

ผลลัพธ์ของการเริ่มให้ยากระตุ้นความดันโลหิตต่อภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ

ปวีตรา วาสูเทพรังสรรค์ พบ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสิงห์บุรี

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะช็อกเหตุติดเชื้อเป็นภาวะที่มีพยาธิสรีรวิทยาซับซ้อน ถึงแม้ปัจจุบันจะมีแนวทางการรักษาที่ดีขึ้น แต่ยังคงมีอัตราการเสียชีวิตสูง การให้ยาปฏิชีวนะและปริมาณสารน้ำที่เหมาะสมสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ ในขณะที่ระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ยากระตุ้นความดันโลหิตยังไม่แน่ชัด

วัตถุประสงค์และวิธีการ: เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสิงห์บุรี ตั้งแต่ 30 มิถุนายน 2558 ถึง 30 มิถุนายน 2560 โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ เมื่อเริ่มได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตเร็ว หรือช้า วัตถุประสงค์รองเพื่อเปรียบเทียบระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การอยู่ที่หอผู้ป่วยวิกฤต การใช้เครื่องช่วยหายใจ การบำบัดทดแทนไต ระยะเวลาและปริมาณของยากระตุ้นความดันโลหิตเมื่อเริ่มได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตเร็ว หรือช้า

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยภาวะ Septic Shock จำนวนทั้งสิ้น 442 ราย คัดออกตาม Exclusion Criteria คงเหลือผู้ป่วย 320 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่ม Early-NE และ Late-NE อย่างละ 160 ราย พบว่ากลุ่ม Early-NE มีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 31.9 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.000$) จากผู้ป่วยกลุ่ม Late-NE ที่มีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 86.9 ส่วนระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การอยู่ที่หอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ การบำบัดทดแทนไต ระยะเวลาและปริมาณของยากระตุ้นความดันโลหิตทั้ง 2 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: การให้ยากระตุ้นความดันโลหิตเร็วสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงในผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ

คำสำคัญ: ยากระตุ้นความดันโลหิต ภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ

Abstract : Outcome of Administration of Vasopressors in Septic Shock

PAVITRA WASUTAPRUNGSAN MD.

Introduction: The pathophysiology of septic shock is complex. Recently, although the advances management of septic shock is improvement, the mortality remains unacceptably high. On the other hand, the key therapies, including appropriate antimicrobials and fluid resuscitation appears to reduce the mortality. This study examined whether early initiation of vasopressor therapy is associated with improved survival.

Material and Method: We conducted a retrospective cohort study at Sing Buri hospital of eligible 320 subjects were hospitalized and had documented septic shock between 30 June 2015 to 30 June 2017. The primary outcome was mortality rate. The secondary outcomes were length of hospital and ICU stay, duration of ventilator support, renal support and vasopressor dependence.

Result: In total, 442 patients met the definition of septic shock. Of these, 320 were suitable for analysis. There were 160 patients in both Early-NE and Late-NE group. Mortality rate was 31.9% in early-NE group and 86.9% in late-NE group ($P < 0.000$). No statistically significant in length of hospital and ICU stay, duration of ventilator support, renal support and vasopressor dependence between Early-NE and Late-NE groups.

Conclusion: Early administration of norepinephrine in septic shock patients is associated with a decreased mortality rate.

Keywords: Norepinephrine, septic shock

บทนำ

ปัจจุบันภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตแบบรุนแรง (Severe Sepsis) และภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ (Septic Shock) นับเป็นปัญหาวิกฤตที่สำคัญของระบบสาธารณสุขไทย และเป็นประเด็นปัญหาสุขภาพในแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (Service Plan) ของกระทรวงสาธารณสุข¹

Septic Shock เป็นภาวะที่มีพยาธิสรีรวิทยาซับซ้อน² ใช้ทรัพยากรในการดูแลรักษามาก มีค่าใช้จ่ายสูง แต่มีอัตราการรอดชีวิตต่ำ การนำแนวทางการรักษา Early Goal-Directed Therapy (EGDT) มารักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ ซึ่งประกอบด้วย การให้สารน้ำ ยากระตุ้นความดันโลหิต และกลยุทธิ์อื่นๆ เพื่อคงระดับความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายภายในเวลาจำกัด ส่งผลให้การรักษาดีขึ้น^{3,4} แต่อย่างไรก็ตามการให้สารน้ำจำนวนมากกลับส่งผลเสียตามมา เช่น ภาวะบวม การหายใจผิดปกติ และระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อต่ำลง^{5,6} เป็นต้น ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการให้ยากระตุ้นความดันโลหิต การศึกษาจำนวนมากมุ่งเน้นไปที่ชนิดของยากระตุ้นความดันโลหิต⁷⁻⁹ ในขณะที่ระยะเวลาอันเหมาะสมของการเริ่มให้ยากระตุ้นความดันโลหิตยังไม่แน่ชัด¹⁰

