

## 12

## Current Concepts in The Management of Septic Shock

รุจิภัทท์ สำราญสำรวงกิจ

มนุสรม มานวรวงชัย

**Sepsis** เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นจากการติดเชื้อ (infection) มีผลมาจากการที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถต่อต้านเชื้อโรคได้ โดยมีอาการ 2 อย่าง หรือมากกว่าดังต่อไปนี้ คือ มีลักษณะของ systemic inflammatory response เช่น ไข้, hypothermia, เม็ดเลือดขาวสูง (leukocytosis) หรือต่ำ (leukopenia) กว่าปกติ, หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) และเมื่ออวัยวะต่างๆ เริ่มทำงานไม่เพียงพอ เราจะเรียกภาวะนั้นว่า severe sepsis<sup>1</sup> การติดเชื้อของทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อในกระแสเลือดพบมีอัตราส่วนสูงที่สุดโดยคิดเป็นร้อยละ 80 ของผู้ป่วย sepsis<sup>2</sup>

**Septic Shock** การเกิดภาวะ Septic shock มีผลมาจากการขาด intravascular volume ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของระบบการไหลเวียนของเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจที่ทำงานผิดปกติ ซึ่งการเกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ เกิดที่ระยะเวลาต่างกันออกไป

เชื้อก่อโรคที่พบเป็นสาเหตุได้บ่อยของภาวะ sepsis ในเด็กสามารถแบ่งออกตามสภาพและอายุของผู้ป่วย ดังนี้ คือ

1. กลุ่มแรกเกิด (Neonates)
  - Gr. B Streptococci

- Enterobacter
  - Listeria monocytogenase
2. กลุ่มเด็กเล็ก (Infants)
    - *H. influenza*
    - Streptococcus pneumonia
    - Staphylococcus aureus
  3. กลุ่มเด็กโต (Children)
    - Streptococcus pneumonia
    - Neisseria meningitides
    - Staphylococcus aureus
  4. กลุ่มภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Immunocompromised)
    - Enterobacter
    - Staphylococcus aureus
    - Candida

ในปี พ.ศ. 2542 ได้มีการริเริ่มโครงการเพื่อวางแนวทางการรักษาภาวะ Sepsis โดยใช้ชื่อว่า surviving sepsis campaign (Barcelona declaration) ซึ่งในปัจจุบัน (พ.ศ. 2547) ได้เริ่มเข้าสู่ phase ที่ 3 เป็นระยะของการประเมินผลของการใช้ guidelines<sup>3</sup>

## หลักการรักษาภาวะ: Sepsis & Septic shock ตาม critical care committee<sup>3</sup>

### 1. ทางเดินหายใจและระบบการหายใจ

โดยทั่วไปแล้วเด็กจะสามารถหายใจได้พอเพียงจนกระทั่งระยะสุดท้ายของภาวะช็อก การตัดสินใจใส่ท่อช่วยหายใจและทำการช่วยหายใจนั้นขึ้นอยู่กับภาวะวินิจฉัย respiratory failure แต่เนื่องจากเด็กมี functional residual capacity ต่ำกว่าผู้ใหญ่ ดังนั้นภาวะ severe sepsis ในเด็กเล็กอาจจำเป็นต้องช่วยหายใจเร็ว

### 2. Volume resuscitation

การให้สารน้ำอย่างรวดเร็วเพื่อแก้ไขภาวะช็อกแก่ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ severe sepsis หรือ sepsis-induced tissue hypoperfusion (hypotension or lactic acidosis) ควรจะเริ่มทันทีที่วินิจฉัยได้ การที่เราตรวจพบว่าระดับของ lactic acidosis สูงขึ้นบ่งถึงภาวะที่มีอวัยวะต่างๆ ขาดเลือดไปเลี้ยง เด็กทุกคนที่อยู่ในภาวะ sepsis และ septic shock ต้องการ volume resuscitation จำนวนมาก ทั้งนี้สืบเนื่องจากการสูญเสีย volume จาก intravascular compartment จากขบวนการของการติดเชื้อ เราสามารถให้สารน้ำในปริมาณ 20 ซีซี/กก. ของน้ำหนักตัว ภายใน 10-20 นาที หรือในบางกรณีผู้ป่วยอาจต้องการหรือให้ volume push จนถึง 40-60 ซีซี/กก. ใน 10 นาทีแรก หรืออาจต้องการสารน้ำ โดยรวมถึง 200 ซีซี/กก. ในระหว่าง 6 ชั่วโมงแรกของการดูแลรักษา โดย end-point monitoring signs ที่ใช้เป็น guideline (ทั้งนี้โดยอาศัยตรวจร่างกายร่วมด้วยเสมอ) ได้แก่

