổ sung vasopressin (bằng chứng chất lượng trung bình) hoặc epinephrine (bằng chứng chất lượng thấp) cho bệnh nhân đáp ứng không đủ với liệu pháp catecholamine; không có nghiên cứu nào so sánh trực tiếp các thuốc này như là thuốc vận mạch lựa chọn thứ hai.<sup>40</sup> Epinephrine tạo ra sự kích thích beta-adrenergic đáng kể có thể làm giảm nhu cầu sử dụng thêm thuốc tăng co bóp khi cung lượng tim không đủ.<sup>6</sup> Dopamine và phenylephrine là thuốc vận mạch yếu và thường không hiệu quả với sốc kháng trị; dopamine có liên quan đến việc tăng tỷ lệ rối loạn nhịp tim và có thể làm xấu đi kết cuộc trong sốc tim.<sup>12,40,45</sup>

Mục tiêu lâm sàng để hỗ trợ huyết động có thể bao gồm lượng nước tiểu đầy đủ, độ thanh thải lactate hoặc độ bão hòa oxy tĩnh mạch trung tâm / hỗn hợp.<sup>40</sup> Không có thêm lợi ích nào khi

### [ Contemporary Reviews in Critical Care Medicine ]

nhằm mục tiêu tối ưu cung lượng tim trên mức thường ở bệnh nhân giãn mạch. Kích thích beta-adrenergic quá mức bởi catecholamine liều cao có thể gây độc tính cơ tim và các tác dụng phụ khác, mặc dù dữ liệu ủng hộ chiếm ưu thế hơn của một thuốc vận mạch có đặc tính không có catecholamine là hạn chế.<sup>15,49</sup> Epinephrine được biết là làm tăng cường đường huyết và tăng lactate máu.<sup>6,8</sup> Bắt đầu điều trị kết hợp sớm thuốc vận mạch trước khi bắt đầu sốc kháng trị dự kiến sẽ mang lại kết quả tốt hơn, 5 như được chỉ ra với vasopressin (Hình 3).

Vasopressin đã được nghiên cứu như là một thuốc điều trị trong điều trị sốc dẫn mạch kháng trị.<sup>36</sup> Các dữ trữ vasopressin trong trục hạ đồi - tuyến yên có thể bị suy giảm trong sốc, dẫn đến thiếu hụt vasopressin tương đối hoặc tuyệt đối và sinh bệnh học của giãn mạch có thể đảo ngược khi bổ sung vasopressin ở liều sinh lý (0,03-0,04 U / phút).<sup>36</sup> Vasopressin làm tăng hiệu quả trương lực mạch máu và không làm trầm trọng thêm tình trạng nhịp tim nhanh hoặc rối loạn nhịp tim nhưng có thể làm giảm cung lượng tim.<sup>12,50</sup> Vasopressin có thể có vai trò duy trì trương lực mạch máu trong điều kiện nhiễm toan máu làm giảm đáp ứng mạch máu với catecholamines.<sup>36</sup> Vasopressin đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu nhằm tăng MAP và giảm nhu cầu catecholamine, nhưng nó không cho thấy lợi ích rõ ràng về tỷ lệ tử vong và các tác dụng phụ.<sup>22,29-31,36</sup> Thử nghiệm lớn đa trung tâm về Vasopressin trong sốc nhiễm trùng (VASST) đã kiểm tra việc sử dụng vasopressin liều thấp hoặc norepinephrine (0,03 U / phút) ở bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng và không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ tử vong.<sup>5</sup> Tỷ lệ tử vong giảm được ghi nhận với vasopressin ở những bệnh nhân sốc ít nặng hơn (nhu cầu norepinephrine cơ bản <15 mcg / phút), nhưng những bệnh nhân có nhu cầu norepinephrine cao hơn hoặc những bệnh nhân đòi hỏi phải dùng nhiều liều vasopressin hơn lại không thấy được bất kỳ lợi ích về tỷ lệ tử vong từ việc bổ sung vasopressin.<sup>5,51</sup> Bệnh nhân dùng cả liệu pháp vasopressin và corticosteroid kết hợp dường như có tỷ lệ tử vong thấp nhất trong VASST, cho thấy khả năng phối hợp giữa các thuốc này.<sup>51</sup> Các phân tích tổng hợp gần đây đã cho kết quả mâu thuẫn về việc liệu vasopressin hay thuốc vận mạch non-catecholamine khác có thể làm giảm tỷ lệ tử vong trong sốc giãn mạch.<sup>46,47,49</sup> Tổng số bằng chứng cho thấy rằng vasopressin là thuốc vận mạch an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân bị sốc khi dùng catecholamine. Tác dụng gần đây của sử dụng “Vasopressin sớm so với Norepinephrine đối với suy thận ở bệnh nhân Sốc nhiễm khuẩn” (nghiên cứu VANISH), so sánh norepinephrine với vasopressin (có thể được điều chỉnh liều tới mức 0,06 U / phút) trong sốc nhiễm trùng sớm, không báo cáo bất kỳ sự khác biệt đáng kể nào về tử vong sớm các sự kiện, điều này chỉ cho thấy rằng liều vasopressin cao hơn có thể được sử dụng một cách an toàn ở những bệnh nhân được chọn.<sup>10</sup> Các nghiên cứu so sánh liều thấp (0,03 U / phút hoặc 2,0 U / giờ) với vasopressin liều cao (0,06 U / phút hoặc 4,0 U / giờ) cho sốc kháng trị báo cáo tác dụng huyết động lớn hơn với liều cao hơn.<sup>29-31</sup> Sử dụng liều vasopressin > 0,04 U / phút có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ transaminase gan và bilirubin.<sup>22</sup> Tuy nhiên, những nghiên cứu này đã không đủ lực để chỉ ra sự khác biệt về tỷ lệ tử vong hay biến cố xấu và do đó nên được giải thích một cách thận trọng.