แนวทางเวชปฏิบัติปัจจุบัน แนะนำให้ใช้ยากระตุ้นความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำที่ไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำ เพื่อคงระดับความดันโลหิต Mean Arterial Pressure (MAP) ≥ 65 มิลลิเมตรปรอท ภายในเวลา 6 ชั่วโมง⁴ โดยทั่วไปในทางปฏิบัติ นิยมให้สารน้ำจนเพียงพอก่อนจึงเริ่มให้ยากระตุ้นความดันโลหิต มีผลให้ผู้ป่วยมีช่วงเวลาที่ระดับความดันโลหิตต่ำยาวนาน ทำให้ระยะเวลาที่มีค่าผ่านไปได้โดยสูญเปล่า อวัยวะสำคัญได้รับผลกระทบจากระดับความดันโลหิตต่ำ แพทย์บางท่านไม่เห็นด้วยต่อการให้ยากระตุ้นความดันโลหิตแต่แรก โดยผู้ป่วยยังไม่ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอ เนื่องจากอาจมีผลกระทบต่อการไหลเวียนโลหิตไปสู่อวัยวะสำคัญ^{11,12} แต่บางการศึกษาชี้ให้เห็นว่าการเริ่มให้ยากระตุ้นความดันโลหิตเร็วสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้น^{13,14} โดยการศึกษาของ Xiaowu Bai แสดงให้เห็นว่าการให้ยากระตุ้นความดันโลหิตหลังวินิจฉัย

ภาวะช็อกเหตุติดเชื้อที่ล่าช้าทุกๆ 1 ชั่วโมงจะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 5.3 โดยจะพบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อให้ยากระตุ้นความดันโลหิตล่าช้ากว่า 2 ชั่วโมง (OR 1.86, 95%CI 1.04-3.34, $P=0.035$)¹⁴ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อศึกษาความผลลัพธ์ของการเริ่มให้ยากระตุ้นความดันโลหิตเร็วหรือช้าต่อภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก: เปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิต (Overall Mortality) ของผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ เมื่อเริ่มได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตเร็ว หรือช้า

วัตถุประสงค์รอง: เปรียบเทียบระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การอยู่ที่หอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ การบำบัดทดแทนไต ระยะเวลาและปริมาณของยากระตุ้นความดันโลหิตเมื่อเริ่มได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตเร็ว หรือช้า

วัสดุและวิธีการศึกษา

ศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective Cohort Study) เก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยช็อกเหตุติดเชื้อในโรงพยาบาลสิงห์บุรี จำนวน 320 คน ตั้งแต่ 30 มิถุนายน 2558 ถึง 30 มิถุนายน 2560 โดยผ่านการพิจารณาอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสิงห์บุรี (เลขที่ สห 0032.205.2/66)

กลุ่มประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ Septic Shock ตาม SCCM/ESICM/ACCP/AST/SIS International Sepsis Definitions Conference

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร (Inclusion Criteria)

- อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- รับไว้รักษาในหอผู้ป่วยทั่วไปหรือหอผู้ป่วยวิกฤต โรงพยาบาลสิงห์บุรี
- ได้รับการวินิจฉัยภาวะ Septic Shock
- ได้รับการรักษาด้วยยากระตุ้นความดันโลหิต Norepinephrine

เกณฑ์การคัดออกผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร (Exclusion Criteria)

- ตั้งครรภ์
- เสียชีวิตภายใน 24 ชั่วโมงหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล
- มีภาวะ Shock จากสาเหตุอื่นๆ นอกเหนือจาก Septic Shock

วิธีการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล

1. คัดเลือกประชากรเป้าหมายโดยค้นหาผู้ป่วยที่มีภาวะ Septic Shock ทั้งหมดจากฐานข้อมูลทางระบบคอมพิวเตอร์ (ICD A400-A409, A410-A419, R572 และ R651) และค้นหาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Norepinephrine จากฐานข้อมูลห้องยาในช่วงเวลาที่กำหนด

2. สืบค้นทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยภายหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาลสิงห์บุรี ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย รายละเอียดการติดเชื้อ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ปริมาณสารน้ำที่ได้รับ ระยะเวลา และปริมาณของยากระตุ้นความดันโลหิต ระยะเวลาที่เริ่มได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตและยาปฏิชีวนะหลังจากวินิจฉัยภาวะ Septic Shock ระยะเวลาที่มีระดับความดันโลหิต MAP < 65 มิลลิเมตรปรอท ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต การใส่เครื่องช่วยหายใจ และผลการรักษา

