

Treatment of Severe Sepsis–Surviving Sepsis Campaign Guideline을 중심으로

서울대학교 의과대학 내과학교실

이 상 민

Treatment of Severe Sepsis–Based on Surviving Sepsis Campaign Guideline

Sang-Min Lee

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Sepsis is a systemic, deleterious host response to infection. The term “severe sepsis” is used when sepsis is complicated by acute organ dysfunction, and “septic shock” as sepsis complicated by either hypotension that is refractory to fluid resuscitation or by hyperlactatemia. The number of cases with severe sepsis exceeds 750,000 per year in the United States and the mortality is now closer to 20 to 30% in these days. The principles of the initial management bundle are to provide sufficient hemodynamic resuscitation and early initiation of appropriate antibiotics to mitigate uncontrolled infection. Initial resuscitation requires the use of intravenous fluids and vasopressors. It is very important to achieve the target of initial resuscitation. The supportive cares in ICU are also significant such as blood component transfusion, glucose control, renal replacement therapy, deep vein thrombosis prophylaxis and stress ulcer prophylaxis. The goals of care and prognosis including end-of-life care should be discussed with patients and families as early as feasible. (Korean J Med 2014;86:557-562)

Keywords: Sepsis; Severe sepsis; Septic shock; Guidelines; Evidence-based medicine; Sepsis bundles

서 론

패혈증은 감염에 대한 인체의 전신적인 염증성 반응으로 정의될 수 있다(Table 1). 이 중 급성 장기 부전증이 동반된 경우를 중증 패혈증(Table 2), 수액 요법에도 반응하지 않는 저혈압이나 고젓산증이 동반된 경우를 패혈쇼크라고 부른다 [1]. 미국의 경우 병원 입원 환자의 약 2%가 중증 패혈증 환

자로 보고되고 있고 이 중 약 절반이 중환자실에서 치료를 받아 전체 중환자실 입실 환자의 10% 정도를 차지하고 있다. 실제 매년 750,000명 이상의 중증 패혈증 환자가 발생하며 최근 증가 추세를 보이고 있어[2] 중환자 영역에서 매우 큰 비중을 차지하는 질환이라 할 수 있다.

중증 패혈증의 예후는 좋지 않아 최신 중환자 치료의 개념이 도입되기 전인 약 30년 전에는 사망률이 80%를 넘을

Correspondence to Sang-Min Lee, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-0833, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: sangmin2@snu.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Diagnostic criteria for sepsis [9]

Infection, documented or suspected, and some of the following:

General variables

- Fever ($> 38.3^{\circ}\text{C}$)
- Hypothermia (core temperature $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Heart rate $> 90 \text{ min}^{-1}$ or more than two SD above the normal value for age
- Tachypnea
- Altered mental status
- Significant edema or positive fluid balance ($> 20 \text{ mL/kg}$ over 24 h)
- Hyperglycemia (plasma glucose $> 140 \text{ mg/dL}$ or 7.7 mmol/L) in the absence of diabetes

Inflammatory variables

- Leukocytosis (WBC count $> 12,000 \mu\text{L}^{-1}$)
- Leukopenia (WBC count $< 4,000 \mu\text{L}^{-1}$)
- Normal WBC count with greater than 10% immature forms
- Plasma C-reactive protein more than two SD above the normal value
- Plasma procalcitonin more than two SD above the normal value

Hemodynamic variables

- Arterial hypotension (SBP $< 90 \text{ mmHg}$, MAP $< 70 \text{ mmHg}$, or an SBP decrease $> 40 \text{ mmHg}$ in adults or less than two SD below normal for age)

Organ dysfunction variables

- Arterial hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Acute oliguria (urine output $< 0.5 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ for at least 2 h despite adequate fluid resuscitation)
- Creatinine increase $> 0.5 \text{ mg/dL}$ or $44.2 \mu\text{mol/L}$
- Coagulation abnormalities (INR > 1.5 or aPTT $> 60 \text{ s}$)
- Ileus (absent bowel sounds)
- Thrombocytopenia (platelet count $< 100,000 \mu\text{L}^{-1}$)
- Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$ or $70 \mu\text{mol/L}$)

Tissue perfusion variables

- Hyperlactatemia ($> 1 \text{ mmol/L}$)
- Decreased capillary refill or mottling

WBC, white blood cell; SD, standard deviation; SBP, systolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; PaO_2 , partial pressure of oxygen in arterial blood; FiO_2 , Fraction of Inspired Oxygen; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time.

