

ไฮโดรคอร์ติโซน วิตามินซี ไทอามีนและฟลูโดรคอร์ติโซน (ค็อกเทลภาวะติดเชื้อ) ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและมีภาวะช็อก: การศึกษาแบบสุ่มที่มีการควบคุมแบบเปิด

ปริญญา เรือนวิไล

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลลำพูน

Received: March 10, 2022

Revised: April 8, 2022

Accepted: June 17, 2022

บทคัดย่อ

ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง (sepsis) เป็นปัญหาทั่วโลกและทำให้เกิดอัตราการป่วยและการตายที่สูงในเวชบำบัดวิกฤต ภาวะนี้ยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตจากการใช้ sepsis cocktail ซึ่งได้แก่การใช้ hydrocortisone, vitamin C, thiamine และ fludrocortisone ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและหรือมีภาวะช็อกในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รักษาตามมาตรฐาน การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีการควบคุมแบบเปิดในโรงพยาบาลลำพูน โดยผลลัพธ์หลักคือ อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล เก็บข้อมูลในโรงพยาบาลลำพูน ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม ถึง เดือนมิถุนายน 2561 การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมศึกษาจำนวน 35 ราย อายุเฉลี่ย 63.0 ± 16.1 ปี เป็นเพศชาย ร้อยละ 60 แบ่งเป็น 17 รายในกลุ่มทดลอง และ 18 รายในกลุ่มควบคุม ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันด้านข้อมูลพื้นฐาน ยกเว้นค่าแลคเตท ในกลุ่มทดลองมีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 11.8 ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับในกลุ่มควบคุมมีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 44.4 ($p=0.032$) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมในกลุ่มทดลองสั้นกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [(41.0 ชั่วโมง (26.1-76.7) เทียบกับ 96.0 ชั่วโมง (86.3-120.0), $p=0.001$)] การศึกษานี้สรุปได้ว่า การใช้ sepsis cocktail สามารถลดอัตราการเสียชีวิต และลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและ/หรือมีภาวะช็อกในหอผู้ป่วยวิกฤต

คำสำคัญ: ค็อกเทลสำหรับภาวะติดเชื้อ ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ

ผู้สนับสนุนประสานงาน:

ปริญญา เรือนวิไล

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลลำพูน

177 ถนนจามเทวี ตำบลศรีภูมิ

อำเภอเมือง จังหวัดลำพูน 51000

อีเมล: Parinya.ruenwilai@gmail.com

Hydrocortisone, vitamin C, thiamine and fludrocortisone (sepsis cocktail) for adults with severe sepsis and septic shock: Open-label randomized controlled trial

Parinya Ruenwilai

Department of Internal Medicine, Lamphun Hospital

Abstract

Sepsis is a global burden and has a high morbidity and mortality rate. Despite advances in critical care practices, sepsis remains the most common cause of death in intensive care units (ICUs). The objective of this study is to compare the mortality rate between severely septic and septic patients who used the 'sepsis cocktail', which contains hydrocortisone, vitamin C, thiamine, and fludrocortisone in both the ICU and the standard care group. The design of this study used an open-label randomized controlled trial. The data was collected in Law Phun hospital from May to June 2018 in relation to in-hospital mortality. There were 35 patients in both groups, with an average age of 63.0 ± 16.1 year and 60% were male. There were 17 subjects in the treatment group and 18 subjects in the control group, respectively. There were no significant differences in terms of baseline characteristics between the two groups except for lactate. The in-hospital mortality rate was significantly lower in the treatment group compared to the control group (11.8% vs. 44.4%, $p=0.032$). The median duration of length of stay was also a significant decrease in the intervention group compared to the control groups ([41.0 hours (26.1-76.7) vs. 96.0 (86.3-120.0), $p=0.001$]. In conclusion, these results suggest that the adjunctive use of the sepsis cocktail and corticosteroid were effective in reducing the mortality and the length of stay of patients with severe sepsis and septic shock.

Keywords: sepsis cocktail, severe sepsis, septic shock

Corresponding Author:

Parinya Ruenwilai

Department of Internal Medicine, Lamphun Hospital

177 Dhammadhevi Road, Sriphum, Maung District, Lamphun 51000, Thailand.

E-mail: Parinya.ruenwilai@gmail.com

บทนำ

ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง (sepsis) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลของประเทศไทย และอุบัติการณ์ของภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น จากข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขร่วมกับหน่วยงานสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พบว่าประเทศไทยมีผู้ป่วย sepsis ประมาณ 175,000 รายต่อปี และมีผู้ป่วย sepsis เสียชีวิตประมาณ 45,000 รายต่อปี ซึ่งเมื่อคิดแล้วพบว่าผู้ป่วย sepsis เกิดขึ้น 1 รายในทุกๆ 3 นาที และมีผู้ป่วย sepsis เสียชีวิต 5 รายในทุกๆ 1 ชั่วโมง ซึ่งนับว่าเป็นความสูญเสียอย่างประเมินค่ามิได้ แม้ว่าปัจจุบันความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคมียิ่งเพิ่มขึ้น มีความก้าวหน้าในการรักษาโรคติดเชื้อคือ มียาต้านจุลชีพที่ดีขึ้น มีความก้าวหน้าในเทคโนโลยีด้านการดูแลผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตได้ดีขึ้น แต่อัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดยังคงสูง โดยอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดในประเทศไทยในรอบปีงบประมาณ พ.ศ. 2560 อยู่ที่ร้อยละ 32.03¹

