

เซฟติส (กลุ่มอาการเซฟติส) และภาวะช็อก

นริสา พุตระกูล*

วิมล จรัสเรืองธีรกุล*

Futrakul N, Charunruangteerakul V. Sepsis (sepsis syndrome) and septic shock. *Chula Med J* 1993 Mar; 37(3): 205-218

During infection with either gram-positive or gram-negative microorganism, activations of the complement system, polymorphonuclear leucocyte, macrophage and platelet are involved in cytokines release. Increased cytokine production such as tumor necrosis factor, interleukins would interrupt the membrane phospholipid of many target cells namely endothelium of the microcirculation, platelet, leucocyte and tubular epithelium. Such membrane-phospholipid disruption of the endothelium would aggravate 3 major consequences as follow

I. Conversion of the endothelial surface to a procoagulant state with subsequent formation of intravascular fibrin and platelet aggregate.

II. Increased transmembrane calcium flux with subsequent lysis of the endothelium and loss of its function.

III. Hemorrhologic alteration in the microcirculation characterized by an initially profound vasodilatation due to an increased release of vasodilators such as prostacyclin, endothelium-dependent relaxing factor and kinin which results in decreased effective circulatory blood volume (ECBV). The decreased ECBV in turn would increase more production of vasoconstrictors and enhance redistribution of blood from the periphery to the central vital organs. Uncontrolled sepsis would induce progressive injury to the endothelium and eventually lead into endothelial dysfunction and necrosis. Late hemorrhologic alteration would be predominantly provasoconstrictive in the microcirculatory vessel with subsequent blood-pooling in the splanchnic and pulmonary micro-circulations. Massive pooling of blood in such regions would precipitate the septic shock and associated multiple organ dysfunction syndrome.

Therapeutic implications have been proposed according to the preceding view of haemodynamic alteration.

Key words : *Sepsis, Septic shock, Multiple organ dysfunction, Haemodynamics, Management.*

Reprint request : Futrakul N, Hematology Section, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Bangkok 10700.

Received for publication. November 2, 1992.

สถิติจากสหรัฐพบว่า อัตราการเกิดภาวะเซฟซิส มีประมาณ 400,000 คนต่อปี ประมาณ 200,000 คน เกิดภาวะช็อกร่วม และประมาณ 100,000 คน ที่ต้องเสียชีวิตไปจากภาวะช็อก⁽¹⁻²⁾ การที่ผู้ป่วยเซฟซิสเป็นจำนวนมาก มีการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะช็อก และอัตราตายยังคงสูงขึ้นอยู่กับปัจจัยสำคัญคือ (1) ปัญหาในการวินิจฉัยภาวะเซฟซิส และภาวะช็อก (2) การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีระที่ยุ่ยาก ซับซ้อนมีผลถึง (3) การรักษาที่ยังพร่องในประสิทธิภาพ

ปัญหาในการวินิจฉัย

แต่เดิมคำนิยามของเซฟซิส (sepsis) นั้นแตกต่างกันไปในแต่ละสถาบัน จนกระทั่งคณะแพทยอูรเวซแห่งสหรัฐ ได้ร่วมกันจัดทำนิยามใหม่ให้เป็นที่ยอมรับกัน เพื่อเป็นเครื่องช่วยชี้แนะในการวินิจฉัยภาวะเซฟซิส ภาวะช็อกที่เกิดร่วมกับเซฟซิส (septic shock) และกลุ่มอาการของการทำงานที่บกพร่องของอวัยวะต่าง ๆ (multiple organ dysfunction syndrome)⁽³⁻⁵⁾

เซฟซิส

คือภาวะที่มีอาการทางคลินิกที่ตอบสนองต่อโรคอักเสบติดเชื้อ ดังปรากฏในตารางที่หนึ่ง ซึ่งมีความหมายตรงกับ systemic inflammatory response syndrome (SIRS) หรือ sepsis syndrome อาการแสดงที่พบใน SIRS ไม่จำเป็นต้องมีสาเหตุมาจากโรคติดเชื้อแต่เพียงอย่างเดียว แต่อาจเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น โรคตับอ่อนอักเสบ ภาวะขาดเลือด (ischaemia), อุบัติเหตุ ภาวะช็อกจากการตกเลือดหรือเกิดจากการได้รับสาร cytokines ต่าง ๆ เช่น tumor necrosis factor, interleukin ที่พบในการทดลองทางการแพทย์

ในการวินิจฉัยภาวะเซฟซิสโดยยึดตามข้อบ่งชี้ในตารางที่ 1 นั้น จะพบว่า ผู้ป่วยจำนวน 191 รายที่มีอาการดังกล่าวจะเกิดภาวะช็อก 113 ราย (64%) ในเวลาต่อมา และในผู้ป่วยทั้ง 191 รายนั้นสามารถตรวจพบเชื้อในเลือดได้เพียง 45% เท่านั้น และที่น่าสนใจคือ อัตราตายในกลุ่มที่ตรวจพบเชื้อและไม่พบเชื้อไม่แตกต่างกันมากคือ 36% ต่อ 30% ตามลำดับ

กลไกการเกิดเซฟซิส (Pathogenesis of sepsis or SIRS)

เมื่อเกิดการอักเสบจากโรคติดเชื้อขึ้น สารพิษจากเชื้อกรั่มบวก (exotoxin) หรือกรั่มลบ (endotoxin lipopolysaccharide, LPS) ก็ดี จะกระตุ้นต่อระบบตัวแปรต่าง ๆ

ในร่างกาย เป็นต้น ระบบคอมพลีเมนต์, เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ เช่น PMN, macrophage, monocyte, ตัวเกร็ดเลือด, ต่อมนมวกไต, ระบบประสาท, ต่อเซลล์ต่าง ๆ ในร่างกาย ทำให้มีการหลั่งสารต่าง ๆ ออกมามากมาย เป็นต้น cytokines ต่าง ๆ เช่น tumor necrosis factor (TNF), interleukins (IL-1, IL-2, IL-3, ฯลฯ) platelet activating factor (PAF), catecholamines, kinin, endothelium dependent vasodilator (NO), PGI₂ and endothelium dependent vasoconstrictor (endothelin) ซึ่งจะออกฤทธิ์ทั้งขยายตัวและหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ดังแสดงใน Diagram 1

ผลกระทบที่เกิดจากการกระตุ้นตัวแปร (mediators) ต่าง ๆ จะมีผลลัพท์ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดขยายตัวในระยะแรกของเซฟซิส ความต้านทานรวมของหลอดเลือด (systemic vascular resistance, SVR) ลดลง ทำให้เกิดการคั่ง (pooling) ของเลือดใน micro-circulation ของอวัยวะต่าง ๆ ทำให้ในระยะแรกนี้ ปริมาณเลือดไหลเวียน (effective circulatory blood volume, ECBV) ลดลง การลดลงของ ECBV จะกระตุ้นให้มีการหลั่งสารออกฤทธิ์หดตัว (catecholamine), endothelin, angiotensin, vasopressin (ADH) ออกมาซึ่งจะออกมालบั้งฤทธิ์ของการขยายตัวของหลอดเลือดในบางอวัยวะของร่างกายเพื่อช่วยปรับระดับของ ECBV ให้สูงขึ้น ทำให้เกิดการรั่วจรัของเลือดในบางอวัยวะ เช่นที่อวัยวะในช่องท้อง (splanchnic), ไต (renal) และส่วนแขนขา (extremities) เพื่อคงระดับ ECBV ในส่วนของอวัยวะส่วนกลางที่สำคัญ (central vital organs, CNS-cardio-pulmonary circuit) ให้คงระดับไว้เท่าเดิม (2/5 ของ cardiac output)