정도였으나[3] 이후 점차 사망률이 줄어들어 최근에는 20-30% 정도로 보고되고 있다[4]. 최근 국내에서 이루어진 다기관 연구에서도 중증 패혈증에 인한 원내 사망률은 34.3%, 중환자실 내 사망률은 29.1%로 발표되었다[5]. 중증 패혈증은 일찍 발견해서 초기에 적절한 치료를 얼마나 제대로 시행하는지 여부가 사망률 감소에 매우 중요하다[6].

Surviving Sepsis Campaign는 중증 패혈증과 패혈쇼크 환자의 사망률을 줄이기 위해 제안된 지침서로서 2004년도에 처음 발간된 뒤[7] 2008년도에 1차 개정판이 나왔고[8] 2012년도에 2차 개정판이 발표되었다[9]. 본 종설에서는 2012년

Surviving Sepsis Campaign 지침서를 중심으로 중증 패혈증 치료에 대한 전반적인 내용을 정리하고자 한다. 이 중 기계 환기법과 진정, 진통, 섬망에 대한 내용은 다른 종설에서 자세히 다룰 예정이기에 본 종설에서는 생략하였다.

초기 처치 및 감염 문제

초기 소생술

초기 수액 요법은 매우 중요하기 때문에 정해진 프로토콜에 따라 이루어질 것을 권유하고 있다. 이를 위해 패혈증에

Table 2. Definition of severe sepsis [9]

Severe sepsis definition = sepsis-induced tissue hypoperfusion or organ dysfunction (any of the following thought to be due to the infection)

Sepsis-induced hypotension

Lactate above upper limits laboratory normal

Urine output < 0.5 mL kg⁻¹ h⁻¹ for more than 2 h despite adequate fluid resuscitation

Acute lung injury with Pao₂/Fio₂ < 250 in the absence of pneumonia as infection source

Acute lung injury with Pao₂/Fio₂ < 200 in the presence of pneumonia as infection source

Creatinine > 2.0 mg/dL (176.8 μmol/L)

Bilirubin > 2 mg/dL (34.2 μmol/L)

Platelet count < 100,000 μL

Coagulopathy (international normalized ratio > 1.5)

의한 조직 관류 저하(tissue hypoperfusion)를 조기에 발견해서 즉각적인 수액 공급이 이루어져야 하고 초기 6시간 이내에 중심정맥압 8-12 mmHg, 평균동맥압 ≥ 65 mmHg, 시간당 소변량 ≥ 0.5 mL/kg, 상대정맥 산소포화도 ≥ 70% (혹은 혼합정맥 산소포화도 ≥ 65%) 이상 도달되도록 해야 한다(grade 1C). 기계환기 중이거나 심실 유순도가 저하된 환자의 경우에는 중심정맥압 목표를 12-15 mmHg로 높여서 잡을 것이 권유하는 연구 결과도 있다[10]. 고젓산증이 동반된 환자의 경우에는 젓산 농도를 정상화시키는 것을 초기 수액 요법의 목표로 잡을 수도 있다(grade 2C). 이러한 조기목적지향치료(early goal directed therapy)의 효과는 314명의 중증 패혈증 환자를 대상으로 한 다른 다기관 연구 결과에서도 입증되었는데 이 연구에서는 17.7%의 28일째 사망률 감소 효과를 보여주었다[11].

진단

항생제 치료 전에 적절한 배양 검사가 선행되어야 하지만 배양 검사로 인해 항생제 투여가 지연되어서는 안 된다(grade 1C). 배양 검사에는 최소한 2쌍의 혈액배양 검사가 필요하고 다른 의심되는 감염 부위가 있을 경우 그 곳에서도 배양 검사를 시행하는 것이 추천된다. 만일 감별 진단으로 침습성 칸디다증(invasive candidiasis)이 의심되는 상황에서는 1,3 b-D-glucan assay (grade 2B)나 mannan과 anti-mannan antibody assays (grade 2C)가 도움이 될 수 있다.

