

- แนวทางเวชปฏิบัติ

การรักษาภาวะ Septic shock

สมาคมเวชบำบัดวิกฤติ



### คำนำ

ภาวะ septic shock ในปัจจุบัน ถือเป็นภาวะการเจ็บป่วยที่รุนแรงและมีอัตราการตายสูง<sup>1-3</sup> ได้มีการพยายามหาวิธีการรักษาต่างๆ เพื่อช่วยเหลือผู้ป่วยให้รอดชีวิตได้มากขึ้น ทางสมาคมเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทยได้รับมอบหมายให้รวบรวมข้อมูลวิธีการรักษาต่างๆ และสร้างแนวทางปฏิบัติเพื่อการรักษาภาวะ septic shock โดยหวังว่าจะเป็นประโยชน์แก่แพทย์และผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการตัดสินใจให้การรักษาใดๆ ยังคงขึ้นอยู่กับพื้นฐานของความเหมาะสมตามสภาวะของผู้ป่วยและทรัพยากรของสถานพยาบาลที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นหลัก

การดูแลผู้ป่วยภาวะ septic shock ให้ได้ผลดีนั้นประกอบด้วยขั้นตอนสำคัญดังนี้

- ก. การให้การวินิจฉัยภาวะ septic shock อย่างถูกต้อง
- ข. การให้การรักษาที่เหมาะสม ดังนี้
  - การให้การรักษภาวะติดเชื้อที่เป็นสาเหตุของ septic shock
  - การดูแลผู้ป่วยให้พ้นจากภาวะวิกฤตขณะเกิด septic shock

### คำแนะนำ (recommendations)

#### การให้การวินิจฉัยภาวะ Septic shock

ภาวะ septic shock คือภาวะที่ร่างกายได้รับออกซิเจนและสารอาหารต่างๆ ไม่เพียงพอต่อความต้องการใช้ (poor tissue perfusion) โดยมีสาเหตุมาจากการอักเสบที่เป็นผลของการติดเชื้อในส่วใดส่วหนึ่งของร่างกายกระจายออกไป ทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงอย่างเฉียบพลันของระบบการทำงานต่างๆ ในร่างกาย<sup>2</sup> ได้แก่

- Pathologic vasodilatation
- Increase of vascular permeability
- Redistribution of intravascular fluid to interstitial space
- Relative hypovolemia due to vasodilatation and extravascular leakage
- Myocardial suppression
- Abnormal coagulation

โดยผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงของการอักเสบของร่างกาย (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) มีแหล่งของการติดเชื้อให้เห็นชัดเจนและมีภาวะของการได้รับออกซิเจนหรือสารอาหารไม่เพียงพอ<sup>4</sup> ดังต่อไปนี้

#### 1. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)<sup>4</sup> > 3 ข้อต่อไปนี้

- อุณหภูมิร่างกาย  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  หรือ  $< 36^{\circ}\text{C}$
- อัตราการเต้นของหัวใจ  $> 90$  ครั้ง / นาที (ยกเว้นมีภาวะที่ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเร็วหรือช้าผิดปกติอยู่เดิม)
- อัตราการหายใจ  $> 20$  ครั้ง/นาที หรือ  $\text{PaCO}_2 \leq 32$  มม.ปรอท
- White blood cell count  $\geq 12,000$  ลบ.มม หรือ  $\leq 4,000$  ลบ.มม. หรือมี immature polymorphonuclear cell  $> 10\%$

2. มีแหล่งของการติดเชื้อให้เห็น เช่น โรคปอดอักเสบ, ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ, ติดเชื้อในช่องท้อง หรือติดเชื้อที่สมอง เป็นต้น



### 3. Evidence of poor tissue perfusion

- 3.1 Hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg หรือลดลงจากระดับความดันปกติของผู้ป่วยเกิน 40 mmHg)
- 3.2 Urine output < 0.5 ml/kg/hr
- 3.3 Unexplained metabolic acidosis
  - 3.3.1 pH < 7.30 หรือ base deficit  $\geq$  5.0 mmol/L
  - 3.3.2 blood lactate  $\geq$  4 mmol/L
- 3.4 Alteration of consciousness

