

# Sepsis

ประสิทธิ์ อุพาพรรณ

## บทนำ

Sepsis หรือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยทั่วโลกคาดการณ์ว่าในปีหนึ่ง ๆ นั้นพบผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อได้ถึง 19 ล้านราย นอกจากนี้ในระยะหลังยังพบว่าอุบัติการณ์ (incidence) ของภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่สูงมากขึ้นด้วย<sup>1</sup> ภาวะนี้ส่งผลให้เกิดทุพพลภาพรวมถึงมีอัตราการตายที่สูงมาก เนื่องจากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีอายุที่มาก (65-84 ปี) และมีโรคประจำตัวหลายอย่าง<sup>2</sup> แม้ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลรักษาเป็นอย่างดีภายในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤตที่มีความพร้อมสูงมาก (advance critical care) แต่ก็ยังพบอัตราการตายที่สูงถึงร้อยละ 30 ถึง 40 ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศที่กำลังพัฒนาหรือมีรายได้ต่อหัวของประชากรที่ต่ำพบอัตราการตายในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) สูงถึงร้อยละ 60<sup>3</sup> แม้หลายปีที่ผ่านมามีการพัฒนาแนวทางการรักษาโรคนี้อย่างต่อเนื่องส่งผลให้อัตราการตายลดลงบ้าง แต่ก็ยังคงอยู่ในระดับที่สูงมาก และเนื่องจากมีข้อมูลรวมถึงหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับการดูแลรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อเพิ่มมากขึ้นจนเพียงพอที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อขึ้นใหม่ ที่ได้รับการอ้างอิงมากที่สุด คือ Surviving Sepsis Campaign (SSC) ซึ่งตีพิมพ์ใน ปี ค.ศ. 2016<sup>4</sup> โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อมุ่งเน้นให้เกิดความเหมาะสมในการนำไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างเต็มที่และเหมาะสมกับสถานการณ์ปัจจุบัน

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อเป็นปัญหาที่พบบ่อยมีความสำคัญและเป็นปัญหาที่ฉุกเฉินอย่างมาก ดังนั้นในบทความนี้จะขอกล่าวถึงประเด็นสำคัญต่าง ๆ ที่แพทย์ผู้ให้การรักษาคควรทราบโดยจะขอเน้นย้ำถึงประเด็นที่มีการเปลี่ยนแปลงในเวชปฏิบัติเป็นสำคัญ

## คำจำกัดความและแนวทางการนำไปใช้

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อซึ่งในบทความนี้จะขอใช้คำว่า sepsis นั้น มีการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องโดยมีการเปลี่ยนแปลงคำจำกัดความของ sepsis ตามความรู้ใหม่ ๆ ที่พบเพื่อให้ครอบคลุม และสอดคล้องกับพยาธิสรีรวิทยาของโรค โดยปัจจุบันเป็นการปรับเปลี่ยนคำจำกัดความของ sepsis ใหม่เป็นครั้งที่ 3 ในปี ค.ศ. 2016 เรียกว่า Sepsis-3<sup>5</sup> (The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic shock) (ตารางที่ 1) จากเดิมซึ่งมีการกำหนดคำจำกัดความของ sepsis เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1991 และมีการ

เปลี่ยนแปลงในปี ค.ศ. 2001 และ ค.ศ. 2014 ตามลำดับ โดยการเปลี่ยนแปลงใหม่นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อกำหนดเกณฑ์ทางคลินิกต่าง ๆ (clinical criteria) ที่บ่งชี้ถึงการมีภาวะต่าง ๆ สัมหลวเพื่อใช้คัดแยกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่กำลังจะมี sepsis ออกมาเพื่อให้การรักษาได้อย่างทันท่วงที เนื่องจากมีข้อมูลชัดเจนว่าอัตราการตายของผู้ป่วยจะลดลงอย่างมากหากสามารถให้การประเมินและรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis ได้อย่างรวดเร็ว โดยใน Sepsis-3<sup>5</sup> นี้ได้ยกเลิกการใช้คำว่า SIRS (systemic inflammatory response syndrome) ออก เนื่องจากแม้ SIRS จะมีความไวมากแต่มีความจำเพาะต่ำต่อผู้ป่วย sepsis<sup>5</sup> ทำให้ไม่สามารถจำแนกผู้ป่วย sepsis จริงออกจากการตอบสนองของร่างกายคนปกติที่มีการติดเชื้อหรือการอักเสบได้ นอกจากนี้ยังได้ตัดคำว่า severe sepsis ออกไป เนื่องจากไม่มีความจำเป็นเพราะตามเกณฑ์ของ Sepsis-3<sup>5</sup> มีเกณฑ์ทางคลินิกต่าง ๆ ที่บ่งชี้ถึงการมีภาวะสัมหลวซึ่งแสดงถึงความรุนแรงที่เสี่ยงต่อการเสียชีวิตอยู่แล้ว

Sepsis-3<sup>5</sup> ระบุคำนิยามใหม่ของ sepsis โดยมีองค์ประกอบที่สำคัญสามส่วน คือ มีการติดเชื้อ (infection) มีความผิดปกติของการตอบสนองของร่างกาย (dysregulated host response) ต่อการติดเชื้อ และมีการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ผิดปกติ (organ dysfunction) อันเป็นผลจากการตอบสนองของร่างกาย ดังนั้น sepsis จึง หมายถึง ภาวะที่มีการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายทำงานผิดปกติอย่างรุนแรงมีผลคุกคามต่อชีวิตอันเป็นผลมาจากการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อที่เสียสมดุลไป ส่วนคำว่า septic shock จัดเป็นส่วนย่อย (subset) ของคำว่า sepsis ที่มีความผิดปกติในระดับเซลล์ เมตาบอลิซึม และระบบไหลเวียนของร่างกายส่งผลให้มีอัตราการตายที่สูงขึ้นกว่าผู้ป่วยที่มี sepsis โดยความหมายในทางคลินิกนั้น septic shock หมายถึง ภาวะที่มี sepsis ร่วมกับมีความดันโลหิตต่ำอย่างต่อเนื่องแม้ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอแล้วยังจำเป็นต้องได้ยาช่วยพุงระดับความดันโลหิต (vasopressors) เพื่อประคองค่าความดันโลหิตเฉลี่ย (mean arterial pressure; MAP) ให้มากกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท ร่วมกับมีระดับของแลคเตทในซีรัม (serum lactate) มากกว่า 2 มิลลิโมลต่อลิตร<sup>5</sup> โดยการวินิจฉัย septic shock กำหนดให้มีเกณฑ์ทั้งส่วนของระดับความดันโลหิตที่ต่ำร่วมกับระดับของแลคเตทในซีรัม เนื่องจากการพบทั้งสองส่วนสำคัญนี้มีผลต่ออัตราการตายที่สูงมากกว่าการพบเพียงอย่างเดียวหนึ่ง<sup>1</sup> ซึ่งอัตราการตายในผู้ป่วย septic shock อาจสูงได้ถึงร้อยละ 40 ถึง 60<sup>3,5</sup>

จะเห็นได้ว่าตามคำนิยามของ Sepsis-3<sup>5</sup> นั้น เน้นถึงการที่มีการทำงานของอวัยวะที่ผิดปกติ (organ dysfunction) เป็นองค์ประกอบสำคัญในการช่วยให้คิดถึงภาวะ sepsis โดยมีคำแนะนำให้ใช้ในทางคลินิก ดังนี้

การที่มีการทำงานของอวัยวะผิดปกติซึ่งบ่งบอกว่าอาจจะมีการทำงานของอวัยวะสัมหลว (organ dysfunction) สำหรับผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตให้ใช้เกณฑ์ตามระดับค่าคะแนนที่เรียกว่า SOFA<sup>1</sup> (The Sequential <Sepsis-related> Organ Failure Assessment score) เนื่องจากค่าคะแนน SOFA นี้มีข้อมูลว่าสามารถพยากรณ์

อัตราการตายในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลได้ดีกว่าค่า SIRS ซึ่งคะแนน SOFA นี้ได้จากการประเมินผู้ป่วยตามระบบทั้งสิ้น 6 ระบบ (การตรวจร่างกายรวมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ) (ตารางที่ 2) โดยกำหนดค่าตั้งแต่ 2 คะแนนขึ้นไปบ่งบอกว่าผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าติดตามรวมถึงการรักษาภาวะ sepsis อย่างรวดเร็วและเหมาะสม เนื่องจากสัมพันธ์กับการมีอัตราการตายที่สูงกว่าร้อยละ 10 และมีอัตราการตายเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 ถึง 25 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีคะแนน SOFA น้อยกว่า 2

กรณีผู้ป่วยอยู่นอกหรือผู้ป่วยวิกฤต (หมายรวมถึงผู้ป่วยที่อยู่นอกโรงพยาบาลหรืออยู่ในโรงพยาบาล เช่น ห้องฉุกเฉินและหอผู้ป่วยทั่วไป) ให้ใช้การประเมินตามเกณฑ์ที่เรียกว่า ‘quickSOFA’ (qSOFA)<sup>1</sup> ซึ่งประกอบไปด้วยเกณฑ์สามข้อ<sup>1</sup> (มีความสำคัญเมื่อพบตั้งแต่ 2 ใน 3 ข้อ) ดังนี้ คือ 1. มีอัตราการหายใจมากกว่าหรือเท่ากับ 22 ครั้งต่อนาที 2. มีการเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ตัวโดยประเมินจากค่า Glasgow Coma Scale score (GSC) ที่น้อยกว่า 15 และ 3. มีค่าระดับความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิเมตรปรอท โดยเหตุที่แนะนำให้ใช้ค่า ‘quickSOFA’ ในกรณีนี้เนื่องจากสามารถพยากรณ์ถึงอัตราการตายของผู้ป่วยได้ดีคล้ายคลึงกับการใช้ค่า SOFA<sup>1</sup> แต่ใช้ได้สะดวกรวดเร็ว และสามารถทำการประเมินซ้ำข้างเตียงได้ง่ายตามต้องการ เนื่องจากไม่มีส่วนของการตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้ามาเกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตามการเข้าเกณฑ์ของ ‘quickSOFA’ ดังกล่าวนี้อาจไม่เท่ากับกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ sepsis<sup>1</sup> เพียงแต่เป็นตัวบ่งชี้ถึงความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะมีภาวะ sepsis มากขึ้น ดังนั้นในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยว่าจะมีภาวะ sepsis ตามเกณฑ์นี้ควรได้รับการประเมินว่ามีการติดเชื้อหรือไม่ การทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ หรือไม่ รวมถึงให้เริ่มต้นการรักษาอย่างรวดเร็วและใกล้ชิด โดยอาจจำเป็นต้องย้ายผู้ป่วยเข้าหอผู้ป่วยวิกฤตเพื่อสังเกตอาการหรือได้รับการดูแลที่เหมาะสม

การที่มีการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ผิดปกติซึ่งมีความพยายามค้นหาโดยการ ใช้ค่า SOFA หรือ ‘quickSOFA’ นั้น เป็นเพียงส่วนหนึ่งในนิยามของ sepsis<sup>1</sup> ดังนั้นจึงพึงระลึกว่าการเข้าเกณฑ์ของ SOFA หรือ ‘quickSOFA’ นั้น บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคและอัตราการตายในผู้ป่วย sepsis ได้ดี แต่ไม่ได้ใช้สำหรับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อหรือไม่ และในอีกทางหนึ่งนั้น หากผู้ป่วยยังไม่เข้าเกณฑ์ของ SOFA หรือ ‘quickSOFA’ ในตอนแรก แต่แพทย์ผู้ดูแลยังคงสงสัยถึงภาวะ sepsis ก็ยังมีความจำเป็นต้องเฝ้าติดตามทำการประเมินผู้ป่วยซ้ำอย่างใกล้ชิด และควรพิจารณาหาว่ามีการติดเชื้อร่วมด้วยหรือไม่เสมอ (documented infection) เนื่องจาก ณ ปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือหรือเกณฑ์อันใดอันหนึ่งที่ดีที่สุดในการบ่งบอกว่าผู้ป่วยมีภาวะ sepsis หรือไม่ และยังไม่มีสิ่งใดทดแทนการตระหนักรู้ถึงภาวะ sepsis และการตัดสินใจที่ดีของแพทย์ (good clinical judgement) ในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีภาวะ sepsis ได้

## สาเหตุและพยาธิสรีรวิทยา

จุลชีพหลายชนิดซึ่งส่วนใหญ่มักเป็นเชื้อแบคทีเรีย (อาจเป็นเชื้อไวรัส หรือเชื้อราก็ได้) สามารถกระตุ้นให้เกิด sepsis ได้ โดยเมื่อจุลชีพบุกรุกเข้าสู่เนื้อเยื่อของร่างกายจะมีการตอบสนองของร่างกายตามมาซึ่งอาจเกิดมากหรือน้อยก็ได้ และอาจเป็นเพียงการตอบสนอง ณ บริเวณที่มีการติดเชื้อ หรืออาจลุกลามไปตามระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกายได้โดยผ่านกลไกการอักเสบโดย cytokine และ mediator ต่าง ๆ ที่หลั่งออกมาจากเซลล์ที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อชนิดนั้น ๆ<sup>8,9</sup> (inflammatory cells) ที่สำคัญ คือ macrophage ซึ่งจะกระตุ้นกระบวนการตอบสนองต่าง ๆ โดยที่จุลชีพก่อโรคอาจไม่จำเป็นต้องเข้าสู่กระแสเลือดเพื่อให้เกิดภาวะ sepsis ก็ได้ ตามปกติแล้วร่างกายจะตอบสนองต่อการติดเชื้อที่เนื้อเยื่อตำแหน่งต่าง ๆ ด้วยกลไกที่พยายามจะควบคุมจุลชีพไว้ไม่ให้บุกรุกไปเกินกว่าตำแหน่งที่ติดเชื้อ และพยายามควบคุมกระบวนการอักเสบให้อยู่แต่เฉพาะที่นั้น ๆ แต่เมื่อมีการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อที่ผิดปกติมากเกินไปจนเนื้อเยื่อหรืออวัยวะอื่น ๆ ทั่วร่างกายทำงานผิดปกติไป ก็จะเกิดอาการแสดงที่เป็นการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบเหล่านี้ไปด้วยที่ เรียกว่า sepsis<sup>9</sup>

ความเข้าใจในภาวะ sepsis ที่เพิ่มมากขึ้นทำให้พบข้อบกพร่องของนิยามเดิมของ sepsis เนื่องจากเดิมเชื่อว่าสาเหตุหลักของภาวะ sepsis คือ การตอบสนองต่อการอักเสบจากการติดเชื้อ แต่พบว่าการรักษาที่มุ่งลดกระบวนการอักเสบกลับไม่ได้ลดอัตราการตาย<sup>10,11</sup> นิยามใหม่ตาม Sepsis-3<sup>5</sup> จึงพยายามกำหนดให้มีส่วนสำคัญที่ควรพิจารณาทั้งด้าน การติดเชื้อ การตอบสนองของร่างกาย และการมีอวัยวะล้มเหลว โดยการศึกษาวิจัยใหม่ ๆ ของ sepsis ก็มีความพยายามที่จะหาวิธีการรักษาโดยพยายามมุ่งเน้นที่ส่วนสำคัญทั้งสามส่วนดังกล่าวนี้ร่วมกัน โดยคาดหวังเพื่อลดอัตราการตายในผู้ป่วยโรคนี้<sup>12</sup>

## แนวทางและการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในการดูแลรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

การปฏิบัติตามแนวทางการรักษาผู้ป่วย sepsis นั้นสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยลงได้ โดยแนวทางการรักษาที่ได้รับการอ้างอิงมากที่สุด คือ Surviving Sepsis Campaign (SSC) ซึ่งจัดทำโดยผู้เชี่ยวชาญด้านเวชบำบัดวิกฤตหลายท่าน โดยคำแนะนำนั้นได้มาจากการรวบรวมหลักฐานหรือการศึกษาที่มีอย่างเป็นระบบ โดยทั่วไปจะมีการรวบรวมข้อมูลและหลักฐานเชิงประจักษ์ต่าง ๆ เพื่อปรับปรุงแนวทางการรักษา sepsis ทุก ๆ 4 ปี โดยออกแนวทางมาแล้วในปี ค.ศ. 2004 เป็นครั้งแรก และมีการปรับเปลี่ยนในปี ค.ศ. 2008, ค.ศ. 2012 และล่าสุดในปี ค.ศ. 2016 โดย Surviving Sepsis Campaign 2016 หรือ SSC 2016<sup>4</sup> นั้น ประกอบไปด้วยคำแนะนำรวมทั้งสิ้น 93 รายการ โดยแบ่งคุณภาพของหลักฐานตามข้อมูลที่ใช่ (GRADE methodology) เป็น 4 ระดับ คือ Very low, Low, Moderate และ High และแบ่งระดับของคำแนะนำ (Strength) ออกเป็น 2 ระดับ คือ

Strong และ Weak โดยหากเป็นคำแนะนำระดับ Strong จะใช้คำว่า ‘Recommend’ (แนะนำ) แต่หากเป็นคำแนะนำระดับ Weak จะใช้คำว่า ‘Suggest’ (ควรทำ) ในการเขียนคำแนะนำ นอกจากนี้ในแนวทางฉบับนี้ยังใช้คำว่า Best practice statement (BPS) ในกรณีที่คำแนะนำเป็นระดับ Strong แต่ไม่มี GRADE methodology รองรับที่ชัดเจน เนื่องจากคำแนะนำนั้นมีเหตุผลและมีประโยชน์ชัดเจน แม้ยังไม่มีคุณภาพของหลักฐานที่รองรับเพียงพอก็ตาม โดยส่วนที่มีการเปลี่ยนแปลงมากที่สุดตามแนวทาง SSC 2016<sup>4</sup> คือ ส่วนของการรักษาผู้ป่วยเบื้องต้น (initial resuscitation) โดยข้อสรุปที่สำคัญตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย sepsis ตาม SSC 2016<sup>4</sup> (รวมถึงการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญจาก SSC 2012<sup>13</sup>) มีดังนี้ (ตารางที่ 1)

## **EARLY GOAL DIRECTED THERAPY (EGDT)**

จากการศึกษาของ Rivers และคณะ<sup>14</sup> ในปี ค.ศ. 2001 พบว่าการปฏิบัติตามแนวทางของ EGDT นั้นสามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วย sepsis ลงได้ จึงมีคำแนะนำให้ปฏิบัติตามแนวทางนี้มาโดยตลอด แต่จากการศึกษาขนาดใหญ่ (PROCESS, PROMISE, and ARISE trials)<sup>15-17</sup> ที่มีมากขึ้นรวมถึงการศึกษาแบบ meta-analysis<sup>18,19</sup> นั้น พบว่าผลของการปฏิบัติตามแนวทาง EGDT นั้นไม่ได้ลดอัตราการตายเมื่อเทียบกับการรักษาแบบปกติทั่วไป (usual care) ดังนั้น SSC 2016<sup>4</sup> จึงไม่ได้แนะนำถึงการปฏิบัติตาม EGDT อีกต่อไป (นอกจากนี้ การปฏิบัติตามแนวทาง EGDT ยังสัมพันธ์กับค่าใช้จ่ายที่เพิ่มสูงขึ้นด้วย)<sup>19</sup>

## **การรักษาผู้ป่วยเบื้องต้น (Initial resuscitation)**

ใน SSC 2012<sup>13</sup> เริ่มมีข้อกำหนดให้ทำการรักษาผู้ป่วยเบื้องต้น (initial resuscitation) ในผู้ป่วย sepsis ที่มี ความดันโลหิตต่ำ (แม้ได้รับสารน้ำในช่วงแรกแล้ว) หรือมีค่าแลคเตทในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 4 มิลลิโมลต่อ ลิตร หลังจากนั้นได้มีการปรับปรุงแนวทางใหม่เพิ่มเติมเพื่อกำหนดเป้าหมายตามชุดการรักษา (care bundle) ที่ 3 และ 6 ชั่วโมง โดยกำหนดให้ใน 3 ชั่วโมงแรกตั้งแต่พบผู้ป่วยที่ห้องฉุกเฉิน หรือพบว่าผู้ป่วยเข้าตามเกณฑ์ sepsis หรือ septic shock ให้ปฏิบัติดังนี้ 1. ตรวจระดับแลคเตทในเลือด 2. เก็บเพาะเชื้อจากเลือด และ 3. ให้สาร น้ำชนิด crystalloid ทันทีปริมาณ 30 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม โดยการเริ่มต้นการรักษานี้ควรกระทำให้เร็วที่สุดและ เสร็จสิ้นภายใน 3 ชั่วโมง เนื่องจากในทุก ๆ ชั่วโมงที่ช้าไปนั้น เพิ่มอัตราการตายขึ้น 1.04 เท่า<sup>20</sup> นอกจากนี้ใน 6 ชั่วโมงภายหลังเริ่มทำตามชุดการรักษานี้ ควรจะมีค่าแลคเตทกลับสู่ปกติ (normalization of lactate) หรือ หาก 6 ชั่วโมงแล้วความดันโลหิตยังคงต่ำซึ่งหมายถึง ยังคงมีค่าความดันโลหิตเฉลี่ย (MAP) ยังคงน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท ให้ทำการตรวจประเมินผู้ป่วยถึงความเพียงพอของสารน้ำที่ได้รับว่าเพียงพอหรือไม่ และให้

พิจารณาเริ่มยาช่วยพยุงความดันโลหิต (vasopressors) หากพิจารณาแล้วว่าได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว โดยใน SSC 2016<sup>4</sup> มีคำแนะนำส่วนของ initial resuscitation ที่สำคัญดังต่อไปนี้

แนะนำให้เริ่มทำการรักษาผู้ที่มี sepsis และ sepsis shock อย่างรีบด่วนโดยทันที<sup>4</sup> (ระดับคำแนะนำ BPS)

แนะนำให้สารน้ำชนิด crystalloid 30 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำภายใน 3 ชั่วโมงแรก<sup>4</sup> (strong recommendation, low quality of evidence) และภายหลังการให้สารน้ำแล้วควรมีการตรวจประเมินระบบไหลเวียนเลือด (hemodynamic status) ซ้ำอีกครั้ง (BPS) ซึ่งหมายถึง การตรวจประเมินทางคลินิกต่าง ๆ เช่น สัญญาณชีพ ระดับของออกซิเจนในเลือดแดง และปริมาณปัสสาวะ เป็นต้น (อาจใช้การประเมินแบบ invasive หรือไม่ก็ได้) หากการตรวจประเมินทางคลินิกยังไม่สามารถบอกชนิดของภาวะช็อกได้ชัดเจน แนะนำให้ทำการตรวจประเมินการทำงานของหัวใจ (cardiac function) ต่อด้วย (BPS)