ล่าสุดได้มีการจัดทำแนวทางปฏิบัติเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นมาตรฐานสากลฉบับล่าสุดเมื่อปี พ.ศ. 2555 (Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012)² และทางสมาคมเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทย ได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock พ.ศ. 2558³ โดยทั้ง 2 แนวทาง มีหลักการพื้นฐาน ได้แก่

1. การสร้างกลไกในการค้นพบผู้ป่วยตั้งแต่ในระยะเริ่มต้น (early recognition)
2. การรักษาการติดเชื้อและการฟื้นฟูระบบไหลเวียนอย่างรวดเร็วร่วมกับประคับประคองการทำงานของอวัยวะต่างๆ (early infection control, early resuscitation, and organ support)

3. การทำงานเป็นทีมสหสาขาวิชาชีพการประสานงานและการเฝ้าติดตามกำกับให้มีการดำเนินการตามข้อกำหนดแนวทางการรักษาที่สำคัญอย่างครบถ้วนทันเวลา⁴

มีการศึกษาในการลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและมีภาวะช็อกในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้วิตามินซี วิตามินบี 1 และ hydrocortisone รวมเรียกว่า “sepsis cocktail” ซึ่งช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและระยะเวลาการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต⁵ และอีกหนึ่งการศึกษาที่ใช้ยา hydrocortisone ร่วมกับ fludrocortisone ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและมีภาวะช็อก ผลลัพธ์คือ ช่วยลดระยะเวลาการให้ยากระตุ้นความดัน (vasopressor) อย่างมีนัยสำคัญ⁶

ในการปฏิบัติงานในงานตรวจรักษาผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงมีอัตราการเสียชีวิตสูงมาก โดยอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงที่มีภาวะช็อกในโรงพยาบาลลำพูนสูงถึงร้อยละ 33.4 และสูงถึงร้อยละ 55.6 ในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ายังมีการศึกษาการใช้ยา sepsis cocktail ยังมีค่อนข้างจำกัด ดังนั้น การศึกษานี้จึงสนใจในการศึกษาการใช้ sepsis cocktail และ fludrocortisone เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาการใช้ sepsis cocktail และ fludrocortisone เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีการควบคุมแบบเปิด (open-label randomized controlled trial) ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด

รุนแรงและ/หรือมีภาวะช็อกในหอผู้ป่วยวิกฤต โรงพยาบาลลำพูน ในอัตราส่วน 1 ต่อ 1 ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้คอมพิวเตอร์ โดยกลุ่มทดลองจะได้รับการรักษาด้วยการใช้ sepsis cocktail ซึ่งได้แก่ การใช้ hydrocortisone, vitamin C, thiamine และ fludrocortisone ส่วนในกลุ่มควบคุมจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยหรือญาติโดยชอบธรรมทางกฎหมายได้เซ็นเอกสารยินยอมเข้าร่วมการศึกษา โดยการศึกษาได้ผ่านการรับรองโครงการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลลำพูน เลขจริยธรรม 019/2561

ลักษณะประชากรและกลุ่มตัวอย่างประชากรคือ ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและ/หรือมีภาวะช็อกที่ได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม โรงพยาบาลลำพูน ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม ถึง มกราคม 2561 กำหนดกลุ่มตัวอย่างจากสมมติฐานของผู้วิจัยที่ตั้งไว้ว่ากลุ่มทดลองจะมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 10⁷ ส่วนในกลุ่มควบคุมจะมีอัตราการเสียชีวิตที่ร้อยละ 53⁸ กำหนด power ที่ 0.8, *p*-value 0.05, one tailed ดังนั้นแล้วต้องการกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 17 รายต่อกลุ่ม โดยมี

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา

1. ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงที่วินิจฉัย severe sepsis นิยามโดย blood lactate $\geq$ 4 mmol/L หรือ serum procalcitonin $\geq$ 2 ng/mL²
2. ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและมีภาวะช็อกและใช้ยากระตุ้นความดัน (Vasopressor)²
3. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี
4. ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม โรงพยาบาลลำพูน

เกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา

ผู้ป่วยต้งครรภ์

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. Sepsis cocktail ประกอบไปด้วย Vitamin C, hydrocortisone, Thiamine และ fludrocortisone
2. แบบเก็บรวบรวมข้อมูลตัวชี้วัดอัตราการเสียชีวิต ระยะเวลาการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม ระยะเวลาการใช้ยากระตุ้นความดันโลหิต การบำบัดทดแทนไตฉุกเฉิน การเปลี่ยนแปลง Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV, blood lactate และ procalcitonin ที่ 72 ชั่วโมง

เกณฑ์การรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต

ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและ/หรือมีภาวะช็อกทุกราย ที่เข้ารับการักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมใน 24 ชั่วโมงแรกจะได้รับการประเมิน serum lactate และ serum procalcitonin ที่วันแรก และวันที่ 3 หรือ 72 ชั่วโมงแรก ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มเข้ารับการรักษาแบบ sepsis cocktail therapy จะได้รับการรักษาดังนี้

