

## Update management in septic shock

อ.นพ.วีรพงศ์ วัฒนาวณิช

ภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) เป็นภาวะวิกฤตที่มีความสำคัญที่คุกคามต่อชีวิตของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันที่ ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ได้มีการพัฒนาองค์ความรู้การดูแลผู้ป่วย septic shock ขึ้นมากมาย หลังจากที่ Rivers และคณะ ได้นำ early goal directed therapy (EGDT) มาใช้กับผู้ป่วย septic shock และพบว่าอัตราการตายลดลง<sup>1</sup> จากนั้นจึงมีการร่วมมือกันของทางสมาคมเวชบำบัดวิกฤตทั้งในยุโรปและอเมริกาเพื่อสร้าง septic shock campaigns (SSC) ในปี 2004, 2008 และล่าสุด 2012<sup>2</sup> เน้นการช่วยชีวิตเบื้องต้น และการรักษาอีก 24 ชม.ถัดมา ทำให้การดูแลผู้ป่วย septic shock มีประสิทธิภาพมากขึ้น ในส่วนของประเทศไทย สมาคมเวชบำบัดวิกฤตได้เสนอแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะ shock โดยอิงตาม septic shock campaigns เช่นเดียวกัน<sup>3</sup> บทความนี้จะกล่าวถึงองค์ความรู้ใหม่ๆ ในการวินิจฉัยและรักษา septic shock ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาจนถึงปัจจุบัน

### คำจำกัดความของ septic shock

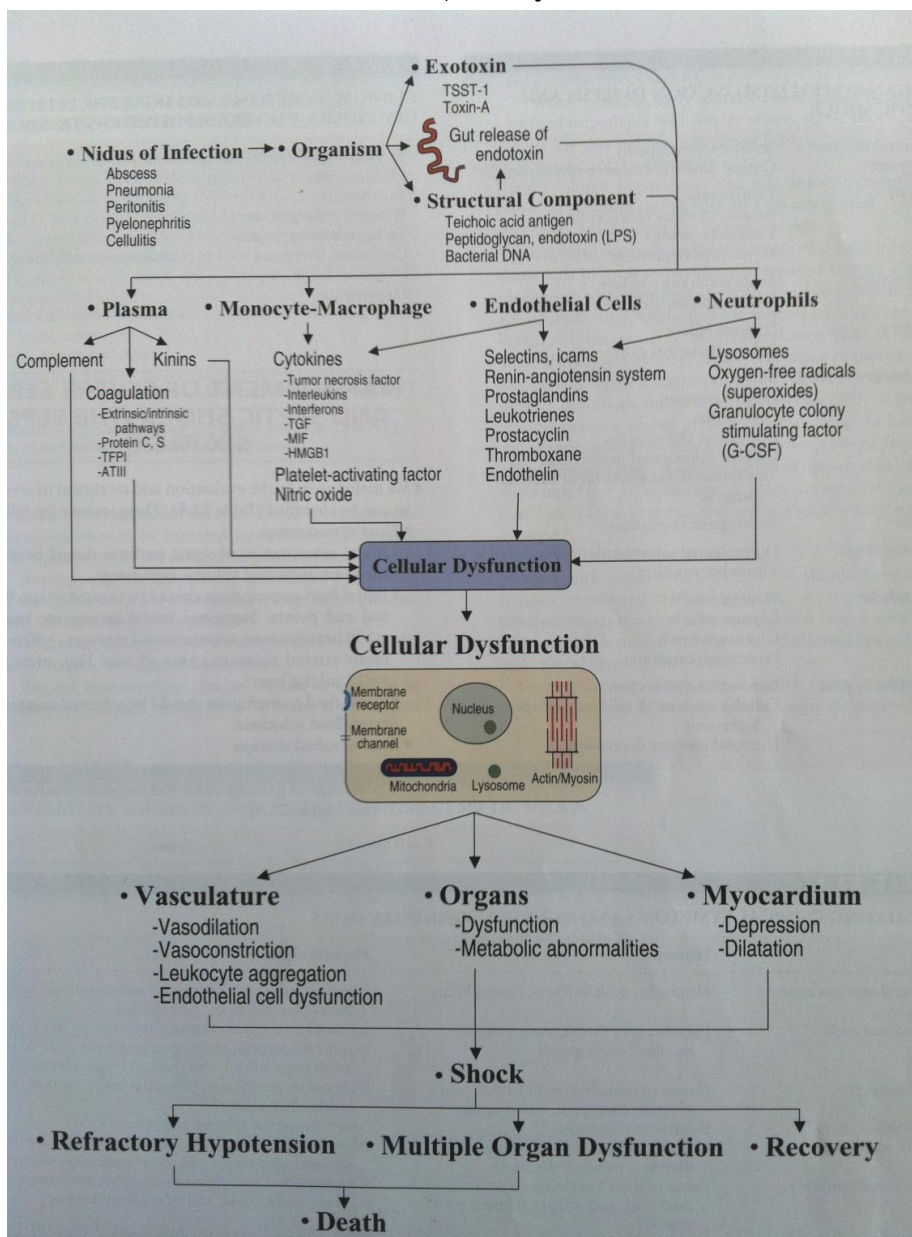
นิยามของภาวะ sepsis ที่นำมาใช้กันอย่างแพร่หลายคือ นิยามของ American College of Chest Physician (ACCP)/Society of Critical Care Medicine (SCCM) ในปี 1991<sup>4</sup> ได้มีการนิยามถึงภาวะ septic shock โดยแบ่งตามระดับความรุนแรงของโรคดังนี้

1. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป
  - 1) อุณหภูมิร่างกาย  $> 38^{\circ}\text{C}$  หรือ  $< 36^{\circ}\text{C}$
  - 2) อัตราการเต้นของหัวใจ  $> 90$  ครั้งต่อนาที
  - 3) อัตราการหายใจ  $> 20$  ครั้งต่อนาที หรือ  $\text{PaCO}_2 < 32$  มม.ปรอท
  - 4) เม็ดเลือดขาว  $> 12,000$  หรือ  $< 4,000$  เซลล์/ลบ.มม. หรือมี immature form  $> 10$
2. Sepsis มีอาการหรือสงสัยว่ามีการติดเชื้อในร่างกายร่วมกับมีภาวะ SIRS
3. Severe sepsis ภาวะ sepsis ที่มีอวัยวะทำงานล้มเหลวอย่างน้อยหนึ่งอวัยวะขึ้นไป
4. Septic shock ภาวะ sepsis ที่มีความดันโลหิตต่ำ (systolic blood pressure  $< 90$  มม.ปรอท หรือลดลง  $> 40$  มม.ปรอทจากค่าพื้นฐาน) โดยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้สารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว และไม่อธิบายจากสาเหตุอื่นๆ

ถ้ายึดนิยามดังกล่าวจะพบว่า ผู้ป่วยในหออภิบาลส่วนใหญ่ก็มีภาวะ SIRS ได้ โดยไม่จำเป็นต้องเกิดจากการติดเชื้อ ในปี 2001<sup>5</sup> ได้มีการปรับปรุงเพิ่มเติมโดย International Sepsis Definition Conference โดยเพิ่มนิยามของภาวะ sepsis ที่มี 5 องค์ประกอบหลักคือ general variables, inflammatory variables, hemodynamic variables, organ dysfunction variables และ tissue perfusion variables ซึ่ง Zhao และคณะพบว่า นิยามใหม่นี้มีความไวสูงกว่า แต่กลับมีความจำเพาะที่ลดลงกว่าเดิม<sup>6</sup> เรื่องนิยามที่เหมาะสมจึงควรมีการทบทวนอีกครั้งในอนาคต

## พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของ septic shock

septic shock เป็นภาวะที่มีความเกี่ยวเนื่องกันอย่างซับซ้อนของเชื้อโรค ระบบภูมิคุ้มกันทั้งระดับเซลล์และฮอโมน ทำให้มีผลต่ออวัยวะอย่างกว้างขวาง โดยเริ่มจากการติดเชื้อ เชื้อโรคต่างๆ จะสร้าง toxin มากกระตุ้น monocyte, neutrophil และ endothelial cell ให้หลั่ง mediators เช่น TNF และ IL-1 ซึ่งจะไปกระตุ้นการหลั่ง cytokines ต่างๆ ร่วมกับการกระตุ้น complement pathway, coagulation system, platelet activating factors ฯลฯ ส่งผลให้มีการกระตุ้น inflammatory response ทั่วร่างกาย ทำให้เซลล์เสื่อมสภาพ ที่หลอดเลือดเกิดการขยายตัว สูญเสียความสามารถในการซึมผ่าน มีการลดลงของสารต้านการแข็งตัวของเลือด เกิดภาวะ DIC จากการกระตุ้น coagulation cascade ส่งผลให้มีลิ่มเลือดขนาดเล็กอุดตันในหลอดเลือด ขัดขวางระบบไหลเวียนเลือด อวัยวะต่างๆ ทำงานผิดปกติ รวมถึงการทำงานของหัวใจด้วย ตามมาด้วยภาวะช็อก และเสียชีวิตในที่สุด<sup>7,8</sup> ดังรูป



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของภาวะ septic shock<sup>8</sup>

แม้ในปัจจุบัน จะมีการค้นพบ cytokines ต่างๆมากมาย แต่มีเฉพาะ activated protein C ซึ่งเป็น anticoagulant เท่านั้นที่ได้รับการรับรองจาก FDA และมีการนำมาใช้ตั้งแต่ปี 2001 ถึงปัจจุบัน<sup>9</sup>

### อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยมีอาการไข้ หนาวสั่น ซีฟจรเต้นเร็ว หายใจเร็ว ความดันโลหิตต่ำลง ระดับความรู้สึกตัวลดลงอาจมีอาการ ติดเชื้อทางระบบดังกล่าวที่ 1 ผู้ป่วยมีความรุนแรงมากน้อยแตกต่างกัน ทั้งนี้ในการพิจารณาให้การรักษา ควรคำนึงถึงโรคเดิมของผู้ป่วยด้วย เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ เบาหวาน รับประทานยา beta blocker จะทำให้การเต้น ซีฟจรไม่สัมพันธ์กับความดันโลหิตที่ลดต่ำลง ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน อาจไม่แสดงอาการไข้ให้เห็นได้ เป็นต้น

**ตารางที่ 1** แสดงลักษณะทางคลินิกที่บ่งบอกแหล่งการติดเชื้อ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

แหล่งการติดเชื้อ	ประวัติ	ตรวจร่างกาย
ระบบประสาทส่วนกลาง	ปวดศีรษะ คอแข็ง แพ้แสง	Neck stiffness, focal neurologic signs (weakness, paralysis, paresthesia)
ศีรษะและคอ	ปวดหู เจ็บคอ ปวดโพรงจมูก ต่อม น้ำเหลืองโต	Inflamed or swelling tympanic membranes or ear canal, sinus tenderness, pharyngeal erythema and exudates, inspiratory stridor, cervical lymphadenopathy
ระบบหายใจ	ไอ มีเสมหะ เจ็บหน้าอกเวลาหายใจ หอบเหนื่อย	Dullness on percussion, bronchial breath sounds and localized crackles
ระบบหัวใจและหลอดเลือด	ใจสั่น เป็นลม	New regurgitant valvular murmur
ในช่องท้อง	ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว	Abdominal distention, localized tenderness, guarding, and rectal tenderness or swelling
อุ้งเชิงกราน ระบบ ปัสสาวะและสืบพันธุ์	ปวดท้องน้อย มีสารคัดหลังผิดปกติจาก อวัยวะเพศหรือท่อปัสสาวะ ปัสสาวะ บ่อย กลั้นไม่ได้	Costovertebral angle tenderness, pelvic tenderness on cervical motion, and adnexal tenderness
ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	ปวดแขนหรือขา บวม แดง	Focal erythema or purple discoloration, edema, tenderness, crepitus in necrotizing infections

