Original article

อัตราการตายภายใน 30 วัน ของผู้ป่วยที่มีภาวะ Septic Shock ภายหลังการให้สารน้ำปริมาณไม่เกิน 1,500 มิลลิลิตร เปรียบเทียบกับการให้สารน้ำปริมาณมากกว่า 1,500 มิลลิลิตร

ศุภโชค เข็มลา พบ.วว.อายุรศาสตร์
กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลนครพนม

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : โรคติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีภาวะช็อค (Septic shock) เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตสูง เป็นอันดับต้นๆ ของจังหวัดนครพนม หนึ่งในรักษาพยาบาล ที่ได้รับการยอมรับว่ามีประโยชน์ ได้แก่การให้สารน้ำที่รวดเร็ว เหมาะสม และเพียงพอ จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าแนวทางมาตรฐาน แนะนำให้เริ่มต้นให้สารน้ำภายใน 1 ชั่วโมง โดยการให้สารน้ำ 30 มิลลิลิตร ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ซึ่งเท่ากับ 1,500 มิลลิลิตร ต่อคนที่น้ำหนัก 50 กิโลกรัมโดยเฉลี่ย แต่ยังไม่มีข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจน วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ได้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการตายใน 30 วัน ของผู้ป่วย Septic shock ที่ได้รับสารน้ำปริมาณไม่เกิน 1,500 มิลลิลิตร เปรียบเทียบกับได้รับสารน้ำปริมาณมากกว่า 1,500 มิลลิลิตร

วัสดุและวิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาวิจัยเชิงประสิทธิผลการรักษา (Therapeutic research) รูปแบบ retrospective cohort design โดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2559 ถึงเดือนกรกฎาคม 2560 ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัย Septic shock ที่เข้ารับการรักษาที่แผนกห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลนครพนม แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก ได้รับสารน้ำปริมาณไม่เกิน 1,500 มิลลิลิตร กลุ่มสองได้รับสารน้ำปริมาณมากกว่า 1,500 มิลลิลิตร วิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไปด้วย t-test และ exact probability test, วิเคราะห์อัตราการตาย ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (LOS) และค่ารักษาพยาบาล (cost) ด้วยสถิติ multivariable Poisson regression นำเสนออัตราการตายภายใน 30 วัน ด้วย Survival curve from Cox's model โดยงานวิจัยชิ้นนี้ได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์โรงพยาบาลนครพนมแล้ว

ผลการศึกษา : พบว่าผู้ป่วย Septic shock ทั้งหมดจำนวน 268 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำปริมาณ ไม่เกิน 1,500 มิลลิลิตร จำนวน 107 ราย และมากกว่า 1,500 มิลลิลิตร จำนวน 161 ราย โดยสองกลุ่มมีลักษณะเบื้องต้น (Characteristics) ที่เหมือนกันคือ เพศ โรคประจำตัว (Diabetes mellitus, Dyslipidemia, Gout, Liver disease, Heart disease, Lung disease, HIV infection, Malignancy) แหล่งติดเชื้อ(Sources) การใช้ยากระตุ้นความดัน(Inotropes/Vasopressors) ค่าน้ำหนักสัมพัทธ์เฉลี่ย (Adjusted RW) และพบว่ามีความแตกต่างกันคือ อายุ โรคประจำตัว (Hypertension, Chronic kidney disease และ Hematological disease:Thalassemia) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ(ค่า Hematocrit, ค่า Blood urea nitrogen, ค่า Creatinine) ส่วนผลลัพธ์(Outcomes) พบว่าระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล (LOS) และค่ารักษาพยาบาล (Costs) ไม่มีความแตกต่างกัน ในขณะที่พบว่าอัตราการตาย (Mortality rate) ของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI,0.30,0.70,p<0.001) และหลังจากปรับความแตกต่างของข้อมูลดังกล่าวแล้ว พบว่าภายใน 30 วันผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำปริมาณมากกว่า 1,500 มิลลิลิตร มีอัตราการตายช้ากว่าผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำปริมาณไม่เกิน 1,500 มิลลิลิตร

ข้อสรุป : จากผลการศึกษาดังกล่าว จึงได้แนะนำว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ Septic shock ทุกราย ไม่ว่าจะมีโรคประจำตัว (Underlying disease) หรือไม่ก็ตาม ควรได้รับการให้สารน้ำในปริมาณที่มากกว่า 1,500 มิลลิลิตร แต่ทั้งนี้ควรพิจารณาจากการประเมินผู้ป่วยแรกรับ, พยาธิสภาพของโรค, โรคประจำตัว และการประเมินผู้ป่วยระหว่างที่มีการให้สารน้ำ(Assessment) ประกอบการตัดสินใจด้วย