- Central venous pressure 8-12 mmHg
- Mean arterial pressure > 65 mmHg
- Urine output > 0.5 ซีซี/กก./ชม.
- Central venous (SVC) หรือ Mixed venous oxygen saturation >70%

ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจบางทีอาจจะต้องรักษาให้ระดับของ CVP มากกว่า 12-15 mmHg เพราะว่า pressure ที่วัดได้อาจจะมีผลกระทบมาจากการ

เพิ่มของ Intrathoracic pressure ได้ ถึงแม้ว่าในผู้ป่วย septic shock จะมีสาเหตุที่ทำให้เกิด tachycardia ได้หลายอย่างแต่ว่าการที่หัวใจเต้นช้าลงหลังจากการให้ fluid challenges ก็มีประโยชน์มากและสามารถใช้ติดตามสำหรับการตอบสนองต่อการรักษา

ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานที่แสดงให้เห็นความแตกต่างอย่างชัดเจนในผลลัพธ์ของการรักษาเมื่อเลือกใช้สารน้ำชนิดต่างๆ เพื่อแก้ไขภาวะช็อกในช่วงแรก ไม่ว่าจะเป็นสารน้ำในกลุ่ม colloids เช่น 5% albumin, Hepsan เป็นต้น หรือสารน้ำในกลุ่ม crystalloids เช่น 0.9% NaCl, Ringer's lactate solution เป็นต้น<sup>4</sup> อย่างไรก็ตามหากใช้สารน้ำในกลุ่ม crystalloids เป็น resuscitation fluid เพียงอย่างเดียวอาจจำเป็นต้องใช้ปริมาณมากกว่าในการดูแลรักษาให้ CVP คงที่มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้สารน้ำที่แตกต่างกันในผู้ป่วย Dengue shock syndrome (double-blinded, randomized, controlled trial) พบว่าการเลือกใช้สารละลายในแต่ละชนิด (dextran, gelatin, ringer's lactate solution) มีอัตราการตายที่ไม่ต่างกัน<sup>5</sup>

ถ้าพบว่าในระหว่าง 6 ชั่วโมงแรกของการแก้ไขภาวะช็อกในผู้ป่วย severe sepsis หรือ septic shock ค่า oxygen saturation ของ central venous blood ต่ำกว่าร้อยละ 70 ในขณะที่ค่า CVP อยู่ระหว่าง 12-15 mmHg ควรพิจารณาให้เลือดเพื่อให้ค่า hematocrit สูงกว่า 30% หรือพิจารณาเริ่ม dobutamine หรือ dopamine infusion (max 20 mcg/kg/min)

### 3. Cardiovascular therapy

ผู้ป่วยเด็กที่อยู่ในภาวะ severe sepsis/ septic shock ส่วนใหญ่จะมีอาการแสดงของภาวะ cardiovascular dysfunctions ซึ่งจำเป็นต้องรักษาด้วยการใช้ยาในกลุ่ม inotropes หรือ vasoactive agents โดยในกลุ่มเด็กแรกคลอด (neonates) การตอบสนองต่อยา dobutamine และ dopamine ไม่ดีนัก<sup>1</sup> เพราะฉะนั้นอาจจำเป็นต้องเลือกใช้ยา epinephrine หรือยาอื่นในกลุ่มนี้ในปริมาณที่เพิ่มมากขึ้น ในเด็กที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

บ่อยครั้งที่ต้องการ vasodilators ร่วมด้วยเพื่อลด systemic vascular resistance ซึ่งจะส่งผลให้ cardiac output เพิ่มขึ้นได้ เช่น การให้ยา Milrinone