## การวินิจฉัย

จากคำจำกัดความเบื้องต้น การวินิจฉัยสามารถทำได้โดยผู้ป่วยที่มีลักษณะของ SIRS ร่วมกับการติดเชื้อ แต่ในทางปฏิบัติเป็นการยากพอสมควร จึงแนะนำให้เก็บตัวอย่างเลือด หนอง สิ่งคัดหลั่งที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อ เพื่อเพาะเชื้อ และให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมไปก่อน ในกรณีที่ไม่ทราบแหล่งการติดเชื้อที่ชัดเจน

## การประเมินความรุนแรงของโรค<sup>10</sup>

มีแนวทางการประเมินความรุนแรงมากมาย เช่น APACHE II score (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II score)<sup>11</sup> โดยใช้ 12 ปัจจัยทางพยาธิสรีรวิทยาที่เปลี่ยนแปลงใน 24 ชั่วโมงแรก เช่น อายุ สภาพอาการในปัจจุบัน และสุขภาพพื้นฐาน โดยมีคะแนนอยู่ระหว่าง 0-71 คะแนน แม้ว่า APACHE II score สามารถบอกพยากรณ์โรคได้ดีแต่ยังมีข้อจำกัดในการประเมินความเสี่ยงของอวัยวะต่างๆ ไม่ดีพอ จึงมีการใช้ SOFA score หรือ Sepsis-related Organ Failure Assessment score ซึ่งพบว่าสามารถบอก morbidity ได้ดี โดยประกอบด้วยการประเมินหน้าที่ของอวัยวะ 6 ชนิด

## การดูแลรักษา septic shock

โดยภาพรวมแล้ว หลักการรักษา septic shock ประกอบด้วย ส่วนสำคัญ 3 อย่าง คือ

1. การให้ยาปฏิชีวนะและควบคุมแหล่งการติดเชื้อ
2. การรักษาระบบไหลเวียนเลือดให้ปกติ
3. การให้การรักษาเสริมอื่นๆ

ในที่นี้จะขอเสนอแนวทางของ Gabrielli และคณะ<sup>8</sup> ซึ่งเรียกว่า The sepsis six- packs โดยแบ่งออกเป็น 6 ด้านตั้งแต่ชั่วโมงแรกที่เริ่มให้การรักษา ดังนี้

### 1. การให้ยาปฏิชีวนะและการกำจัดแหล่งติดเชื้อ

การให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมอย่างรวดเร็วในระยะแรกของ septic shock จะทำให้อัตรารอดเพิ่มขึ้น การศึกษาขนาดใหญ่พบว่า สามารถลดอัตราการตายได้ร้อยละ 7.6 ต่อชั่วโมงที่เริ่มให้ยาปฏิชีวนะนับจากเวลาที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ<sup>12</sup> ยาปฏิชีวนะที่เลือกใช้ควรครอบคลุมการติดเชื้อให้ได้เกือบ 100% ตามแหล่งการติดเชื้อที่สงสัยดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** ข้อบ่งชี้ในการให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมในภาวะ severe sepsis และ septic shock

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9)

เชื้อที่ครอบคลุม	ภาวะติดเชื้อ
เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ	การติดเชื้อในโรงพยาบาล เม็ดเลือดขาวต่ำ หรือ ได้ยากดภูมิต้านทาน ภูมิต้านทานพร่องจากอวัยวะล้มเหลวเรื้อรัง เช่น ตับ ไต ปอด หัวใจ
เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก	อยู่ในแหล่งติดเชื้อ MRSA (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus) เม็ดเลือดขาวต่ำ ได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือด ปอดอักเสบในโรงพยาบาล

เชื้อรา	ไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือ ผู้ป่วยที่ได้ยากดภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะมาตรฐาน ได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ในวงกว้างเป็นเวลานาน ผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นเชื้อรา
---------	---

โดยให้ยาปฏิชีวนะในรูปฉีดทางกระแสเลือด ควรให้ภายใน 1 ชม.ตั้งแต่วินิจฉัยภาวะ septic shock และควรเริ่มต้นด้วยการให้ในขนาดที่สูงสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรง และค่อยปรับตามผลการติดเชื้อภายใน 48-72 ชม. ทั้งนี้ควรทำร่วมกับการควบคุมการติดเชื้อด้วย ดังตารางที่ 3 โดยสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การระบายหนอง การตัดเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อออก การกำจัดแหล่งติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับอุปกรณ์การแพทย์ เช่น สายสวน หลอดเลือดดำส่วนกลาง เป็นต้น และการนำสิ่งแปลกปลอม (foreign body) ออก การผ่าตัดหรือรักษาความผิดปกติทางกายภาพ เช่นภาวะติดเชื้อของลิ้นหัวใจที่มีอาการรุนแรง เป็นต้น การกำจัดแหล่งติดเชื้อเหล่านี้หากไม่ได้ทำ จะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรัง หรืออาจเป็นสาเหตุให้รักษาโรคไม่หายได้