Cardiac Output = Heart Rate X Stroke Volume เพราะฉะนั้นการปรับระดับของ cardiac output ในระยะแรกของเซฟซิสนั้นในขณะที่ ECBV ลดลง ขึ้นอยู่กับ การเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ + การรั่วจรั (redistribution) ของเลือด (Diagram 2) โดยสรุปอาการแสดงทางคลินิกในระยะแรกที่โลหิตพลศาสตร์ (hemodynamics) ยังปรับตัวได้คือ อัตราการเต้นของหัวใจเร็ว (tachycardia), ภาวะเลือดเป็นด่างจากระบบหายใจเป็นเหตุ (respiratory alkalosis), ความดันโลหิตรวม (mean arterial pressure) ที่ปกติหรือต่ำเล็กน้อย, หลอดเลือดขยายตัว, ความต้านทานในผนังหลอดเลือดลด (ลด SVR) และลด ECBV

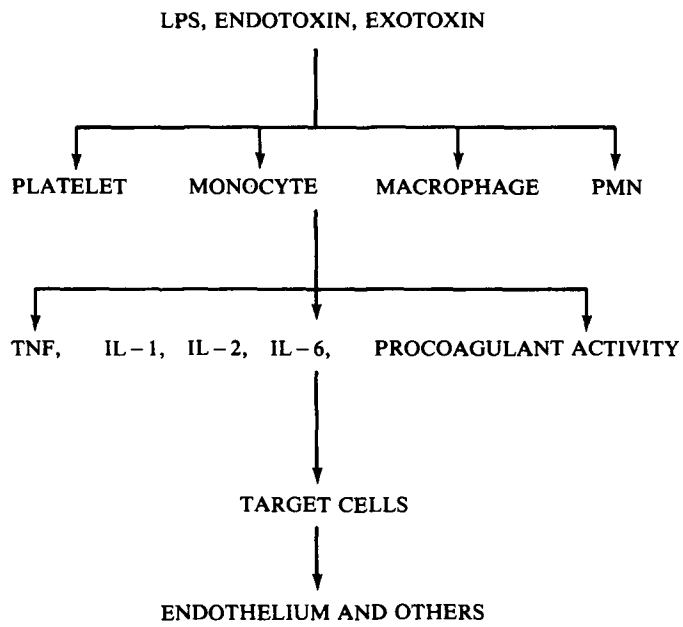


Diagram 1. Illustrates pathogenesis of sepsis.

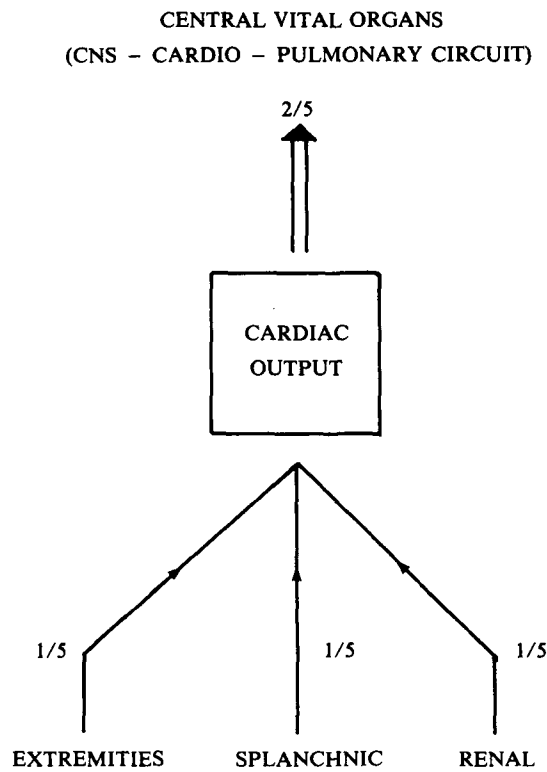


Diagram 2. Represents redistribution of blood in response to reduced effective circulatory blood volume.

Table 1. Definitions.

Infection: Microbial phenomenon characterized by an inflammatory response to the presence of microorganisms or the invasion of normally sterile host tissue by those organisms.

Bacteremia: the presence of viable bacteria in the blood

Sepsis and Systemic inflammatory response syndrome:⁽¹⁻³⁾
The systemic response to infection and a variety of severe clinical insults respectively. The systemic response in early sepsis is manifested by two or more of the following conditions.

Clinical evidence of infection

Temperature > 38°C or < 36°C

Heart rate > 90 beats/min

Respiratory rate > 20 breaths/min or Pa Co₂ < 32 torr., respiratory alkalosis

WBC > 12,000 cell/m³, < 4,000 cells/mm³, or > 10% immature (band) form.

Severe Sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion, or hypotension

- altered mental status
 - Pa O₂ < 70 mmHg on room air
 - Elevated lactic acid > 3 mmol/L,
 - Oliguria < 30 ml/hr

Swanz-Ganz readings: cardiac output < 4 L/min/m². SVR < 600 dyne.sec.cm⁻⁵/m², PCWP < 8 mmHg

Septic shock = (sepsis + hypotension + multiple organ dysfunction)

1. sepsis with hypotension, MAP < 60 mmHg, a systolic BP of < 90 mmHg or a reduction of > 40 mmHg from baseline
2. Abnormalities in following systems.
 - CNS – such as encephalopathy, agitation
 - GI – cholestatic jaundice, gastric erosion
 - Blood – early neutropenia, then neutrophilia, DIC especially with gram negative bacteremia, thrombocytopenia
 - Renal – proteinuria
 - focal proliferative glomerulonephritis
 - acute tubular necrosis
 - Metabolic – Hyper – , hypoglycemia
 - skeletal muscle proteolysis
 - hypertriglyceridemia
 - lactic acidosis
 - hyponatremia
 - Pulmonary
 - Respiratory alkalosis
 - A – a O₂ gradient
 - respiratory muscle fatigue/failure (terminal)
 - Cardiovascular – decreased ejection fraction

หมายเหตุ การรัดวงจรของเลือดในระยะแรกของเสฟลิส อาจจะไม่ปรากฏให้เห็นชัด เนื่องจากระยะแรกฤทธิ์ของสารขยายหลอดเลือดค่อนข้างเด่นชัด และภาวะช็อกจะทำให้การรัดวงจรของเลือดในส่วน extremities ไม่ได้ดีเนื่องจากอุณหภูมิที่สูงขึ้นจะเป็นตัวกระตุ้นให้หลอดเลือดขยายตัวเฉพาะที่ (local vasodilatation) ของแขนขา ซึ่งจะล้มล้างฤทธิ์การหดตัวของ catecholamine ไป

ผลกระทบต่อเซลล์บุผิวในหลอดเลือดฝอย, กลไกการเกิดภาวะช็อกและการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีระ

สารที่ทำให้เกิดการอักเสบต่าง ๆ เป็นต้นพวก cytokines เช่น tumor necrosis factor, interleukins, platelet activating factors, kinin, สารกระตุ้นจากคอมพลีเมนต์ (chemoattractant และ anaphylatoxin) ที่ถูกหลั่งออกมาจากเซลล์หลาย ๆ ชนิดจะมีผลกระทบต่อ membrane phospholipid ของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดฝอย (endothelium) โดยสารเหล่านี้จะจับกับตัวรับ (receptor) บนผิวของเซลล์ จากนั้นจะส่งข่าวสารผ่านสื่อ (transmembrane signalling mechanism)^(7,20) แล้วมีกระตุ้นปล่อยเอนไซม์ phospholipase A₂ ออกมาย่อยทำลายผนัง phospholipid ของเซลล์ ผลกระทบดังกล่าวต่อผนังของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดฝอยจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง 3 ประการต่อเซลล์บุผิวหลอดเลือดฝอย ดังแสดงใน Diagram 3 คือ