### Các biện pháp cứu vãn cho Shock kháng trị

Bảng 2 tóm tắt các lựa chọn điều trị cứu vãn khác nhau cho sốc vật kháng trị. Mặc dù có tác dụng huyết động thuận lợi, nhưng không có liệu pháp nào trong số các phương pháp điều trị này được kết luận là làm giảm tỷ lệ tử vong của bệnh nhân sau khi bắt đầu sốc kháng trị, cũng không có tác nhân nào được chứng minh vượt trội trong RCT lớn. Kết quả của bệnh nhân bị sốc kháng trị là kém mặc dù sử dụng các liệu pháp cứu vãn này, lập luận ủng hộ việc bắt đầu điều trị sớm sẽ tốt hơn và điều trị an toàn, như điều trị bằng thuốc vận mạch kết hợp và bổ sung glucocorticoid.

**Bảng 2 Các liệu pháp cứu vãn cho Shock kháng trị.**

Liệu pháp	Liều	Cơ chế tác động	Tác dụng phụ
Hydrocortisone	Bolus: 50 mg mỗi 6 h hoặc 100 mg mỗi 8 h Truyền: 10 mg/h	Tăng đáp ứng mạch máu với các catecholamine	Nhiễm trùng thứ phát Tăng đường huyết Tăng Natri máu
Calcium chloride	Bolus: 1-2 g Truyền: 20-50 mg/kg/h	Tăng tín hiệu canxi trong tế bào cơ trơn mạch máu	Tăng canxi máu Ức chế hiệu quả beta-adrenergic
Sodium bicarbonate	1-2 mEq/kg	Đảo ngược tình trạng toan chuyển hóa	Tăng natri máu Giảm canxi ion hóa Toan hô hấp
THAM	9 mL/kg (324 mg/kg hay 2.7 mEq/kg) đến 500 mg/kg/ liều trong 60 phút	Đảo ngược tình trạng toan chuyển hóa	Tăng kali máu Quá tải dịch
Methylene blue	Bolus: 1-2 mg/kg mỗi 4-6 h Truyền: 0.25-1 mg/kg/h	Ức chế NOS	Hội chứng Serotonin Giảm oxi máu Tăng áp động mạch phổi
Hydroxocobalamin	5 g	Thải bỏ NO	Tương tác với cảm biến máy lọc máu
Ascorbic acid	25 mg/kg mỗi 6 h hay 1.5 g mỗi 6 h	Tăng tổng hợp catecholamin và vasopressin nội sinh	Rất ít
Thiamine	200 mg mỗi 12 h	Cải thiện thanh thải lactate	Rất ít
Terlipressin (nhưng không được chấp thuận tại Mỹ)	Bolus: 1 mg mỗi 6 h Truyền: 1.3 mg/kg/h	Hoạt hóa thụ thể vasopressin-V <sub>1a</sub>	Giảm cung lượng tim Gia tăng kháng trở mạch máu phổi
Angiotensin II	Bắt đầu: 2-10 ng/kg/min Tối đa: 20-40 ng/kg/min	Hoạt hóa thụ thể Angiotensin II	Tăng huyết áp Kiềm chuyển hóa

NO ¼ nitric oxide; NOS ¼ nitric oxide synthase; THAM ¼ tris-hydroxymethyl-aminomethane (tromethamine).