มีความพยายามจะหาตัวบ่งชี้ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด เช่น ระดับ serum procalcitonin<sup>13</sup> แต่การศึกษาแบบเป็นระบบ พบว่าไม่สามารถแยกจากการอักเสบทั่วไปได้อย่างชัดเจน (sensitivity 71%, specificity 71%)<sup>14</sup> และพบว่าการใช้ procalcitonin มาเป็นส่วนหนึ่งของแผนการรักษาไม่ลดอัตราการตาย<sup>15</sup> ระดับ TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของอิมมูโนโกลบูลิน กำลังได้รับความสนใจ เนื่องจาก TREM-1 ถูกกระตุ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรีย การศึกษาเล็กๆ พบว่า TREM-1 มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยการติดเชื้อแบคทีเรีย (sensitivity 96%, specificity 89%)<sup>16</sup> และการติดตามค่า TREM-1 สามารถบอกการพยากรณ์โรคได้ด้วย<sup>17</sup> ซึ่งคงต้องรอการศึกษาขนาดใหญ่ต่อไป

**ตารางที่ 3** แสดงแหล่งการติดเชื้อที่พบได้บ่อยในภาวะ severe sepsis และ septic shock ที่ต้องควบคุมการติดเชื้อให้ได้โดยด่วน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

<p>Toxic megacolon or C.difficile colitis with shock</p> <p>Ischemic bowel</p> <p>Perforated viscus</p> <p>Intra-abdominal abscess</p> <p>Ascending cholangitis</p> <p>Gangrenous cholecystitis</p> <p>Necrotizing pancreatitis with infection</p> <p>Bacterial empyema</p> <p>Mediastinitis</p> <p>Purulent tunnel infections</p> <p>Purulen foreign-body infections</p> <p>Obstructive uropathy</p>
---

Complicated pyelonephritis/perinephric abscess  
Necrotizing soft tissue infections (necrotizing fasciitis)  
Clostridial myonecrosis

## 2. การให้สารน้ำ

จุดมุ่งหมายของการให้สารน้ำในภาวะช็อกเพื่อเพิ่มให้ปริมาตรหลอดเลือดกลับมาเร็วที่สุด สารน้ำที่ควรให้คือ isotonic crystalloid solution สำหรับประเภทของสารน้ำนั้น มีความพยายามที่จะใช้ colloid ทดแทน crystalloid เนื่องจากสามารถคงปริมาตรในหลอดเลือดได้นานกว่า แต่จาก SAFE study<sup>18</sup> พบว่าการใช้ 4% albumin ไม่แตกต่างจากการให้ 0.9% NaCl ในแง่การลดอัตราการตาย จากการศึกษาล่าสุดของ Perner และคณะใน Scandinavian Starch for Sepsis/Septic Shock (6S) trial<sup>19</sup> พบว่าการให้ hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 เพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตที่ 90 วันและมีโอกาสต้องบำบัดทดแทนไตสูงกว่ากลุ่ม Ringer's acetate อย่างมีนัยสำคัญ

ปริมาณสารน้ำที่ให้ความสำคัญ โดยเฉพาะในช่วงแรกที่เริ่มต้นรักษา ควรเริ่มให้สารน้ำในอัตราเร็ว เช่น 500-1,000 มล. ใน 15 นาที-1 ชั่วโมง แล้วแต่สภาพของผู้ป่วยและโรคทางระบบหัวใจหรือไหลเวียนเลือดที่มีอยู่เดิม จากนั้นการให้สารน้ำอาจให้โดย เร็วโดยอาศัยหลักของ fluid challenge โดยถือ mean arterial pressure (MAP) 65 มม.ปรอทเป็นจุดหมายสำคัญในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติความดันโลหิตสูงมาก่อน จากการศึกษา EGDT<sup>1</sup> พบว่า ผู้ป่วยจะได้รับสารน้ำเฉลี่ย 4,981 มล. ภายใน 6 ชม.แรกและเฉลี่ย 13,443 มล. ใน 3 วัน การศึกษาในประเทศไทยที่รพ.ศิริราช โดยชัยรัตน์ เพิ่มพิกุลและคณะ พบว่า การให้สารน้ำมากกว่า 800 มล. ในชม.แรก มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำน้อยกว่า 800 มล. ในชั่วโมงแรก (ร้อยละ 42 เทียบกับร้อยละ 72)<sup>20</sup> อย่างไรก็ตามพบว่าหลังจาก 24 ชม.ไปแล้วจนถึง 3 วัน ผู้ป่วยที่มี fluid negative balance อย่างน้อย 500 มล. ใน 1 วัน กลับมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่มี positive balance<sup>21</sup>

## 3. การให้ยากระตุ้นความดันโลหิต

ในกรณีที่ตรวจพบว่าปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดของผู้ป่วยเพียงพอแล้ว แต่ผู้ป่วยยังอยู่ในภาวะช็อก ควรเริ่มให้ยากระตุ้นหัวใจ โดยตัดสินใจการใช้ยาตาม hemodynamic profile และฤทธิ์ของยา โดยทั่วไปมีผู้แนะนำให้ใช้ dopamine เป็นยาเริ่มต้น เนื่องจากในขนาดต่ำๆ (1-5 มก./กก.) จะออกฤทธิ์ เป็น inotropic เพิ่มความดันเลือด ขนาดของ dopamine อาจปรับขึ้นไปได้ถึง 20 มก./กก./นาที่ ซึ่งในขนาดที่สูงนี้ยาจะมีฤทธิ์หดหลอดเลือด ในขนาดที่สูงกว่านี้มักจะอันตรายเนื่องจากทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ การใช้ dopamine ในขนาดต่ำๆ เพื่อหวังผลเพิ่ม renal blood flow ในปัจจุบันไม่แนะนำ เนื่องจากไม่ได้ทำให้มี renal perfusion มากขึ้น หรือป้องกันภาวะไตวาย<sup>22</sup>