คำสำคัญ: *Septic Shock, IV Fluids, Mortality Rate, LOS, Costs*

Comparison of 30-days mortality rates among Septic shock patients receiving intravenous fluids therapy greater than 1,500 mL versus with or less than 1,500 mL

Supphachoke Khemla, MD

Internal medicine department, Nakhonphanom hospital

Abstract

Objectives : Septic shock is the leading cause of death in Nakhon-Phanom province, Thailand. One in the medical treatment that has been recognized as the most useful treatment is the rapid, suitable, and sufficient intravenous (IV) fluids therapy. The previous studies reveal that the standard guidelines recommend starting the IV fluids therapy within 1 hour by the taking rate of 30 mL per 1 Kilogram of body weight or equally 1,500 mL per 50 Kilogram of body weight; however, there is no clear empirical evidence. This study aimed to compare the 30-days mortality rates among septic shock patients delivering IV fluids therapy greather than 1,500 mL (> 1,500 mL) vs with or less than 1,500 mL (≤ 1,500 mL)

Material and methods : This therapeutic research study was conducted as a retrospective cohort design to collect all information in medical record retrospectively among septic shock patients who presented at emergency room(ER) of Nakhon-Phanom hospital between October 2016 and July 2017. Patients were divided into 2 groups; a) Septic shock patients who received IV fluids ≤ 1,500 mL and b) Septic shock patients who received IV fluids > 1,500 mL. The demographic, clinical and laboratory characteristics were compared using t-test and exact probability test. The mortality rates, Length of stay (LOS) and patient treatment costs (Costs) also compared by the multivariable Poisson regression. Additionally, the survival curve from Cox's model was using to analyze the 30-days mortality rates as well. This study was approved by an ethic committee of Nakhon-Phanom hospital

Results : There were 268 septic shock patients delivered at ER department; divided into 107 septic shock patients receiving IV fluids therapy ≤1,500 mL and 161 septic shock patients receiving IV fluids therapy > 1,500 mL. Patients characteristics of both groups were similar for gender, underlying diseases including Diabetes mellitus, Dyslipidemia, Gout, Liver disease, Heart disease, Lung disease, HIV infection, Malignancy, sources of infection, an inotropes/vasopressors and adjusted RW but slightly different for age and underlying disease including Hypertension, Chronic kidney disease and Hematological disease (Thalassemia) and laboratory characteristics including hematocrit, blood urea nitrogen, and creatinine. For the patient's outcomes; LOS and Costs had no statistical different (p-value = 0.081 and 0.056, respectively) whereas there were statistical different on the 30-days mortality rates (95%CI: 0.30, 0.70, p<0.001). After an adjusted effect, the 30-days mortality rates of septic shock patients who receiving IV fluids therapy > 1,500 mL had lower than the septic shock patients who receiving IV fluids therapy ≤ 1,500 mL

Conclusion : This finding suggests that every septic shock patients with or without an underlying disease should be obtained an IV fluids therapy > 1,500 mL. However, should be considered harmoniously with patients assessment at delivered times, patient's pathology, underlying disease and patients assessment during the IV fluids therapy

Key words: *Septic Shock, IV Fluids, Mortality Rate, LOS, Costs*

ความสำคัญ

ภาวะช็อคจากการติดเชื้อในกระแสเลือด(Septic shock) เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตสูงเป็นอันดับต้นของจังหวัดนครพนม จากข้อมูลปี 2556, 2557, 2558, และ 2559 พบว่ามีอัตราการเสียชีวิต 37.46%, 37.30%, 25.02% และ 29.59% ตามลำดับ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเสียชีวิตของผู้ป่วย Septic shock (จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยใน) มี 3 ปัจจัยหลัก ๆ คือ ด้านผู้ป่วยเอง ด้านเชื้อก่อโรค และด้านการรักษาพยาบาล ซึ่งส่วนที่เป็นความรับผิดชอบโดยตรงและบุคลากรทางการแพทย์ต้องให้ความสำคัญอย่างยิ่งก็คือ ด้านการรักษาพยาบาล ซึ่งเป็นสิ่งที่สามารถปฏิบัติได้ และได้รับการยอมรับว่ามีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ การเฝ้าระวังอาการที่เปลี่ยนแปลงของผู้ป่วยอย่างเหมาะสม การประเมินอาการของผู้ป่วยที่ถูกต้องและรวดเร็ว การให้ยาต้านจุลชีพที่รวดเร็ว ถูกต้อง และเหมาะสม การให้สารน้ำที่รวดเร็วเหมาะสม และเพียงพอ การเจาะเลือดเพื่อเพาะเชื้อหาสาเหตุ ก่อนให้ยาต้านจุลชีพ การกำจัดแหล่งที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ อย่างรวดเร็ว การรักษาเฉพาะเจาะจง และการรักษาประคับประคอง ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ปัจจุบัน (Evidence based medicine) คือ Sepsis surviving campaign guidelines