## Glucocorticoid

Liệu pháp Glucocorticoid để điều trị sốc vãn còn gây tranh cãi, với bằng chứng mâu thuẫn liên quan đến lợi ích tử vong nhưng bằng chứng rõ ràng ủng hộ cải thiện tình trạng sốc. Các thụ thể Glucocorticoid làm tăng đáp ứng alpha-adrenergic mạch máu và giảm giãn mạch qua trung gian viêm. Bệnh nhân bị sốc có thể bị suy tuyến thượng thận tương đối hoặc chức năng, điều này có thể góp phần vào tình trạng giãn mạch kháng trị.<sup>34</sup> Các thử nghiệm lâm sàng về bổ sung corticosteroid ở bệnh nhân bị bệnh nặng đã cho thấy liều hydrocortisone thấp (200-300 mg / ngày) có thể làm



### [ Contemporary Reviews in Critical Care Medicine ]

giảm nhu cầu thuốc vận mạch và thời gian sử dụng hỗ trợ thuốc vận mạch, độc lập với các biện pháp chuẩn lượng giá chức năng tuyến thượng thận.<sup>7,9,34</sup> Mặc dù có bằng chứng rõ ràng hỗ trợ khả năng điều trị bằng glucocorticoid để tăng MAP, tác dụng của việc bổ sung hydrocortisone liều thấp đối với tỷ lệ tử vong vẫn chưa chắc chắn. Hydrocortisone liều thấp có thể làm giảm tỷ lệ tử vong của bệnh nhân nhiễm trùng huyết và sốc giãn mạch và suy đa cơ quan.<sup>7</sup> Bệnh nhân bị bệnh ít nặng hơn dường như không có lợi ích về tử vong khi điều trị bằng glucocorticoid; do đó, liệu pháp glucocorticoid có thể không có vai trò đối với bệnh nhân có MAP đầy đủ sau khi hồi sức truyền dịch và dùng thuốc vận mạch vừa phải.<sup>9</sup> Thời gian bắt đầu hydrocortisone tối ưu vẫn chưa chắc chắn, nhưng nên xem xét điều trị bằng hydrocortison cho bệnh nhân cần dùng nhiều thuốc vận mạch (Hình 3). Một lợi ích hiệp đồng đã được báo cáo từ sự kết hợp giữa hydrocortison và vasopressin.<sup>51,52</sup> Liều dùng hydrocortisone được khuyến cáo cho sốc kháng trị là 100 mg cứ sau 8 giờ hoặc 50 mg mỗi 6 giờ, mà không cần dùng fludrocortison.<sup>34,40</sup>

### Điều chỉnh toan máu

Mặc dù các bất thường về chuyển hóa thường liên quan đến sốc kháng trị và giảm co mạch, nhưng việc điều chỉnh các bất thường về chuyển hóa chưa bao giờ được chứng minh là cải thiện kết quả lâm sàng ở bệnh nhân bị sốc.<sup>53,54</sup> Nhiễm toan chuyển hóa (lactic) là nguyên nhân chính gây tình trạng kém đáp ứng với các catecholamine.<sup>55</sup> Suy giảm tưới máu mô và rối loạn chức năng ty lạp thể do sốc góp phần gây nhiễm axit lactic và nhiễm toan toàn thân dẫn đến tưới máu mô xấu đi, gây ra một vòng xoắn bệnh lý rối loạn chức năng cơ quan.<sup>55</sup> Đáp ứng của Vasopressor suy giảm rõ rệt khi pH của động mạch bị suy giảm nặng nề. Bicarbonate có thể được sử dụng để điều chỉnh nhiễm toan, mặc dù tăng MAP sau khi dùng sodium bicarbonate, điều này do tăng áp lực thẩm thấu có thể làm cải thiện thể tích và hơn là liên quan đến tác dụng điều chỉnh toan máu.<sup>56</sup> Sử dụng sodium bicarbonate có thể tạo ra các tác động có hại như nhiễm toan nội bào, nhiễm toan hô hấp, giảm canxi ion hóa, tăng natri máu, ức chế cơ tim và tăng nồng độ lactate máu.<sup>54,55</sup> Trishydroxymethylaminomethane (tromethamine) là một chất đệm non-bicarbonate tổng hợp có thể được sử dụng như là một thay thế cho natri bicarbonate, mặc dù thông tin về hiệu quả và an toàn của thuốc là hiếm. Sử dụng các biện pháp kiềm hóa đòi hỏi phải sử dụng một lượng lớn dịch IV và tốt nhất đó chỉ là một biện pháp tạm thời.