การใช้ norepinephrine ร่วมหรือไม่ร่วมกับ dobutamine มีหลักฐานว่าอาจจะดีกว่า dopamine เนื่องจาก norepinephrine ทำให้ความดันเลือดขึ้นได้เร็วและดีกว่า ทำให้ splanchnic perfusion เพิ่มขึ้นได้ และยังเกิดปัญหา tachycardia น้อยกว่า dopamine<sup>23</sup>

สำหรับ dobutamine ใช้ในผู้ป่วยที่มี cardiac index ต่ำหรือมีหลักฐานว่ายังมี hypoperfusion หลังจากที่มีความดันโลหิตเหมาะสมแล้ว<sup>8</sup>

ในส่วนของการยกระดับความดันเลือดอื่นๆ การศึกษา Vasopressin in Septic Shock Trial (VASST) เปรียบเทียบ norepinephrine อย่างเดียว กับ norepinephrine ร่วมกับ vasopressin ไม่พบความแตกต่างของอัตราการตายระหว่างสองกลุ่ม<sup>24</sup>

#### 4. การเฝ้าระวังทางความดันโลหิต

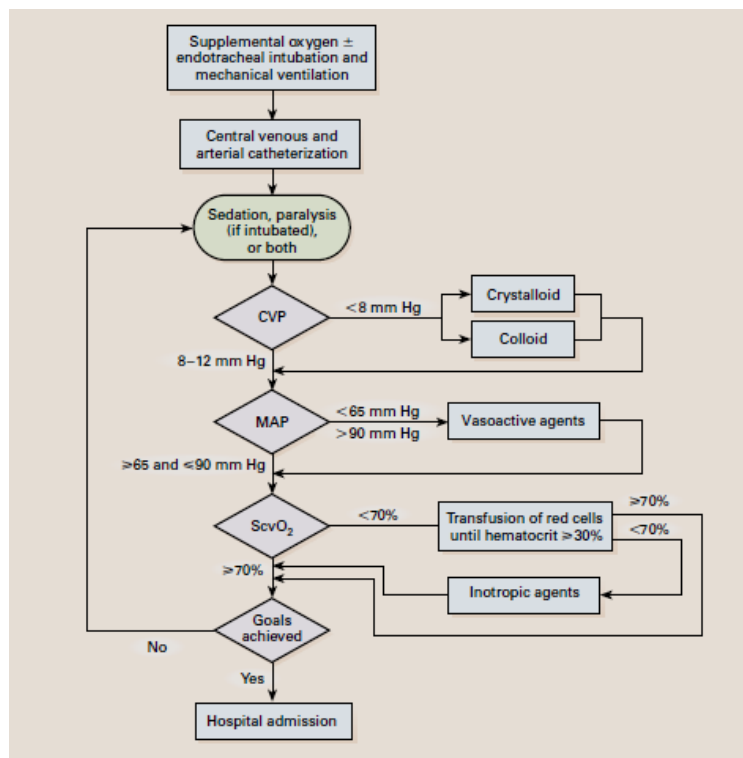
ผู้ป่วย septic shock ควรได้รับการติดตามเฝ้าระวังอย่างต่อเนื่อง ในแง่ของความดันโลหิต ความอิมตัวของออกซิเจน คลื่นไฟฟ้าหัวใจ และปริมาณปัสสาวะในหอผู้ป่วยอภิบาล

ผู้ป่วยที่ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตเป็นเวลานานๆ หรือในขนาดสูงควรได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดแดงเพื่อการติดตามอย่างต่อเนื่องและไว้สำหรับดูดเลือดส่งวิเคราะห์ก๊าซในเลือดและเคมีในเลือด

การตอบสนองต่อสารน้ำหลังจาก resuscitate แล้ววัดได้จาก cardiac filling pressure ที่แนะนำให้ใช้ใน EGDT<sup>1</sup> และ SSC 2008<sup>2</sup> คือ central venous pressure (CVP)

ใน EGDT<sup>1</sup> แนะนำให้ทำการรักษาให้ได้เป้าหมายดังต่อไปนี้

1. Central venous pressure ระหว่าง 8-12 มม.ปรอท (10-15 ซม.น้ำ) ในผู้ป่วยที่หายใจเองได้ หรือระหว่าง 12-15 มม.ปรอท (15-20 ซม.น้ำ) ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ
2. Mean arterial pressure (ซึ่งได้จากผลรวมของหนึ่งในสามของ systolic pressure กับสองในสามของ diastolic pressure) ให้มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 65 มม.ปรอท
3. ปัสสาวะต่อชั่วโมงมากกว่า 0.5 มล./กก./ชม.
4. ให้ ScvO<sub>2</sub> มากกว่าหรือเท่ากับ 70%



รูปที่ 2 แสดง protocol ของ EGDT (CVP, central venous pressure; MAP, mean arterial pressure; ScvO<sub>2</sub>, central venous oxygen saturation)<sup>1</sup>

หลายการศึกษาพบว่า CVP และ pulmonary artery occlusive pressure (PAOP) ไม่ได้เป็นตัว แทนที่ดีที่บ่งบอกถึงการตอบสนองต่อการให้สารน้ำ Osman และคณะพบว่า ในผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ CVP < 8 มม.ปรอทหรือ PAOP < 12 มม.ปรอท ไม่สามารถบอกถึงการตอบสนองต่อการให้สารน้ำที่ดี โดยมีค่า positive predictive value ร้อยละ 47 และ 54 ตามลำดับ<sup>25</sup> การใส่สาย pulmonary artery catheter เพื่อวัด PAOP จึงไม่ได้แนะนำให้ใส่ในผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะ septic shock เพราะนอกจากไม่ได้ลดอัตราการตาย แล้วยังมีภาวะแทรกซ้อนเพิ่มมากขึ้นด้วย<sup>26</sup>