1. Vitamin C therapy 6 gm ต่อวัน ซึ่งเป็น vitamin C 1.5 gm intravenous ทุก 6 ชั่วโมง ไม่เกิน 4 วัน
2. High dose thiamine therapy 400 mg ต่อวัน ซึ่งเป็น thiamine 200 mg intravenous ทุก 12 ชั่วโมง ไม่เกิน 4 วัน
3. Hydrocortisone 200 mg ต่อวัน ซึ่งเป็น hydrocortisone 50 mg intravenous ทุก 6 ชั่วโมง ไม่เกิน 7 วัน หรือจนกว่าจะได้รับการย้ายออกจากหอผู้ป่วยวิกฤต จากนั้นให้ลดขนาดยาลงเป็น hydrocortisone 50 mg intravenous ทุก 8 ชั่วโมง 1 วัน จากนั้น hydrocortisone 50 mg intravenous ทุก 12 ชั่วโมง 1 วัน จากนั้น hydrocortisone 50 mg intravenous ทุก 24 ชั่วโมง 1 วัน จึงสิ้นสุดการรักษา

4. Fludrocortisone 100 mcg ต่อวัน แบ่งเป็น fludrocortisone (50 mcg) 0.5 tab feed/oral ทุก 6 ชั่วโมง ไม่เกิน 7 วัน โดยให้เฉพาะผู้ป่วยภาวะช็อค ที่มีใช้ยากระตุ้นความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำ (intravenous vasopressor)

5. การให้ antibiotics ให้ตามความเหมาะสมของแหล่งการติดเชื้อ และความชุกของเชื้อดื้อยา

การรักษาในกลุ่มควบคุม

1. Hydrocortisone 200 mg ต่อวัน ซึ่งเป็น hydrocortisone 50 mg intravenous ทุก 6 ชั่วโมง ไม่เกิน 7 วัน จากนั้นให้ลดขนาดยาลงเป็น hydrocortisone 50 mg intravenous ทุก 8 ชั่วโมง 1 วัน จากนั้น hydrocortisone 50 mg intravenous ทุก 12 ชั่วโมง 1 วัน จากนั้น hydrocortisone 50 mg intravenous ทุก 24 ชั่วโมง 1 วัน จึงสิ้นสุดการรักษา

2. การให้ antibiotics ให้ตามความเหมาะสมของแหล่งการติดเชื้อ และความชุกของเชื้อดื้อยา

ในผู้ป่วยทุกรายมีการคำนวณค่า APACHE IV แรกรับภายใน 24 ชั่วโมงและภายหลังการรักษาที่ 72 ชั่วโมง

นิยามตัวแปร และผลลัพธ์

ตัวแปรต้น

1. ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงที่วินิจฉัย severe sepsis นิยามโดย blood lactate $\geq$ 4 mmol/L หรือ Serum procalcitonin $\geq$ 2 ng/mL²

2. ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและมีภาวะช็อค (septic shock)² โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องมีภาวะช็อคที่ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอ เทียบเท่ากับ balanced crystalloid 30 mL/kg ใน 1 ชั่วโมงแรก ผู้ป่วยต้องได้รับ vasopressor และผู้ป่วยต้องมี blood lactate $\geq$ 2 mmol/L

ตัวแปรตาม

1. การเสียชีวิตในโรงพยาบาล (in hospital mortality) หมายถึง การที่ผู้ป่วยเสียชีวิตในโรงพยาบาล โดยนับรวมทุกสาเหตุการเสียชีวิต (all cause of death) ในการรักษาพยาบาลที่หอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม

2. ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU length of stay) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการดูแลแรกรับที่หอผู้ป่วยวิกฤต นับจนถึงระยะเวลาที่ผู้ป่วยหายาเครื่องช่วยหายใจและย้ายออกจากหอผู้ป่วยวิกฤตไปยังผู้ป่วยสามัญ

3. ระยะเวลาการหายากระตุ้นความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำ (duration of vasopressor) หมายถึง ระยะเวลาเริ่มการให้ยากระตุ้นความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำจนถึงระยะเวลาการหายาหรือสิ้นสุดการให้ยากระตุ้นความดันโลหิต

4. การฟอกไตฉุกเฉิน (replacement therapy for acute kidney injury) หมายถึง การฟอกไตทางหลอดเลือดดำฉุกเฉิน ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury : AKI) โดยนิยาม AKI คือค่า creatinine เพิ่มขึ้นจากเดิม 0.3 mg/dL หรือมากกว่า 4 mg/dL

5. การเปลี่ยนแปลงคะแนน SOFA (delta SOFA) หมายถึง ผลลัพธ์ของการเปลี่ยนแปลงคะแนน SOFA ที่วันแรก และวันที่ 3 หรือ 72 ชั่วโมงหลังจากการเข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม

6. การเปลี่ยนแปลงคะแนน Search Out Severity (SOS) (delta SOS) หมายถึง ผลลัพธ์ของการเปลี่ยนแปลงคะแนน SOS ที่วันแรก และวันที่ 3 หรือ 72 ชั่วโมงหลังจากการเข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม

7. ร้อยละการกำจัดระดับ procalcitonin (procalcitonin clearance) หมายถึง อัตราการกำจัดระดับ procalcitonin โดยคำนวณเป็นร้อยละที่ 3 วัน หรือ 72 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับวันแรก

8. ร้อยละการกำจัดระดับ lactate (lactate clearance) หมายถึง อัตราการกำจัดระดับ lactate โดยคำนวณเป็นร้อยละที่ 3 วัน หรือ 72 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับวันแรก

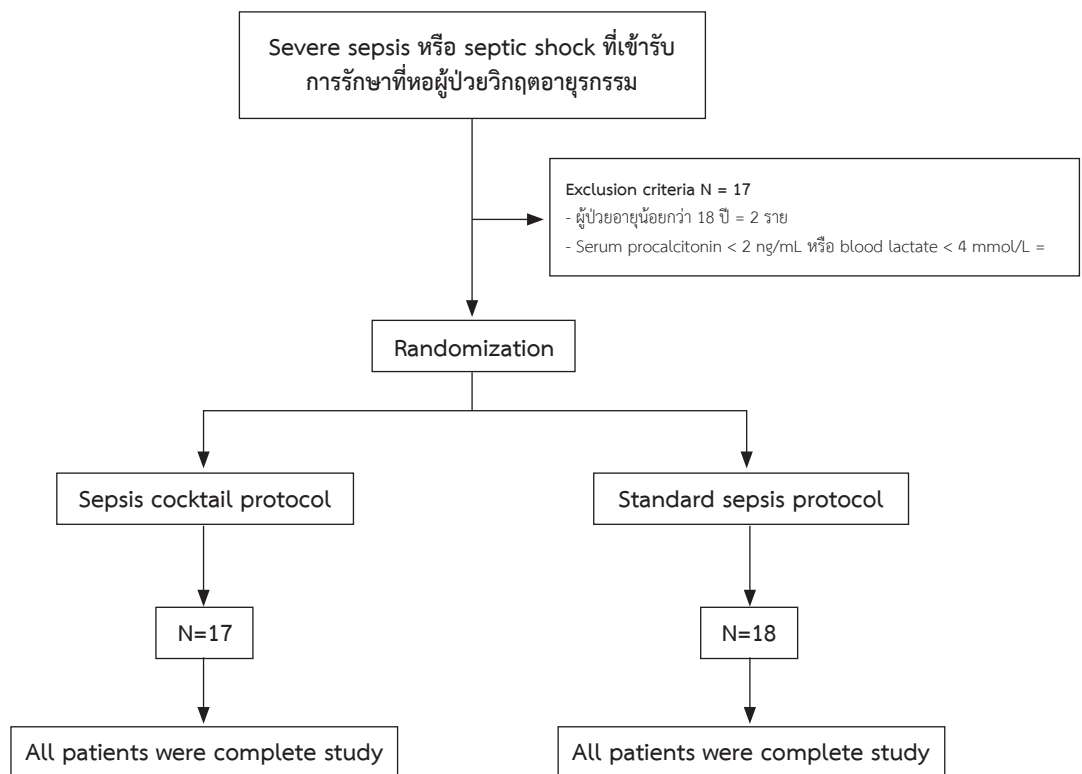
การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษานี้จะใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ SPSS 16.0 โดยใช้ independent sample t-test และ Mann-Whitney U test สำหรับเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous data) ที่มีการกระจายตัวแบบ normal

และ non-normal distribution ระหว่าง 2 กลุ่มตามลำดับ และ Chi-square test สำหรับเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็นตัวแปรที่เป็นความถี่ (categorical data) ระหว่าง 2 กลุ่ม กำหนดระดับความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดจำนวน 52 ราย ไม่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 17 ราย เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 35 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 17 ราย กลุ่มควบคุม 18 ราย รายละเอียดแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ขั้นตอนของการศึกษานี้

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย โดยอายุเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มทดลองมีเพศชายสูงถึงร้อยละ 70 (12 คน) เมื่อเทียบกับ

กลุ่มควบคุมซึ่งมีเพียงร้อยละ 50 (9 คน) ในกลุ่มทดลองไม่มีกลุ่มผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็ง และในกลุ่มควบคุมไม่มีผู้ป่วยใช้สารเสพติดเลย

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐาน

Variable	Intervention group (n=17)	Control group (n=18)	p-value
Age, mean $\pm$ SD, yrs.	63.3 $\pm$ 18.3	62.7 $\pm$ 14.3	0.906
Sex, male, No. (%)	12 (70)	9 (50)	0.305
Comorbidities, No. (%)			
None	3 (17.6)	3 (16.6)	1.000
Diabetes	1 (5.8)	2 (11.1)	1.000
Hypertension	4 (23.5)	2 (11.1)	0.402
Heart failure	2 (11.7)	1 (5.5)	0.603
Malignancy	0 (0)	2 (11.1)	0.486
COPD	3 (17.6)	1 (5.5)	0.402
Cirrhosis	1 (5.8)	2 (11.1)	1.000
Cerebrovascular disease	2 (11.7)	2 (11.1)	0.338
Chronic renal failure	4 (23.5)	4 (22.2)	1.000
Morbid obesity	1 (5.8)	1 (5.5)	1.000
Immunocompromised	1 (5.8)	1 (5.5)	1.000
Drug addiction	2 (11.7)	0 (0)	0.229

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลของผู้ป่วยระหว่างรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม พบว่าสาเหตุการติดเชื้อหลักในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม อันดับหนึ่ง คือ ปอดอักเสบ อันดับที่สอง คือ ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ อันดับที่สาม คือ ติดเชื้อในกระแสเลือด (primary bacteremia) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจมี 16 รายเท่ากันทั้ง 2 กลุ่มโดยสูงถึงร้อยละ 94.0 ในกลุ่มทดลอง และร้อยละ 88.8 ในกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มประมาณร้อยละ 50 มีภาวะไตวาย