### Liệu pháp thay thế thận

Tổn thương thận cấp tính liên quan đến sốc nặng có thể hạn chế sự thanh thải tình trạng toan máu. Điều trị thay thế thận liên tục có thể điều chỉnh các rối loạn chuyển hóa và cải thiện khả năng đáp ứng thuốc vận mạch ở những bệnh nhân được chọn lọc có tổn thương thận cấp.<sup>57</sup> Thời gian ngắn hơn giữa khởi đầu sử dụng vận mạch và bắt đầu điều trị thay thế thận liên tục có thể liên quan đến cải thiện kết cục ở bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng có tổn thương thận cấp nặng.<sup>58</sup> Các nghiên cứu quan sát về lọc máu thể tích cao để loại bỏ độc tố chuyển hóa và các chất trung gian gây viêm ở bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng và tổn thương thận cấp tính đã cho thấy tác dụng có lợi đối

với các biến số huyết động nhưng không làm giảm tỷ lệ tử vong. Nhu cầu thuốc vận mạch giảm và các chỉ số của vi tuần hoàn được cải thiện với lọc máu ở một số bệnh nhân, hiệu ứng rõ rệt hơn với lọc máu thể tích cao hơn.

## Calcium

Co thắt cơ tim và cơ trơn mạch máu được điều chỉnh qua trung gian tín hiệu canxi nội bào, canxi cần thiết cho chức năng tim mạch. Hạ canxi máu thường được quan sát thấy ở những bệnh nhân nguy kịch, với các nguyên nhân bao gồm sự tiêu thụ canxi của citrate trong các sản phẩm máu truyền, hiện tượng xà phòng hóa các mô hoại tử, suy tuyến cận giáp mắc phải, thiếu hụt 1 $\alpha$ -hydroxylase ở thận, thiếu vitamin D và thiếu calci. Hạ canxi máu nặng có thể làm suy giảm chức năng tim mạch và gây hạ huyết áp.<sup>53,62</sup> Sử dụng canxi clorua làm tăng MAP bằng cách tăng trương lực mạch máu mà không làm tăng cung lượng tim nhưng có thể làm cùng mòn đáp ứng beta-adrenergic của tim. Không có bằng chứng cho thấy bổ sung canxi làm cải thiện kết quả trung tâm của bệnh nhân, và quá tải canxi tế bào có khả năng gây hại trong nhiễm trùng huyết và sốc.<sup>53,64,65</sup> Các nghiên cứu cho thấy rằng những bệnh nhân dùng thuốc chẹn kênh canxi bị nhiễm trùng huyết có thể có nguy cơ xuất hiện các kết cục bất lợi thấp hơn, có tranh cãi về việc sử dụng canxi liều cao ở những bệnh nhân này.<sup>64,65</sup>

## Các chất ức chế NO

Không kiểm soát được sự sản xuất quá mức bởi iNOS là một yếu tố quan trọng gây sốc dẫn mạch, và NO quá mức có thể có tác dụng có hại trên ty thể và chức năng cơ quan.<sup>32</sup> Đã có sự quan tâm đáng kể đến các thuốc ức chế iNOS để cải thiện các thông số huyết động và đảo ngược tình trạng shock giãn mạch. L-NG-monomethyl-arginine (tilarginine) là một chất ức chế nitric oxide synthase (NOS) không chọn lọc đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị sốc.<sup>66-68</sup> Ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng huyết, các chất ức chế NOS đã được chứng minh là làm tăng trương lực mạch máu và MAP, dẫn đến ngưng thuốc vận mạch hoặc giảm liều, nhưng có liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong. Sự thất bại của các chất ức chế iNOS để cải thiện kết cục lâm sàng mặc dù có tác dụng huyết động thuận lợi khiến người ta nghi ngờ về tác dụng tử vong của các tác nhân cứu vãn khác ảnh hưởng đến tín hiệu NO đối với sốc kháng trị. Tỷ lệ tử vong tăng với các chất ức chế NOS có thể được giải thích một phần bởi các tác dụng sinh lý có lợi khác nhau của tín hiệu NO bị mất khi ức chế NOS không chọn lọc, bao gồm duy trì chức năng vi mạch và nội mô và tác dụng điều hòa miễn dịch.<sup>32</sup> Các chất ức chế miễn dịch NOS là một ví dụ quan trọng của một liệu pháp điều trị miễn dịch. có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn mặc dù tăng MAP. Do đó, các nghiên cứu kết quả lâm sàng là cần thiết trước khi các thuốc này nên được áp dụng thường xuyên trong sốc nhiễm trùng kháng trị.