จะเห็นได้ว่าทั้ง CVP และ PAOP เป็นการประเมินการตอบสนองแบบหยุดนิ่ง (static hemodynamic measures) ไม่สามารถตอบโจทย์การตอบสนองต่อการให้สารน้ำที่ดีได้ มีหลักฐานเพิ่มมากขึ้นว่าการประเมินแบบต่อเนื่อง (dynamic measures) เช่น systolic pressure variation, pulse pressure variation ในผู้ป่วยที่มี sinus rhythm และหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจที่มี tidal volume เหมาะสม สามารถทำนายการตอบสนองต่อการให้สารน้ำได้แม่นยำกว่า<sup>27</sup> ส่วนในผู้ป่วยที่หายใจเองหรือหัวใจเต้นผิด จังหวะ การยกขาสูงเพื่อประเมินสารน้ำ (passive leg-raising) ก็เป็นตัวทำนายที่มีความไวและความจำเพาะ เช่นเดียวกัน<sup>28</sup>

EGDT ต้องการให้ถึงจุดหมายดังกล่าวให้เร็วที่สุดหรือภายใน 6 ชั่วโมง หลังจากวินิจฉัย septic shock การทำให้ถึงจุดหมายดังกล่าวนี้จะใช้การให้สารน้ำ การใช้ vasopressor และ inotrope และเมื่อ ScvO<sub>2</sub> น้อยกว่า 70% ผู้รักษาควรจะให้เลือดเพื่อให้ hematocrit มากกว่าหรือเท่ากับ 30% และอาจร่วมกับการให้ dobutamine เพื่อเพิ่มค่า ScvO<sub>2</sub> ให้ได้ตามต้องการ

ปัจจุบันมีการศึกษาความสามารถในการกำจัด lactate (lactate clearance) มากขึ้น เพราะ serum lactate สามารถเก็บตัวอย่างจากเลือดได้สะดวกกว่า จึงถูกนำมาใช้แทน ScvO<sub>2</sub> ในการศึกษาผู้ป่วยแบบสุ่ม 300 คนที่มี severe sepsis มา resuscitate โดยเลือกเป้าหมายคือ lactate clearance  $\geq$  10% หรือ ScvO<sub>2</sub>  $\geq$  70% พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่อัตราการตายในโรงพยาบาล การครองเตียง และวันที่ปลอด เครื่องช่วยหายใจ<sup>29</sup> การใช้ lactate clearance จึงอาจมาแทนที่ ScvO<sub>2</sub> ได้ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจวัด ScvO<sub>2</sub> ได้

ในระยะแรก lactate เป็นผลผลิตของเมตาบอลิซึมแบบไม่พึ่งออกซิเจน ในอวัยวะที่ขาดเลือด การใช้ lactate ติดตามผู้ป่วยในการช่วยชีวิตเบื้องต้นจึงมีความเหมาะสม อย่างไรก็ตาม ในระยะหลังจากนั้น lactate อาจเพิ่มขึ้นได้จากหลายปัจจัย และไม่ได้ลดลงเป็นสัดส่วนกับออกซิเจนที่เพิ่มมากขึ้นในเนื้อเยื่อ<sup>30</sup> ดังนั้น lactate จึงไม่ได้เป็นตัวแทนที่ดีในระยะหลังนี้ การวัดภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) ในเนื้อเยื่อโดยตรง ดูจะเป็นทางออกที่ดีที่สุด จึงมีการนำ gastric tonometry ที่วัด gut hypoxia ทางอ้อมโดยคำนวณความต่างของ ปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์มาใช้<sup>31</sup> แต่ก็ยังไม่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลายเท่าที่ควร

ประเด็นเรื่องการให้เลือด ก็มีกรกล่าวถึงกันมาก หากทบทวนการศึกษาของ Rivers และคณะใน EGDT จะพบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่ม EGDT ถึงร้อยละ 70 ต้องได้เลือดเพื่อทำให้ ScvO<sub>2</sub> ถึงเป้าหมาย เปรียบเทียบกับร้อยละ 45 ในกลุ่มควบคุม<sup>1</sup> การให้เลือดมีทั้งข้อดีและข้อเสีย มีการศึกษาและพบข้อขัดแย้งมากมายว่าการ



ให้เลือดช่วยลดอัตราการตายได้จริงหรือไม่<sup>32</sup> การให้เลือดมีผลโดยตรงต่อการรอดชีวิตหรือเป็นผลจาก intervention อื่นๆ มากกว่า เรื่องการให้เลือดจึงเป็นเรื่องที่ต้องทบทวนต่อไป

## 5. การรักษาจำเพาะ

จากพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะ septic shock พบว่า activated protein C มีบทบาทสำคัญในการรักษา จึงได้นำ recombinant activated protein C มาใช้ จากการศึกษา PROWESS พบว่าช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วย sepsis ที่รุนแรง (APACHE II score มากกว่า 25 คะแนน) หรือมีอวัยวะล้มเหลวตั้งแต่สองชนิดขึ้นไป<sup>33</sup>