**Organ perfusion ขึ้นอยู่กับ oxygen delivery (DO<sub>2</sub>) ซึ่งมาจากการคำนวณ**

$$\text{DO}_2 = \text{CO} \times \text{CaO}_2$$

โดยที่ **CO = cardiac output, CaO<sub>2</sub> = ความเข้มข้นของ oxygen ในเลือดแดง**<sup>6</sup>

เมื่อใดก็ตามที่ perfusion ซึ่งไปยังอวัยวะต่างๆ ลดลง การรักษาจะเน้นไปที่การแก้ไขในส่วนของกลไกการเกิดโรค เช่น แก้อาการ filling pressure ที่ไม่เพียงพอ หรือแก้ไขภาวะระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ทำงานลดลง หรือแก้อาการ vascular resistance ที่เปลี่ยนไป ดังนั้นการเฝ้าติดตาม cardiovascular performance ถือว่าเป็นปัจจัยสำคัญในการปรับแผนการรักษาให้เหมาะสม การใช้ pulmonary artery catheter (PA catheter) อาจไม่มีความจำเป็นและอาจส่งผลให้เกิดผลแทรกซ้อน (morbidity) เพิ่มขึ้นถ้าจะพิจารณาเลือกใช้ก็ควรจะเริ่มใช้ในระยะเวลาแรกๆ

ภาวะ septic shock ในระยะแรกจะประกอบด้วยภาวะที่มีการลดลงของ pulmonary capillary wedge pressure ในขณะที่ cardiac index อาจเพิ่มขึ้นหรือลดลง ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงของ systemic vascular resistance โดยเฉพาะในช่วงก่อนที่จะได้รับการแก้ไขภาวะ volume deficit การพิจารณาว่าจะให้สารน้ำในปริมาณเท่าใด ให้ใช้วิธีการดูจากการตอบสนองต่อการให้สารน้ำแต่ละครั้ง เช่น ติดตามประเมินความดันโลหิต, urine output, ลักษณะสีของผิวหนัง การที่ผู้ป่วยยังคงมีความดันโลหิตต่ำหลังจากที่ให้ volume จำนวนมากแล้ว อาจมีสาเหตุจาก systemic vascular resistance ลดลงมาก และอาจเกิดร่วมกับ cardiac index ที่ลดลงก็ได้

หลักของ cardiovascular support คือ ให้ adequate oxygen delivery และ perfusion pressure

ที่เหมาะสม การเพิ่ม oxygen delivery สามารถทำได้โดยการให้เลือดเพื่อเพิ่ม Hemoglobin concentration และ cardiac output (CO) การเพิ่ม perfusion pressure สามารถทำได้โดยการลด central venous pressure (CVP) หรือจากการเพิ่ม mean arterial pressure<sup>7</sup> ไม่แนะนำให้ มีการเพิ่ม oxygen delivery ในระดับที่สูงเกินปกติ (supranormal level) เนื่องจากในการศึกษาระยะหลังพบว่าไม่เปลี่ยนแปลง outcome และมีบางรายงานที่พบว่าอัตราการตายเพิ่มขึ้นโดยอาจเป็นผลมาจากการตอบสนองของร่างกายต่อการให้ blood product หลายๆ ครั้ง มีการค้นพบ microvascular dysfunction ในผู้ป่วย septic shock<sup>8</sup> โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต microvascular function มักจะดีขึ้น<sup>9</sup> โดยเชื่อว่าการรักษาโดยมุ่งเป้าให้การทำงานของ microvascular function ดีขึ้นจะช่วยลด organ dysfunction และการเพิ่ม mean arterial blood pressure (MAP) และ cardiac output เพียงอย่างเดียว ไม่เพียงพอต่อการ resuscitate microcirculation<sup>10</sup> โดยจะทำให้การทำงานของอวัยวะต่างๆ แย่ลง และการทำงานของอวัยวะต่างๆ จะดีขึ้นถ้ามีการ resuscitate microcirculation ด้วย fluid ที่เพียงพอ