ในส่วนของการให้สารน้ำ (IV fluids) นอกจากให้ด้วยความรวดเร็วและเหมาะสมแล้ว ยังต้องเพียงพอต่อความต้องการของผู้ป่วยด้วย ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าตาม Surviving sepsis campaign guidelines (International guidelines) พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะ Septic shock ควรได้รับสารน้ำ (IV fluids) เริ่มต้นภายในไม่เกิน 1 ชั่วโมงแรก และได้รับสารน้ำอย่างน้อย 4-6 ลิตร ซึ่งเป็นปริมาณที่ค่อนข้างมากและเป็นการศึกษาในชาวต่างประเทศ แต่ในส่วนของคนไทยยังไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนว่าควรจะให้สารน้ำอย่างเหมาะสมในปริมาณเท่าไหร่ ซึ่งส่วนมากขึ้นอยู่กับการประเมินสภาวะผู้ป่วย พยาธิสภาพของโรค และโรคประจำตัว นอกจากนี้ยังมีบางการศึกษาที่พบว่าการให้สารน้ำในปริมาณที่มากเกินไป กลับกลายเป็นการทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตมากขึ้นด้วย

ดังนั้นจึงได้นำมาศึกษาวิจัยเปรียบเทียบการให้สารน้ำ (IV fluids) ในปริมาณที่แตกต่างกัน จะมีผลต่ออัตราการเสียชีวิต (Mortality rate) ของผู้ป่วย Septic shock หรือไม่ และเพื่อให้ได้ข้อมูลว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการให้สารน้ำอย่างเพียงพอเหมาะสมเป็นอย่างไร โดยต้องเริ่มต้นให้สารน้ำภายใน 1 ชั่วโมงแรก จากการศึกษาที่ผ่านมาตามแนวทางมาตรฐานของไทย แนะนำให้สารน้ำปริมาณ 30 มิลลิลิตร, ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยต้องเริ่มต้นให้สารน้ำภายใน 1 ชั่วโมง ซึ่งเท่ากับ 1,500 มิลลิลิตร ต่อคนที่น้ำหนัก 50 กิโลกรัมโดยเฉลี่ย แต่ยังไม่มีข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจน

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการตาย(Mortality rate) ภายใน 30 วัน ของผู้ป่วย Septic shock ภายหลังการให้สารน้ำปริมาณไม่เกิน 1,500 มิลลิลิตร เปรียบเทียบกับการให้สารน้ำปริมาณมากกว่า 1,500 มิลลิลิตร

วัสดุและวิธีการศึกษา (Materials & Methods)

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงประสิทธิผลการรักษา (Therapeutic research) รูปแบบ retrospective cohort design โดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2559 ถึงเดือนกรกฎาคม 2560 เป็นระยะเวลา 10 เดือน ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัย Septic shock ที่เข้ารับการรักษาที่แผนกห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลนครพนม แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับสารน้ำปริมาณไม่เกิน 1,500 มิลลิลิตร กลุ่มสองได้รับสารน้ำปริมาณมากกว่า 1,500 มิลลิลิตร โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือก (Inclusion criteria) ดังนี้ ได้แก่ ผู้ป่วยต้องมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 14 ปี และมีภาวะช็อคที่เกิดจาก