Methylene blue, một loại thuốc nhuộm hòa tan trong nước có tác dụng ức chế NOS và cyclase guanylate hòa tan, đã được đánh giá cho sốc giãn mạch kháng trị, đặc biệt là sau phẫu thuật tim.<sup>33</sup> Methylene blue dường như đảo ngược sự giãn mạch do tín hiệu NO quá mức và có thể có hiệu quả để tăng trương lực mạch máu ở sốc nhiễm trùng hoặc để ngăn ngừa liệt mạch sau phẫu thuật tim.<sup>69,70</sup> Methylene blue có thể ức chế monoamin oxydase, có khả năng gây hội chứng

### [ Contemporary Reviews in Critical Care Medicine ]

serotonin thông qua tương tác thuốc,<sup>71</sup> và tác dụng của nó là ngăn, cần dùng liều lặp lại hoặc truyền liên tục.<sup>33,70</sup> Tuy nhiên, methylene blue có thể làm tăng sức cản mạch máu phổi và làm xấu đi quá trình oxy hóa ở một số bệnh nhân.<sup>33</sup>

Hydroxocobalamin (Cyanokit; Meridian Medical Technologies), tiền chất vitamin B12 được sử dụng lâm sàng để đảo ngược độc tính của cyanua, hoạt động như một chất tẩy rửa NO có thể đảo ngược sự giãn mạch qua trung gian NO. Kinh nghiệm lâm sàng với thuốc này trong sốc kháng trị còn hạn chế, nhưng nó đã được chứng minh là có tác dụng đảo ngược tình trạng giãn mạch kháng trị một cách hiệu quả ở những bệnh nhân được chọn lọc.<sup>72</sup> Hydroxocobalamin tồn tại trong máu và nước tiểu trong nhiều ngày hoặc vài tuần sau khi dùng thuốc và có thể can thiệp vào chức năng cảm biến heme trên máy chạy thận nhân tạo; do đó nên thận trọng khi dùng ở bệnh nhân tổn thương thận cấp tính.<sup>73</sup>

### Thiếu hụt các Vitamin

Sự tổng hợp norepinephrine và vasopressin nội sinh bị chi phối bởi các enzyme, nhu cầu axit ascorbic (vitamin C) như một cơ chất cần thiết.<sup>74,75</sup> Thiếu vitamin C tuyệt đối hoặc tương đối ở những bệnh nhân bị bệnh nặng có thể góp phần gây sốc bằng cách làm giảm sự sẵn có của các thuốc vận mạch nội sinh này. Sử dụng axit ascorbic IV liều cao (25 mg / kg hoặc 1,5 g mỗi 6 giờ) có thể cải thiện tình trạng viêm, biến số huyết động và chức năng cơ quan ở bệnh nhân bị bệnh nặng, thậm chí không có thiếu vitamin C được ghi nhận. Thiamine (vitamin B1) là một cơ chất thiết yếu trong chuyển hóa năng lượng oxy hóa, cụ thể là chuyển hóa lactate và thiếu thiamine có thể gây tổn thương tim mạch và làm trầm trọng thêm nhiễm axit lactic.<sup>76</sup> Trong một nghiên cứu thí điểm trên bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng, dùng IV thiamine, 200 mg hai lần mỗi ngày, đã thất bại trong việc cải thiện độ thanh thải axit lactic hoặc đảo ngược tình trạng sốc; tuy nhiên, trong phân nhóm bệnh nhân bị thiếu hụt thiamine được xác định trước, có một gợi ý về cải thiện độ thanh thải lactate và tỷ lệ tử vong thấp hơn khi bổ sung thiamine. Trong một nghiên cứu quan sát trên bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng, một protocol kết hợp hydrocortison, vitamin C liều cao và thiamine có liên quan đến việc sốc được cải thiện và giảm mức độ nghiêm trọng của suy cơ quan.

### Các biện pháp điều trị tương lai Shock kháng trị

Terlipressin là một chất tương tự vasopressin tác dụng dài với tính chọn lọc một phần cho thụ thể vasopressin-V1a. Terlipressin có thể làm tăng MAP và giảm nhu cầu thuốc vận mạch trong sốc giãn mạch; tuy nhiên, hiện tại nó không có sẵn ở Hoa Kỳ.<sup>77-79</sup> Terlipressin, được dùng dưới dạng bolus, dường như tạo ra một sự giảm đáng kể về cung lượng tim đòi hỏi phải có liều hỗ trợ inotropic đáng kể để chống lại hiện tượng này.<sup>77</sup> Truyền terlipressin liên tục dường như có hiệu quả tương tự mà không làm giảm rõ rệt cung lượng tim.<sup>78</sup>