ถ้ามีข้อใดข้อหนึ่งดังกล่าว ให้การวินิจฉัยว่าเป็น severe sepsis แต่ถ้ามี hypotension ร่วมกับ organ dysfunction ดังในข้อ 3.2-3.4 อีกอย่างน้อย 1 ข้อ จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็น septic shock

ในบางภาวะเช่น acute pancreatitis, thyroid storm และ anaphylaxis อาจมีอาการและอาการแสดงคล้าย septic shock ได้ จึงควรระมัดระวังในการให้การวินิจฉัยแยกโรคเหล่านี้ไว้ด้วย

## การรักษาภาวะ septic shock

หลังได้รับการวินิจฉัยภาวะ septic shock แล้วผู้ป่วยควรได้รับการรักษาโดยเร็ว เพื่อพยายามลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยการรักษาหลัก ประกอบด้วย<sup>5</sup> (รูปภาพที่ 1)

- การหาและกำจัดแหล่งติดเชื้อที่เป็นสาเหตุของภาวะ septic shock
  - พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมอย่างรวดเร็วหลังจากได้ส่งเพาะเชื้อในเลือดและสิ่งส่งตรวจต่างๆ แล้ว
  - การกำจัดแหล่งติดเชื้อโดยการผ่าตัด เพื่อระบายหนองหรือสิ่งแปลกปลอมออก เช่น การ drain abscess, การทำ percutaneous nephrostomy, การทำ cholecystectomy เป็นต้น
  - แนวทางการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1
- การรักษาเพื่อให้ผ่านพ้นภาวะวิกฤตของ septic shock
  - Oxygen supplement therapy เพื่อให้  $O_2$  saturation room air >90-95%
  - Ventilator support ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ respiratory failure พิจารณาใส่ endotracheal tube และใช้ mechanical ventilator ช่วยการหายใจของผู้ป่วยให้เพียงพอ
  - Hemodynamic support การรักษาภาวะ hypoperfusion ใน septic shock มีจุดประสงค์หลักคือ การพยายามให้ระบบไหลเวียนโลหิตสามารถขนส่ง oxygen ไปสู่อวัยวะต่างๆ ของร่างกายได้อย่างเพียงพอ โดยมีเป้าหมายเพิ่มเฉพาะความดันโลหิตเท่านั้น และเพื่อให้ได้ตามวัตถุประสงค์ดังกล่าว การรักษาผู้ป่วย septic shock จึงควรประกอบด้วยหลักสำคัญดังนี้

#### 1. Adequate intravascular volume

ผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock ควรได้รับสารน้ำอย่างรวดเร็วและเพียงพอ โดยเริ่มต้นให้สารน้ำในรูปแบบ NSS หรือ lactated ringer's solution (LRS) ในขนาด 500-1,000 ml ใน 1/2 ชั่วโมง และทำการประเมิน intravascular volume โดยอาศัยการตรวจร่างกาย เช่น การดูระดับ jugular venous pressure (JVP)



หากการประเมิน intravascular volume โดยการตรวจร่างกายทำได้ยากหรือไม่แน่ใจ และอยู่ในสถานพยาบาลที่สามารถทำ invasive monitoring ได้ พิจารณาใส่ central venous catheter เพื่อวัด central venous pressure (CVP) หรือใส่ pulmonary artery catheter เพื่อวัด pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)

Goal : JVP ประมาณ 3 - 5 cmH<sub>2</sub>O above sternal angle

CVP ประมาณ 10 - 15 cmH<sub>2</sub>O

PCWP ประมาณ 15 - 18 mmHg

ถ้าระดับ JVP, CVP หรือ PCWP ยังไม่ได้ตาม goal พิจารณาให้สารน้ำต่อไป จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการให้สารน้ำในรูปของ colloid รวมทั้ง human albumin จะมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ crystalloid ดังนั้นจึงควรเลือกใช้ NSS หรือ LRS ก่อน<sup>6-8</sup>