ในสถานที่ที่มีความพร้อมควรมีการประเมินถึงการตอบสนองของสารน้ำที่ให้โดยใช้ตัวแปรแบบพลวัต (dynamic variables) เช่น straight leg raise, stroke volume variation หรือ pulse pressure variation (การพยากรณ์การตอบสนองของสารน้ำมีความไวที่ร้อยละ 72 ความจำเพาะร้อยละ 91)<sup>12</sup> มากกว่าใช้ตัวแปรแบบคงที่ (static variables) เช่น central venous pressure (CVP) หรือ central venous oxygen saturation (ScVO<sub>2</sub>) เป็นต้น (weak recommendation, low quality of evidence) ซึ่งข้อกำหนดนี้ แตกต่างจาก SSC 2012<sup>13</sup> เนื่องจากการใช้ CVP เพียงอย่างเดียวในการประเมินการตอบสนองของสารน้ำนั้น มีข้อจำกัดในกรณีค่า CVP อยู่ในเกณฑ์ปกติ<sup>21</sup>

ในผู้ป่วย septic shock ที่ได้รับยาช่วยพยุงความดันโลหิต แนะนำเป้าหมายค่าความดันโลหิตเฉลี่ย (MAP) ที่ 65 มิลลิเมตรปรอท<sup>4</sup> (strong recommendation, moderate quality of evidence)

ในรายที่มีค่าแลคเตทในเลือดขึ้นซึ่งบ่งชี้ว่ามีเนื้อเยื่อขาดเลือด (tissue hypoperfusion) ควรรักษาผู้ชีพ (resuscitation) ให้ระดับแลคเตทกลับสู่ค่าปกติ (weak recommendation, low quality of evidence) ซึ่งยังคงเป็นคำแนะนำเช่นเดิม<sup>1</sup> เหมือนใน SSC 2012<sup>13</sup>

### **การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (Intravenous fluid therapy)**

SSC 2016<sup>4</sup> แนะนำให้ใช้สารน้ำชนิด crystalloid เป็นชนิดแรก (strong recommendation, moderate quality of evidence) โดยสามารถใช้ได้ทั้ง normal saline หรือ balanced crystalloids (เช่น Lactated Ringer, Sterofundin, Plasma-Lyte) (weak recommendation, low quality of evidence) เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนในกรณี sepsis ว่าตัวใดดีกว่ากัน อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังการให้สารน้ำที่มีส่วนประกอบของคลอ

ไรด์สูง เนื่องจากมีรายงานว่าค่าคลอไรด์ในเลือดที่เพิ่มขึ้นอย่างมากในคนไข้ในหอผู้ป่วยวิกฤตสัมพันธ์กับการมีภาวะไตวาย และการทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT) ที่เพิ่มมากขึ้น<sup>22</sup> นอกจากนี้หากให้สารน้ำชนิด crystalloid ปริมาณมากเพียงพอแล้วให้พิจารณาให้สารน้ำชนิด colloid เพิ่มเติมได้ แต่ให้หลีกเลี่ยงชนิดที่เป็น hydroxyethyl starches<sup>23</sup> หรือ HESs (strong recommendation, high quality of evidence) เนื่องจากมีรายงานว่าสัมพันธ์กับการตาย และการรักษาทดแทนไตที่เพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยังแนะนำให้ใช้เทคนิค fluid challenge ประกอบการพิจารณาในการให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง (BPS) และหยุดให้สารน้ำเมื่อไม่มีการตอบสนองต่อการให้สารน้ำอีกต่อไป (physiological response) เนื่องจากเป็นส่วนสำคัญที่จะป้องกันการให้สารน้ำที่มากเกินไปจนเกิดข้อแทรกซ้อน เช่น ภาวะน้ำเกิน หรือน้ำท่วมปอดได้<sup>2</sup>

### ยาพยุลงความดันโลหิต (Vasopressors)

แนะนำให้ใช้ยา norepinephrine เป็นตัวแรกในการช่วยพยุลงความดันโลหิต<sup>4</sup> (strong recommendation, moderate quality of evidence) ยาตัวต่อไป (second-line agent) ที่แนะนำให้ใช้ คือ ยา vasopressin (ขนาดยาถึง 0.03 ยูนิตต่ออนาที) (weak recommendation, moderate quality of evidence) ซึ่งใช้หวังผลเพื่อลดขนาดของยา norepinephrine ที่ใช้ลง หรือให้คู่กับยา norepinephrine เพื่อให้ได้เป้าหมายของ MAP ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท (กรณีได้ยา norepinephrine แล้วยังคงมีความดันโลหิตที่ต่ำ) อย่างไรก็ตามในเมืองไทยยังไม่มียา vasopressin ใช้ ดังนั้นยาตัวต่อไปที่ใช้ในเมืองไทย คือ ยา epinephrine (weak recommendation, low quality of evidence) ส่วนยา dopamine นั้นจะใช้ทดแทนในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาหัวใจเต้นช้า หรือมีความเสี่ยงต่ำที่จะมีหัวใจเต้นเร็วผิดปกติเท่านั้น (weak recommendation, low quality of evidence) นอกจากนี้ยังคงแนะนำให้ใช้ยา dobutamine ได้ในกรณีที่แม้ได้สารน้ำและยาพยุลงความดันโลหิตที่เพียงพอแล้ว ผู้ป่วยยังคงมีภาวะ hypoperfusion ที่ไม่ได้อย่างต่อเนื่อง (weak recommendation, low quality of evidence) แต่ไม่มีคำแนะนำให้ใช้ยา dobutamine ขนาดต่ำเพื่อป้องกันไตวาย (strong recommendation, high quality of evidence) อีกต่อไป อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสังเกตว่าใน SSC 2016<sup>4</sup> ไม่ได้ระบุขนาดยา dobutamine ที่ใช้เริ่มแรกกรณี sepsis เอาไว้ด้วย<sup>1</sup>

### ระบบการคัดกรองและวินิจฉัย (Screening and diagnosis of septic source)

SSC 2016<sup>4</sup> แนะนำให้โรงพยาบาลแต่ละแห่งมีการพัฒนาระบบ (hospital systems) การดูแลและคัดกรองผู้ป่วยวิกฤต รวมถึงผู้มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด sepsis (BPS) โดยอาจจัดทำเป็นรูปแบบของแนวทางปฏิบัติที่เหมาะสม โดยในปัจจุบันได้มีการนำเอาเทคโนโลยีต่าง ๆ เข้ามาใช้เพื่อส่งเสริม และพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วย sepsis ให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น เช่น การใช้แอปพลิเคชันต่าง ๆ บนโทรศัพท์มือถือ รวมถึงการใช้โปรแกรม

sepsis alert<sup>24</sup> เพื่อใช้ในการคัดกรองและดูแลผู้ป่วย sepsis โดยหวังผลเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษา sepsis ให้ง่าย และสะดวกรวดเร็วมากยิ่งขึ้น<sup>24</sup>

แนะนำให้เก็บสิ่งส่งตรวจเพาะเชื้อ (รวมถึงเลือดด้วย) ทั้ง aerobic และ anaerobic (BPS) ให้ครบถ้วนก่อนให้ยาต้านจุลชีพ โดยกระบวนการดังกล่าวไม่ควรทำให้เกิดความล่าช้าในการเริ่มให้ยาต้านจุลชีพ เนื่องจาก SSC 2016<sup>4</sup> ยังคงแนะนำให้ยาต้านจุลชีพภายใน 1 ชั่วโมง (strong recommendation, moderate quality of evidence) ภายหลังวินิจฉัย sepsis หรือ septic shock เพื่อลดอัตราการตายของผู้ป่วยลง