Selepressin là một chất chủ vận thụ thể vasopressin-V1a tổng hợp có thể có hiệu quả trong sốc kháng trị.<sup>80</sup> Cũng như vasopressin, selepressin phục hồi và duy trì trương lực mạch máu, nhưng nó không liên quan đến tác dụng phụ không mạch máu của vasopressin, như là quá tải dịch từ việc

tái hấp thu nước và hình thành huyết khối từ việc phóng thích yếu tố von Willebrand. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, giai đoạn 2 trên 53 bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng, selepressin 2,5 ng / kg / phút tăng MAP và giảm nhu cầu norepinephrine hiệu quả hơn so với giả dược hoặc liều selepressin thấp hơn và có thể có tác dụng thuận lợi đối với kết cuộc lâm sàng. Bất chấp những dữ liệu ban đầu đầy hứa hẹn này, một thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn 3 của selepressin cho sốc nhiễm trùng, "Chương trình đánh giá Selepressin cho thử nghiệm lâm sàng thích nghi sốc nhiễm trùng" (SEPSIS-ACT),<sup>81</sup> đã bị chấm dứt do vô ích.

Angiotensin II đã được công nhận trong nhiều năm là một liệu pháp tiềm năng cho sốc kháng trị.<sup>82</sup> Angiotensin II nội sinh hoạt động với catecholamine và vasopressin để duy trì huyết áp, đặc biệt là đối mặt với tình trạng hạ huyết áp xuất hiện. Bệnh nhân nhiễm trùng huyết có thể phát triển một loại enzyme chuyển đổi angiotensin chức năng hoặc thiếu hụt angiotensin II, dẫn đến sốc kháng trị. IV angiotensin II tổng hợp ở người đã được đánh giá ở những bệnh nhân bị sốc nặng. Nghiên cứu thí điểm "Angiotensin II trong Sốc cung lượng cao" (ATHOS) cho thấy tác dụng huyết động thuận lợi của truyền angiotensin II ở những bệnh nhân bị sốc giãn mạch cần dùng norepinephrine và vasopressin liều cao; truyền angiotensin II cho phép ngưng dùng thuốc vận mạch khác ở nhiều bệnh nhân. Thử nghiệm ATHOS-3 giai đoạn 3 được công bố gần đây so sánh truyền angiotensin II (Công ty dược phẩm La Jolla) với giả dược ở 321 bệnh nhân bị sốc giãn mạch kháng trị chủ yếu là do nhiễm trùng huyết với liều vận mạch tương đương norepinephrine là 0,34 mcg / kg / phút.<sup>24</sup> Truyền Angiotensin II làm tăng đáng kể MAP ở 70% bệnh nhân trong 3 giờ, mặc dù bệnh nhân dùng liều norepinephrine tương đương # 0,5 mcg / kg / phút ít có khả năng đáp ứng với angiotensin II. Các tác dụng phụ và tử vong ngắn hạn không khác biệt đáng kể đối với bệnh nhân dùng angiotensin II. Như với vasopressin trong VASST, những bệnh nhân bị sốc ít nghiêm trọng hơn ở ATHOS-3 đã nhận được angiotensin II dường như có kết quả thuận lợi hơn.

## Kết luận

Sốc kháng trị, được định nghĩa ở đây là hạ huyết áp kéo dài mặc dù điều trị bằng thuốc vận mạch liều cao, là một biểu hiện nguy hiểm của trụy tim mạch sâu với nhiều nguyên nhân tiềm ẩn và sinh lý bệnh tiềm ẩn phức tạp. Chiến lược quản lý tiêu chuẩn bao gồm xác định và điều chỉnh nguyên nhân cơ bản, truyền dịch dựa trên các số liệu lâm sàng có thể đo lường được và hỗ trợ thuốc vận mạch sử dụng norepinephrine, là tiêu chuẩn chăm sóc hiện tại như một thuốc vận mạch đầu tay. Khi phương pháp này không đủ để khôi phục MAP đầy đủ để hỗ trợ tưới máu cơ quan, tiêu chuẩn chăm sóc hiện tại chỉ ra rằng vasopressin hoặc epinephrine nên được thêm vào. Có một lý do sinh lý để kết hợp liều thấp hơn của nhiều thuốc vì một phần của liệu pháp đa phương thức nhằm vào nhiều hệ thống thụ thể ở những bệnh nhân cần liều thuốc vận mạch cao (đặc biệt là liều noradrenaline tương đương > 0,5 mcg / kg / phút), mặc dù bằng chứng hỗ trợ lợi ích tử vong còn hạn chế. Điều trị đa phương thức có thể bao gồm catecholamine IV, các chất tương tự vasopressin hoặc angiotensin II, như trong điều hòa HA sinh lý. Ngoài ra, có thể thêm các chất bổ trợ, như hydrocortisone liều thấp, thiamine và axit ascorbic liều cao. Can thiệp tích cực ngay sau khi phát triển

[ Contemporary Reviews in Critical Care Medicine ]

sốc nặng có thể ngăn ngừa tiến triển thành sốc kháng trị, không có liệu pháp điều trị dứt điểm rõ ràng nào đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ tử vong. Sự an toàn và hiệu quả của các liệu pháp cứu vãn như truyền canxi, liệu pháp kiềm hóa (nếu có chỉ định) và thuốc đối kháng NO vẫn không chắc chắn, nhưng chúng có thể được sử dụng trong các trường hợp được chọn lọc. Chúng tôi ủng hộ việc sử dụng sớm các chất hỗ trợ bổ sung không chứa catecholamine trong trường hợp sốc nặng, với mục tiêu ngăn chặn sự tiến triển thành sốc kháng trị.