3. นำข้อมูลต่างๆมาวิเคราะห์หาค่าทางสถิติ โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistics) สำหรับตัวแปรประเภทหมวดหมู่ (Categorical Variable) รายงานเป็นความถี่ และร้อยละ (Frequency and Percentage) ตัวแปรประเภทต่อเนื่อง (Continuous Variable) รายงานเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean and Standard Deviation) การเปรียบเทียบตัวแปรประเภทหมวดหมู่ใช้ค่าสถิติ Chi-Square ส่วนตัวแปรประเภทต่อเนื่องใช้ t-test วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตด้วย Logistic Binary Regression

4. นำข้อมูลทั้งหมดมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป โดย Two-sided P value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

คำจำกัดความ

ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต (Sepsis) คือ ภาวะที่สงสัยหรือยืนยันว่ามีการติดเชื้อในร่างกาย ร่วมกับมีลักษณะบ่งชี้ SIRS ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป

Criteria ในการวินิจฉัยภาวะ SIRS

- Temperature >38°C หรือ <36°C
- Heart rate > 90 beats/min
- Respiratory rate >20 /min หรือ PaCO₂ <32 mmHg
- WBC >12,000 /mm³, <4000 /mm³ หรือ band form neutrophil >10 %

ภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ (Septic Shock) คือ ภาวะที่ผู้ป่วย sepsis ยังคงมี Systolic Blood Pressure < 90 mmHg หรือ Systolic Blood Pressure ลดต่ำลง > 40 mmHg จากระดับเดิม หรือ MAP ≤ 65 mmHg แม้ว่าผู้ป่วยได้รับ fluid resuscitation อย่างเพียงพอแล้ว (30ml/kg)

ยากระตุ้นความดันโลหิต (Vasopressors) คือ Norepinephrine

ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตเร็ว (Early Norepinephrine) คือ ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตภายใน 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับการวินิจฉัยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ

ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตช้า (Late Norepinephrine) คือ ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตนานกว่า 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับการวินิจฉัยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลตั้งแต่ 30 มิถุนายน 2558 ถึง 30 มิถุนายน 2560 มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยภาวะ Septic Shock จำนวนทั้งสิ้น 442 ราย คัดออกตาม Exclusion Criteria 122 ราย คงเหลือผู้ป่วย 320 ราย โดยมีผู้ป่วยได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมร้อยละ 89.69 พบมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 59.38 คะแนน APACHE II เฉลี่ย 25.18 ± 7.393 คะแนน Culture Positive ร้อยละ 69.69 โดยเพาะเชื้อขึ้นจากเลือดร้อยละ 47.53

กลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมี อายุ เพศ โรคประจำตัว ผลการเพาะเชื้อขึ้นเชื้อ การวินิจฉัยและหัตถการขณะรักษาตัวในโรงพยาบาลไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต แต่กลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตนั้นมีภาวะไตวายเรื้อรัง การติดเชื้อ HIV ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อที่สัมพันธ์กับบุคลากรทางการแพทย์ การรับไว้รักษาตัวที่หอผู้ป่วยวิกฤต คะแนน APACHE II ได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง การใส่สายสวนปัสสาวะ และการใส่ท่อช่วยหายใจมากกว่ากลุ่มที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (* $P < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่เสียชีวิตและรอดชีวิต

Characteristic	Non-survivors n=190 (%)	Survivors n=130 (%)	P value
Mean age $\pm$ SD (years)	70.0 $\pm$ 16.1	67.3 $\pm$ 15.3	0.135
Gender			0.792
• Male	92 (48.4)	61 (46.9)	
• Female	98 (51.6)	69 (53.1)	
Underlying disease			0.295
• Hypertension	110 (57.9)	83 (63.8)	0.285
• Cerebrovascular disease	35 (18.4)	24 (18.5)	0.993
• Chronic respiratory disease	20 (10.5)	8 (6.2)	0.174
• Cardiovascular disease	44 (23.2)	23 (17.7)	0.238
• Diabetes mellitus	52 (27.4)	39 (30.0)	0.608
• Chronic renal disease	26 (13.7)	8 (6.2)	0.032*
• Chronic liver disease	12 (6.3)	7 (5.4)	0.729
• Hematologic malignancy	3 (1.6)	1(0.8)	0.522
• Solid malignancy	17 (8.9)	5(3.8)	0.077
• HIV infection	9 (4.7)	0(0)	0.012*
Culture positive	131 (68.9)	92 (70.8)	0.728
Documented infection	190 (100)	130 (100)	
• Blood stream infection	62 (32.6)	44 (33.8)	0.821
• Bone and joint infection	3 (1.6)	1 (0.8)	0.522
• CVS infection	5 (2.6)	0	0.062
• Eye ear nose throat infection	1 (0.8)	0	0.407
• Gastrointestinal tract infection	34 (17.9)	24 (18.5)	0.897
• Lower respiratory tract infection	128 (67.4)	52 (40.0)	0.000*