จากข้อมูลการรักษาผู้ป่วยที่รับไว้ในหออภิบาลผู้ป่วยอายุรกรรมของโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง พบว่า อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับปริมาณสารน้ำที่ผู้ป่วยได้รับภายใน 1 ชั่วโมงแรกหลังการวินิจฉัยภาวะ septic shock อย่างชัดเจน โดยผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำอย่างน้อย 800 ml ใน 1 ชั่วโมงแรก มีอัตราเสียชีวิตในโรงพยาบาลประมาณ 40% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำน้อยกว่า 800 ml ใน 1 ชั่วโมงแรก มีอัตราเสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงถึง 80%<sup>9</sup>

## 2. Acceptable blood pressure

Goal : mean arterial blood pressure (MAP) > 65 mmHg

$$\left( \text{MAP} = \left[ \frac{\text{SBP} + \text{DBP}}{3} \right] + \text{DBP} \right)$$

เมื่อได้ให้ fluid resuscitation จน adequate intravascular volume แล้ว ความดันโลหิตยังไม่ได้ตาม goal พิจารณาให้การรักษาดังต่อไปนี้

### 2.1. Vasopressor

สามารถเลือกใช้ dopamine ในขนาด 5 - 15 µg/kg/min หรือ norepinephrine 0.2 - 2 µg/kg/min จากข้อมูลที่มีอยู่พบว่า dopamine จะสามารถเพิ่ม cardiac contractility และเพิ่ม cardiac output ได้ เมื่อเทียบกับ norepinephrine จึงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วย septic shock ที่มีการบีบตัวของหัวใจผิดปกติ ในขณะที่ norepinephrine มีประสิทธิภาพสูงในการเพิ่มความดันโลหิต และมีข้อมูลว่าเป็น vasopressor ที่ไม่ลด splanchnic blood flow มากนัก<sup>10</sup>

### 2.2. Steroids

หลังให้ moderate dose of vasopressor แต่ MAP ยังน้อยกว่า 65 mmHg

- ถ้าอยู่ในสถานที่ที่สามารถตรวจระดับ serum cortisol ได้ ให้ทำการทดสอบ ACTH stimulation test (เจาะระดับ baseline serum cortisol แล้วกระตุ้นด้วย ACTH 250 µg หลังจากนั้นเจาะ serum cortisol ที่ 30 และ 60 นาที เปรียบเทียบระดับ serum cortisol กับระดับก่อนการกระตุ้น) และเริ่มให้ hydrocortisone ทางหลอดเลือดดำในขนาด 200-300 mg/day โดยแบ่งให้ทุก 6-8 ชั่วโมง หรือให้ continuous drip ใน 24 ชั่วโมงก็ได้ ถ้าระดับ serum cortisol เพิ่มขึ้นมากกว่า 9 µg/dl หลังถูกกระตุ้น สามารถหยุดยา hydrocortisone ได้<sup>11</sup>
- ถ้าไม่สามารถตรวจ serum cortisol ได้ หรือระดับ serum cortisol เพิ่มขึ้นไม่เกิน 9 µg/ml พิจารณาให้ยา hydrocortisone ขนาด 300 mg/day จน hemodynamic stable และหยุดยาได้ภายใน 1 สัปดาห์<sup>12</sup>



### 2.3. Reassess intravascular volume

ถ้าหลังให้ vasopressor และ hydrocortisone แล้ว MAP < 65 mmHg ให้ทำการประเมิน intravascular volume อีกครั้งว่าเพียงพอตาม goal หรือไม่

### 2.4. Adrenaline

ถ้าปฏิบัติตามข้อ 2.1 -2.3 แล้ว MAP ยัง < 65 mmHg พิจารณาให้ adrenaline intravenous titrate dose เพื่อให้ได้ MAP  $\geq$  65 mmHg