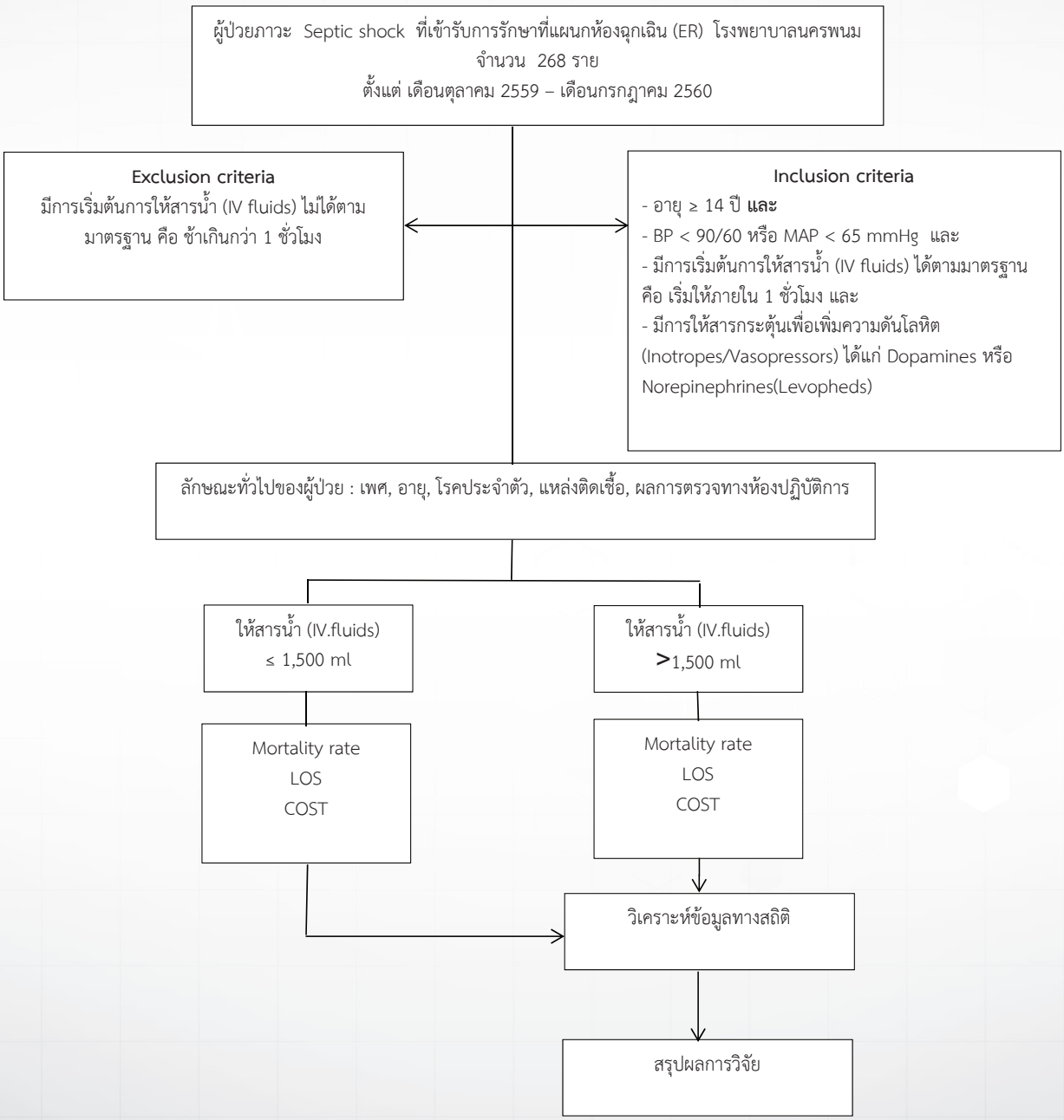
การติดเชื้อในกระแสเลือด (Septic shock) ซึ่งหมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ(BP) < 90/60 mmHg หรือมี Mean arterial pressure (MAP) < 65 mmHg และต้องมีการเริ่มต้นในการให้สารน้ำ (IV fluids) ตามมาตรฐานโดยไม่เกิน 1 ชั่วโมง อย่างเหมาะสมแล้ว และต้องมีการให้สารกระตุ้นเพื่อเพิ่มความดันโลหิต (Inotropes/Vasopressors) ได้แก่ Norepinephrines (Levopheds) หรือ Dopamines หลังจากที่มีการให้สารน้ำ(IV fluids) อย่างเพียงพอแล้ว สำหรับเกณฑ์ในการคัดออก(Exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่มีการเริ่มต้นในการให้สารน้ำ (IV fluids) ที่ค่อนข้างช้า ในการศึกษานี้คือ เริ่มต้นการให้สารน้ำช้าเกินกว่า 1 ชั่วโมง

ตัวแปรสำคัญที่ต้องการศึกษา ได้แก่ ตัวแปรต้น คือ การให้สารน้ำในปริมาณที่แตกต่างกัน (มิลลิลิตร) ตัวแปรตาม คือ อัตราการเสียชีวิต (Mortality rate) และตัวแปรกวน คือ อายุ, เพศ, โรคประจำตัว, แหล่งติดเชื้อ, การให้ยากระตุ้นความดัน, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (LAB), จำนวนวันนอน(LOS), ค่ารักษาพยาบาล(Costs), ค่าน้ำหนักสัมพัทธ์เฉลี่ย(Adjusted RW)

สำหรับขนาดของการศึกษา หาได้จากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย Septic Shock สัดส่วนการเสียชีวิตในกลุ่มที่ Loading IV fluid ≤ 1,500 ML = 0.46 และในกลุ่มที่ Loading IV fluid > 1,500 ML = 0.25 ,n1/n2 = 1.96 ค่านัยสำคัญทางสถิติ 0.05 , power of test = 0.8 , One sided test ได้ n1 = 54 , n2 = 106