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่เสียชีวิตและรอดชีวิต (ต่อ)

Characteristic	Non-survivors n=190 (%)	Survivors n=130 (%)	P value
• Reproductive tract infection	0	1 (0.8)	0.226
• Skin and soft tissue infection	26 (13.7)	15 (11.5)	0.573
• Surgical site infection	1 (0.8)	0	0.407
• Urinary tract infection	56 (29.5)	62 (47.7)	0.001*
• Systemic infection	3 (1.6)	3 (2.3)	0.637
Type of infection			0.003*
• Community acquired infection	78 (41.1)	75 (57.7)	
• Health-care associated infection	112 (58.9)	55 (42.3)	
ICU admission	149 (78.4)	63 (48.5)	<0.000*
APACHE II score	27.7 ± 6.5	21.4 ± 7.0	<0.000*
Diagnosis during hospitalization			0.386
• Cardiovascular disease	64(33.7)	44 (33.8)	0.976
• Pulmonary disease	17 (8.9)	3 (2.3)	0.016*
• Cerebrovascular disease	15 (7.9)	10(7.7)	0.947
• Renal disease	131 (68.9)	92 (70.8)	0.728
• Diabetes mellitus	9 (4.7)	6 (4.6)	0.960
• GI/Liver disease	47 (24.7)	25 (19.2)	0.247
• Autoimmune disease	1 (0.5)	0	0.407
• Solid malignancy	4 (2.1)	1 0.8)	0.344
Procedure during hospitalization			0.228
• Central venous catheter insertion	72 (37.9)	32 (24.6)	0.013*
• Urinary catheter insertion	177 (93.2)	106 (81.5)	0.001*
• Endotracheal intubation	166 (87.4)	65 (50.0)	0.000*
• Renal replacement therapy	28 (14.7)	12 (9.2)	0.144
• Hemodialysis	22 (11.6)	11 (8.5)	
• Peritoneal dialysis	7 (3.7)	1 (0.8)	

กลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตได้รับยา Norepinephrine หลังวินิจฉัยภาวะ Septic Shock เร็วกว่า (1.3 ± 1.4 hours vs 5.9 ± 10.6 hours; $P < 0.000$) ได้รับสารน้ำภายใน 6 ชั่วโมงมากกว่า ($1,615.7 \pm 989.2$ ml vs $1,303.8 \pm 801.1$ ml; $P = 0.008$) ได้รับยาปฏิชีวนะเร็วกว่า (1.1 ± 4.0 hours vs 2.1 ± 8.0 hours; $P = 0.575$) ได้รับยา Norepinephrine ในระยะเวลา 24 ชั่วโมงปริมาณน้อยกว่า (7.2 ± 7.9 mg vs 12.3 ± 12.6 mg; $P < 0.000$) และมีระยะเวลาที่ความดันโลหิตต่ำสั้นกว่า (3.5 ± 2.7 hours vs 11.3 ± 13.2 hours; $P < 0.000$) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้เสียชีวิต ส่วนการได้รับการรักษาด้วย Corticosteroid และได้รับ Effective antimicrobial ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการรักษาของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่เสียชีวิตและรอดชีวิต

Characteristic	Non-survivors n=190 (%)	Survivors n=130 (%)	P value
Mean time to initial antimicrobial treatment (h)	2.1 ± 8.0	1.1 ± 4.0	0.575
Mean time to initial norepinephrine administration (h)	5.9 ± 10.6	1.3 ± 1.4	$<0.000^*$
24-hour norepinephrine administration (mg)	12.3 ± 12.6	7.2 ± 7.9	$<0.000^*$
Norepinephrine duration (days)	3.2 ± 2.4	2.7 ± 2.4	0.062
Volume of intravenous fluids within 6 h (ml)	$1,303.8 \pm 801.1$	$1,615.7 \pm 989.2$	0.002*
Volume of intravenous fluids within 24 h (ml)	$3,283.9 \pm 1,589.4$	$3,494.8 \pm 1,501.5$	0.234
Duration of hypotension (h)	11.3 ± 13.2	3.5 ± 2.7	$<0.000^*$
Effectiveness of antimicrobial therapy			0.586
• Resistance	55 (28.9)	41 (31.5)	
• Satisfy	69 (36.3)	51 (39.2)	
Corticosteroid treatment	37 (19.5)	37 (28.5)	0.061