เฉียบพลัน และมีผลเพาะเชื้อในกระแสเลือดเป็นบวกน้อยกว่าร้อยละ 20 ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มประมาณหนึ่งในสามมีภาวะช็อค ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกันในผลของปริมาณเม็ดเลือดขาว ค่าการทำงานของไต ระดับ procalcitonin ระดับคะแนน SOFA คะแนน SOS คะแนน APACHE IV และระดับ cortisol ในกลุ่มทดลองพบว่าระดับ lactate สูงกว่าในกลุ่มควบคุม (4.9 mmol/L และ 4.2 mmol/L) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและ/หรือมีภาวะช็อกระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาลระหว่าง 2 กลุ่ม

Variable	Intervention group (n=17)	Control group (n=18)	p-value
Primary diagnosis, No (%)			
Pneumonia	11 (64.7)	11 (61.1)	0.489
Urosepsis	3 (17.6)	3 (16.7)	1.000
Primary bacteremia	3 (17.6)	3 (16.7)	0.104
Gastrointestinal/ biliary disease	2 (11.8)	1 (5.5)	0.603
Others	1 (5.9)	0 (0)	0.486
Mechanical ventilation, No (%)	16 (94)	16 (88.8)	1.000
Vasopressors, No (%)	5 (29.4)	7 (38.8)	1.000
Acute kidney injury, No (%)	8 (47)	10 (55.5)	1.000
Positive blood cultures, No (%)	3 (17.6)	3 (16.6)	1.000
White blood cells ($\times 10^9$), mean $\pm$ SD	15.2 $\pm$ 7.5	20.0 $\pm$ 1.0	0.125
Lactate (mM), median (IQR)	4.9 (4.5-7.3)	4.3 (3.2-5.0)	0.017
Creatinine (mg/dL), median (IQR)	1.0 (0.8-2.3)	1.5 (0.9-1.5)	0.235
Procalcitonin (ng/mL), median (IQR)	18.9 (8.9-60.1)	22.9 (7.6-30.5)	0.609
Day 1 SOFA, median (IQR)	6 (4-8.5)	6.5 (5-9)	0.433
Day 1 SOS, median (IQR)	5 (4-7)	4.5 (4-5.25)	0.461
APACHE IV, mean $\pm$ SD	77.4 $\pm$ 16.6	82.6 $\pm$ 16.5	0.361

IQR = interquartile range; SD = standard deviation; SOFA = Sepsis-Related Organ Failure Assessment; SOS = Search Out Severity Score; APACHE = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

ตารางที่ 3 แสดงผลลัพธ์จากการศึกษา โดยผลลัพธ์หลักนั้น คือ อัตราการเสียชีวิตในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม จะเห็นได้ว่าในกลุ่มที่ใช้ sepsis cocktail protocol นั้นมีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มควบคุม หรือ standard sepsis protocol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 11.8 และ ร้อยละ 44.4 ตามลำดับ, $p=0.038$)

ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมในกลุ่มทดลองมีค่ามัธยฐาน = 41.0,

interquartile range (IQR) 26.1-76.7 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับกลุ่มทดลองซึ่งมีค่ามัธยฐาน = 96.0, IQR 86.3-120.0 ชั่วโมง ($p=0.001$) การใช้ยากระตุ้นความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำได้ภายในระยะเวลาเฉลี่ย 12.5 ชั่วโมง (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 25.7 ชั่วโมง) หลังจากเริ่ม sepsis cocktail เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มควบคุมซึ่งใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 25.2 ชั่วโมง (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 48.1 ชั่วโมง) ($p=0.339$) ถึงแม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้ม

ในการหย่ายากระตุ้นความดันได้เร็วขึ้น 12.77 ชั่วโมง ไม่พบว่าการฟอกไตฉุกเฉินในกลุ่มผู้ป่วยทดลอง แต่การฟอกไตในกลุ่มผู้ป่วยควบคุม 3 รายแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.078$) พบว่าการลดลงของคะแนน SOFA และ SOS ที่ 24 และ 72 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มทดลอง ซึ่งคะแนน SOFA มีการลดลงเฉลี่ย 5.1 คะแนน เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม 0.9 คะแนน ($p<0.001$) คะแนน SOS มีการลดลงเฉลี่ย 4.4 คะแนน เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม 1.4 คะแนน

($p<0.001$) อัตราการกำจัดระดับ procalcitonin (procalcitonin clearance) ที่ 3 วันหรือ 72 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับวันแรก ได้ร้อยละ 69.3 ในกลุ่มควบคุม เมื่อเทียบกับกลุ่มทดลองซึ่งได้ร้อยละ 17.8 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) อัตราการกำจัดระดับ lactate (procalcitonin clearance) ที่ 3 วันหรือ 72 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับวันแรก ได้ร้อยละ 60.0 ในกลุ่มควบคุม เมื่อเทียบกับกลุ่มทดลองซึ่งได้ร้อยละ 10.4 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$)

ตารางที่ 3 ผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและ/หรือมีภาวะช็อก ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