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไป อายุ เพศ โรคประจำตัว แหล่งติดเชื้อ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การให้ยากระตุ้นความดัน ค่าน้ำหนักสัมพัทธ์เฉลี่ย ด้วยสถิติแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ด้วย t-test และ exact probability test วิเคราะห์อัตราการตาย(Mortality rate) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (LOS) และค่ารักษาพยาบาล (cost) ด้วยสถิติ แจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ด้วย t-test และ exact probability test และmultivariable Poisson regression วิเคราะห์และนำเสนอเปรียบเทียบอัตราการตายภายใน 30 วัน ด้วย Survival curve from Cox's model (Cox proportional hazards regression) การวิจัยชิ้นนี้ได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลนครพนมแล้ว (NP-EC11-No.3/2561)

study flow


ผู้ป่วยภาวะ Septic shock ที่เข้ารับการรักษาที่แผนกห้องฉุกเฉิน (ER) โรงพยาบาลนครพนม
จำนวน 268 ราย
ตั้งแต่ เดือนตุลาคม 2559 – เดือนกรกฎาคม 2560
Exclusion criteria
มีการเริ่มต้นการให้สารน้ำ (IV fluids) ไม่ได้ตาม
มาตรฐาน คือ ช้าเกินกว่า 1 ชั่วโมง
Inclusion criteria
- อายุ ≥ 14 ปี และ
- BP < 90/60 หรือ MAP < 65 mmHg และ
- มีการเริ่มต้นการให้สารน้ำ (IV fluids) ได้ตามมาตรฐาน
คือ เริ่มให้ภายใน 1 ชั่วโมง และ
- มีการให้สารกระตุ้นเพื่อเพิ่มความดันโลหิต
(Inotropes/Vasopressors) ได้แก่ Dopamines หรือ
Norepinephrines(Levopheds)
ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย : เพศ, อายุ, โรคประจำตัว, แหล่งติดเชื้อ, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
ให้สารน้ำ (IV.fluids)
≤ 1,500 ml
ให้สารน้ำ (IV.fluids)
>1,500 ml
Mortality rate
LOS
COST
Mortality rate
LOS
COST
วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ
สรุปผลการวิจัย

ผลการศึกษา (Results)

พบว่ามีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์วินิจฉัย Septic shock จำนวนทั้งหมด 268 ราย เป็นเพศชาย 54.9%, เพศหญิง 45.1%, ค่าอายุเฉลี่ย (Mean aged) 61.2±17.2 ปี, ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย (average LOS) 5.5±9.3 วัน, ค่าน้ำหนักสัมพัทธ์เฉลี่ย (average Adjusted RW) 2.1±2.9 ค่ารักษาพยาบาลเฉลี่ย (average costs) 27,713.8±37,006 บาท สำหรับโรคประจำตัวที่พบมากเรียงตามลำดับดังนี้คือ Diabetes mellitus (19.9%), Chronic kidney disease (19.6%), Hypertension (19.5%), Heart disease (9.7%), Malignancy (7.0%), Liver disease (6.9%), Dyslipidemia (5.9%), Hematologic disease (Thalassemia) (3.6%), Stroke (3.0%), Gout (2.3%), Lung disease (2.2%), HIV infection (1.9%) สำหรับแหล่งติดเชื้อ (Source of infections) ที่พบมากเรียงตามลำดับดังนี้คือ Pneumonia (33%), Gastrointestinal tract (28.2%), Blood (27.4%), Genitourinary tract (12.6%), Wound/bedsore (5%) สำหรับค่าเฉลี่ยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (LAB) พบว่าค่า Hematocrit 29.3±7.6%,WBC13,944.4±10,215.5/mm3, platelets 211,975.6±138,407.5 /mm3, PMN 79.8±16.8%, MN 12.6±13.1%, Blood urea nitrogen (BUN) 40.5±31.3 mg/dl, Creatinine 2.7±2.4 mg/dl, AST 122.8±237.6 U/L, ALT 68.4±172.6 U/L, ALP 150.7±175 U/L สำหรับการใช้ยากระตุ้นความดัน (Inotropes or vasopressors) พบว่า Norepinephrines (Levopheds) (96%) และ Dopamines (17.3%)

จากผลการศึกษาพบว่าจากตารางที่ 1 คุณลักษณะเบื้องต้น (Characteristics) ซึ่งได้แก่ เพศชาย (p=0.802), เพศหญิง (p=0.42), โรคประจำตัว คือ Diabetes mellitus (p=0.28), Dyslipidemia (p=1.0), Gout (p=0.249), Liver disease (p=0.804), Heart disease (p=0.079), Lung disease (p=1.0), HIV infection (p=1.0), Malignancy (p=1.0) , แหล่งติดเชื้อ (Sources) คือ Blood (p=0.331), Pneumonia (p=0.143), Gastrointestinal tract (p=0.336), Genitourinary tract (p=0.125), Wound/bedsore (p=0.418) การใช้ยากระตุ้นความดัน (Inotropes or vasopressors) คือ Norepinephrines (Levopheds) (p= 1.0), Dopamines (p=0.196), ค่าน้ำหนักสัมพัทธ์เฉลี่ย (Adjusted RW) (p=0.707) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ และจากการศึกษาในส่วนของตารางที่ 2 ผลลัพธ์ (Outcomes) ซึ่งได้แก่ ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล (LOS) (p=0.117), ค่ารักษาพยาบาล (Costs) (p=0.147) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติด้วยเช่นกัน