항생제 투여 및 감염 병소 제거

중증 패혈증이나 패혈쇼크 진단 즉시 1시간 이내에 효과적인 항생제를 투여하는 것이 매우 중요하다(grade 1C). 항

생제 투여 시간이 늦어질수록 환자의 사망률이 증가한다는 사실은 여러 연구를 통해 입증되어 왔다[12-14]. 초기 항생제는 가능한 모든 원인균에 대해 살균력이 있고 조직 침투력이 좋은 약이 추천된다(grade 1B). 항생제 투여 후에는 매일 재평가를 해서 내성을 막고, 부작용을 억제하기 위해 de-escalation이 가능할지 판단해야 한다(grade 1B). 추가적인 감염의 증거가 부족한 환자에서는 프로칼시토닌이나 다른 유사한 바이오마커들을 이용하는 것이 항생제 투여 중단을 고려하는 데 도움을 줄 수 있다(grade 2C). 호중구감소증 환자나 다제내성균에 의한 감염 환자의 경우 항생제 병합 요법이 추천되고(grade 2B), *Pseudomonas* 균혈증 환자의 경우 beta-lactam과 aminoglycoside 혹은 quinolone 제제의 병합 요법이 추천된다(grade 2B). 항생제 투여 기간은 일반적으로 7-10일이지만 호전 속도가 더디거나 면역 기능이 저하되었거나 진균이나 바이러스 감염인 경우 더 장기적인 항생제 투여가 필요할 수 있다(grade 2C). 제거가 필요한 감염 병소가 의심될 경우 (괴사성 연부 조직 감염증, 복막염, 담도염 등) 가능한 빨리 진단적 조치를 취하고 진단 후 12시간 이내에 감염 병소가 제거될 수 있도록 조치를 취해야 한다 (grade 1C).

혈역학적 보조요법

수액 요법

초기 소생술에서 초기 수액 요법은 크리스탈로이드가 추천되고 Hydroxyethyl starches (HES)는 사용하지 말 것을 권고되고 있다(grade 1B). 이러한 추천 근거는 이전 무작위 대조군 연구들을 통해서 HES가 크리스탈로이드에 비해 사망

를 감소 효과는 없으면서 급성 신손상 위험성과 신대체요법 필요성을 높이며[15,16] 일부 연구에서는 오히려 사망률도 증가시킬 수 있다고 보고한 내용에 근거한다[17]. 그렇지만 최근 2,857명의 환자를 대상으로 한 대규모 연구인 CRISTAL 연구에서는 크리스탈로이드와 HES를 포함한 콜로이드 간에 28일째 사망률에 차이가 없었고 신대체요법을 시행받은 환자군도 차이가 없음을 보여주어[18] 향후 지침서의 내용이 수정될 가능성도 배제할 수 없다. 많은 양의 크리스탈로이드 투여가 필요한 환자의 경우 알부민 사용을 고려해 볼 수 있는데(grade 2C), 이는 SAFE study [19]와 meta-analysis 결과[20]에 근거한다. 일반적으로는 초기에 최소한 30 mL/kg 정도의 크리스탈로이드가 필요하지만 경우에 따라서는 더 많은 양의 수액을 더 빠른 속도로 투여할 경우도 있다.

혈압상승제 사용

적절한 수액 용법에도 불구하고 초기에 평균동맥압이 65 mmHg 이상 유지되지 않는다면 혈압상승제를 사용해야 한다(grade 1C). 1차 약제로는 노르에피네프린(norepinephrine)이 추천되며(grade 1B), 혈압 유지가 어려울 때는 에피네프린(epinephrine)을 추가하거나 노르에피네프린 대신 투여할 수 있다(grade 2B). 바소프레신(vasopressin)은 0.03 U/min까지의 농도로 혈압을 올리거나 노르에피네프린 용량을 줄일 목적으로 추가될 수 있다. 도파민(dopamine)은 빈맥성 부정맥의 위험성이 낮거나 서맥이 있는 환자의 경우에만 고려해 볼 수 있고 그 이외에는 권장되지 않는다(grade 2C). 또한 신장 보호 목적으로 저용량의 도파민을 사용하는 것도 추천되지 않는다(grade 1A). 과거와는 달리 도파민이 1차 약제에서 제외된 점이 2008년도 지침서와의 차이점 중 하나이다. 이는 도파민 사용이 노르에피네프린 사용에 비해 단기 사망률을 증가시킬 수 있고 빈맥성 부정맥 발생률을 올릴 수 있다는 연구 결과에 기인한다[21-24]. 심근 기능이 저하되어 심박출량이 떨어져 있거나 충분한 혈관 내 수액 공급이 이루어지면서 평균동맥압이 적절히 유지되는데도 불구하고 관류 저하 소견이 지속되는 경우에는 도부타민(dobutamine)을 투여해 볼 수 있다(grade 1C).