Variable	Intervention group (n=17)	Control group (n=18)	p-value
Hospital mortality, No (%)	2 (11.8)	8 (44.4)	0.032
ICU length of stay, median (IQR)	41.0 (26.1-76.7)	96.0 (86.3-120.0)	0.001
Duration of vasopressors (hour), mean±SD	12.5±25.7	25.2±48.1	0.339
PRT for AKI, No (%)	0 (0)	3 (16.7)	0.078
deltaSOFA, 72 hr.	5.1±2.9	0.9±1.7	<0.001
deltaSOS, 72 hr.	4.4±1.5	1.4±1.8	<0.001
Procalcitonin clearance % 72 hr, mean±SD	69.3±19.8	17.8±14.3	<0.001
Lactate clearance %, mean±SD	60.0±13.4	10.4±14.3	<0.001

SOFA = Sepsis-Related Organ Failure Assessment; SOS = Search Out Severity Score; SD = standard deviation

อภิปรายผล

ภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) เป็นภาวะวิกฤตที่มีความสำคัญที่คุกคามต่อชีวิตของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันท่วงที ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ได้มีการพัฒนาองค์ความรู้การดูแลผู้ป่วย septic shock ขึ้นมากมาย หลังจาก Rivers และคณะ ได้นำ early goal directed therapy (EGDT) มาใช้ในกลุ่มผู้ป่วย septic shock และพบว่าอัตราเสียชีวิตลดลง จากนั้นจึงมีการร่วมมือกันของทางสมาคมเวชบำบัดวิกฤตทั้งในยุโรปและอเมริกาเพื่อสร้าง septic shock campaigns (SSC) ในปี 2004,

2008, 2012 และล่าสุด 2018⁵ เน้นการช่วยชีวิตเบื้องต้น และการรักษาแบบเข้มข้นใน 1 ชั่วโมง และ 3 ชั่วโมงแรก โดยใน 1 ชั่วโมงแรกผู้ป่วยต้องได้รับการได้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อในระดับกว้าง ได้รับสารน้ำที่เพียงพอ 30 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำ และได้รับการอัลตราซาวด์หลอดเลือดดำใหญ่ (ultrasound IVC) เพื่อประเมินสารน้ำ ทำให้การดูแลผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดและมีภาวะช็อกมีประสิทธิภาพมากขึ้น ในส่วนของประเทศไทย สมาคมเวชบำบัดวิกฤตได้เสนอแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก โดยอิงตาม septic

shock campaigns เช่นเดียวกัน² ผลการศึกษานี้พบว่าอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมในกลุ่มที่ได้รับ sepsis cocktail น้อยกว่ากลุ่มควบคุมหรือ standard sepsis protocol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 11.8 และ ร้อยละ 44.4 ตามลำดับ, $p=0.038$) และพบว่ามีการลดลงของคะแนน SOFA และ SOS ที่ 72 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแนวทางปฏิบัติของ sepsis campaign 2018 แนะนำให้ติดตาม lactate clearance หากมีแนวโน้มลดลงแสดงถึงอัตราการตายที่ลดลงและมี tissue microcirculation ที่ดีขึ้น^{9,10} อัตราการกำจัดระดับ procalcitonin (procalcitonin clearance) ที่ 3 วันหรือ 72 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับวันแรก ในกลุ่มควบคุมได้ร้อยละ 69.3 เมื่อเทียบกับกลุ่มทดลองซึ่งได้ร้อยละ 17.8 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) อัตราการกำจัดระดับ lactate (procalcitonin clearance) ที่ 3 วันหรือ 72 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับวันแรก ได้ร้อยละ 60.0 ในกลุ่มควบคุมเมื่อเทียบกับกลุ่มทดลองซึ่งได้ร้อยละ 10.4 ($p<0.001$) สอดคล้องกับการลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อ lactate clearance มากกว่าร้อยละ 20 และการติดตาม serum procalcitonin ทำให้ทราบว่าการติดเชื้อในกระแสเลือดอยู่ในการควบคุม และสามารถบอกระยะเวลาการให้ยาปฏิชีวนะได้อย่างเหมาะสมระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมในกลุ่มทดลองมีระยะเวลาเฉลี่ย median 41.0, IQR 26.1-76.7 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับกลุ่มทดลองซึ่งมีระยะเวลาเฉลี่ย Median 96.0, IQR 86.3-120.0 ($p=0.001$) การใช้ยากระตุ้นความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำได้ภายในระยะเวลาเฉลี่ย 12.5 ชั่วโมงหลังจากเริ่ม sepsis cocktail เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 25.2 ชั่วโมง ($p=0.339$) ซึ่งช่วยลดค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาลได้ค่อนข้างมาก และไม่พบว่าการฟอกไตฉุกเฉินในกลุ่มผู้ป่วยทดลอง แต่มีแนวโน้มในการฟอกไตในกลุ่มผู้ป่วยควบคุม