I. การเปลี่ยนผิวของหลอดเลือดฝอยให้มีฤทธิ์เสริมการแข็งตัวของเลือด (Procoagulant surface)

ผิวของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดฝอย โดยปกติจะเคลือบด้วยสาร sialoprotein⁽⁸⁻⁹⁾ 131 ซึ่งมีประจุไฟฟ้าชนิดลบ และเซลล์ที่บุผิวหลอดเลือดฝอยนั้นสามารถสร้างสารที่ต้านการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดฝอยซึ่งจะมีประจุไฟฟ้าชนิดลบเช่นกัน เช่น heparan sulfate proteoglycan, thrombomodulin, prostacyclin (PGI₂) endothelium dependent relaxing factor (EDRF) เช่น nitric oxide (NO) และ plasminogen activator (PA)

ในสภาวะที่เซลล์บุผิวในหลอดเลือดฝอยถูกกระทบสภาพผิวของหลอดเลือดฝอยจะกลายเป็นประจุไฟฟ้าชนิดบวก เนื่องจาก sialoprotein หลุดไป และการสร้างสารโปรตีนที่ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant protein) ต่าง ๆ บกพร่อง นอกจากนี้แล้ว ผนังเซลล์บุผิวในหลอดเลือด-

ฝอยยังเปิดเผยสารที่เสริมการแข็งตัวของเลือดบนผิวของเซลล์ เช่น tissue factors ต่าง ๆ platelet activating factors, สารที่ออกฤทธิ์ต้านการละลายของก้อนไฟบริน สารออกฤทธิ์ขัดขวางพลาสมิโนเจนแอกติเวเตอร์ (plasminogen activator inhibitor) สาร adhesive molecules ชนิดต่าง ๆ เช่น intercellular adhesive molecule (ICAM-1), endothelium leucocyte adhesive molecule (ELAM-1), von Willebrand factor (vWF) ซึ่งจะช่วยยึดจับพวกเม็ดเลือดขาว, ตัวเกร็ดเลือด, สารไฟบริโนเจนให้มาจับกลุ่มรวมตัวกันและท้ายสุดเกิดการสร้างสาร thrombin ซึ่งจะเปลี่ยนไฟบริโนเจนให้เป็นก้อนไฟบรินเกิดการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือด (intravascular coagulation) และตัวเกร็ดเลือดมาจับกลุ่ม (platelet aggregation) สาร adhesive molecule และ major histocompatibility class I และ II ที่เผยออกมาจะจับพวกเม็ดเลือดขาวต่าง ๆ รวมทั้งเซลล์ mononuclear ชนิดต่าง ๆ เช่น T lymphocyte ชนิด CD8⁺ (T suppressor) จะจับกับ MHC class I และ CD4⁺ (T helper) จะจับกับ MHC class II ในภาวะที่มีสาร antigen จากภายในหรือภายนอกของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดฝอยปรากฏอยู่ ทำให้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันให้มาเกี่ยวข้องกับการทำลายเซลล์อีกริวหนึ่ง ก้อนไฟบรินที่เกิดขึ้นกีดกันกลุ่มเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ ที่เกาะติดเป็นกลุ่มก้อนอยู่ภายในช่องว่างของหลอดเลือด (capillary lumen) กีดกันจะขัดขวางการไหลเวียนของเลือดและการนำส่งอาหารและออกซิเจนไปเลี้ยงเซลล์ต่าง ๆ ทำให้เกิดภาวะขาดเลือด (ischaemia) และขาดออกซิเจน (hypoxia) ภาวะที่เลือดแข็งตัวในหลอดเลือด, เม็ดเลือดขาวและตัวเกร็ดเลือดเกาะติดอยู่ที่ผนังของหลอดเลือด ทำให้เกิดภาวะความหนืดเลือดสูง (hyperviscosity) และทำให้เกิดความผิดปกติในการไหลของเลือด (abnormal rheology)^(8,9,12-21)

II. สาร phospholipase A₂ ที่สร้างขึ้นมาจะย่อย phospholipid ของผนังเซลล์บุผิวในหลอดเลือดให้ปล่อยสาร arachidonic acid ออกมา สาร arachidonic acid เมื่อหลุดออกมาแล้ว จะกระตุ้นเอนไซม์ 3 ชนิดคือ cyclooxygenase, lipoxigenase และ cytochrome P450 monooxygenase ทำให้มีการหลั่งสารที่ทำให้เกิดการอักเสบต่าง ๆ ออกมา เช่น platelet activating factor, thromboxane A₂, eicosanoid ต่าง ๆ leukotrienes, hydroxyeicosate-traenoic acid (HETE) และสาร reactive oxygen metabolites (ROM) ต่าง ๆ⁽¹¹⁻¹²⁾

สารดังกล่าวที่หลั่งออกมาจะมีผลกระทบต่อผนังเซลล์บุผิวในหลอดเลือดฝอย ทำให้เกิดรูรั่วให้สารแคลเซียม (Ca^{++}) จากภายนอกเซลล์เข้าสู่เซลล์เพิ่มขึ้น ทำให้ cytosolic Ca^{++} ในเซลล์เพิ่ม การเพิ่มของ Ca^{++} ในเซลล์จะมีผลเสียต่อเซลล์คือ

1. มีการใช้ ATP ที่มีอยู่ในการเก็บ Ca^{++} เข้าสู่ที่เก็บ (storage) เช่นใน plasma membrane, endoplasmic reticulum หรือ mitochondria ซึ่งต้องอาศัย Ca-ATPase pump

2. การสร้าง ATP โดยขบวนการ oxidative phosphorylation ของ mitochondria ถูกกีดจากภาวะการเพิ่ม cytosolic Ca^{++} Mitochondria จึงทำหน้าที่เก็บ Ca^{++} อย่างเดียวโดยไม่สามารถสร้าง ATP ตามขบวนการ oxidative phosphorylation ได้

3. ภาวะที่มี ATP ลดลงจากการใช้ ATP อย่างเดียว โดยที่มีการสร้างบกพร่อง จะมีผลกระทบต่อการทำงานของ pump ต่าง ๆ ที่ต้องอาศัย ATP เช่น Na-K ATPase pump ผลแทรกซ้อนที่ตามมาคือมีการคั่งของสารโซเดียมในเซลล์ ในขณะที่โปแตสเซียมเข้าเซลล์ไม่ได้ เซลล์โซเดียมที่เพิ่มจะดูดน้ำเข้าเซลล์เพิ่มขึ้นทำให้เซลล์บวม ผลสุดท้ายจะทำให้เซลล์บุผิวในหลอดเลือดแตกตายในที่สุด^(22, 23)

III. กระตุ้นการหลั่งสารออกฤทธิ์ขยายตัวของหลอดเลือดร่วมกับสารออกฤทธิ์หดตัวของหลอดเลือด

สารพิษจากโรคอักเสบติดเชื้อ ทั้งชนิดกรวมบวก และกรวมลบต่างก็มีฤทธิ์กระตุ้นเซลล์บุผิวในหลอดเลือดฝอยให้หลั่งสารออกฤทธิ์ทั้ง 2 ชนิดคือ ขยายหลอดเลือด เช่น prostacyclin (PGI_2), endothelium dependent relaxing factor (EDRF), nitric oxide (NO) และสารออกฤทธิ์หดตัว เช่น endothelin, thromboxane A_2 และ endothelium dependent constricting factor อื่น ๆ เช่น leukotriene และ hydroxyeicosatetraenoic acid แต่ในระยะแรกฤทธิ์ของสารที่ขยายหลอดเลือดมีปริมาณมากกว่า จึงคลุมฤทธิ์ของสารที่ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบหดตัว ทำให้ความต้านทานรวมของหลอดเลือดลดลง (ลด SVR) ในระยะแรกนี้จะมีคั่ง (pooling) ของเลือดใน microcircu-

lation ต่าง ๆ ทำให้เกิดภาวะขาดเลือดไหลเวียนหล่อเลี้ยงร่างกาย (reduced effective circulatory blood volume, reduced ECBV)^(1,2,24-30)