* $P < 0.05$

ในกลุ่ม Early-NE พบว่ามี อายุ เพศ น้ำหนัก โรคประจำตัว ผลการเพาะเชื้อ ตำแหน่งการติดเชื้อ การวินิจฉัยและหัตถการขณะรักษาตัวในโรงพยาบาลไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม Late-NE ในขณะที่กลุ่ม Early-NE พบมีการส่งต่อ โรคมาเร็ง การติดเชื้อที่ระบบประสาทส่วนกลาง การติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง การรับไว้รักษาตัวที่หอผู้ป่วยวิกฤต มีคะแนน APACHE II และได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจน้อยกว่าในกลุ่ม late-NE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลุ่ม Early-NE กลับมีโรคความดันโลหิตสูงและการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะมากกว่ากลุ่ม Late-NE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่ม Early-NE และ Late-NE

Characteristic	Early-NE n=160 (%)	Late-NE n=160 (%)	P value
Mean age $\pm$ SD (years)	69.8 $\pm$ 15.8	68.0 $\pm$ 15.9	0.316
Gender			0.576
• Male	74 (46.3)	79 (49.4)	
• Female	86 (53.8)	81 (50.6)	
Body weight (kg)	56.0 $\pm$ 11.3	54.8 $\pm$ 12.4	0.386
Transfer status	40 (25.0)	62 (38.8)	0.008*
Underlying disease			0.705
• Hypertension	110 (68.8)	83 (51.9)	0.002*
• Cerebrovascular disease	35 (21.9)	24 (15.0)	0.113
• Chronic respiratory disease	13 (8.1)	15 (9.4)	0.692
• Cardiovascular disease	40 (25.0)	27 (16.9)	0.074
• Diabetes mellitus	50 (31.3)	41 (25.6)	0.265
• Chronic renal disease	15 (9.4)	19 (11.9)	0.468
• Chronic liver disease	10 (6.3)	9 (5.6)	0.813
• Hematologic malignancy	1 (0.6)	3 (1.9)	0.314
• Solid malignancy	6 (3.8)	16 (10.0)	0.027*
• HIV infection	4 (2.5)	5 (3.1)	0.735
Culture positive	118 (73.8)	105 (65.6)	0.114
Site of infection			0.115
• Blood stream infection	57 (35.6)	49 (30.6)	0.342
• Bone and joint infection	1 (0.6)	3 (1.9)	0.314
• CNS infection	0 (0)	5 (3.1)	0.024*
• Eye ear nose throat infection	1 (0.6)	0 (0)	0.317
• Gastrointestinal tract infection	29 (18.1)	29 (18.1)	1.000
• Lower respiratory tract infection	81 (50.6)	99 (61.9)	0.043*
• Reproductive tract infection	1 (0.6)	0 (0)	0.317

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่ม Early-NE และ Late-NE (ต่อ)

Characteristic	Early-NE n=160 (%)	Late-NE n=160 (%)	P value
• Skin and soft tissue infection	20 (12.5)	21 (13.1)	0.867
• Surgical site infection	0 (0)	1 (0.6)	0.317
• Urinary tract infection	69 (43.1)	49 (30.6)	0.020*
• Systemic infection	2 (1.3)	4 (2.5)	0.410
Type of infection			0.911
• Community acquired infection	77 (48.1)	76 (47.5)	
• Health-care associated infection	83 (51.9)	84 (52.5)	
ICU admission	97 (60.6)	115 (71.9)	0.033*
Acute renal insufficiency	126 (78.8)	121 (75.6)	0.505
APACHE II score	24 ± 7.7	26.4 ± 6.9	0.003*
Diagnosis during hospitalization			0.094
• Cardiovascular disease	56 (35.0)	52 (32.5)	0.636
• Pulmonary disease	5 (3.1)	15 (9.4)	0.021*
• Cerebrovascular disease	15 (9.4)	10 (6.3)	0.298
• Renal disease	118 (73.8)	105 (65.6)	0.114
• Diabetes mellitus	5 (3.1)	10 (6.3)	0.186
• GI/Liver disease	32 (20.0)	40 (25.0)	0.284
• Autoimmune disease	0 (0)	1 (0.6)	0.317
• Solid malignancy	1 (0.6)	4 (2.5)	0.176
Procedure during hospitalization			0.935
• Central venous catheter insertion	48 (30.0)	56 (35.0)	0.340
• Urinary catheter insertion	140 (87.5)	143 (89.4)	0.600
• Endotracheal intubation	106 (66.3)	125 (78.1)	0.018*
• Renal replacement therapy	21 (13.1)	19 (11.9)	0.735
• Hemodialysis	17 (10.6)	16 (10.0)	
• Peritoneal dialysis	4 (2.5)	4 (2.5)	

พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระยะเวลาที่เริ่มได้รับยาต้านจุลชีพ ปริมาณสารน้ำที่ได้รับภายใน 6 และ 24 ชั่วโมง ระยะเวลาและปริมาณของ Norepinephrine การได้รับ Corticosteroid และประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่ม Early-NE เริ่มได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตเฉลี่ย 0.8 ชั่วโมง ในขณะที่กลุ่ม Late-NE เริ่มได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตเฉลี่ย 7.3 ชั่วโมง ($P<0.000$) หลังวินิจฉัยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงการรักษาของผู้ป่วยระหว่างกลุ่ม Early-NE และ Late-NE group

Characteristic	Early-NE	Late-NE	P value
	n=160 (%) Mean $\pm$ SD	n=160 (%) Mean $\pm$ SD	
Mean time to initial antimicrobial treatment (h)	1.5 $\pm$ 5.4	1.88 $\pm$ 7.7	0.616
Mean time to initial norepinephrine administration (h)	0.8 $\pm$ 0.6	7.3 $\pm$ 11.1	<.000*
24-hour norepinephrine administration (mg)	10.2 $\pm$ 12.0	10.3 $\pm$ 10.4	0.903
Norepinephrine duration (days)	2.9 $\pm$ 2.5	3.1 $\pm$ 2.3	0.500
Volume of intravenous fluids within 6 h (ml)	1445.1 $\pm$ 931.8	1415.9 $\pm$ 857.5	0.771
Volume of intravenous fluids within 24 h (ml)	3282.4 $\pm$ 1505.9	3456.8 $\pm$ 1603.3	0.317
Effectiveness of antimicrobial therapy			0.101
• Resistance	48 (30.0)	48 (30.0)	
• Satisfy	68 (42.5)	52 (32.5)	
Corticosteroid treatment	42 (26.3)	32 (20.0)	0.185

* $P<0.05$

กลุ่ม Early-NE พบมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 31.9 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.000$) จากกลุ่ม Late-NE ที่มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 86.9 และกลุ่ม Early-NE พบมีระยะเวลาที่มีความดันโลหิตต่ำน้อยกว่ากลุ่ม Late-NE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.000$) ส่วนระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การอยู่ที่หอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ การบำบัดทดแทนไต ระยะเวลาและปริมาณของยากระตุ้นความดันโลหิตของกลุ่ม Early-NE และ Late-NE ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงผลการรักษาของผู้ป่วยระหว่างกลุ่ม Early-NE และ Late-NE group

Characteristic	Early-NE	Late-NE	P value
	n=160 (%) Mean $\pm$ SD	n=160 (%) Mean $\pm$ SD	
Mortality (%)	51 (31.9)	139 (86.9)	<0.000*
Length of hospital stay, day	17.5 $\pm$ 17.3	15.8 $\pm$ 17.2	0.376
Length of ICU stay, day	6.4 $\pm$ 12.1	7.2 $\pm$ 9.2	0.481
Duration of ventilator support, day	7.5 $\pm$ 12.3	9.5 $\pm$ 12.2	0.139
Duration of renal replacement therapy, day	1.8 $\pm$ 7.1	1.9 $\pm$ 8.2	0.902
Duration of norepinephrine administration, day	2.9 $\pm$ 2.5	3.1 $\pm$ 2.3	0.500
24-hour norepinephrine administration (mg)	10.2 $\pm$ 12.0	10.3 $\pm$ 10.4	0.903
Duration of hypotension (h)	4.6 $\pm$ 5.8	11.7 $\pm$ 13.5	<0.000*

*P<0.05

ปัจจัยที่มีผลต่อการลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย Septic shock ประกอบด้วย การไม่ใส่ท่อช่วยหายใจ มีคะแนน Apache II น้อย มีระยะเวลาที่มีความดันโลหิตต่ำสั้น การติดเชื้อจากชุมชน และการให้ยากระตุ้นความดันโลหิตภายใน 2 ชั่วโมง

โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตเร็วมีโอกาสที่จะเสียชีวิตลดลงร้อยละ 93 เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตช้า ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต ด้วย Logistic Binary Regression

Variable	Adjusted OR	95% CI	P value
No Urinary catheter	0.276	0.075 - 1.014	0.052
No Endotracheal intubation	0.134	0.051 - 0.350	<0.000*
Early Vasopressor	0.072	0.031 - 0.168	<0.000*
Decrease APACHE II score (per point)	0.896	0.846 - 0.950	<0.000*
Shorten duration of hypotension (per hour)	0.757	0.673 - 0.851	<0.000*
Community infection	0.470	0.223 - 0.993	0.048*