โดยปกติจะเริ่มให้ vasopressor หลังจากได้ให้สารน้ำเพียงพอแล้ว แต่ในรายที่ความดันโลหิตต่ำมาก อาจพิจารณาเริ่ม vasopressorควบคู่ไปกับการให้ fluid resuscitate เพื่อเพิ่ม blood pressure ในช่วงแรกขณะที่ยังให้ volume ไม่เพียงพอ เพื่อป้องกันภาวะ prolong hypotension ได้ แต่ไม่ควรหยุดการให้ fluid resuscitation เมื่อ MAP > 65 mmHg โดยที่ยังไม่ได้ adequate intravascular volume

### 3. Adequate organ perfusion

Goal : - Urine > 0.5 ml/kg/hr หรือ

Arterial blood pH > 7.3 หรือ

Blood lactate < 4 mEq/L หรือ

Superior vena cava oxygen saturation > 70%

หากยังไม่ได้ Adequate organ perfusion ทั้งที่ได้ adequate intravascular volume และ MAP  $\geq$  65 mmHg แล้ว ให้พิจารณาการรักษาเพื่อเพิ่ม oxygen delivery to peripheral tissue ได้แก่

3.1 ถ้า Hematocrit < 30% ให้เลือดเพื่อเพิ่ม Hct  $\geq$  30%

3.2 ถ้า Hematocrit  $\geq$  30 % ให้ dobutamine 5-20  $\mu$ g/kg/min

หากสามารถให้การรักษามือป่วย septic shock จนได้ adequate organ perfusion ภายในเวลาไม่เกิน 6 ชั่วโมง (นับจากเริ่ม shock) จะสามารถลดอัตราเสียชีวิตของมือป่วยลงได้ประมาณ 30%<sup>13</sup>

### 4. Metabolic support

มือป่วยที่มีภาวะ Septic shock ควรได้รับการให้สารอาหารที่เพียงพอและควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระหว่าง 80 -150 mg/ml<sup>14,15</sup> และหากมีภาวะ acute renal failure หรือ severe metabolic acidosis พิจารณาให้การรักษา renal replacement therapy ตามความเหมาะสม

### 5. Frequent evaluation

สิ่งที่แพทย์ควรระวังคือ ภาวะ persistent leakage ของ intravascular fluid ซึ่งจะพบได้โดยเฉพาะในช่วง 24 ชั่วโมงแรก จึงจำเป็นที่จะต้องมีการให้ maintenance fluid ในอัตราที่เหมาะสม เพื่อให้ปริมาณ intravascular volume เพียงพออยู่เสมอ (อาจใช้ JVP, CVP หรือ PCWP เป็นแนวทาง)