ในระยะหลังที่มีการตายของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดฝอย, มีการรั่วของน้ำเลือดออกนอกหลอดเลือดเนื่องจากภาวะที่เพิ่ม permeability ของผนังหลอดเลือดและการเสียเลือดจากภาวะการใช้สารที่ทำให้เลือดแข็งตัวมากเกินไป (consumption coagulopathy) ปริมาณของเลือดที่ไหลเวียนหล่อเลี้ยงเซลล์ของอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกายจะลดน้อยลงไปอีก ECBV ที่ลดน้อยลงในระยะหลังนี้เกิดในสภาวะที่สารออกฤทธิ์หดตัวทำหน้าที่เด่น เนื่องจากไม่มีสารออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดออกมา เพราะเซลล์บุผิวในหลอดเลือดฝอยตาย⁽²⁶⁾

ถึงจุดนี้จะมีการเปลี่ยนแปลงใน microcirculation อีกลักษณะหนึ่ง คือ การไหลเวียนของเลือดใน microcirculation ในระยะนี้ อยู่ภายใต้ความต้านทานของเลือดในหลอดเลือดที่สูงผิดปกติ (increased systemic vascular resistance, SVR) ในลักษณะดังกล่าวนี้ ทั้ง precapillary และ post capillary sphincters จะหดตัวมากเพราะฤทธิ์ของสารต่าง ๆ เช่น endothelin, thromboxane A_2 และสาร eicosanoid ต่าง ๆ รวมทั้งสาร Ca^{++} ที่เพิ่มในเซลล์ จะทำหน้าที่หด sphincter เหล่านี้ ต่อมาเนื่องจากภาวะความเป็นกรดที่เพิ่มขึ้น precapillary sphincter จะเปิดออกทำให้เลือดสามารถเข้าหลอดเลือดฝอย โดยไม่สามารถออกผ่าน postcapillary sphincter ที่หดแน่นได้ ทำให้เกิดการคั่งของเลือดเพิ่มมากยิ่งขึ้น เลือดที่คั่งนี้จะเปิด capillary bedที่ยังปิดอยู่ให้เปิดมากขึ้นจากปกติ 20% -----> 100% ได้ ปริมาณเลือดที่คั่งในหลอดเลือดฝอยมากเท่าไร ก็จะมีผลทำให้ปริมาณเลือดที่ไหลเวียน (ECBV) ลดลงมากเท่านั้น เลือดที่เพิ่มมากขึ้นในหลอดเลือดฝอยต่าง ๆ นี้จะทำให้ความดันในหลอดเลือดฝอยสูงขึ้น (intracapillary hypertension) ซึ่งจะเป็นตัวกลไกสำคัญที่ทำให้ vascular permeability เสียเพิ่มมากขึ้น มีผลทำให้สารน้ำและ plasma รั่วออกไปมากขึ้น ซึ่งหากประจวบกับการขาดสารที่ทำให้เลือดแข็งตัว (consumptive coagulopathy) จะทำให้เกิดเลือดออก (hemorrhage) ได้ง่าย (ฝั่งบรรยายประกอบภาพที่ 3 และ 4)

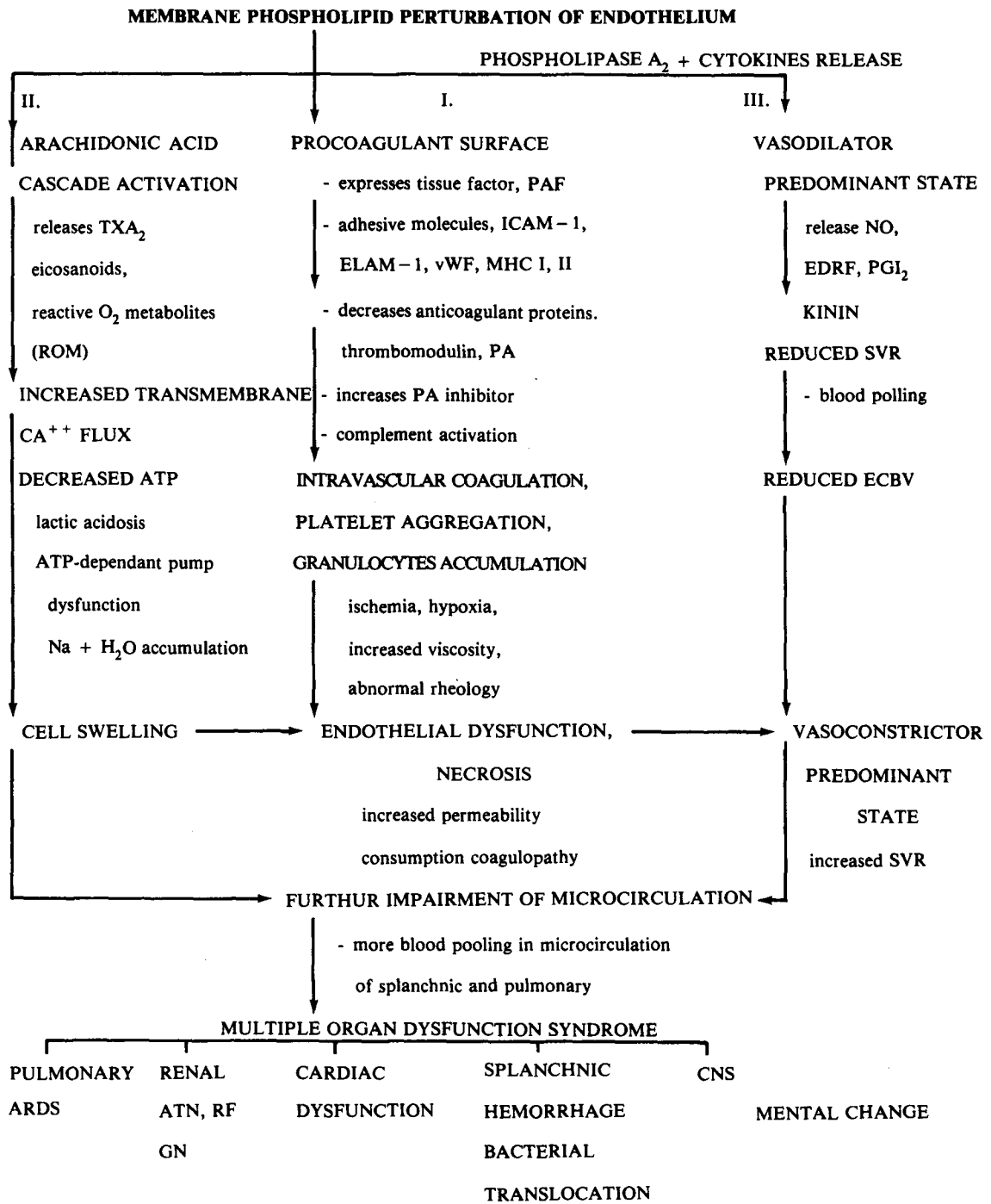
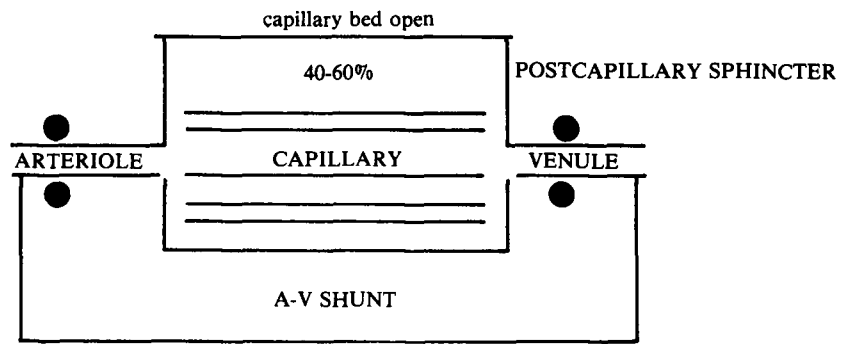
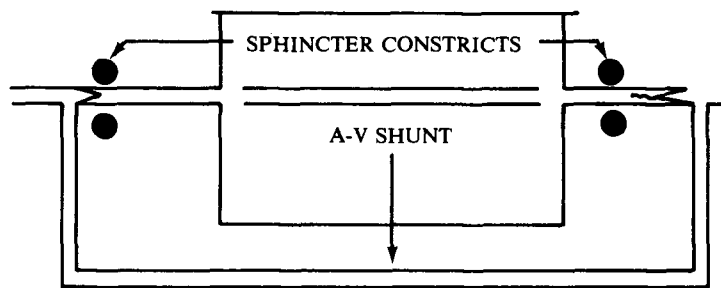


Diagram 3. Membrane phospholipid perturbation of endothelium in the pathogenesis and pathophysiology of shock.