ในการศึกษาแบบสังเกตการณ์ (observational study) การใช้ vitamin C, hydrocortisone ในขนาดปานกลาง และ thiamine ทำให้เห็นผลที่ดีในการรักษาผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock¹¹ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของผู้วิจัยในการแสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและ/หรือมีภาวะช็อกในการใช้ sepsis cocktail ซึ่งคาดว่าจะเกิดจากผลรวมจากยาทั้ง 4 ชนิด คือ synergistic effect โดยหลักฐานสนับสนุนสมมติฐานคือ ระดับ procalcitonin, lactate, SOFA score, SOS score และระยะเวลาการใช้ vasopressor ลดลงอย่างรวดเร็วในกลุ่มทดลองเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ VANISH study (Vasopressin vs Noradrenaline as Initial Therapy in Septic Shock) ซึ่งระยะเวลาเฉลี่ยในการหย่า vasopressor คือ 45 ชั่วโมง¹² และการศึกษาของ CORTICUS (Corticosteroid Therapy of Septic Shock) ซึ่งระยะเวลาเฉลี่ยในการหย่า vasopressor คือ 79 ชั่วโมง¹¹ สอดคล้องกับการศึกษาของ Fowler¹³ ซึ่งศึกษาความปลอดภัยของการได้รับ vitamin C ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วย severe sepsis และพบว่ามีระยะเวลาเฉลี่ยในการหย่า vasopressor คือ 86 ชั่วโมง นั้นแสดงให้เห็นว่า Vitamin C, hydrocortisone และ thiamine มีผลต่อ distributive (vasoplegic) shock

ในการศึกษาเชิงทดลอง (experimental study) พบว่า vitamin C เป็น antioxidant ที่สำคัญที่สามารถกำจัดอนุมูลอิสระ (oxygen free radical) ช่วยฟื้นฟู antioxidant ในเซลล์ และยังเป็น cofactor ที่สำคัญสำหรับโปรตีนย่อยสลาย (enzyme) ที่ใช้เหล็กและสังกะสี (iron and copper) เป็นองค์ประกอบ^{14,15} ยาทั้ง 2 ชนิดคือ vitamin C และ hydrocortisone ยับยั้งการสร้าง nuclear factor-kappa B ซึ่งเป็นสารก่ออักเสบ และยังช่วยรักษาคุณสมบัติและการทำงานของ endothelial และ microcirculatory flow ที่เป็นปัจจัยสำคัญต่อการสร้าง catecholamines

และเพิ่มการตอบสนองต่อยากระตุ้นความดันโลหิต¹⁴⁻¹⁶ นอกจากนี้ vitamin C ยังกระตุ้น nuclear factor erythroid 2-like 2 (Nrf2)/heme oxygenase (HO)-1 pathway ซึ่งกระตุ้น antioxidant ในการต่อสู้และกระตุ้นการทำงานของ T-cell และ macrophage¹⁷⁻¹⁹ ซึ่งเป็นเหตุผลของบทบาทสำคัญของ vitamin C ในภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด นอกจากนี้ ยังเชื่อว่า vitamin C และ corticosteroid มีการออกฤทธิ์ที่เสริมกัน (synergistic effect) โดยการสันดาป (oxygenation) ของ cysteine thiol group ใน glucocorticoid receptor ส่งผลต่อการเกาะจับของ ligand และ DNA binding ทำให้การออกฤทธิ์ของสเตียรอยด์ลดลง^{20,21} ซึ่ง vitamin C ทำให้เกิดกระบวนการฟื้นฟูย้อนกลับการทำงานของตัวรับสเตียรอยด์ได้²²

มีหลายการศึกษาได้แสดงขนาดของสเตียรอยด์ (hydrocortisone) ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและ/หรือมีภาวะช็อก^{23,24} แต่การศึกษาขนาดการใช้ vitamin C นั้นยังไม่แน่นอน มีการรวบรวมข้อมูลพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง จะมีระดับ vitamin C ในกระแสเลือดต่ำหรือไม่สามารถตรวจพบได้²⁵ เนื่องจากการดูดซึม vitamin C ในลำไส้มีความอึดตัว^{26,27} การให้ vitamin C 1,500 mg ต่อครั้งจึงไม่สามารถทดแทนให้ระดับ vitamin C ปกติได้²⁶ ซึ่งต้องใช้ปริมาณมากกว่า 3 กรัมต่อวัน^{13,25,28} โดยเภสัชจลนศาสตร์เชื่อว่าการให้ vitamin C 6 กรัมต่อวันเพียงพอที่จะชดเชยการขาด vitamin C ในผู้ป่วยติดเชื้อ^{29,30} นอกจากนี้ การขาด thiamine สามารถพบบ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดทำให้เกิดการผลิตกรด lactic เพิ่มขึ้น และเพิ่มอัตราการตายได้²⁹ โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการขาด thiamine เช่น พิษสุราเรื้อรัง กลุ่มผู้ป่วยขาดสารอาหาร เป็นต้น ด้วยเหตุผลนี้จำเป็นต้องมี thiamine ใน sepsis cocktail³¹

ประเด็นข้อจำกัดของการวิจัยนี้ การที่มีการคัดเข้าโดยใช้เกณฑ์ที่เข้มงวด โดยผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤตภายใน 24 ชั่วโมง และต้องมี

serum lactate ≥ 4 mmol/L หรือ procalcitonin ≥ 2 ng/ml เท่านั้น และผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดมีอาการที่มากกว่า 24 ชั่วโมงอาจจะไม่ถูกเลือกเข้ามาในการศึกษานี้ ดังนั้น อาจจะมีข้อจำกัดในการนำผลการศึกษาไปใช้ในประชากรที่มีระดับความรุนแรงของโรคต่างจากกลุ่มตัวอย่างในงานศึกษานี้