ตารางที่ 1 การเลือกยาปฏิชีวนะ

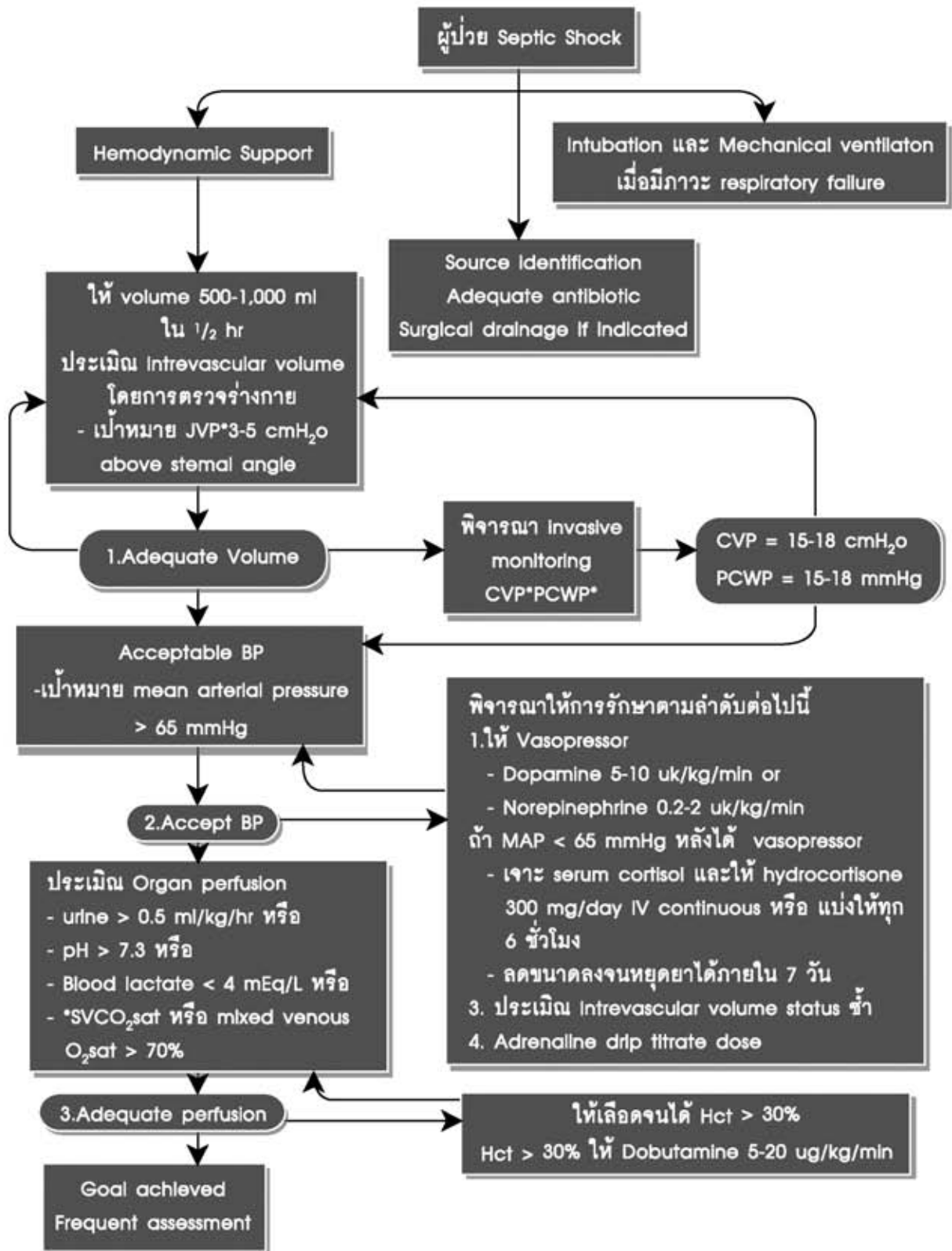
ตำแหน่งการติดเชื้อ	การเลือกยาปฏิชีวนะ <sup>16-24</sup>
<p><b>การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะนอกโรงพยาบาล</b> การวินิจฉัย</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>อาการปัสสาวะแสบขัด ปวดบริเวณเอว</li> <li>มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เช่น <ul style="list-style-type: none"> <li>- มีการใส่สายสวนปัสสาวะไว้</li> <li>- การอุดตันทางเดินปัสสาวะ เช่น นิ่ว</li> <li>- มี residual urine &gt;100 ml</li> <li>- เคยมีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อน</li> </ul> </li> <li>ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ &gt;10 cell/ml หรือ พบ WC≥8-10 cell/HPF</li> <li>ผลเพาะเชื้อแบคทีเรียก่อโรค &gt;10<sup>5</sup> CFU/ml</li> </ol>	<p><b>ผลการย้อม Gram stain</b> - ย้อมติดสีแกรมลบชัดเจน ยาที่เลือกใช้</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ampicillin 500 mg -1 g iv q 6 hrs + Gentamicin 1.7mg/kg iv q 8 hrs หรือ</li> <li>Third generation cephalosporin IV Cefotaxime 1 g iv q 6 hrs or Ceftriaxone 2 g iv q 12-24 hrs หรือ</li> <li>Fluoroquinolone IV Ciprofloxacin 400 mg iv q 12 hrs or Levofloxacin 500 mg iv q 24 hrs</li> </ol> <p>- ย้อมติดสีแกรมบวกชัดเจน ยาที่เลือกใช้</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ampicillin / Sulbactam หรือ</li> <li>ให้ Vancomycin + Gentamicin ในกรณีที่สงสัยเป็น Ampicillin resistant streptococci</li> </ol>
<p><b>ปอดอักเสบจากการติดเชื้อนอกโรงพยาบาลในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง</b> การวินิจฉัย</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>มีอาการไข้ และไอ (มีหรือไม่มีเสมหะ)</li> <li>มีอาการหอบเหนื่อย</li> <li>CXR พบความผิดปกติ</li> <li>การย้อมเสมหะ <ul style="list-style-type: none"> <li>- มี epithellum cell &lt;25/ low power field</li> <li>- มี PMN &gt; 25 cell /high power field</li> <li>- พบเชื้อแบคทีเรียก่อโรค โดยเฉพาะพบแบคทีเรียอยู่ในเม็ดเลือดขาว</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Third generation cephalosporin ร่วมกับ Macrolide Ceftriaxone 2 g iv q 24 hrs plus Clarithromycin 500 mg q 12 hrs</li> <li>Fluoroquinolone Levofloxacin 500 mg iv q 24 hrs</li> </ol> <p><b>ในผู้ป่วยที่สงสัย Burkholderia pseudomallei</b> (เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน, มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง, ตะวันออกเฉียงเหนือ, โรคไต หรือโรคทาลัสซีเมีย) เลือกใช้</p> <p>Ceftazidime 40 mg/kg IV q 8 hrs หรือ Imipenem 20 mg/kg iv q 8 hrs (อาจให้ร่วมกับ Cotrimoxazole 2 amp IV q 8 hrs) อย่างน้อย 10 วัน หรือจนอาการดีขึ้นชัดเจน</p>