A. Early stage with predominant vasodilators (PGI₂, NO, KININ)

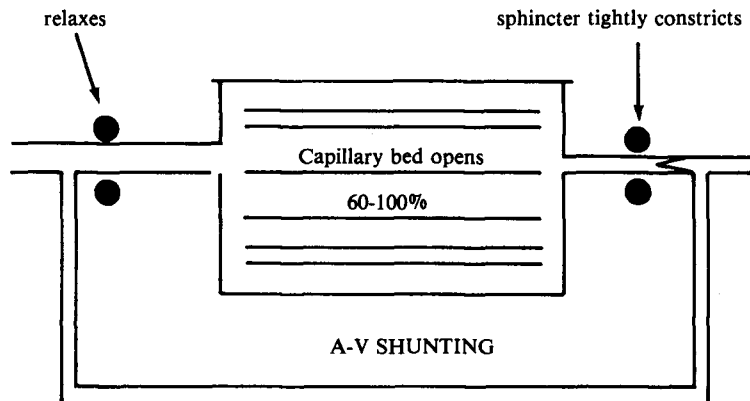


B. Pro-vasoconstrictive stage (endothelial necrosis)



C. Pre-capillary sphincter

post capillary



- increases local resistance
- increases local capillary hydrostatic pressure
- increases vascular permeability
- capillary pooling in splanchnic, pulmonary
- entrapment of PMN, platelet

Diagram 4. Pooling of blood in microcirculation.

อาการแสดงทางคลินิกในระยะหลังนี้ ผู้ป่วยจะมีภาวะช็อกให้เห็นได้ชัด ความดันโลหิตต่ำ ความดันโลหิตเฉลี่ย < 60 มม.ปรอท), ซีฟจรเบาลง (peripheral circulatory failure), มี capillary filling defect (กดดูที่ปลายนิ้วแล้วรีบปล่อย จะเห็นเลือดไหลเข้าช้า)

อาการแสดงทางคลินิกที่บ่งถึงการมีการคั่งของเลือดใน microcirculation จะเห็นได้ชัด 2 แห่งในร่างกายคือที่ในช่องท้องและช่องปอด ในช่องท้องจะมีลักษณะอืดขึ้นทั้ง ๆ ที่ผู้ป่วยไม่ได้ทานอาหารเลย (มีการขยายของเส้นวัดรอบวงช่องท้องระดับสะดือ (abdominal circumference ที่จุด umbilicus), ในช่องปอดจะมีน้ำในช่องปอด (pleural effusion) ซึ่งสามารถตรวจได้โดยการดู คลำ เคาะ ฟัง อัตราหายใจเร็วกว่าปกติ (tachypnea) การตรวจการทำงานของระบบหายใจจะพบความบกพร่องต่าง ๆ เช่น ลด $PaO_2 < 70$ mmHg ที่ room air, เพิ่ม $A - a O_2$ gradient และภาวะเลือดออกในปอด นอกจากนี้อาการแสดงทางคลินิกอื่นที่จะพบได้ในระยะนี้คือความบกพร่องในการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย (multiple organ dysfunction syndrome) เช่น อาการทางสมอง ซึม ะอะ ชัก หมดสติ ระบบหายใจล้มเหลว (adult respiratory distress syndrome, ARDS) มีลักษณะการรับออกซิเจนเป็นชนิดแปรตามปริมาณของออกซิเจนที่นำส่ง (supply dependency ของ O_2 uptake) การทำงานของหัวใจล้มเหลว (cardiac failure), ไตวาย (acute tubular necrosis) และเลือดออกในลำไส้ (splanchnic hemorrhage)

กลุ่มอาการการทำหน้าที่ของอวัยวะต่าง ๆ บกพร่อง (Multiple Organ Dysfunction syndrome, MODS)

ผลกระทบจากภาวะเสฟลิสที่มีต่อการไหลเวียนของเลือดและการนำส่งออกซิเจนต่อเซลล์ต่าง ๆ เสียไป ทำให้การทำหน้าที่ของอวัยวะต่าง ๆ บกพร่อง ซึ่งสามารถนำความผิดปกติในแต่ละอวัยวะดังกล่าวมาใช้ติดตามดูความก้าวหน้าของโรคในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ดังนี้

I. ระบบทางเดินหายใจ (pulmonary)

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจแสดงออกให้ปรากฏได้ในลักษณะต่าง ๆ ดังนี้

- ค่า $Pa O_2$ ที่ลดต่ำผิดปกติ
- ค่า $A - a O_2$ gradient ที่กว้างผิดปกติ
- ลักษณะที่เซลล์เพิ่มการรับออกซิเจนได้ตาม

ปริมาณออกซิเจนที่นำส่งเพิ่ม (increasing DO_2 increases VO_2)

- ความสามารถในการสกัดออกซิเจนไปใช้ลดลง (low oxygen extraction ratio) ซึ่งเกิดได้จาก 3 สาเหตุใหญ่คือ

ก. การรั่วของเลือดจากเส้นเลือดแดงไปสู่เส้นเลือดดำ (A - V shunting)

ข. การรั่วของเลือดไปสู่อวัยวะที่มีการเผาผลาญต่ำ (division of blood flow to metabolically quiescent tissue) เช่น ลดปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตและอวัยวะภายในช่องท้อง 50-90 เปอร์เซ็นต์ ในขณะที่ปริมาณเลือดไปเลี้ยงส่วนกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น 50-100 เปอร์เซ็นต์

ค. เกิดการอุดตันในหลอดเลือดฝอย (capillary occlusion)

- ความดันเลือดในหลอดเลือดแดงเข้าปอด (pulmonary artery pressure) และแรงต้านทาน (resistance) เพิ่มสูงผิดปกติ โดยเฉพาะในรายที่เกิดกลุ่มอาการหายใจบกพร่องเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome, ARDS)

II. ระบบหัวใจ (heart)

เนื่องจากผู้ป่วยเสฟลิสดังกล่าวมีสารที่ทำหน้าที่กดการทำงานของหัวใจ (myocardial depressant factor, MDF)^(31,32) ซึ่งเชื่อว่าสารดังกล่าวที่มีขนาดน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 1 KD มาจากหลอดเลือดส่วนที่รับเลือดจากอวัยวะภายในช่องท้อง

ความผิดปกติที่พบในระบบหัวใจมี

- ความสามารถในการฉีดเลือดออกจากช่องหัวใจส่วนล่างลดลง (reduced ejection fraction)
- ค่าของ cardiac index แปรเปลี่ยนไปได้ทั้งต่ำสูง หรือปกติ
- ขนาดของหัวใจโต (cardiac dilatation)
- การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจบกพร่อง (poor contraction)

III. ไต (kidney)

การทำงานของไตผิดปกติไป ซึ่งจำแนกได้ยากคร่าว ๆ เป็น 2 ระยะด้วยกัน คือ

ระยะแรกของภาวะเสฟลิส ที่มีการขยายตัวของหลอดเลือดต่าง ๆ และความต้านทานในหลอดเลือดดำ ไตจะ