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไป

ลักษณะ	≤ 1,500 ml		> 1,500 ml		P-value (t-test , exact probability test)
	n	%	n	%	
-เพศ ช	60	56.1	87	54.0	0.802
ญ	47	43.9	74	50	0.420
-**อายุ** (Age)	64.9	±18.3	58.4	±15.8	0.002✓
Co-morbids					
DM2	18	16.8	37	23.0	0.280
HT	27	25.2	22	13.7	0.028✓
Dyslipidemia	6	5.6	10	6.2	1.000
CKD	26	24.3	24	14.9	0.057✓
Gout	1	0.9	6	3.7	0.249
Liver disease	8	7.5	10	6.2	0.804
Heart disease	14	13.1	10	6.2	0.079
Lung disease	2	1.9	4	2.5	1.000
Stroke	3	2.8	5	3.1	1.000
Hemato disease	7	6.5	1	0.6	0.008✓
HIV infection	2	1.9	3	1.9	1.000
Malignancy	7	6.5	12	7.5	1.000
Sources					
Blood	26	24.3	49	30.4	0.331
Pneumonia	40	37.4	46	28.6	0.143
Gastrointestinal(GI)	27	25.2	50	31.1	0.336
Genitourinary (GU)	17	15.9	15	9.3	0.125
Wound/Bedsore	4	3.7	10	6.2	0.418
LAB					
-CBC					
Hct (%)	27.8	±7.9	30.8	±7.4	0.002✓
WBC (/mm^3)	14,262.6	±10,625.3	13,626.1	±9,805.6	0.615
Platelets (/mm^3)	216,373.6	±134,738.5	207,577.6	±142,076.5	0.613
PMN (%)	79.9	±17.2	79.7	±16.4	0.927
MN (%)	13.2	±14.4	12.0	±11.8	0.421
-BUN (mg/dl)	46.3	±38.1	34.7	±24.5	0.003✓

-Cr (mg/dl)	3.0	±2.9	2.3	±1.8	0.009✓
-AST (U/L)	128.5	±248.7	117.1	±226.5	0.698
-ALT (U/L)	70.1	±170.0	66.6	±175.1	0.872
-ALP (U/L)	168.4	±197.8	133.0	±152.2	0.099
Inotropic /vasopressors drugs					
Levopheds(%use)	103	96.3	154	95.7	1.000
Dopamines(%use)	15	14.0	33	20.5	0.196
Adjust RW	2.1	±3.1	2.0	±2.7	0.707
Costs (Baht)	24,100.6	±27,988.0	31,326.9	±46,024.0	0.147

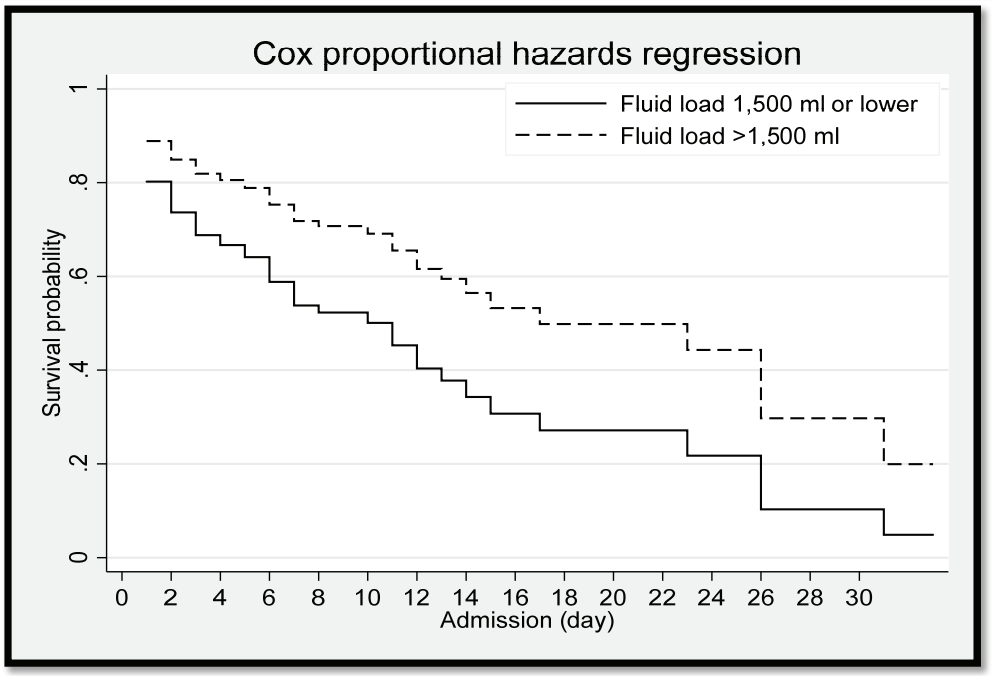
แต่พบว่ามีความแตกต่างกันทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม จากตารางที่ 1 ในเรื่องคุณลักษณะเบื้องต้น (Characteristics) ได้แก่ อายุ (p=0.002), โรคประจำตัว (Co-morbids) คือ Hypertension (p=0.028), Chronic kidney disease (p=0.057), Hematologic disease (Thalassemia) (p=0.008), ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (LAB) คือ ค่า Hematocrit (p=0.002), ค่า Blood urea nitrogen (p=0.003), ค่า Creatinine (p=0.009) และจากตารางที่ 2 ผลลัพธ์ (Outcomes) ได้แก่ อัตราการตาย (Mortality rate) (95%CI,0.30 0.70,p<0.001)