<p><b>การติดเชื้อที่ผิวหนังหรือ Soft tissue</b> การวินิจฉัย</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>มีอาการปวดบวมแดงร้อนบริเวณที่มีการติดเชื้อ</li> <li>มีหนอง</li> <li>อาจย้อมพบแบคทีเรียก่อโรค</li> </ol>	<p><b>ถ้าย้อมติดสีแกรมบวก</b> สงสัย <u>S.aureus</u></p> <p>Cloxacillin 100 mg/kg/day IV แบ่งให้ทุก 6 hrs</p> <p><u>ถ้าสงสัย MRSA</u></p> <p>Vancomycin 40 mg/kg/day IV แบ่งให้ทุก 12 hrs</p> <p><u>ถ้าสงสัย Beta-hemolytic streptococcus</u></p> <p>Penicillin G sodium 2-400,000 U/kg/day</p>
<p><b>การติดเชื้อในช่องท้องรวมทั้งการติดเชื้อในระบบ hepatobiliary system</b> ควรเลือกใช้ยาที่ครอบคลุมเชื้อแกรมลบและ anaerobe</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Ampicillin / sulbactam + Gentamycin</li> <li>Amoxycillin / clavulonate + Gentamycin</li> <li>Cefotaxime or Ceftriaxone + Metronidazole</li> <li>Cefoperazone + sulbactam</li> </ol>
<p><b>เยื่อหุ้มสมองอักเสบ นอกโรงพยาบาลในผู้ป่วย ภูมิคุ้มกันปกติ</b> อายุ 16-50 ปี อายุ &gt; 50 ปี หรือ alcoholism หรือ มี ภูมิคุ้มกันผิดปกติ</p>	<p>Ceftriaxone 2g iv ทุก 12 hrs หรือ Cefotaxime 2g iv ทุก 4-6 hrs (+ Vancomycin 15 mg/kg iv ทุก 8/12 hrs ในชุมชนที่มีเชื้อดื้อยา penicillin &gt;1%)</p> <p>Ceftriaxone 2g iv ทุก 12 hrs หรือ Cefotaxime 2g iv ทุก 4-6 hrs + Ampicillin 2g iv ทุก 4 hrs (+ Vancomycin 15 mg/kg iv ทุก 8/12 hrs ในชุมชนที่มีเชื้อดื้อยา penicillin &gt;1%)</p>
<p><b>ตรวจไม่พบแหล่งของการติดเชื้อที่ชัดเจน ให้ทำการส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคต่อไปนี้</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Malaria</li> <li>Leptospirosis</li> <li>Scrub typhus</li> <li>Murine typhus</li> <li>Typhoid fever</li> <li>Dengue fever / Dengue hemorrhagic shock syndrome</li> <li>Other viral Infection (รวมทั้ง Bird flu จากเชื้อ H5N1)</li> </ol>	<p>พิจารณาเลือกการรักษาตามอาการและอาการแสดง รวมทั้งความถี่ของการเกิดโรคในแต่ละภูมิภาคที่โรงพยาบาลตั้งอยู่</p> <p>Empiric Treatment</p> <p>Ceftriaxone 2 g IV q 24 hr plus Doxycycline 200 mg/day (สามารถครอบคลุมโรค Leptospirosis, Typhoid fever, Scrub และ Murine typhus ได้<sup>21,22</sup>)</p> <p><b>ถ้ามีประวัติสัมผัสสัตว์ปีกตาย</b></p> <p>Oseltamivir 150 mg bid นาน 7-10 วัน<sup>23</sup></p>