ไม่แนะนำให้ใช้การตรวจ 1,3-β-D-glucan หรือ anti-mannan antibody ในการช่วยวินิจฉัยว่ามี การติดเชื้อราแคนดิดา (*Candida*) ในกระแสเลือดหรือไม่<sup>23</sup> เนื่องจากการตรวจดังกล่าวมีค่าทำนายผลลบต่ำ (low negative predictive value) มากจนเกินไปที่จะมาช่วยในการตัดสินใจว่าจะรักษาภาวะนี้หรือไม่

แนะนำให้นำสายสวนหลอดเลือดที่สงสัยว่าจะเป็นแหล่งของการติดเชื้อออกโดยเร็วที่สุด ภายหลังมีสายสวนใหม่ใช้ทดแทน<sup>4</sup> (BPS)

แนะนำให้พิจารณาหาตำแหน่งของการติดเชื้อร่วมด้วยเสมอและให้การรักษา โดยหากพิจารณาแล้วจำเป็นต้องทำ intervention เพื่อควบคุมตำแหน่งที่มีการติดเชื้อให้กระทำโดยเร็วที่สุด<sup>4</sup> (BPS)

### ยาต้านจุลชีพ (Antimicrobials)

แนะนำให้ยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เป็นไปได้ (เชื้อแบคทีเรีย ไวรัส หรือเชื้อราก่อโรค) อย่างน้อยหนึ่งชนิดหรือมากกว่าในผู้ที่มี sepsis หรือ septic shock (strong recommendation, moderate quality of evidence) โดยให้พิจารณาถึงขนาดของยาที่เหมาะสมตามหลักการทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) ด้วย<sup>4</sup> (BPS) เนื่องจากสภาวะของผู้ป่วย เช่น การเปลี่ยนแปลงของสารน้ำ (changes in body composition) และการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ รวมถึงการรักษาต่าง ๆ ต่อผู้ป่วย เช่น ยา สารน้ำ และอุปกรณ์เครื่องมือที่ใช้ทำหัตถการล้วนมีส่วนทำให้เภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านจุลชีพนั้นคาดเดาได้ยาก<sup>25</sup> อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยวิกฤตที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดมักมีการกระจายของสารน้ำในร่างกาย (volume of distribution) จากภายในเซลล์สู่ภายนอกเซลล์ค่อนข้างมาก ดังนั้นยาต้านจุลชีพกลุ่มที่มีการละลายน้ำได้ดี (hydrophilic drug) จึงควรเพิ่มขนาดการให้ยาหรือพิจารณา loading dose ด้วยเสมอ<sup>25</sup> และเนื่องจากเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยอาจเป็นเชื้อที่ื้อยาหลายขนานได้ในบางกรณีดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลรักษาจึงควรคำนึงถึงปัจจัยทางด้าน



ประสิทธิภาพของยา (efficacy) และร่วมกับความปลอดภัย (safety) ของผู้ป่วยควบคู่กันไปเป็นหลักสำคัญ<sup>26</sup> (ตารางที่ 3 และ 4)

กรณี septic shock แนะนำให้ใช้ยาต้านจุลชีพอย่างน้อยสองชนิดที่ออกฤทธิ์แตกต่างกัน<sup>4</sup> (different antimicrobial classes) ร่วมกัน โดยมีเป้าหมายเพื่อครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เป็นไปได้ให้มากที่สุด (weak recommendation, low quality of evidence) แต่ไม่ควรใช้ยาต้านจุลชีพหลายชนิดร่วมกัน (combination therapy) ในทุกกรณีตั้งแต่เริ่มต้นการรักษาการติดเชื้อที่มีความรุนแรง เช่น bacteremia หรือ sepsis ที่ไม่มีภาวะช็อกร่วมด้วย (weak recommendation, low quality of evidence) และ ยังไม่แนะนำให้ใช้ในกรณีผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลด์ต่ำที่มี bacteremia หรือ sepsis ร่วมด้วย<sup>4</sup> (neutropenic sepsis) (strong recommendation, moderate quality of evidence) โดยภายหลังทราบผลตรวจเพาะเชื้อและแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อก่อโรคแล้ว แนะนำให้ปรับยาต้านจุลชีพให้จำเพาะกับเชื่อนั้น (BPS) และหากพิจารณาใช้ยาต้านจุลชีพแบบ combination therapy ไปก่อน (กรณี septic shock) แนะนำให้ปรับความจำเพาะของยาลง (de-escalation) ร่วมกับหยุดการใช้ combination therapy (กล่าวคือเหลือยา 1 ชนิด) ภายใน 2-3 วันแรก (the first few days) ที่อาการทางคลินิกตอบสนองดีขึ้น หรือมีหลักฐานว่าการติดเชื้อนั้นหายไป (BPS) ซึ่งสิ่งนี้แตกต่างจาก SSC 2012<sup>13</sup> เล็กน้อยที่แนะนำว่าการใช้ combination therapy ไม่ควรมากกว่า 3-5 วัน นอกจากนี้หากพบว่ามีกรออักเสบที่รุนแรงจากสาเหตุที่ไม่ใช่การติดเชื้อ เช่น ตับอ่อนอักเสบรุนแรงนั้น ไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันการติดเชื้อที่จะเกิดขึ้น (BPS)

ระยะเวลาที่ใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วย sepsis และ septic shock ควรอยู่ที่ 7-10 วัน<sup>4</sup> แต่ควรพิจารณาให้ยาต้านจุลชีพยาวนานขึ้น ในกรณีที่มีการตอบสนองทางคลินิกช้า (slow clinical response) ไม่สามารถจัดการหรือระบายตำแหน่งที่มีการติดเชื้อได้ (undrainable foci of infection) มีการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในเลือด มีการติดเชื้อไวรัสหรือเชื้อราบางชนิด รวมถึงการที่ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันบกพร่องบางชนิด เช่น ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลด์ต่ำ (neutropenia) เป็นต้น<sup>4</sup> (weak recommendation, low quality of evidence)

### ยาสเตียรอยด์ (Corticosteroids)

โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ยา hydrocortisone เนื่องจากมีข้อมูลในช่วงหลังมานี้ว่าไม่ลดอัตราการตาย<sup>27</sup> แต่อย่างไรก็ตาม SSC 2016<sup>4</sup> ยังมีคำแนะนำพิจารณาให้ hydrocortisone ทางหลอดเลือดดำขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ในผู้ป่วย septic shock ได้ เฉพาะกรณีที่ให้สารน้ำและยา vasopressors อย่างเพียงพอแล้วยังไม่สามารถทำให้ความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายอย่างคงที่<sup>4</sup> (weak recommendation, low quality of evidence)

อย่างไรก็ตามไม่มีความจำเป็นต้องทำการตรวจระดับคอร์ติซอล (cortisol) หรือทดสอบด้วยวิธีดีคอสอร์โมน กระตุ้นต่อมหมวกไต (ACTH, Adrenocorticotrophic hormone stimulation) ก่อนพิจารณาเริ่มให้ยา<sup>1</sup> และแม้จะมีคำแนะนำว่าสามารถให้ยาสเตียรอยด์นี้ไปได้จนกว่าจะสามารถหยุดการใช้ยา vasopressors ได้แล้วจึงหยุดยา สเตียรอยด์<sup>4</sup> ก็ตาม แต่ ณ ปัจจุบันก็ยังไม่มียข้อมูลที่ชัดเจนถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มยารวมถึงระยะเวลาที่เหมาะสมว่าควรให้ยานี้นานเท่าไร<sup>28</sup>