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ (Outcomes)

Outcome	≤ 1,500 ml		> 1,500 ml		Adjusted effect	95% CI	P-value (Poisson)	P-value t-test , exact probability
	n	%	n	%				
1. อัตราการตาย (%)	52	48.6%	53	32.9%	0.46*	(0.30,0.70)	<0.001	0.011
2. ระยะเวลาการนอนรพ. (วัน)	4.4	±4.8	6.6	±13.8%	2.56**	(-0.32,5.45)	0.081	0.117
3. ค่ารักษาพยาบาล(บาท)	24,100.6	±27,9880	31,326.9	±46,024.0	10,086.7**	(-262.4, 20435.2)	0.056	0.147

***Adjusted rate ratio, **Adjusted mean difference**

และเมื่อปรับค่าแตกต่างดังกล่าวแล้ว(Adjusted effect) ซึ่งได้แก่ อายุ, โรคประจำตัว (Hypertension, Chronic kidney disease, Hematologic diasease), ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ค่า Hematocrit, ค่า Blood urea nitrogen, ค่า Creatinine) ได้นำข้อมูลดังกล่าวมาเปรียบเทียบวิเคราะห์ ด้วย Survival curve from Cox's model (Cox Proportional hazards regression) พบว่าภายใน 30 วัน ผู้ป่วยที่ได้รับ IV fluid >1,500 มิลลิลิตร มีอัตราการตายช้ากว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IV fluid ไม่เกิน 1,500 มิลลิลิตร



กราฟแสดงการเปรียบเทียบ Survival curve ภายใน 30 วัน ด้วย Cox's model
ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ IV fluids ไม่เกิน 1,500 มิลลิลิตร กับได้รับ IV fluids มากกว่า 1,500 มิลลิลิตร

อภิปราย (Discussions)

เมื่อพิจารณาถึงคุณลักษณะเบื้องต้นของทั้งสองกลุ่ม พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IV fluids ≤ 1,500 มิลลิลิตร มีอายุที่มากกว่าอีกกลุ่มชัดเจน โดยค่าเฉลี่ยอายุในกลุ่มนี้ประมาณ 64.9(±18.3) ปี ซึ่งมีความแตกต่างกันทางสถิติ (p=0.002) ทำให้อายุที่มากกว่านั้นจะมีผลทำให้อัตราการตายในกลุ่มนี้มีมากขึ้น และเมื่อพิจารณาถึงโรคประจำตัว (Co-morbids) ได้แก่ Hypertension พบว่ามีความแตกต่างกันทางสถิติ (p=0.028) อาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยอาจจะกินยา Hypertensive drugs มาแล้วก่อนที่จะเกิดภาวะ Septic shock จึงทำให้การ resuscitation ในกลุ่มนี้ทำได้ไม่ดีเท่าที่ควร

ส่วนโรคประจำตัว (Co-morbids) และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (LAB) พบว่ามีความสัมพันธ์กัน ทั้งในแง่ตัวโรคเองและผลทางสถิติ ได้แก่ Hematologic disease (Thalassemia) (p=0.008), Chronic kidney disease (p=0.057),ค่า Hematocrit (p=0.002), ค่า Blood urea nitrogen (BUN) (p=0.003), ค่า Creatinine (p=0.009) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IV fluids ≤ 1,500 มิลลิลิตร พบโรคดังกล่าวมากกว่าอีกกลุ่ม ซึ่งถ้าหากเป็นโรค Thalassemia จะทำให้ผู้ป่วยมีระดับ Hemoglobin และ Hematocrit (27.8%) ที่ต่ำกว่าคนปกติ จึงทำให้การลำเลี้ยงเลือดและการแลกเปลี่ยนก๊าซได้ไม่ดี จึงทำให้มี