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาภาวะ septic shock



\*JVP = Jugular venous pressure, \*CVP = Central venous pressure

\*PCWP = Pulmonary capillary wedge pressure, \*SVC O<sub>2</sub>sat = Superior vena cava oxygen saturation





## เอกสารอ้างอิง

1. Greg S M, David M M, Stephanie E, Marc M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-54.
2. Richard S H, Irene E K. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348:138-50.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
4. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
5. Dellinger R P, Carlet J M, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall J C, Parker M M, Ramsay G, Zimmerman J L, Vincent J L, Levy M M, for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-73.
6. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1:CD001319.
7. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27:200-10.
8. The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) Study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247-56.
9. Permpikul C, Tongyoo S, Poompichet A, Vilaichone W, Ratanarat R. Impact of the Management Guideline of Septic Shock on Patients Outcomes: the Significance of Initial Volume Replacement. To be presented at annual meeting of ATS 2006 ? SAN DIEGO INTERNATIONAL CONFERENCE
10. Beale R J, Hollenberg S M, Vincent J L, Parrillo J E. Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence based review. *Crit Care Med* 2004; 32(Suppl.):S455-65.
11. 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;288:862-871
12. Keh D, Sprung C L. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(Suppl.):S527-S533.



13. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77.
14. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters P J, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449-61.
15. Malhotra A. Intensive Insulin in Intensive Care. *N Engl J Med* 2006; 354:516-18.
16. Liu H, Mulholland S G. Appropriate antibiotic treatment of genitourinary infections in hospitalized patients. *Am J Med* 2005; 118 (7A):14S-20S.
17. American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
18. Ronald F G, John C R, James S T. Antimicrobial treatment of lower respiratory tract infections in the hospital setting. *Am J Med* 2005; 118 (7A): 29S-38S.
19. Wattanathum A, Chaoprasong C, Nunthapisud P, Chantaratchada S, Limpairojn N, Jatakanon A, Chanthadisa N. Community-Acquired Pneumonia in Southeast Asia. The Microbial Differences Between Ambulatory and Hospitalized Patients. *Chest* 2003; 123:1512-19.
20. Van de Beek D, Jan de Gans, Tunkel A R, Wijdicks E M. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults. *N Engl J Med* 2006;354:44-53.
21. White N J. Melioidosis. *Lancet* 2003; 361:1715-22.
22. Bharti A R, Nally J E, Ricaldi J N, Matthias M A, Diaz M M, Lovett M A, Levett P N, Gilman R H, Willig M R, Gotuzzo E, Vinetz J M, on behalf of the Peru-United States Leptospirosis Consortium. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:757-71.
23. Cowan G. Rickettsial diseases: the typhus group of fevers-a review. *Postgrad Med J* 2000; 76:269-72.
24. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. *N Engl J Med* 2005; 353:1374-85.