## Acknowledgments

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to CHEST the following: L. W. B. and A. K. K. report a consulting relationship with La Jolla Pharmaceutical Company. L. S. C. is employed by La Jolla Pharmaceutical Company. La Jolla Pharmaceutical Company manufactures synthetic human angiotensin II, as discussed in this article. None declared (J. C. J., S. V., K. B. K.).

Other contributions: Editing, proofreading, and reference verification were provided by Scientific Publications, Mayo Clinic.

Additional information: The e-Tables can be found in the Supplemental Materials section of the online article.

## References

- Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726-1734.
- Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med*. 2006;34(3): 589-597.
- Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1795-1815.
- De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-789.
- Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(9):877-887.
- Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9588):676-684.
- Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862-871.
- Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2226-2234.
- Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111-124.
- Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(5):509-518.
- Mayr VD, Dunser MW, Greil V, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(6):R154.
- Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;20(3):249-260.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/ failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710.
- Dunser MW, Ruokonen E, Pettala V, et al. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care*. 2009;13(6):R181.
- Dunser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med*. 2009;24(5):293-316.
- Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, Schroder DC, Lorenz I, Dunser MW. Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2012;38(6):950-958.
- Andreis DT, Singer M. Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med*. 2016;42(9): 1387-1397.
- Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(16): 1683-1691.
- Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(17): 1583-1593.
- Bassi E, Park M, Azevedo LC. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013: 654708.
- Benbenishty J, Weissman C, Sprung CL, Brodsky-Israeli M, Weiss Y. Characteristics of patients receiving vasopressors. *Heart Lung*. 2011;40(3):247-252.
- Luckner G, Dunser MW, Jochberger S, et al. Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2659-2666.
- Brown SM, Lanspa MJ, Jones JP, et al. Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. *Chest*. 2013;143(3):664-671.
- Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017;377(5):419-430.
- Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2210-2217.
- Chawla LS, Russell JA, Bagshaw SM, et al. Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock 3 (ATHOS-3): protocol for a phase III, double-blind, randomised controlled trial. *Crit Care Resusc*. 2017;19(1):43-49.
- Nguyen HV, Havalad V, Aponte-Patel L, et al. Temporary biventricular pacing decreases the vasoactive-inotropic score after cardiac surgery: a substudy of a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(2):296-301.