การศึกษาในระยะหลังๆ พบว่า recombinant activated protein C อาจไม่ได้ประโยชน์ ไม่คุ้มค่า เพราะราคาแพงและมีผลทำให้เลือดออกได้ เร็วๆนี้ Ranieri และคณะ ทำการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วย septic shock 1697 คนพบว่ากลุ่มที่ได้ Drotrecogin Alfa (activated protein C) มีอัตราเสียชีวิตใน 28 และ 90 วันไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม<sup>34</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาอาจมีข้อบกพร่องในแง่กำลังของการศึกษาไม่เพียงพอ การจะนำ recombinant activated protein C มาใช้ในการรักษาจึงควรพิจารณาอย่างรอบคอบ

## 6. การรักษาประคับประคองอื่นๆ

### 6.1 renal support

ผู้ป่วยที่ช็อกอยู่นานอาจมีภาวะไตวาย ภาวะนี้ร่วมกับ hypercatabolic state จาก septic shock ทำให้มีของเสียคั่งมากและเร็ว แพทย์ควรแก้ไขภาวะช็อกโดยเร็ว ติดตามว่าผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ที่จะทำ renal replacement therapy หรือไม่ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าการรักษาทดแทนหน้าที่ของไตวิธีใดจะมีประสิทธิภาพเหนือกว่ากันในผู้ป่วย septic shock

### 6.2 intensive insulin therapy

ระดับน้ำตาลในเลือดสูงสัมพันธ์กับอัตราการตายและพิการในผู้ป่วยวิกฤต การควบคุมระดับน้ำตาลจึงอาจทำให้ผลการรักษา sepsis ดีขึ้น การศึกษา NICE-SUGAR เป็น RCT ขนาดใหญ่กลับพบว่าการคุมระดับน้ำตาลอย่างเคร่งครัดโดยรักษาระดับไว้ที่ 81-108 มก./ดล. มีอัตราการตายที่ 90 วันเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>35</sup> จากการศึกษาอย่างเป็นระบบ โดยการรวบรวม 15 RCT เปรียบเทียบการควบคุมน้ำตาลอย่างเข้มงวด (นิยาม เป้าหมาย น้ำตาลน้อยกว่าหรือเท่ากับ 150 มก./ดล.) กับกลุ่มควบคุมในหออภิบาลอายุกรรมและศัลยกรรม พบว่าผู้ป่วยที่มีการควบคุมน้ำตาลอย่างเข้มงวดมีอัตราการตายไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 26.7 เทียบกับ ร้อยละ 25.6, relative risk 0.99, 95% CI 0.87-1.12)<sup>36</sup> จึงทำให้ขณะนี้ยังไม่มีความชัดเจนเรื่องระดับน้ำตาลที่เหมาะสมในทางปฏิบัติแนะนำให้คุมระดับน้ำตาลให้ต่ำกว่า 180 มก./ดล.

### 6.3 การใช้ low dose ของ corticosteroid

จากการศึกษา CORTICUS trial พบว่าได้ประโยชน์เฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น adrenal insufficiency อยู่เดิม หรือที่สงสัยว่ามีภาวะ adrenal insufficiency<sup>37</sup> การศึกษาอย่างเป็นระบบ 2 การศึกษา พบว่า การให้ steroid ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ hydrocortisone 300 มก.ต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 5 วัน ในผู้ป่วยที่มี severe septic shock (นิยามว่า systolic blood pressure น้อยกว่า 90 มม.ปรอทเป็นเวลา 1 ชม.ขึ้นไป) ทั้งที่ได้สาร

น้ำและยากระตุ้นความดันโลหิตเพียงพอแล้ว) สามารถลดอัตราการตายได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ให้ (ร้อยละ 38 เทียบกับ 44, odd ratio 0.64, 95%CI 0.45-0.93)<sup>38</sup>

ไม่แนะนำให้ทำ ACTH stimulation test อีกต่อไป โดยสรุป ในผู้ป่วยที่เป็น severe septic shock การฉีด hydrocortisone ขนาด 200-300 มก./วัน ทางหลอดเลือดดำโดยแบ่งให้ 3-4 ครั้ง น่าจะได้ประโยชน์

#### 6.4 Pulmonary support

ผู้ป่วยเกือบทุกรายจะมีปอดบวมเฉียบพลัน หรือ acute respiratory distress syndrome (ARDS) จากกลไกของ septic shock ผู้ป่วย severe sepsis หรือ septic shock ร้อยละ 80 จึงต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ การศึกษา ARDS network<sup>39</sup> และ SSC 2008<sup>2</sup> แนะนำให้ใช้ low tidal volume 6 มล./กก.ของน้ำหนักตามความสูง ปรับระดับ PEEP ให้เหมาะสม และรักษาระดับความดันถุงลม (Pplat) ให้้น้อยกว่า 30 ซม.น้ำ ในบางรายอาจมีการติดเชื้อที่ปอดตั้งแต่เริ่มต้น แพทย์ควรให้ออกซิเจนในรายที่หายใจได้ ในผู้ป่วยที่มีอาการของการหายใจล้มเหลว ควรได้รับการช่วยหายใจ เพื่อลดภาระของระบบหายใจและเพิ่มออกซิเจนให้เนื้อเยื่อ และควรพิจารณาถอดท่อช่วยหายใจให้เร็ว

#### 6.5 Nutrition support

การให้อาหารที่พอเหมาะมีความสำคัญทั้งในแง่การรักษาและการป้องกันภาวะ sepsis โดยทั่วไป วิธีการให้ enteral nutrition เป็นวิธีที่เหมาะสมที่สุด แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับ enteral nutrition ได้ ควรให้อาหารทางหลอดเลือด โดยกำหนดให้ได้พลังงาน 25-30 Kcal/กก./วัน โดยอาจเริ่มที่ 18 Kcal/กก./วัน จนได้ระดับที่เหมาะสม ซึ่งประกอบด้วยโปรตีน 1.2-1.5 ก./กก./วัน และให้ glucose 30-70% ของ total non-protein calories โดยรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้ต่ำกว่า 180 มก./ดล. ให้ lipid 15-30% ของ total non-protein calories<sup>40</sup>