코르티코스테로이드 사용

코르티코스테로이드는 모든 패혈쇼크 환자에서 권유되지는 않는다. 다만, 충분한 수액 요법 및 혈압상승제 사용에도

불구하고 혈액학적으로 불안정할 경우에만 히드로코르티손(hydrocortisone)을 하루 200 mg 용량으로 지속적으로 정주해 볼 수 있다(grade 2C). 패혈쇼크 환자에서 히드로코르티손 투여 환자를 찾기 위한 목적으로 ACTH 자극 검사를 하는 것은 추천되지 않는다(grade 2B). 추후 환자가 호전되어 혈압상승제가 필요하지 않게 되면 스테로이드 사용을 줄여나가는 것이 좋겠다(grade 2D).

보존적 치료 요법

수혈 요법 및 기타 면역 요법

혈색소가 7.0 g/dL 미만으로 떨어진 경우에는 수혈을 해서 혈색소 농도를 7.0-9.0 g/dL로 맞출 것이 권유된다(grade 1B). 다만 관류 저하 소견이 지속되거나 중증 저산소증, 급성 출혈, 허혈성 관상동맥 질환 등이 있는 경우에는 수혈을 좀 더 적극적으로 시행할 필요가 있다. 중증 패혈증과 동반된 빈혈을 치료하기 위해 에리트로포이에틴(erythropoietin)을 사용하는 것은 추천되지 않는다(grade 1B). 또한, 급성 출혈이 있거나 침습적인 시술이 계획되어 있지 않다면 혈액 응고 인자 교정을 위해 신선 동결 혈장(fresh frozen plasma)을 사용하는 것도 추천되지 않는다(grade 2D). 항트롬빈(antithrombin) 제제도 3상 무작위 대조군 연구에서 효과를 보여주지 못하였기 때문에[25] 중증 패혈증이나 패혈쇼크 때 추천되지 않고 있다(grade 1B). 면역글로불린(immunoglobulin) 역시 추천되지 않는다(grade 2B). 과거 2004년도 지침에서 추천되었던 recombinant human activated protein C는 1,696명의 환자를 대상으로 한 PROWESS SHOCK 연구에서 효과가 없음이 알려지면서[26] 지침서에서 빠지게 되었고 시장에서도 퇴출되었다.

혈당 조절

중환자실에서 치료 중인 중증 패혈증 환자에서 2번의 연속된 혈당 측정 결과가 180 mg/dL보다 높게 나올 경우 프로토콜에 따른 인슐린 치료를 시작할 것을 권유하고 있다. 이때 목표 혈당치는 이전에 추천되었던 110 mg/dL 이하가 아닌 180 mg/dL 이하로 맞출 것을 추천하고 있다(grade 1A). 외과계 중환자를 대상으로 했던 초기 연구에서 적극적인 인슐린 치료법(목표 혈당치 80-110 mg/dL)이 사망률 감소 효과를 보였으나[27] 5년 뒤 같은 프로토콜로 내과계 중환자를 대상으로 한 연구에서는 전체 사망률 차이는 보이지 못하였다[28].

그 뒤의 여러 무작위 대조군 연구에서 적극적인 인슐린 치료법의 사망률 감소 효과는 관찰되지 않았고, NICE-SUGAR 연구에서는 오히려 사망률을 증가시키는 결과를 보여주었다[29]. 이러한 연구 결과들을 모아서 분석한 meta-analysis에서도 적극적인 인슐린 치료의 효과를 입증하지 못하였기에[30] 현재 지침에서는 목표 혈당치를 180 mg/dL 이하로 잡고 있다.

신대체요법

중증 패혈증 환자에서 급성 신부전이 발생하였을 경우 지속적 신대체요법(continuous renal replacement therapy)과 간헐적 혈액투석요법(intermittent hemodialysis) 모두 유사한 생존율을 보이기 때문에 효과 면에서는 동등하다고 추천된다(grade 2B). 그렇지만 혈액학적으로 불안정한 패혈증 환자에 있어서는 지속적 신대체요법이 좀 더 수월하게 수액 밸런스를 유지할 수 있다고 알려져 있다(grade 2D).