มากขึ้น และถ้าหากเป็นโรค Chronic kidney disease ร่วมด้วยแล้ว พบว่าระดับ Blood urea nitrogen (BUN) (46.3 mg/dl) และระดับ Creatinine (3.0 mg/dl) ที่สูงขึ้นก็จะทำให้มีโอกาสเสียชีวิตมากขึ้น

ในแง่ของการใช้ยากระตุ้นความดัน (Inotropes or Vasopressors) ไม่ว่าจะใช้ Norepinephrines (Levophed) และ Dopamines ซึ่งยาทั้งสองกลุ่มนั้นไม่มีผลต่ออัตราการตายและไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่ตาม Sepsis surviving campaign guidelines แนะนำให้ใช้ Norepinephrines เป็น First drug of choices แต่ทั้งนี้ควรประเมินสภาวะผู้ป่วยด้วย ถ้าหากผู้ป่วยไม่มีภาวะ tachycardia หรือ Arrhythmia ก็สามารถนำ Dopamines มาใช้เป็นยากระตุ้นความดันเป็นตัวแรกได้ (เพราะการใช้ Dopamines อาจทำให้เกิด tachycardia และ Arrhythmia ตามมาได้) ถึงแม้ว่าจะพบว่าภายใน 30 วัน ผู้ป่วยที่ได้รับ IV fluid >1,500 มิลลิลิตร มีอัตราการตายช้ากว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IV fluid ไม่เกิน 1,500 มิลลิลิตร ก็ตาม แต่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ IV fluids > 1,500 มิลลิลิตร จะมีระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล (LOS) (6.6 วัน) ที่มากกว่าและทำให้ค่ารักษาพยาบาล (Costs) (31,326 บาท) ซึ่งมากกว่าอีกกลุ่ม ถึงแม้ว่าจะไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติก็ตาม หรือคิดในทางกลับกันอาจเป็นเพราะว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IV fluids ≤ 1,500 มิลลิลิตร มีอัตราการตายที่มากกว่าและเร็วกว่าจึงทำให้ ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล (LOS) (4.4 วัน) น้อยกว่าจึงทำให้ค่ารักษาพยาบาล (Costs) (24,100 บาท) น้อยกว่าอีกกลุ่ม

ข้อสรุป (Conclusions)

จากผลการศึกษาดังกล่าว จึงแนะนำว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะ Septic shock ทุกราย ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยที่ไม่มี underlying disease เลย หรือ ผู้ป่วยที่มี underlying disease ควรได้รับการให้สารน้ำในปริมาณที่มากกว่า 1,500 ml แต่ทั้งนี้ควรพิจารณาจากการประเมินผู้ป่วยแรกรับ, พยาธิสภาพของโรค, โรคประจำตัว, และการประเมินผู้ป่วยขณะที่มีการให้สารน้ำ (Assessment) ของผู้ป่วยประกอบการตัดสินใจด้วย

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

งานวิจัยชิ้นนี้ได้สำเร็จลุล่วงด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำและแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ จากผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่าน ขอขอบคุณ นพ.ยุทธชัย ตริสกุล ผู้อำนวยการโรงพยาบาลนครพนม, ศ.ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ภาควิชาระบาดวิทยาทางคลินิกและสถิติศาสตร์คลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์, นพ.เกรียงไกร ประเสริฐ, คุณรามัย สูตรสุวรรณ รวมถึงขอบคุณท่านอื่นๆ ที่ไม่ได้เอ่ยนามที่ได้ให้ความช่วยเหลือจนงานวิจัยเสร็จสมบูรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal – directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Me 2001;345:1368-77.
2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32: 858-73.
3. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008; 34: 17-60.
4. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock in associated with decreased mortality. Crit Care Med 2007; 35: 1105-12.
5. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32 (11 Suppl) : S451-4.
6. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Cebra R, Gajic O, Schenck L, kennedy CC(2015) Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with Early-Goal Directed Therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. Shock 43: 68-73.
7. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA (2011). Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure increase mortality. Crit Care Med 39: 259-265.8. Glassford NJ, Eastwood GM, Bellomo R (2014). Physiological changes after fluid bolus therapy in sepsis: a system review of contemporary data. Crit Care 18: 2557
9. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D (2017). Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. Intensive Care Med (2017); 43: 625-632.
10. Permpikul C, Tongyoo S, Ratanavat R, Wilachone W, Poompichet A. Impact of Septic Shock Hemodynamic Resuscitation Guidelines on Rapid Early Volume Replacement and Reduce M. J Med Assoc Thai 2010; 93(Suppl.1): S102-109.