## การให้ส่วนประกอบของเลือด (Blood products)

SSC 2016<sup>4</sup> ยังคงแนะนำให้เลือด เมื่อระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 7 กรัมต่อเดซิลิตร (ยกเว้นกรณี persistent severe hypoxemia, myocardial ischemia, acute hemorrhage, active ischemic heart disease) (strong recommendation, high quality of evidence) และไม่แนะนำให้ใช้ยา Erythropoietin ในการรักษาภาวะซีดที่สัมพันธ์กับ sepsis และควรให้ Fresh-frozen plasma (FFP) เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ (coagulation abnormalities) ร่วมกับมีเลือดออกผิดปกติอย่างมาก (active bleeding) หรือมีความจำเป็นต้องทำหัตถการบางอย่าง (planned procedures) ที่อาจเกิดเลือดออกผิดปกติเท่านั้น (หากมี coagulation abnormalities จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพียงอย่างเดียวไม่ต้องให้ FFP) ส่วนการให้เกล็ดเลือดให้เมื่อมีปริมาณเกล็ดเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10,000 หรือน้อยกว่า 20,000 ร่วมกับมีความเสี่ยงสูงที่จะมีเลือดออกได้ง่าย (high risk of bleeding) หรือเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 แต่มีเลือดออกผิดปกติมาก หรืออาจต้องทำหัตถการที่รุนแรงเสี่ยงต่อการมีเลือดออกง่าย (invasive procedures) หรือต้องผ่าตัด

## คำแนะนำการรักษาอื่นๆ ที่สำคัญ

### การใช้เครื่องช่วยหายใจ (Mechanical ventilation)

ในผู้ที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวจาก sepsis แต่ยังไม่ ARDS<sup>4</sup> (adult respiratory distress syndrome) ควรตั้งปริมาตรอากาศ (tidal volume) ที่ต่ำมากกว่าสูง (weak recommendation, low quality of evidence)

กรณีมี ARDS จาก sepsis<sup>4</sup> แนะนำให้ใช้เป้าหมายของ tidal volume ที่ 6 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม (strong recommendation, high quality of evidence) และ plateau pressure ควรจะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 เซนติเมตรน้ำ (strong recommendation, moderate quality of evidence) และควรใช้ความดันบวกขณะสิ้นสุดการหายใจออก หรือ PEEP (positive and expiratory pressure) ที่สูงมากกว่าค่าเฉพาะกรณี ARDS ในระดับปานกลางถึงรุนแรง

(weak recommendation, moderate quality of evidence) แต่ไม่แนะนำให้ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดความถี่สูงอีกต่อไป (High-frequency oscillating volume; HFOV) (strong recommendation, moderate quality of evidence)

หากมี ARDS จาก sepsis ที่มี  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  น้อยกว่า 150 มิลลิเมตรปรอท แนะนำให้ใช้ท่านอนคว่ำ (prone) (strong recommendation, moderate quality of evidence) มากกว่านอนหงาย<sup>4,13</sup> (ซึ่งเดิมกำหนดให้ใช้เมื่อน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิเมตรปรอท) และให้ใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อได้ (neuromuscular blocking agents; NMBAs) แต่ไม่ควรใช้ต่อเนื่องเกินกว่า 48 ชั่วโมง (weak recommendation, moderate quality of evidence)

กรณีมี ARDS จาก sepsis ที่ไม่มีภาวะเนื้อเยื่อขาดเลือด<sup>4</sup> (tissue hypoperfusion) แนะนำให้ใช้กลยุทธ์จำกัดสารน้ำ (strong recommendation, moderate quality of evidence)

กรณีมี ARDS จาก sepsis ที่ไม่มีภาวะหลอดลมหดตัว<sup>4</sup> (bronchospasm) ไม่แนะนำให้ใช้ยา beta-2 agonists (strong recommendation, moderate quality of evidence)

### การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด (Glucose control)

ไม่แตกต่างจาก SSC 2012<sup>13</sup> คือ ควรมีการจัดทำแบบแผนที่ชัดเจน (protocolized approach) ถึงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของคนไข้ในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยมีคำแนะนำให้ยาอินซูลินเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 180 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร 2 ครั้งติดกัน (strong recommendation, high quality of evidence) ซึ่งการเจาะตรวจระดับน้ำตาลในเลือดควรกระทำทุก 1-2 ชั่วโมงจนกว่าระดับน้ำตาลในเลือดจะคงที่ตามเป้าหมาย คือ น้อยกว่า 180 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรจึงปรับเป็นทุก 4 ชั่วโมง โดยการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดนั้นหากใช้เครื่องตรวจแบบพกพา (point-of-care testing) ควรแปลผลด้วยความระมัดระวังเนื่องจากผลอาจไม่ถูกต้องนัก และหากผู้ป่วยมีการใส่สายสวนหลอดเลือดแดงอยู่แล้วให้พิจารณาส่งเลือดตรวจวัดระดับน้ำตาลจากเลือดแดง (arterial blood) นี้มากกว่าการเจาะตรวจจากปลายนิ้ว<sup>1</sup>

### การบำบัดทดแทนไต (Renal replacement therapy; RRT)

การให้ยาโซเดียมไบคาร์บอเนต (sodium bicarbonate) โดยหวังผลเพื่อช่วยให้ระบบไหลเวียนเลือด (hemodynamics) ดีขึ้น หรือเพื่อลดความจำเป็นในการใช้ยา vasopressor นั้น ควรให้เฉพาะกรณีเลือดเป็นกรดจากการขาดเลือดเลี้ยงเนื้อเยื่อ (hypoperfusion-induced lactic acidemia) ที่มีค่า pH ในเลือดน้อยกว่า 7.15<sup>4</sup> เท่านั้น (weak recommendation, moderate quality of evidence)

ผู้ป่วย sepsis ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันจำเป็นต้องฟอกเลือดสามารถใช้การบำบัดทดแทนไตได้ทั้งแบบต่อเนื่อง (continuous RRT; CRRT) และแบบเว้นระยะ (intermittent RRT)<sup>4</sup> (weak recommendation, moderate quality of evidence) แต่หากมีการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ควรใช้แบบ CRRT<sup>4,13</sup> (weak recommendation, very low quality of evidence) และตาม SSC 2016<sup>4</sup> นั้นมีคำแนะนำใหม่เพิ่มเติมโดยเน้นย้ำว่าไม่แนะนำให้ทำ RRT ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตที่ผิดปกติหรือมีปัสสาวะน้อยลง (oliguria) โดยปราศจากข้อบ่งชี้ในการบำบัดทดแทนไตอื่นที่ชัดเจน (weak recommendation, low quality of evidence)

### โภชนบำบัด (Nutrition)

แนะนำให้เริ่มให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร (enteral nutrition) โดยเร็วในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock ที่สามารถให้สารอาหารผ่านทางเดินอาหารได้<sup>4</sup> โดยสามารถพิจารณาให้ได้ทั้งรูปแบบให้ทีละน้อย ๆ (trophic feeds) (จำกัดที่ 500 กิโลแคลอรีต่อวัน)<sup>1</sup> หรือให้ได้แบบเต็มที (full feeds) ตั้งแต่แรกเลยก็ได้ แต่หากพิจารณาให้แบบ trophic feeds ในตอนแรกควรพิจารณาเพิ่มปริมาณอาหารที่ให้แก่ผู้ป่วยเท่าที่สามารถรับได้ (patient tolerance) (weak recommendation, moderate quality of evidence) กรณีผู้ป่วยไม่สามารถรับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ในช่วง 7 วันแรก แนะนำให้สารน้ำที่มีน้ำตาลเป็นองค์ประกอบทางหลอดเลือดดำ และพยายามให้อาหารผ่านทางเดินอาหารเท่าที่ผู้ป่วยสามารถรับได้<sup>4</sup> แต่ไม่แนะนำให้สารอาหารผ่านทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition) เพียงอย่างเดียวหรือแม้ให้ทั้งสารอาหารผ่านทางหลอดเลือดดำร่วมกับการให้ผ่านทางเดินอาหารร่วมกันตั้งแต่แรกก็เป็นสิ่งที่ไม่ควรกระทำ (strong recommendation, moderate quality of evidence)