심부정맥혈전증 예방

중증 패혈증 환자에서는 심부정맥혈전증 예방을 위해 매일 약물적 예방 요법을 시행할 것을 권고하고 있고(grade 1B), 일반적으로 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin, LMWH)이 1차 약제로 추천된다(grade 1B). 만일 환자의 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만일 경우에는 dalteparin (grade 1A)이나 신장 배설 정도가 적은 다른 LMWH (grade 2C) 혹은 unfractionated heparin (UFH)이 추천된다. 중증 패혈증 환자에서는 가능하면 약물적 예방 요법과 intermittent pneumatic compression (IPC)을 같이 사용할 것이 권유된다(grade 2C). 혈소판감소증, 혈액응고장애, 급성 출혈, 뇌출혈 등 헤파린 사용에 금기증인 환자의 경우에는 약물적 예방 요법 대신 압박 스타킹(graduated compression stocking)이나 IPC 등의 기계적 예방 요법이 추천된다(grade 2C).

스트레스 궤양 예방

위출혈 위험성이 있는 중증 패혈증 환자의 경우 스트레스 궤양 예방을 위해 H2 blocker나 proton pump inhibitor (PPI)가 추천되는데(grade 1B), 최근의 meta-analysis 결과들에서는 PPI가 H2 blocker에 비해 위장관 출혈을 예방하는 효과가 다소 높은 것을 보여주고 있어[31,32] PPI 사용이 선호된다(grade 2C).

진료의 목표 설정

환자 및 환자 가족들과 진료 및 치료의 목표, 예후에 대해서 충분히 논의될 것이 권고되고 있고(grade 1B), 가능하면 중환자실 입실 후 72시간 내에 시행하라고 추천된다(grade 2C). 이러한 논의에는 치료 방법뿐만 아니라 가능하면 연명 치료나 완화 치료에 대한 계획 등이 포함되어 있어야 한다(grade 1B). 물론 이러한 연명 치료에 대한 논의는 국가별로 처방법적인 상황, 문화, 종교 등에 따라 달라지게 때문에 각 국가별로 자신의 나라에 적합한 방법을 구현하는 것이 필요하다고 할 수 있다.

결 론

중증 패혈증 및 패혈쇼크는 중환자 영역에서 오래 전부터 알려진 질환 중 하나로 아직도 사망률이 높은 임상적으로 중요한 질환이다. 조기에 진단해서 조기에 적극적인 수액 요법 및 혈압상승제 투여를 통해 적절한 조직 내 관류를 유지시키는 것이 중요하고 동시에 원인 감염 병소에 대한 규명 및 배양 검사 그리고 적절한 항생제가 얼마나 빨리 들어갔는지 여부가 환자 예후를 개선시키는 데 필수적이다. 이러한 초기 치료는 패혈증 치료 다발(bundles)로 묶여져서 치료 초기에 같이 시행하여 일정 목표를 달성하는 것이 중요하다고 알려져 있다. 또한 중환자실 내에서의 수혈이나 혈당 조절 등의 보존적 요법 및 합병증 예방에도 주의를 기울일 필요가 있다. 향후 패혈증 환자의 예후를 개선시키기 위한 새로운 치료법이 개발되어 추후 개정된 지침서에 포함되기를 기대해 본다.

중심 단어: 패혈증; 중증 패혈증; 패혈쇼크; 지침서; 근거 중심 의학; 패혈증 다발

REFERENCES

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:840-851.
2. 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;29:1303-1310.
3. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078-2086.

4. Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011; 140:1223-1231.
5. Kim JH, Hong SK, Kim KC, et al. Influence of full-time intensivist and the nurse-to-patient ratio on the implementation of severe sepsis bundles in Korean intensive care units. *J Crit Care* 2012;27:414.e11-21.
6. 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;345:1368-1377.
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.
8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
10. Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003;29:352-360.
11. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province. [The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: a multi-center, prospective, randomized, controlled study]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010;22:331-334.
12. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-1596.
13. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:861-866.
14. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, Larone DH, Eachempati SR. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6:41-54.
15. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012;16:R94. [Epub]
16. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-1911.
17. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-134.
18. Annane D, Siami S, Jaber S, 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.
19. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-2256.
20. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39:386-391.
21. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758-2765.
22. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010;33:375-380.
23. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-789.
24. 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;40:725-730.
25. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-1878.
26. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012; 366:2055-2064.
27. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367.
28. van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354: 449-461.
29. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297.
30. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011;154:268-282.
31. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1197-1205.
32. Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, Jaeschke R. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: review of the evidence. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122:107-114.