#### 6.6 Protocol

การสร้างแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษา sepsis จะช่วยทำให้ผลการรักษาดีขึ้น จากการศึกษาสังเกตแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วย septic shock 120 คน พบว่าการรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติจะช่วยให้อัตราการนอนโรงพยาบาล และลดอัตราการตายใน 28 วัน<sup>41</sup> ซึ่งคงต้องดูในรายละเอียดแผนการรักษาอีกครั้งหนึ่ง

#### **ความจำเป็นของ Early Goal Directed Therapy (EGDT)**

ในปี ค.ศ. 2014-2015 มีการศึกษาขนาดใหญ่หลายสถาบันเข้าร่วมการศึกษา เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม ทำการศึกษาเปรียบเทียบการดูแลรักษาผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock ด้วยการรักษาแบบ EGDT เทียบกับการรักษาแบบปกติ โดยมีสมมติฐานว่า การรักษาแบบ EGDT จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ดีกว่าการรักษาปกติ ได้แก่ ProCESS trial จากประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>42</sup> ARISE trial จากกลุ่มประเทศออสเตรเลียและนิวซีแลนด์<sup>43</sup> และ ProMiSe trial จากอังกฤษ<sup>44</sup> พบว่า ทั้งสามการศึกษา อัตราการเสียชีวิตในกลุ่ม EGDT ไม่แตกต่างจากกลุ่มปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีข้อสังเกตว่า การศึกษาเหล่านี้มีอัตราการเสียชีวิตที่ค่อนข้างต่ำกว่าการศึกษาของ Rivers มาก กลุ่มผู้ป่วยทุกกลุ่มได้รับสารน้ำมากกว่า 2 ลิตร ก่อนแบ่งกลุ่มการศึกษา และได้สารน้ำกึ่งช็อก 20-30 มล./กก. ในช่วง 6 ชม.แรก ได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 1 ชั่วโมง จึงอาจทำให้กลุ่มปกติมีอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างจาก EGDT

**สรุป** ภาวะ septic shock มีอัตราการตายสูง หัวใจสำคัญอยู่ที่การวินิจฉัยและเริ่มให้การรักษารวดเร็ว องค์ความรู้ใหม่ๆ จะช่วยให้การดูแลรักษาผู้ป่วยมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

1. 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(19):1368-77.
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2012. Crit Care Med 2013; 39(2): 165-228.
3. สมาคมเวชบำบัดวิกฤต. แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาภาวะ Septic shock
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 innovate therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-74.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-6.
6. Zhao H, Heard SO, Mullen MT, et al. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine and the 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS sepsis definition. Crit Care Med 2012;40:1-9.
7. Parillo JE. Pathogenic mechanisms of septic shock. N Engl J Med 1993;328:1471-1477
8. Gabrielli A, Layon AJ, Yu M. Sepsis and Septic Shock. In Civetta, Taylor, & Kirby's Manual of Critical Care 2012 Lippincott Williams & Wilkins: 511-19.
9. Wenzel RP, Edmond MB. Septic Shock – Evaluating Another Failed Treatment. N Engl J Med 2012;366(22):2122-24.
10. Gullo A, Brianco N, Barlot G. Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations. Crit Care Clin 2006;22:489-501.
11. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II : a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13:818-29.
12. Kumar A, Robert D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initialtion of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589-96.
13. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock.Crit Care Med 2006;34(1):102

14. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients : systemiatic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(3):210.
15. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions : a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171(15):1322.
16. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, BeneMC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 2004;141(1):9.
17. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Time-course of sTREM (soluble a triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin and C-reactive protein plasma concentration during sepsis. *Crit Care Med* 2005;33(4):792.
18. 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;350:2247-56.
19. Perner A, Hasse N, Guttoemsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in sepsis. *N Engl J Med* 2012;367(2):124-34.
20. Permpikul C, Tongyoo S, Rattanarat R, et al. Impact of Septic Shock Hemodynamic Resuscitation Guidelines on Rapid Early Volume Replacement . *J Med Assoc Thai* 2010;93 (Suppl.1):S102-109
21. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, et al. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock : a retrospective pilot study. *Chest* 2000;117(6):1749-54.
22. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low dose dopamine in patient with early renal dysfunction: a placebo controlled randomized trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trial Group. *Lancet* 2000;356:2139-43.
23. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock?.*Chest* 1993;103:1826-31.
24. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
25. Osman D, Ridel C, Ray P, et al. Cardiac filling pressure are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007;35:64-8.

26. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9484):472.
27. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, et al. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2003;29(3):476.
28. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* 2010;36(9):1475.
29. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303(8):739.
30. Forsythe SM, Schmidt. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000;117(1):260.
31. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992;339(8787):195.
32. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340(6)409.
33. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
34. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin Alfa (activated) in Adults with Septic shock. *N Engl J Med* 2012;366(22)2055-64.
35. NICE-SUGAR Study investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients, *N Engl J med* 2009;360:1283.
36. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients : a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180-821.
37. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111
38. Minneci PC, Deans KJ, Eichaker PQ, Natanson C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:308.

39. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volume for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J M* 2000;342:1301-8.
40. McClave SA, Martinadale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patients : SCCM and A.S.P.E.N. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33:277.
41. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2707.
42. The ProCESS investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1683-93.
43. The ARISE investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371: 1496-506.
44. The ProMISe investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372: 1301-11.