ใน SSC 2016<sup>4</sup> นั้น แนะนำว่าไม่จำเป็นต้องทำการตรวจติดตามปริมาณสารอาหารที่เหลือในกระเพาะอาหาร (gastric residuals) เป็นประจำในผู้ป่วยทุกราย (weak recommendation, low quality of evidence) แต่ให้กระทำเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยรับสารอาหารไม่ได้หรือมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการสำลักอาหาร (weak recommendation, very low quality of evidence) โดยในคนไข้กลุ่มนี้ควรพิจารณาใช้ยากระตุ้นการทำงานของลำไส้<sup>4</sup> (กลุ่ม prokinetic agents) (weak recommendation, low quality of evidence) และพิจารณาใส่สายยางให้อาหารในตำแหน่งที่ต่ำหรือต่ำกว่าส่วนไพโลรัส (postpyloric position) ของกระเพาะอาหารลงไป<sup>1</sup>

### การป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน (Venous thromboembolism, VTE prophylaxis)

แนะนำให้ยาป้องกันหลอดเลือดอุดตัน<sup>4</sup> โดยแนะนำให้ยา low molecular weight heparin (LMWH) มากกว่า unfractionated heparin (UFH) หากไม่มีข้อห้าม (strong recommendation, moderate quality of evidence) และหากเป็นไปได้ควรใช้การป้องกันด้วยยา ร่วมกับการป้องกันเชิงกล (mechanical VTE) อื่น ๆ แต่

หากมีข้อห้ามในการใช้ยาป้องกันให้ใช้การป้องกันเชิงกลแทนได้ (weak recommendation, low quality of evidence)

### การป้องกันแผลในกระเพาะอาหาร (Stress ulcer prophylaxis)

แนะนำให้การป้องกันแผลในกระเพาะอาหารในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock กรณีมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเลือดออกทางเดินอาหารส่วนบนเท่านั้น<sup>4</sup> (strong recommendation, low quality of evidence) (ความเสี่ยงที่สำคัญมากคือการถูกใส่ท่อช่วยหายใจและต้องใช้เครื่องช่วยหายใจมากกว่า 48 ชั่วโมง และมีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ) เนื่องจากการมีแผลในกระเพาะอาหารจากภาวะความเครียด (stress ulcer) สัมพันธ์กับอัตราการเกิดทุพพลภาพและอัตราการตายที่มากขึ้น โดยยาที่แนะนำให้ใช้ในการป้องกันนั้นสามารถใช้ได้ทั้งยากลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) หรือ ยากลุ่ม histamine-2 receptor antagonists (H2RAs)<sup>4</sup> (weak recommendation, low quality of evidence) อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้การป้องกันในผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกทางเดินอาหาร<sup>4</sup> (BPS)

### การพยากรณ์โรค

ผลของ sepsis ขึ้นกับลักษณะทางคลินิกและความรุนแรงซึ่งจะแตกต่างกันไปตามชนิดของการติดเชื้อ ตำแหน่งของการติดเชื้อ การตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อ และที่สำคัญคือความรวดเร็วในการเริ่มให้การรักษารวมถึงการเลือกยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามได้มีความพยายามในการใช้เครื่องมือต่าง ๆ ในรูปแบบของค่าคะแนนเพื่อนำมาใช้ในการพยากรณ์ถึงความรุนแรงของ sepsis และอัตราการตายของโรคในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤต<sup>29,30</sup> เช่น Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, III และ IV, Simplified Acute Physiology Score (SAPS), Mortality Prediction Model (MPM), Multiple Organ Dysfunction Score (LODS) รวมถึงค่าคะแนน SOFA ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น โดยที่นิยมใช้มากในปัจจุบัน คือ ค่าคะแนน APACHE II และ SAPS II เนื่องจากใช้ได้ค่อนข้างง่าย และมีข้อมูลว่าสามารถพยากรณ์อัตราการตายในโรงพยาบาล รวมถึงใช้จำแนกผู้รอดชีวิต (survivors) ออกมาในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ sepsis และ septic shock ได้ดี<sup>29</sup> แต่อย่างไรก็ตามสิ่งที่เราคาดหวังในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis คือ เครื่องมือหรือแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ดีเพื่อจะสามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วยลงได้ มิใช่เพียงเครื่องมือที่สามารถพยากรณ์ถึงความรุนแรงหรืออัตราการตายของโรคได้แม่นยำเพียงอย่างเดียว

## บทสรุป

Sepsis เป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่มีความรุนแรงและอัตราการตายสูง หลักสำคัญในการรักษา คือ การรีบวินิจฉัยให้ได้อย่างรวดเร็วด้วยการคัดกรองผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพรวมถึงความพยายามในการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การสังเกตสัญญาณ อาการแสดงต่าง ๆ ของการติดเชื้อ และอาการอื่น ๆ ที่อาจแสดงถึงการทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ ก็ล้วนมีส่วนสำคัญอย่างมากที่จะทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วย sepsis ประสบผลสำเร็จได้ อย่างดีและรวดเร็วมากยิ่งขึ้น โดยแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องมาโดยตลอด แพทย์ จึงควรติดตามและให้ความสำคัญอย่างมาก อย่างไรก็ตามการพิจารณานำไปใช้ควรคำนึงถึงหลักฐานและคุณภาพของหลักฐานต่อคำแนะนำนั้น ๆ ร่วมด้วยเสมอ และควรพิจารณาปรับให้เหมาะสมกับบริบทตามศักยภาพที่มีของสถานทีนั้น ๆ เพื่อก่อประโยชน์แก่ผู้ป่วยให้มากที่สุด

ภาคผนวก

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษาที่สำคัญตาม Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2012<sup>13</sup> และ 2016<sup>4</sup>

หัวข้อ	SSC 2012	SSC 2016
คำนิยามของ Sepsis	Systemic manifestation of infection + suspected infection (Severe sepsis: sepsis+organ dysfunction)	Life threatening organ dysfunction caused by dysregulated response to infection (No severe sepsis category)
การกู้ชีพด้วยสารน้ำ (Fluids resuscitation)	- ให้สารน้ำกลุ่ม crystalloid อย่างน้อย 30 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม ใน 3 ชั่วโมงแรก - ใช้ได้ทั้งชนิดที่เป็น normal saline หรือ balanced crystalloids - หากให้สารน้ำชนิด crystalloid ปริมาณมากเพียงพอแล้วให้พิจารณาให้สารน้ำที่เป็น colloid เพิ่มเติมได้ แต่ให้หลีกเลี่ยงชนิดที่เป็น hydroxyethyl starches	
ยาพยุลงความดันโลหิต (Vasopressors)	- เป้าหมายที่ค่า MAP $\geq 65$ มิลลิเมตรปรอท - ใช้ norepinephrine เป็นยาตัวแรก และใช้ epinephrine (หรือยา vasopressin) หาก MAP ยังไม่ได้ตามเป้าหมาย หรือต้องการลดการใช้ยา norepinephrine	
ยาสเตียรอยด์ (Steroid)	มีข้อบ่งชี้เฉพาะกรณียังคงมี septic shock แม้ได้รับสารน้ำและยาพยุลงความดันแล้วยังไม่ดี	
ยาด้านจุลชีพ (Antibiotics)	- ใช้ $\geq 1$ ชนิดเพื่อครอบคลุมเชื้อก่อโรค - combination therapy กรณีผู้ป่วยมี neutropenia หรือ ติดเชื้อ <i>Pseudomonas</i>	- ยาด้านจุลชีพแบบ broad spectrum แต่แรก - ไม่แนะนำให้ใช้ combined therapy ในกรณี neutropenia หรือ ติดเชื้อ <i>Pseudomonas</i> - อาจใช้ procalcitonin เพื่อช่วยลดการใช้ยา
ควบคุมตำแหน่งติดเชื้อ	จัดการภายใน 12 ชั่วโมง หรือเมื่อพร้อม	รีบควบคุมให้เร็วที่สุดเมื่อมีความพร้อม

MAP, mean arterial pressure

ดัดแปลงจาก Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Critical care medicine 2017;45:486-552.