### การพิจารณาให้ยา Vasopressors ในภาวะ Septic shock หลังจากที่เราให้ Fluid challenge

การเลือกให้ยาในกลุ่ม vasopressors ควรเลือกใช้ Norepinephrine หรือ Dopamine เป็นลำดับแรก เนื่องจากยาตัวอื่น เช่น epinephrine จะมีผลต่อ splanchnic circulation มากกว่า มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า ส่วนยา Norepinephrine เป็นยาที่มี potency มากกว่า dopamine ซึ่งอาจจะมาพิจารณาให้เป็นลำดับแรก ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะความดันต่ำอย่างรุนแรง<sup>3</sup>

ควรเลือกให้ยา Dobutamine เป็นลำดับแรกในกรณีที่พบว่าผู้ป่วยมีภาวะ low cardiac output หรือพบว่าผู้ป่วยได้รับ volume เพียงพอแล้วแต่ BP ยังไม่คงที่และไม่จำเป็นต้องใช้ low dose dopamine (renal dose) ในการป้องกันภาวะไตวาย เนื่องจากในปัจจุบัน

ตารางที่ 1 แสดงตัวอย่างกลุ่มของยา inotrope, vasopressor และ vasodilator ในการรักษาภาวะ sepsis และ septic shock<sup>11</sup>

ชื่อยา	ขนาดยา
<b>Inotropes</b>	
Dobutamine	5-20 µg/kg/min
Dopamine	3-10 µg /kg/min
Epinephrine	0.05-0.3 µg /kg/min; potent inotrope
Milrinone	0.1-0.5 µg /kg/min;
<b>Vasopressors</b>	
Dopamine	>1 µg /kg/min
Phynylephrine	>0.01 µg /kg/min; potent vasopressor
Norephrinephrine	vasopressor
Epinephrine	>0.03 µg /kg/min; potent vasopressor

ไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่ามีฤทธิ์ดังกล่าว<sup>12</sup> มีรายงานว่า การให้ Milrinone ใน nonhyperdynamic septic shock หลังจากให้สารน้ำเพียงพออาจมีผลทำให้การทำงานของหัวใจดีขึ้น แต่ว่าการเลือกใช้ Phosphodiesterase inhibitors เช่น Milrinone และ Amrinone ไม่ควรพิจารณาใช้ในการรักษา vasodilatory shock เนื่องจากฤทธิ์ขยายหลอดเลือดและมี half-life ยาว

ตารางที่ 2 แสดงชนิดและตำแหน่งของ receptors ที่ vasopressin ออกฤทธิ์

Receptor	Tissues	Effects	Action
V <sub>1</sub> receptor	Smooth muscle cells of blood vessels, kidney, spleen, vesicle, testis, platelets, hepatocyte	Phospholipase C; release of intracellular calcium	Vasoconstriction
V <sub>2</sub> receptor	Renal collecting duct, endothelial cells	Via G protein, ↑ cAMP	Increased permeability to water
V <sub>3</sub> receptor	Pituitary gland	Via G protein, ↑ cAMP	↑ ACTH secretion
OTRs (oxytocin receptors)	Uterus, breast, umbilical vein, aorta, pulmonary artery	Phospholipase C; ↑ cytosolic calcium; release of nitric oxide	Vasodilation

ACTH, adrenocorticotrophic hormone

การเลือกใช้ vasopressor ตัวอื่น เช่น vasopressin (ยาในกลุ่มนี้ เช่น terlipressin) มีที่ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ refractory shock ทั้งๆที่ผู้ป่วยได้รับสารน้ำในปริมาณที่เพียงพอแล้ว โดยรายงานการศึกษาในผู้ใหญ่มีการใช้ยาในขนาด 0.01-0.04 unit/min แต่ผลข้างเคียงคือ อาจจะทำให้ stroke volume ลดลงได้<sup>13</sup> แต่ถ้าให้ขนาดที่สูงกว่า 0.04 unit/min มีรายงานว่าทำให้เกิด myocardial ischemia หรือถึงกับ cardiac arrest ได้<sup>14</sup> เมื่อเร็วๆ นี้ก็มีการศึกษาย้อนหลังซึ่งพบว่า การใช้ vasopressin ได้ผลดีในเด็กที่มี refractory septic shock<sup>15</sup> การใช้ vasopressin ควรเริ่มเมื่อให้สารน้ำพอเพียงแล้ว โดยที่ยังไม่สามารถทำให้ arterial blood pressure อยู่ในเกณฑ์ที่น่าพอใจได้