28. Jenkins CR, Gomersall CD, Leung P, Joynt GM. Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: a retrospective cohort study. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37(2):286-289.
29. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*. 2003;107(18):2313-2319.
30. Luckner G, Mayr VD, Jochberger S, et al. Comparison of two dose regimens of arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2280-2285.
31. Torgersen C, Dunser MW, Wenzel V, et al. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med*. 2010;36(1):57-65.
32. Levy B, Collin S, Sennoun N, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med*. 2010;36(12):2019-2029.
33. Hosseinian L, Weiner M, Levin MA, Fischer GW. Methylene blue: magic bullet for vasoplegia? *Anesth Analg*. 2016;122(1):194-201.
34. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1937-1949.
35. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, et al. Intravenous Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care*. 2014;18(5):534.
36. Russell JA. Bench-to-bedside review: vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care*. 2011;15(4):226.
37. Walley KR. Heterogeneity of oxygen delivery impairs oxygen extraction by peripheral tissues: theory. *J Appl Physiol* (1985). 1996;81(2):885-894.
38. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med*. 2006;34(2): 403-408.
39. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med*. 2003;31(6):1659-1667.
40. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377.
41. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, et al. Clinical review: update on hemodynamic monitoring—a consensus of 16. *Crit Care*. 2011;15(4): 229.
42. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005;294(13):1664-1670.
43. Marik PE. Fluid responsiveness and the six guiding principles of fluid resuscitation. *Crit Care Med*. 2016;44(10):1920-1922.
44. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(4):542-550.
45. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012;40(3):725-730.
46. Polito A, Parisini E, Ricci Z, Picardo S, Annane D. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2012;38(1):9-19.
47. Serpa Neto A, Nassar AP, Cardoso SO, et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care*. 2012;16(4):R154.
48. Katsaragakis S, Kapralou A, Theodorou D, et al. Refractory septic shock: efficacy and safety of very high doses of norepinephrine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006;28(5):307-313.
49. Belletti A, Musu M, Silvetti S, et al. Non-adrenergic vasopressors in patients with or at risk for vasodilatory shock. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2015;10(11): e0142605.
50. Gordon AC, Wang N, Walley KR, Ashby D, Russell JA. The cardiopulmonary effects of vasopressin compared with norepinephrine in septic shock. *Chest*. 2012;142(3):593-605.
51. Russell JA, Walley KR, Gordon AC, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med*. 2009;37(3):811-818.
52. Torgersen C, Luckner G, Schroder DC, et al. Concomitant argininevasopressin and hydrocortisone therapy in severe septic shock: association with mortality. *Intensive Care Med*. 2011;37(9): 1432-1437.
53. Jankowski S, Vincent JL. Calcium administration for cardiovascular support in critically ill patients: when is it indicated? *J Intensive Care Med*. 1995;10(2):91-100.
54. Velissaris D, Karamouzou V, Ktenopoulos N, Pierrakos C, Karanikolas M. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: a literature update on a long term debate. *Crit Care Res Pract*. 2015;2015:605830.
55. Kimmoun A, Novy E, Aucht T, Ducrocq N, Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care*. 2015;19:175.
56. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med*. 1990;112(7):492-498.
57. Lai TS, Shiao CC, Wang JJ, et al. Earlier versus later initiation of renal replacement therapy among critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):38.
58. Baek SD, Yu H, Shin S, et al. Early continuous renal replacement therapy in septic acute kidney injury could be defined by its initiation within 24 hours of vasopressor infusion. *J Crit Care*. 2017;39:108-114.
59. Boussekey N, Chiche A, Faure K, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1646-1653.
60. Cornejo R, Downey P, Castro R, et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med*. 2006;32(5):713-722.
61. Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis. *Ann Intern Med*. 1987;107(1):36-41.
62. Newman DB, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail Rev*. 2014;19(2): 199-205.
63. Zaloga GP, Strickland RA, Butterworth JF. 4th, Mark LJ, Mills SA, Lake CR. Calcium attenuates epinephrine's beta-adrenergic effects in postoperative heart surgery patients. *Circulation*. 1990;81(1): 196-200.
64. Lee CC, Lee MG, Lee WC, et al. Preadmission use of calcium channel blocking agents is associated with improved outcomes in patients with sepsis: a population-based propensity score-matched cohort study. *Crit Care Med*. 2017;45(9):1500-1508.
65. Wiewel MA, van Vught LA, Scicluna BP, et al. Prior use of calcium channel blockers is associated with decreased mortality in critically ill

## [ Contemporary Reviews in Critical Care Medicine ]

- patients with sepsis: a prospective observational study. *Crit Care Med.* 2017;45(3):454-463.
66. Bakker J, Grover R, McLuckie A, et al. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med.* 2004;32(1):1-12.
67. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(1):21-30.
68. Watson D, Grover R, Anzueto A, et al. Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med.* 2004;32(1):13-20.
69. Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(5):1615-1619.
70. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 2001;29(10):1860-1867.
71. Ng BK, Cameron AJ. The role of methylene blue in serotonin syndrome: a systematic review. *Psychosomatics.* 2010;51(3):194-200.
72. Roderique JD, VanDyck K, Holman B, Tang D, Chui B, Spiess BD. The use of high-dose hydroxocobalamin for vasoplegic syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(5):1785-1786.
73. Cheungpasitporn W, Hui J, Kashani KB, Wittwer ED, Albright RC Jr, Dillon JJ. High-dose hydroxocobalamin for vasoplegic syndrome causing false blood leak alarm. *Clin Kidney J.* 2017;10(3):357-362.
74. Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care.* 2015;19:418.
75. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest.* 2017;151(6):1229-1238.
76. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. *Crit Care Med.* 2016;44(2):360-367.
77. Morelli A, Ertmer C, Lange M, et al. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth.* 2008;100(4):494-503.
78. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care.* 2009;13(4):R130.
79. Leone M, Albanese J, Delmas A, Chaabane W, Garnier F, Martin C. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock.* 2004;22(4):314-319.
80. Russell JA, Vincent JL, Kjolbye AL, et al. Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. *Crit Care.* 2017;21(1):213.
81. National Institutes of Health Clinical Center. Selepressin evaluation programme for sepsis-induced shock—adaptive clinical trial (SEPSIS-ACT). NCT02508649. [ClinicalTrials.gov](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02508649). Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2007. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02508649>.
82. Chawla LS, Busse LW, Brasha-Mitchell E, Alotaibi Z. The use of angiotensin II in distributive shock. *Crit Care.* 2016;20(1):137.