*P<0.05

วิจารณ์

แนวทางการรักษาตาม SCC 2012 แนะนำให้ให้สารน้ำและยาต้านจุลชีพโดยเร็วที่สุดหลังวินิจฉัยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ แต่ระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการให้ยากระตุ้นความดันโลหิตนั้นไม่ได้กล่าวไว้อย่างแน่ชัด ผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกเหตุติดเชื้อจะเริ่มได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตเร็วหรือช้าขึ้นอยู่กับ การตอบสนองต่อการให้สารน้ำและดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

จากพยาธิสรีรวิทยาของภาวะช็อกเหตุติดเชื้อนั้นพบว่าภาวะความดันโลหิตต่ำเป็นหัวใจสำคัญที่ทำให้เกิดการล้มเหลวของอวัยวะต่างๆและทำให้เกิดการเสียชีวิตตามมา ดังนั้นการลดระยะเวลาที่มีความดันโลหิตต่ำถือเป็นกุญแจสำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิต ดังนั้นการเริ่มให้การรักษาอย่างรวดเร็วน่าจะช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิตมากขึ้น เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า การให้สารน้ำที่รวดเร็ว เพียงพอ และการให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อได้^{3, 15, 16} ดังนั้นผู้วิจัยจึงตั้งสมมติฐานว่า การให้ยากระตุ้นความดันโลหิตเร็วภายใน 2 ชั่วโมงจะช่วยลดการเสียชีวิตและช่วยลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การอยู่ที่หอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ การบำบัดทดแทนไต ระยะเวลาและปริมาณของยากระตุ้นความดันโลหิตหรือไม่

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าระยะเวลาของการเริ่มให้ยากระตุ้นความดันโลหิตมีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม Late-NE มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่ม Early-NE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (86.9 vs. 31.9 $P<0.000$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Xiaowu Bai ที่พบว่า การเริ่มให้ยา Norepinephrine หลังวินิจฉัยภาวะ Septic Shock ที่ล่าช้าทุกๆ 1 ชั่วโมงภายใน 6 ชั่วโมงจะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 5.3 (Adjusted OR 1.392, 95%CI 1.138-1.702; $P=0.003$)¹⁴ หรือการศึกษาของ Vance Beck ที่พบว่า การให้ยากระตุ้นความดันโลหิตช้า (> 14 ชั่วโมง) หลังวินิจฉัยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อจะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (OR 1.02, 95%CI 1.01-1.03; $P=0.0099$) และมีการล้มเหลวของอวัยวะต่างๆเพิ่มขึ้น แต่ไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ($P=0.19$) การอยู่ที่หอผู้ป่วยวิกฤต ($P=0.17$) ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ ($P=0.055$) ระยะเวลาการได้รับยากระตุ้นความดันโลหิต ($P=0.313$)¹³ เช่นเดียวกับการศึกษานี้ที่ไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การอยู่ที่หอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ การบำบัดทดแทนไต ระยะเวลาและปริมาณของยากระตุ้นความดันโลหิต

จากข้อมูลพื้นฐานนั้นพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอายุ เพศ น้ำหนัก โรคประจำตัว ลักษณะและตำแหน่งการติดเชื้อ รวมทั้งการได้รับการทำหัตถการต่างๆในโรงพยาบาลไม่แตกต่างกัน ในขณะที่กลุ่ม Late-NE มีคะแนน APACHE II สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.003$) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าได้ แต่อย่างไรก็ตามคะแนนของทั้ง 2 กลุ่มก็แตกต่างกันเพียงเล็กน้อย

กลุ่ม Early-NE พบมีระยะเวลาที่มีความดันโลหิตต่ำไม่ได้ตามเป้าหมายสั้นกว่ากลุ่ม Late-NE (4.6 ± 5.8 vs. 11.7 ± 13.5 ; $P<0.000$) ซึ่งน่าจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้กลุ่ม Early-NE มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่ากลุ่ม Late-NE ดังเช่นการศึกษาของ Varpula และคณะ ที่รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ 111 รายพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะเวลาที่ MAP ต่ำกว่า 65 มิลลิเมตรปรอทภายใน 48 ชั่วโมงหลังวินิจฉัยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อนาน

มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น¹⁷ และการศึกษาของ Dünser ที่พบว่า ระยะเวลาที่ MAP ต่ำกว่า 55 มิลลิเมตรปรอทสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่ความสัมพันธ์นี้หายไปเมื่อ MAP มีค่าตั้งแต่ 60 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป¹⁸ ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปริมาณสารน้ำที่ได้รับภายใน 6 และ 24 ชั่วโมงของกลุ่ม Early-NE และ Late-NE แต่มีแนวโน้มที่กลุ่ม Early-NE จะได้รับสารน้ำมากกว่าภายใน 6 ชั่วโมงและน้อยกว่าภายใน 24 ชั่วโมง ($P=0.600$, $P=0.246$ ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Xiaowu Bai นอกจากนั้นการได้รับยา Steroid การตอบสนองต่อยาต้านจุลชีพ และระยะเวลาการเริ่มได้ยาต้านจุลชีพก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในกลุ่ม Early-NE และ Late-NE เช่นเดียวกับกลุ่มผู้เสียชีวิตและรอดชีวิต ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Sterling SA และคณะ ที่พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วย Septic Shock ที่ได้รับยาต้านจุลชีพภายใน 1 ชั่วโมง และ 3 ชั่วโมง¹⁹

ดังนั้นการเริ่มให้ยา Norepinephrine พร้อมกับการเริ่มให้สารน้ำในผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุติดเชื้ออย่างรวดเร็วภายหลังวินิจฉัย น่าจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ โดยผู้ป่วยต้องได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอด้วย

การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective Cohort Study) ทำให้ไม่สามารถบอกได้ว่าสาเหตุแท้จริงที่ให้อัตราการเสียชีวิตของกลุ่ม Early-NE และ Late-NE มีความแตกต่างกัน เกิดจากระยะเวลาการเริ่มให้ยากระตุ้นความดันโลหิตที่แตกต่างกันเท่านั้น หรืออาจมีตัวกวน (Confounders) ต่างๆที่มีผลต่อผลการศึกษา มีจำนวนประชากรน้อย เป็นการศึกษาจากแหล่งการศึกษาเดียว ดังนั้นการออกแบบงานวิจัยแบบทดลองหลายศูนย์ (Multicenter Randomized control trail) ซึ่งสามารถจำกัดตัวกวนต่างๆได้ น่าจะช่วยให้งานวิจัยมีความเที่ยงตรงมากยิ่งขึ้น

สรุป

จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตเร็วภายใน 2 ชั่วโมงหลังวินิจฉัยภาวะ Septic Shock มีอัตราการเสียชีวิตลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตช้า ซึ่งการให้ยากระตุ้นความดันโลหิตเร็วขึ้นช่วยให้ความดันโลหิตถึงเป้าหมายได้รวดเร็ว ช่วยลดระยะเวลาที่มีความดันต่ำให้น้อยลง ในขณะที่ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การอยู่ที่หอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ การบำบัดทดแทนไต ระยะเวลาและปริมาณของยากระตุ้นความดันโลหิตไม่พบว่ามีแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

เอกสารอ้างอิง

1. นพ.รัฐภูมิ ชามพูนท, รศ.นพ.ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, รศ.นพ.บุญส่ง พัจนสุนทร. แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock (ฉบับร่าง) 2558.
2. Derek C. Angus, M.D., M.P.H., and Tom van der Poll, M.D., Ph.D. Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med 2013; 369: 840-851.
3. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345: 1368–1377.
4. R. Phillip Dellinger, Mitchell M, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med 2013;41: 580-637.
5. Hill SL, Elings VB, Lewis FR. Changes in lung water and capillary permeability following sepsis and fluid overload. J Surg Res 1980; 28: 140–150.
6. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. Chest 2002; 122: 2080–2086.
7. Sandifer JP, Jones AE. Is the addition of vasopressin to norepinephrine beneficial for the treatment of septic shock. Ann Emerg Med 2013; 62: 534–535.
8. Daley MJ, Lat I, Mieux KD, Jennings HR, Hall JB, Kress JP. A comparison of initial monotherapy with norepinephrine versus vasopressin for resuscitation in septic shock. Ann Pharmacother 2013; 47: 301–310.
9. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med 2008; 358: 877–887.
10. Parrillo JE. Septic shock–vasopressin, norepinephrine, and urgency. N Engl J Med 2008; 358: 954–956.
11. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. Crit Care Med 1993; 21: 1296–1303.
12. LeDoux D, Astiz ME, et al. Effect of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Crit Care Med 2000; 28: 2729-2732.

13. Vance Beck, Dan Chateau, et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Critical care* 2014; 18: R97-104.
14. Xiaowu Bai, Wenkui Yu et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Critical care* 2014; 18: 532-539.
15. Christopher W. Seymour, Foster Gesten, et al. Time to Treatment and mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl Med* 2017; 376: 2235-2244.
16. Michael Bernhard, Christoph Lichtenstein, et al. The early antibiotic therapy in septic patient-milestone or sticking point. *Critical care* 2014; 18: 671.
17. Varpula M, Tallgren M, et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1066-1071.
18. Dünser MW, Takala J, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1225-1233.
19. Sterling SA, Miller WR, et al. The impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2015; 43(9): 1907-1015.