ทำงานขับปัสสาวะได้ดีเนื่องจากปริมาณเลือดมาเลี้ยงไตค่อนข้างดี จำนวนปัสสาวะจึงเพิ่มมาก (polyuria) ภาวะนี้จะสั้นหรือยาวขึ้นอยู่กับภาวะปริมาณเลือดไหลเวียนของร่างกาย (ECBV)

ระยะที่สอง เป็นระยะที่มีลักษณะของการหดตัวของหลอดเลือด เนื่องจากสารออกฤทธิ์หดตัวออกมามาก ในขณะที่ขาดสารออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดเพราะการทำงานที่บกพร่องของเซลล์บุผิวในหลอดเลือด (endothelial dysfunction) ภาวะที่มีภาวะหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstrictive state) นี้ ปริมาณเลือดไหลเวียนของร่างกาย (ECBV) มักต่ำมาก ปัสสาวะจะน้อยลงมากเช่นกัน เกิดภาวะ oliguria, anuria หรือภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) หรือเซลล์บุท่อไตตายเฉียบพลัน (acute tubular necrosis)

IV. อวัยวะภายในช่องท้อง (splanchnic organ)

ความผิดปกติของอวัยวะภายในช่องท้องแสดงออกในลักษณะต่าง ๆ กันดังนี้

- ภาวะเลือดออก (hemorrhage) พบได้ 100 เปอร์เซ็นต์
- การตายของเนื้อเยื่อของอวัยวะภายในช่องท้อง (necrosis) ซึ่งตรวจได้จากการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อ
- ภาวะของการแทรกซึมของโรครักเสบติดเชื้อ (bacterial translocation)^(33,34)

V. ระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system)

ความผิดปกติของสมองเป็นต้นว่า การเปลี่ยนแปลงของอุปนิสัย ความจำ อารมณ์ สติสัมปชัญญะ เอะอะ ชักหมดสติ

กระบวนการรักษา

1. กำจัดต้นเหตุของการอักเสบติดเชื้อ
2. การจัดระบบทางเดินหายใจให้สามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ (adequate airway) หรือการช่วยการหายใจให้ร่างกายได้รับออกซิเจนอย่างพอเพียง (adequate ventilation)
 - การให้ออกซิเจนอย่างพอเพียงเพื่อปรับระดับของ arterial Hgb-O₂ saturation ให้เกิน 90 เปอร์เซ็นต์
 - การเพิ่มการนำส่งของออกซิเจน (improve O₂ delivery, DO₂) การนำส่งออกซิเจน (DO₂) = CaO₂ × cardiac Output (CO)

CaO₂ = ความสามารถในการนำพาออกซิเจน (oxygen carrying capacity) ซึ่งเท่ากับ (PaO₂ × 0.0031) × (Hgb × 1.38 × %Hgb-O₂ saturation)

- การช่วยการหายใจโดยวิธี PEEP + FiO₂ ในรายที่มีภาวะการหายใจขัดข้อง เช่น ภาวะที่มีกลุ่มอาการการหายใจบกพร่องเฉียบพลัน (ARDS)

3. การเพิ่มปริมาณเลือดที่ถูกขับออกจากหัวใจ (enhanced cardiac output) ซึ่งสามารถกระทำได้โดยการเพิ่มปริมาณเลือดไหลเวียน (ECBV) ด้วยวิธีการบริหารของเหลวเข้าร่างกายโดยพยายามควบคุมระดับของ central venous pressure (CVP) ให้อยู่สูงกว่า 12 ซม. ของน้ำ การเพิ่ม ECBV มีหลายรูปแบบ เช่น

ก. การให้สารคอลลอยด์ เช่น อัลบูมิน, พลาสมา หรือ Hetastarch

ข. การให้สาร crystalloid เช่น Ringer-lactate 10-20 มล./กก. ฉีดเข้าทันที (bolus)

ในกรณีที่ความดันโลหิตเฉลี่ย (MAP) ของผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์ต่ำมากควรให้ยาดังต่อไปนี้ช่วยเพื่อควบคุมระดับของ MAP ให้อยู่สูงกว่า 70 มม.ปรอท

- Dopamine เข้าเส้นขนาด 1-10 ไมโครกรัม /กก./นาที/1.37 ม²

- Norepinephrine เข้าเส้น (0.01-0.1 ไมโครกรัม /กก./นาที/1.37 ม²

- Phenylephrine เข้าเส้นขนาด 0.5-9 ไมโครกรัม /กก./นาที/1.37 ม²

- ควรปรับระดับ hematocrit ให้อยู่ที่ 30 volume% โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุที่เกิน 65 ปี ผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดหัวใจแข็ง (atherosclerotic heart disease) และในผู้ป่วยที่มีโรคปอดร่วมด้วย

- ควรควบคุมระดับ pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ให้อยู่สูงกว่า 12 ซม.ของน้ำ

4. การแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดและความผิดปกติทางอิเล็กโทรลิต

- ภาวะเลือดเป็นกรดจาก lactic acid ที่มักพบบ่อยในผู้ป่วยเสฟลิสชนิดรุนแรงสามารถแก้ไขได้โดยการเพิ่มปริมาณเลือดไหลเวียน แก้ไขภาวะร่างกายขาดน้ำและเกลือ ร่วมกับการเพิ่มปริมาณออกซิเจนไปยังอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย

- ภาวะช็อกที่เกิดในเสฟลิสมักมีผลต่อการเผาผลาญสารกลูโคสทำให้การเผาผลาญสารกลูโคสผิดไป

(impaired glucose oxidation) ซึ่งทำให้เกิดสารที่เป็นพิษต่อตับ ความผิดปกติดังกล่าวสามารถแก้ไขได้ด้วยการให้สารกลูโคส + insulin⁽³⁷⁾

5. การแก้ไขภาวะผิดปกติของระบบแข็งตัวของเลือด (correction of hemostasis)

ก. ภาวะที่มีการแข็งตัวของเลือดเร็วผิดปกติ (hypercoagulable state) เช่น ที่พบในการอักเสบติดเชื้อชนิดกรวมจากเชื้อ staphylococcus หรือการติดเชื้ออักเสบในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypercoagulable อยู่แล้ว เช่น พวกโรคไตชนิดเนฟโรซิส พวกโรคหลอดเลือดอักเสบต่าง ๆ (vasculitis) ที่มี anti-phospholipid antibody หรือ antiendothelial cell antibody การแก้ไขภาวะนี้ทำได้โดยการให้สาร heparin 50-100 unit/กก./ครั้ง เข้าทางเส้นเลือด (ปกติ heparin จะมีอายุประมาณ 4 ชั่วโมง อายุจะยาวขึ้นหากมีภาวะไตวายร่วม) บางแห่งนิยมใช้สาร low molecular weight heparin แทน

ข. ภาวะที่มีเลือดออกผิดปกติจากการใช้สารเกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดอย่างกว้างขวาง (consumption coagulopathy) ดังเช่นที่พบในรายเซฟลิสชนิดรุนแรงที่เกิดจากเชื้อกรวม ความผิดปกติชนิดนี้สามารถแก้ไขโดยวิธีให้สารเกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด (replacement therapy) ด้วย fresh frozen plasma, การให้สารเกร็ดเลือดเข้มข้น (platelet transfusion) การให้สารออกฤทธิ์ต้านเกร็ดเลือด เช่น Pentoxifylline⁽³⁹⁻⁴²⁾ ซึ่งนอกจากจะออกฤทธิ์ต้านเกร็ดเลือดแล้ว มันยังทำหน้าที่ขยายหลอดเลือดโดยลดแรงต้านทานของผนังหลอดเลือดลง และเร็ว ๆ นี้ได้มีการแนะนำให้ใช้ DDAVP เพื่อแก้ไขภาวะ consumption coagulopathy ในสัตว์ทดลอง⁽⁴³⁾