Epinephrine และ Phenylephrine ไม่ควรใช้เป็น first line vasopressors ใน septic shock โดย Inotropic agents ไม่ควรใช้ในการเพิ่ม CO ให้เพิ่มขึ้นเหนือค่า physiologic level

#### Effect ของ vasopressin<sup>16</sup>

Vasopressin ทำงานผ่านหลาย receptors ดังตารางที่ 2 การใช้ vasopressin สามารถ maintain cardiac output ได้ใกล้เคียงหรือเท่ากับ norepinephrine

ตารางที่ 3 แสดง Major hemodynamic effects ของ Adrenergic receptor activation จากยาในกลุ่ม catecholamines<sup>1</sup>

	Receptor			
	$\alpha_1$	$\beta_1$	$\beta_2$	$D_1$
Dopamine*	Vasoconstriction; $\uparrow$ SVR, PVR	Intropy; chronotropy	Vasodilation	Vasodilation (renal)
Norepinephrine	Vasoconstriction; $\uparrow$ SVR, PVR	Intropy; (minor)	—	—
Epinephrine †	Vasoconstriction; $\uparrow$ SVR, PVR	Intropy; chronotropy	Vasodilation	—
Isoproterenol	—	Intropy	Vasodilation	—
Dobutamine	See text	Intropy	—	—
Amrinone/milrinone	Non-receptor-mediated inotropy and vasodilation			

$D_1$  = Dopamine receptor; SVR = systemic vascular resistance; PVR = pulmonary vascular resistance

\* Dose related. At low infusion rates,  $D_1$  receptor effects predominate; at intermediate rates,  $\beta_1$  and  $\beta_2$  receptor effects predominate; and at high rates,  $\alpha$  receptor effects predominate

† Dose related. At low infusion rates,  $\beta$  receptor effects predominate; at high rates,  $\alpha$  receptor effects predominate

Adapted from Notterman DA: Pharmacologic support of the failing circulation: an approach for infants and children, *Prob Anesth* 3:288, 1989.

ตารางที่ 4 แสดงการประเมิน Vital signs, RR, Leukocyte count และ Systolic blood pressure ในผู้ป่วย septic shock

Age Group	Heart Rate, Beats/Min		Respiratory Rate, Breaths/Min	Leukocyte Count, Leukocytes x $10^3/mm^3$	Systolic Blood Pressure, mmHg
	Tachycardia	Bradycardia			
0 days to 1 wk	>180	<100	>50	>34	<65
1 wk to 1 mo	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<75
1 mo to 1 yr	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<100
2-5 yrs	>140	NA	>22	>15.5 or <6	<94
6-12 yrs	>130	NA	>18	>13.5 or <4.5	<105
13 to <18 yrs	>110	NA	>14	>11 or <4.5	<117

แต่ urine output และ creatinine clearance ดีขึ้นในกลุ่มที่ใช้ vasopressin ด้วยกลไกที่มีผลต่อ microcirculation โดย norepinephrine ทำให้ afferent glomerular หดตัวมากกว่า vasopressin แต่ vasopressin ทำให้ efferent glomerular arterioles หดตัวมากกว่า ทำให้เพิ่ม glomerular perfusion pressure มากกว่า ส่งผลให้ urine output มากกว่า

ในผู้ป่วย septic shock ช่วงแรกจะมีระดับ vasopressin ในกระแสเลือดสูงขึ้นและลดลงในระดับต่ำมากเมื่อเปรียบเทียบกับสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด shock ขึ้น การให้ vasopressin infusion ในผู้ป่วย septic shock สัมพันธ์ กับการลดการใช้ vasopressors ตัวอื่นๆ

## หลักการให้ Hemodynamic support ในผู้ป่วย Septic shock<sup>17</sup>

### Goals

วัตถุประสงค์ของการรักษา ได้แก่

- 1) Maintain airway, oxygenation, and ventilation
- 2) Maintain circulation [defined as normal perfusion (ตารางที่ 5) and blood pressure]
- 3) Maintain threshold heart rates  
ตัวเลขที่ถือว่าเป็นเป้าหมายของการรักษา ได้แก่
  - 1) Capillary refill < 2 วินาที
  - 2) Normal pulses with no differential between