ตารางที่ 2 เกณฑ์ต่าง ๆ ของค่า SOFA<sup>31</sup> (The Sequential <Sepsis-related> Organ Failure Assessment score)

คะแนน SOFA	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 with respiratory support	< 100 with respiratory support
<b>Coagulation</b> Platelets, (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20 □
<b>Liver</b> Bilirubin, (mg/dl)	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	> 12.0
<b>Cardiovascular</b> Hypotension, (mmHg)	MAP ≥ 70	MAP < 70	Dopamine ≤ 5 หรือ dobutamine (any dose) <sup>#</sup>	Dopamine > 5 - 15 หรือ epinephrine ≤ 0.1 หรือ NE ≤ 0.1 <sup>#</sup>	Dopamine > 15 หรือ epinephrine > 0.1 หรือ NE > 0.1 <sup>#</sup>
<b>CNS</b> (GCS)	15	13 - 14	10 - 12	6-9	< 6
<b>Renal</b> creatinine, (mg/dl) urine output, (ml/day)	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9 หรือ urine < 500	> 5.0 หรือ urine < 200

GCS, Glasgow Coma Score; CNS, central nervous system; NE, norepinephrine

<sup>#</sup> Adrenergic agents administered for at least 1 hour (doses given are in µg/kg/min)

คัดแปลจาก Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive care medicine 1996;22:707-10.



ตารางที่ 3 ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงของยาด้านจุลชีพของผู้ป่วยระยะวิกฤต<sup>25</sup>

เภสัชจลนศาสตร์ของยา	คุณสมบัติของยา	กรณีมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) (↑ interstitial fluid shifts)
ยาด้านจุลชีพที่ละลายในน้ำ (Low Vd, water soluble)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ขับออกทางไต</li> <li>- ความเข้มข้นระดับยาในซีรัมสูง</li> <li>- แทรกซึมเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ อย่างจำกัด</li> </ul>	- ↑Vd → ↓ serum concentrations <b>คำแนะนำ</b> - เพิ่มขนาดยาที่ละลายในน้ำ (hydrophilic antibiotic) - เปลี่ยนเป็นยาที่ละลายในไขมัน (ถ้าเหมาะสม)
ยาด้านจุลชีพที่ละลายในไขมัน (High Vd → lipid soluble)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ขับออกทางตับ</li> <li>- ความเข้มข้นระดับยาในซีรัมดี</li> <li>- แทรกซึมเข้าสู่เนื้อเยื่อได้มาก</li> </ul>	<b>คำแนะนำ</b> - ไม่ต้องปรับเปลี่ยน

Vd, volume of distribution

คัดแปลงจาก Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Critical care medicine 2009;37:840-51.

ตารางที่ 4 หลักการปรับยาต้านจุลชีพโดยคำนึงถึงหลักการทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา<sup>26</sup>

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา	กลยุทธ์ที่เหมาะสม
Concentration-dependent antibiotics (Cmax : MIC) - Quinolone, Aminoglycosides, Vancomycin if MIC $\geq$ 1 ug/mL, Tigecycline, Colistin, Doxycycline	ใช้ขนาดยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด (ต้องไม่เกินระดับที่ก่อโทษ)
Time-dependent antibiotics (Time > MIC) - Penicillin concentrations > MIC for 70% of the dosing interval - Beta-lactam concentrations > MIC for 60% of the dosing interval - Carbapenems concentrations > MIC for 40% of the dosing interval	ให้ยาทางหลอดเลือดดำแบบหยดให้ ยาวนานขึ้น (extended infusion)
Other Antibiotics (Cmax : MIC/Time > MIC and/or AUC/MIC) - Quinolones	ใช้ขนาดยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด (ต้องไม่เกินระดับที่ก่อโทษ)

Cmax, peak serum concentrations; AUC, area under the concentration curve; MIC, minimal inhibitory concentration

ดัดแปลงจาก Cheston B. Cunha, Steven M. Opal, What strategies can be used to optimize antibiotic use in the critically ill?. Evidence-Based Practice of Critical care. 2<sup>nd</sup> edition, 2016;14:107-111.

1. Plevin R, Callcut R. Update in sepsis guidelines: what is really new? *Trauma Surg Acute Care Open* 2017;0:1-6.
2. Epstein L, Dantes R, Magill S, Fiore A. Varying Estimates of Sepsis Mortality Using Death Certificates and Administrative Codes--United States, 1999-2014. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2016;65:342-5.
3. Sales Junior JA, David CM, Hatum R, et al. [An epidemiological study of sepsis in Intensive Care Units: Sepsis Brazil study]. *Revista Brasileira de terapia intensiva* 2006;18:9-17.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical care medicine* 2017;45:486-552.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:801-10.
6. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Critical care medicine* 2015;43:3-12.
7. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:762-74.
8. van der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? *Shock* 1995;3:1-12.
9. Pruitt JH, Copeland EM, 3rd, Moldawer LL. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock* 1995;3:235-51.
10. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *The New England journal of medicine* 2008;358:111-24.
11. จิระนคร ชุตติมา, The Best ICU: Sepsis-3 definition: Does it work ?. In: ดุสิต สถาวร editors. บริษัทปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์: สมาคมเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทย; 2560. p. 135-142.
12. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 2017;151:1229-38.
13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine* 2013;41:580-637.
14. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2001;345:1368-77.
15. Investigators A, Group ACT, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *The New England journal of medicine* 2014;371:1496-506.
16. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *The New England journal of medicine* 2014;370:1683-93.
17. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMiSe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health technology assessment* 2015;19:i-xxv, 1-150.
18. Yu H, Chi D, Wang S, Liu B. Effect of early goal-directed therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open* 2016;6:e008330.
19. Investigators P, Rowan KM, Angus DC, et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *The New England journal of medicine* 2017;376:2223-34.
20. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *The New England journal of medicine* 2017;376:2235-44.
21. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive care medicine* 2016;42:324-32.
22. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *Jama* 2012;308:1566-72.

23. Briegel J, Mohnle P. [International guidelines from the Surviving Sepsis Campaign : 2016 update]. *Der Anaesthetist* 2017;66:530-8.
24. พิษญา เพชรบรม, The Best ICU: Sepsis; From evidence moving towards technologies. In: ดุสิต สถาวร editors. *บริษัทปิยอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์: สมาคมเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทย*; 2560. p. 231-240.
25. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical care medicine* 2009;37:840-51; quiz 59.
26. Cheston B, Cunha SMO. What strategies can be used to optimize antibiotic use in the critically ill? *Evidence-Based Practice of Critical care* 2016.
27. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *The New England journal of medicine* 2018.
28. Yende S, Thompson BT. Evaluating Glucocorticoids for Sepsis: Time to Change Course. *Jama* 2016;316:1769-71.
29. Godinjak A, Iglia A, Rama A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta medica academica* 2016;45:97-103.
30. Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2014;18:220-8.
31. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine* 1996;22:707-10.