6. การให้สาร mannitol เพื่อลดการบวมของเซลล์บุผนังหลอดเลือด นอกจากนี้ mannitol ยังมีฤทธิ์เป็น antioxidant⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

7. การรักษาแนวใหม่ (specific approach) ในปัจจุบันได้มีการนำสารออกฤทธิ์ขัดขวางตัวกลไกที่ทำให้เกิดการอักเสบและการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีระในเซฟลิส มารักษาผู้ป่วยเซฟลิสต่าง ๆ ตัวอย่างเช่น

monoclonal antibody ต่อสาร lipopolysaccharide (LPS-A)⁽⁴⁷⁾ สารแอนติบอดีต่อ interleukin^(52,56) ต่อ tumor necrosis factor และต่อ phospholipase A₂⁽⁴⁸⁾ นอกจากนี้ยังมีสารออกฤทธิ์ขัดขวางตัวคอมพลีเมนต์

และเม็ดเลือดขาวชนิดโพลีมอร์ฟ⁽⁴⁹⁾ และสารออกฤทธิ์ขัดขวางการสังเคราะห์ prostaglandins⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾ ในรายที่มีการอักเสบรุนแรง ได้มีผู้นำ human immunoglobulin^(53,54) มาใช้รักษาด้วย สำหรับสารออกฤทธิ์ขัดขวางแคลเซียมเข้าเซลล์ (calcium channel blocker)^(55,57) ก็ได้มีการนำมาใช้รักษาและป้องกันการตายของเซลล์ในอวัยวะต่าง ๆ

8. สาร corticosteroid⁽⁵⁸⁻⁶⁸⁾ สาร corticosteroids ได้มีการกล่าวถึงอย่างมากมาทั้งในแง่บวกและลบ ที่นิยมใช้คือ methylprednisolone ขนาด 30 มก./กก./ครั้ง โดยให้ 2 ถึง 3 ครั้งเข้าเส้น

เร็ว ๆ นี้ได้มีผู้วิจารณ์สรุปว่า การใช้สาร methylprednisolone ขนาดสูงไม่ได้ก่อประโยชน์ต่อผู้ป่วยเซฟลิสชนิดรุนแรงหรือที่ร่วมกับภาวะช็อกเลย⁽⁶⁰⁾ สำหรับความเห็นนี้ผู้วิจารณ์ไม่ขอกล่าวสนับสนุนหรือคัดค้าน เพราะการจัดรูปเพื่อวิจัยศึกษาถึงผลของยาเพียงอย่างเดียวในขณะที่ร่างกายของผู้ป่วยอยู่ในภาวะวิกฤติที่ถูกครอบงำด้วยสารพิษ และกระบวนการนานาประการ ย่อมเป็นสาเหตุสุดท้ายที่สารอย่างใดอย่างหนึ่งเพียงอย่างเดียวจะมีฤทธิ์ปาฏิหาริย์แก้ไขกระบวนการทำลายที่ซ่อนเร้นไขสลับซับซ้อนต่าง ๆ ได้ ผู้เขียนขอกล่าวนำประโยชน์ทางทฤษฎีของยาสเตียรอยด์เพียงสังเขปว่า สเตียรอยด์มีประโยชน์หลักดังต่อไปนี้ คือ

1. สามารถลดภาวะอักเสบของโรคติดเชื้อโดยการกีดการทำงานของ macrophage migration inhibitory factor
2. ลดการสร้างสารพิษที่ทำให้เกิดการอักเสบพวกไซโตไคน์ (cytokines)
3. ทำหน้าที่เป็นตัวขัดขวางฤทธิ์ของ reactive oxygen metabolites (anti-oxidant)
4. เพิ่มการสร้างสาร lipocortin-1 ซึ่งมีฤทธิ์ขัดขวางการทำลายสาร phospholipid ของเมมเบรนของเซลล์ต่าง ๆ (phospholipase A₂ inhibitor)

อ้างอิง

1. Dal Nogare. Septic shock. Am J Med Sci 1991 Jul; 302(1): 50-65
2. Mileski WJ. Sepsis. What it is and how to recognize it. Surg Clin North Am 1991 Aug; 71(4): 749-68
3. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. Crit Care Med 1992 Jun; 20(6): 724-5

4. Editorials. Sepsis-clarity of existing terminology or more confusion. *Crit Care Med* 1991 Aug; 19(8): 996-8
5. The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992 Jun; 20(6): 864-73
6. Pruzanski W, Vadas P. Phospholipase A₂ – a mediator between proximal and distal effectors of inflammation. *Immunology Today* 1991 May; 12(5): 143-6
7. Miller RT. Transmembrane signalling through G proteins. *Kidney Int* 1991 Mar; 39(3): 421-9
8. Kuter DJ, Ellman L, McCluskey RT. An 85-year-old woman with renal failure, neurologic deterioration, and seizures. *N Engl J Med* 1991 Jul 25; 325 (40): 265-73
9. Wiggins RC. Role of coagulation in glomerular and vascular disease. In: Massry SG, Glasscock RJ, eds. *Textbook of Nephrology*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989. 572-7
10. Dennis EA. Phospholipase A₂ structure and regulation of arachidonic acid release. Abstract 8th International Conference. *Prostaglandins and Related Compounds*, Montreal, 1992. 39
11. Bonventre JV, Nemenoff R. Renal tubular arachidonic acid metabolism. *Kidney Int* 1991 Mar; 39(3): 438-49
12. Weinberg JM. The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int* 1991 Mar; 39(3): 476-500
13. Henrich WL. The endothelium-a key regulator of vascular tone. *Am J Med Sci* 1991 Nov; 302(5): 319-28
14. Keen RR, Stella L, Flanigan DP, Lands WEM. Differences detection of plasma hydroperoxides in sepsis. *Crit Care Med* 1991 Sep; 19(9): 1114-9
15. Fasano MB, Cousart S, Neal S, McCall CE. Increased expression of the interleukin 1 receptor on blood neutrophils of humans with the sepsis syndrome. *J Clin Invest* 1991 Nov; 88(5): 1452-9
16. Karlinsky JB, Rounds S, Farber HW. Effects of hypoxia on heparan sulfate in bovine aortic and pulmonary artery endothelial cells. *Circ Res* 1992 Oct; 71(4): 782-9
17. Edwards RL, Rickles FR. The role of leukocytes in the activation of blood coagulation. *Semin Hematol* 1992 Jul; 29(3): 202-12
18. Adhesion molecules in the diagnosis and treatment of inflammatory diseases. *Lancet* 1990 Dec 1; 336(8727): 1351-2
19. Smith CW. Molecular determinants of neutrophil adhesions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990 Jun; 2(6): 487-9
20. Tonnesen MG. Neutrophil-endothelial cell interaction: mechanisms of neutrophil adherence to vascular endothelium. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 535-85
21. Ma-L, Lefer DJ, Lefer AM, Rothlein R. Coronary endothelial and cardiac protective effects of a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule-1 in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1992 Sep; 86(3): 937-46
22. Snowdowne KW, Freudenrich CC, Borle AB. The effects of anoxia on cytosolic free calcium, calcium fluxes, and cellular ATP levels in cultured kidney cells. *J Biol Chem* 1985 Sep; 260(21): 11619-26
23. Morris AC, Hagle HK, Willerson JT, Buja LM, Bellotto D, Buja D, Ziman B. Relationship between calcium loading and impaired energy metabolism during Na⁺, K⁺ pump inhibition and metabolic inhibition in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1989 Jun; 83(6): 1876-7
24. Ahmed AJ, Kruse JA, Haupt MT, Chandrasekar PH, Carlson RW. Hemodynamic responses to gram-positive versus gram-negative sepsis in critically ill patients with and without circulatory shock. *Crit Care Med* 1991 Dec; 19(21): 1520-4
25. Kwaan HM, Weil MH. Differences in the mechanism of shock caused by bacterial infections. *Surg Gynecol Obstet* 1969 June; 128(1): 37-45
26. Parillo JE. Septic shock: clinical manifestations. Pathogenesis, hemodynamics, and management in a critical care unit. In: Major issues in critical care medicine. Parillo JE, Ayres SM, eds. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984. 111-25
27. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 1973 Apr; 54(4): 421-32
28. Maclean LD, Mulligan WG, Mclean APH, Duff JH. Patterns of septic shock in man-a detailed study of 56 patients. *Ann Surg* 1967 Oct; 166(4): 543-62
29. Hess ML, Hastillo A, Greenfield LJ. Spectrum of cardiovascular function during gram-