สรุปผล

การใช้ hydrocortisone, vitamin C, thiamine และ fludrocortisone สามารถลดอัตราการเสียชีวิตและลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล นอกจากนี้ ยังมีมีแนวโน้มลดระยะเวลาการหย่ายากระตุ้นความดันโลหิต (vasopressor) ได้ เพิ่มอัตราการกำจัด lactate และ procalcitonin ทำให้สะท้อนถึง microcirculation ที่ดีขึ้น และภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดอยู่ในเกณฑ์ที่ควบคุมได้

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะที่จะนำไปสู่การศึกษาต่อยอดในอนาคตนั้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงขนาดและระยะเวลาการให้ vitamin C, hydrocortisone, thiamine และ fludrocortisone ที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล เช่น โรคร่วม การทำงานของแพทย์และพยาบาล ความเหมาะสมในการให้ยาปฏิชีวนะ ซึ่งการพัฒนาต่อเพื่อนำไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดและหรือมีภาวะช็อก สามารถนำไปใช้เป็นทางเลือกในการรักษาเพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐานได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณหัวหน้าพยาบาลและพยาบาลประจำหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม โรงพยาบาลลำพูนที่มีส่วนช่วยให้งานนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

- General Affairs Division of Permanent [Internet]. Nonthaburi; Ministry of Public Health. 2018 [cited 20 November 2021] Available from: <http://data.ptho.moph.go.th/inspec/2561>.
- 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;41:580-637.
- Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock patients [Internet]. The Thai society of critical care medicine 2015. [cited 22 November 2021] Available from: <http://www.ayhosp.go.th/ayh/images/HA/miniconf/5.pdf>.
- Guidelines for clinical care for patients with sepsis and septic shock at Nakornping Hospital and Chiang Mai Provincial Public Health Network Hospital [Internet]. Nakornping Hospital, 2016 [cited 20 November 2021] Available from: <http://www.nkp-hospital.go.th/>.
- Marik PE, Varon J, Surani SR. Hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine for sepsis: Is the jury out? *World J Diabetes* 2020;11:90-4.
- Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018;378:809-18.
- Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest* 2017;151:1229-38.
- Beck V, Chateau D, Bryson GL, et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care* 2014;18:R97.
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018;44:925-8.
- Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-7.
- Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:509-18.
- Fowler III AA, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014;12:32.
- May JM, Harrison FE. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal* 2013;19:2068-83.
- Wilson JX. Evaluation of vitamin C for adjuvant sepsis therapy. *Antioxid Redox Signal* 2013;19:2129-40.
- Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, et al. Attenuation of sepsis-induced organ injury in mice by vitamin C. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:825-39.
- Balakrishnan M, Gandhi H, Shah K, et al. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of sepsis and septic shock following cardiac surgery. *Indian J Anaesth* 2018;62:934-9.

18. Kim SR, Ha YM, Kim YM, et al. Ascorbic acid reduces HMGB1 secretion in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 cells and improves survival rate in septic mice by activation of Nrf2/HO-1 signals. *Biochem Pharmacol* 2015;95:279-89.
19. Manning J, Mitchell B, Appadurai DA, et al. Vitamin C promotes maturation of T-cells. *Antioxid Redox Signal* 2013;19:2054-67.
20. Bodwell JE, Holbrook NJ, Munck A. Sulfhydryl-modifying reagents reversibly inhibit binding of glucocorticoid-receptor complexes to DNA-cellulose. *Biochemistry* 1984;23:1392-8.
21. Okamoto K, Tanaka H, Ogawa H, et al. Redox-dependent regulation of nuclear import of the glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 1999;274:10363-71.
22. Okamoto K, Tanaka H, Makino Y, et al. Restoration of the glucocorticoid receptor function by the phosphodiester compound of vitamins C and E, EPC-K1 (L-ascorbic acid 2-[3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-yl hydrogen phosphate] potassium salt), via a redox-dependent mechanism. *Biochem Pharmacol* 1998;56:79-86.
23. Bürzle M, Hediger MA. Functional and physiological role of vitamin C transporters. *Curr Top Membr* 2012;70:357-75.
24. Fujita I, Hirano J, Itoh N, et al. Dexamethasone induces sodium-dependant vitamin C transporter in a mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1. *Br J Nutr* 2001;86:145-9.
25. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-49.
26. Long CL, Maull KI, Krishnan RS, et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured. *J Surg Res* 2003;109:144-8.
27. Honore PM, Spapen HD, Marik P, et al. Dosing vitamin C in critically ill patients with special attention to renal replacement therapy: a narrative review. *Ann Intensive Care* 2020;10:23.
28. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004;140:533-7.
29. Seno T, Inoue N, Matsui K, et al. Functional expression of sodium-dependent vitamin C transporter 2 in human endothelial cells. *J Vasc Res* 2004;41:345-51.
30. Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr* 2005;135:1673-7.

31. Sidhu H, Gupta R, Thind SK, et al. Oxalate metabolism in thiamine-deficient rats. *Ann Nutr Metab* 1987;31:354-61.
32. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: A pilot study. *Crit Care Med* 2016;44:360-7.
33. Wandzilak TR, D'Andre SD, Davis PA, et al. Effect of high dose vitamin C on urinary oxalate levels. *J Urol* 1994;151:834-7.
34. Moskowitz A, Donnino MW. Thiamine (vitamin B1) in septic shock: A targeted therapy. *J Thorac Dis* 2020;12:S78-s83.