- negature sepsis. *Prog Cardiovasc Dis* 1981 Jan-Feb; 23(4): 279-98
30. Wilson RF, Thal AP, Kindling PH. Hemodynamic measurements in septic shock. *Arch Surg* 1965 Jul; 91(1): 121-9
31. Parrillo JE. Cardiovascular dysfunction in humans with septic shock. In: Vincent JL, ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer-Verlag, 1986. 265-73
32. Mitsuo T, Shimazaki S, Matsuda H. Right ventricular dysfunction in septic patients. *Crit Care Med* 1992 May; 20(5): 630-4
33. Zimmerman JJ. (Editorial.) Unraveling the pathogenesis of endotoxin-mediated bacterial translocation. *Crit Care Med* 1991 Jun; 19(6): 474
34. Deitch EA, Specian RD, Berg RD. Endotoxin induced bacterial translocation and mucosal permeability: role of xanthine oxidase, complement activation and macrophage products. *Crit Care Med* 1991 Jun; 19(6): 785-90
35. Zapol WM. Pulmonary and cardiovascular alterations in ARDS: morphology, hemodynamics and therapy. In: Vincent JL, ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer-Verlag, 1986. 535-6
36. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, Reilley TE, Townsend MC, Flancbaum L. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med* 1991 Nov; 19(11): 1395-9
37. Sauerwin HP, Pesola GR, Greoger JS, Jeevanandam M, Brennan MF. Relationship between glucose oxidation and FFA concentration in septic cancer-bearing patients. *Metabolism* 1988 Nov; 37(11): 1045-50
38. Krishnamurti C, Young CD, Barr CF, Collection CA, Alving BM. Enhancement of tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis by activated protein C in endotoxin-treated rabbits. *J Lab Clin Med* 1991 Dec; 118(6): 523-30
39. Haupt MT. Pentoxifylline and the microcirculation in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991 Aug; 19(8): 1001-2
40. Waxman K, Clark L, Soliman MH, Parazin S. Pentoxifylline in resuscitation of hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991 May; 19(5): 728-31
41. Waxman K, Holness R, Tominaga G, Oslund S, Pinderski L, Soliman MH. Pentoxifylline improves tissue oxygenation after hemorrhagic shock. *Surgery* 1987 Aug; 102(2): 358-61
42. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987 Jul; 34(1): 50
43. Paloma MJ, Paramo JA, Rocha E. Effect of DDAVP on endotoxin-induced intravascular coagulation in rabbits. *Throm and Haemost* 1992 Sep; 68(3): 306-9
44. Powers SR Jr, Shah D, Ryon D. Hypertonic mannitol in the therapy of the acute respiratory distress syndrome. *Ann Surg* 1977 Jun; 185(6): 619-25
45. Futrakul P, Poshyachinda M, Mitrakul C, Kwakpetoon S, Unchumchoke P, Teranaparin C, Kheokham K. Hemodynamic response to high-dose methylprednisolone and mannitol in severe dengue-shock patients unresponsive to fluid replacement. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987 Sep; 18(3): 373-9
46. Myers BD. Mechanism of renoprotection by mannitol in patients undergoing cardiovascular surgery. In: Davison AM, ed. *Nephrology II. Proceedings Xth International Congress Nephrology*, London, 1988. 977-81
47. Greenberg RN, Wilson KM, Kunz AY, Wedel NI, Gorelick KJ. Observations using antiendotoxin antibody (E 5) as adjuvant therapy in humans with suspected, serious, gram-negative sepsis. *Crit Care Med* 1992 Jun; 20(6): 730-5
48. Bone RC. Phospholipids and their inhibitors: a critical evaluation of their role in the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 1992 Jun; 20(6): 884-88
49. Bone RC. Inhibitors of complement and neutrophils: a critical evaluation of their role in the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 1992 Jun; 20(6): 891-6
50. Fletcher JR. Ibuprofen in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1991 Nov; 19(11): 1331-2
51. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double blind, multicenter study. *Crit Care Med* 1991 Nov; 19(11): 1339-46
52. Cunnion RE. Clinical trials of immunotherapy for sepsis. (Editorials) *Crit Care Med* 1992 Jun; 20(6): 721-2
53. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, Hochenschnieder M, Rauthmann D, Balickioglu S,

- Coldewey R, Deicher H. Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1991 Sep; 19(9): 1104-13
54. Saladino R, Baldwin G, Alpert G, Parsonnet J, Gillis Z, Thompson C, Siber G. Effect of a human immunoglobulin preparation for intravenous use in a rabbit model of meningococcal endotoxin-induced shock. *Crit Care Med* 1992 Jun; 20(6): 816-21
55. Foex P. Calcium antagonists in intensive care. In: Vincent JL, ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer-Verlag, 1986. 526-34
56. Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist. *J Clin Invest* 1991 Nov; 88(5): 1445-51
57. Zheng PW, Meldrum DR, Chaudry IH. Diltiazem restores cardiac output and improves renal function after hemorrhagic shock and crystalloid resuscitation. *Am J Physiol* 1991 May; 262(5): H1435-H1440
58. Ottosson J, Dawidson I, Brandberg A, Eriksson B. Experimental septic shock: relative effects of treatment with antibiotics, crystalloid or colloid solution infusions and corticosteroids. *Crit Care Med* 1984 Jul; 12(7): 560-4
59. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group: Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987 Sep 10; 317(11): 659-65
60. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Siotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987 Sep 10; 317(11): 653-8
61. Claman HN. Corticosteroids and lymphoid cells. *N Engl J Med* 1972 Aug 24; 287(8): 388-97
62. Flower RJ. Glucocorticoids and prostaglandins. In: *Proceedings 8th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds*, Motreat, Canada, 1991. 44
63. De Caterina R, Sicari R, Giannessi D. Glucocorticoids, lipocortin-1 and eicosanoid synthesis inhibitor in various populations of inflammatory cells: evidence for a cell selectivity in glucocorticoid action. *Proceedings 8th International conference on Prostaglandins and Related Compounds*, Montreal, Canada, 1992. 34
64. Moncada S. Physiology and pathophysiology of nitric oxide. *Proceedings 8th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds*, Montreal, Canada, 1992. 162
65. Balow JE, Rosenthal AS. Glucocorticoid suppression of macrophage migration inhibitory factor. *J Exp Med* 1973 Apr 1; 173: 1031-41
66. Guyre PM, Girard MT, Margonelli PM, Manganiello PD. Glucocorticoid effects on the production and actions of immune cytokines. *J Steroid Biochem* 1988; 30(1-6): 89-93
67. Ichikawa I, Yoshioka T. Glucocorticoid antioxidants in glomerular injury. IXth. *International Congress IPNA*, Jerusalem, 1992. C42
68. Hinshaw LB, Beller-Todol BK, Archer LT, Benjamin B, Flournoy DJ, Passey R, Wilson MF. Effectiveness of steroid/antibiotic treatment in primates administered LD 100 *Escherichia coli*. *Ann Surg* 1981 Jul; 194(1): 51-6