

Catch & Crash in Sepsis

นายแพทย์อรรถสิทธิ์ โคมินทร์
แพทย์เวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ที่มา เหตุผล และอุบัติการณ์

ตามรายงานขององค์การอนามัยโลก ภาวะการติดเชื้อ (Sepsis) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตลำดับต้นๆ ทั้งในประเทศที่พัฒนาแล้ว และประเทศที่กำลังพัฒนา¹⁻⁴ แต่หากผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมอย่างทันทั่วถึงก็จะสามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อน ลดอัตราการเสียชีวิต และภาวะทุพพลภาพได้

ถ้าจะมีการกล่าวถึง sepsis บุคคลหนึ่งที่ควรได้รับการกล่าวถึงได้แก่ Dr. Emanuel Rivers ซึ่งท่านเป็นแพทย์เฉพาะทางด้าน Emergency Medicine, Internal Medicine และ Critical care เป็นผู้คิดค้นต้นแบบแนวทางการรักษาผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock และวางลำดับขั้นตอนแนวทางปฏิบัติ Early Goal Directed Therapy (EGDT) ตั้งแต่ปี ค.ศ.2001⁵ และในช่วงเดียวกันนั้นก็เริ่มมีการจัดตั้งกลุ่ม Surviving Sepsis Campaign (SSC) ขึ้นเพื่อพัฒนาการรักษาผู้ป่วย sepsis แบบองค์รวม หรือเรียกว่า Resuscitation & Sepsis bundles และมีการทบทวนองค์ความรู้และแนวทางปฏิบัติทุก 4 ปี โดย guideline SSC ล่าสุด คือปี ค.ศ. 2012⁶⁻⁸ และยังมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งจากหลักฐานเชิงประจักษ์พบว่า Number needed to treat ของผู้ป่วย severe sepsis / septic shock ที่ได้รับการรักษาตามแนวทางปฏิบัติอยู่ที่ 6⁹

ในประเทศไทยผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis ยังถูกละเลยอยู่มาก เนื่องจากขาดความเข้าใจในนิยาม การวินิจฉัย ความเข้าใจในแนวทางปฏิบัติ และการเริ่มการรักษาที่ล่าช้า

คำจำกัดความและนิยาม: ที่นิยมใช้ และใช้ง่ายในทางปฏิบัติ

แท้จริงแล้วภาวะ sepsis เป็นภาวะที่มีอยู่คู่กับการเจ็บป่วยของมนุษย์มาแต่อดีตกาล ถ้าสังเกตจากรายงานแต่ละปี จะพบว่าแนวโน้มของผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis มีจำนวนเพิ่มมากขึ้นตามลำดับ ซึ่งอาจเนื่องมาจากนิยามของภาวะ sepsis ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา มีการกำหนดให้ชัดเจนเป็นรูปธรรมมากขึ้น โดยนิยามที่มีการตกลงกันอย่างเป็นทางการครั้งแรก เริ่มขึ้นในปี ค.ศ.1992 จากการรวมตัวของ American College of Chest Physicians และ Society of Critical Care Medicine^{10,11} โดยใช้การตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกาย (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS) ที่เกิดจากการติดเชื้อ มาเป็นตัวกำหนดหลัก และปัจจุบันนิยามนี้ถูกใช้ในทางปฏิบัติอย่างแพร่หลาย

SIRS ประกอบไปด้วยอย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อต่อไปนี้

- 1) อุณหภูมิร่างกาย $> 38^{\circ}$ หรือ $< 36^{\circ}$ เซลเซียส
- 2) อัตราการเต้นของหัวใจ > 90 ครั้ง/นาที
- 3) อัตราการหายใจ > 20 ครั้ง/นาที หรือ ค่า $\text{PaCO}_2 < 32$ torr
- 4) จำนวนเม็ดเลือดขาว $> 12,000/\text{mm}^3$ หรือ $< 4,000/\text{mm}^3$ หรือ Bands form $> 10\%$

จากคำจำกัดความของ SIRS จะพบว่า นอกจากภาวะติดเชื้อแล้ว SIRS ยังเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น burn, acute coronary syndrome, pulmonary embolism, cancer และอื่นๆ อีกมาก หรืออาจกล่าวได้ว่า กลไกใดที่มีการยุ่งเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ล้วนแล้วแต่สามารถทำให้เกิด SIRS ได้ทั้งสิ้น

โดยสรุปแล้วภาวะ sepsis คือ ภาวะที่ร่างกายมีการติดเชื้อที่ส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกายจากเชื้อโรค กลุ่มใดก็ได้ (แต่ที่พบมากที่สุดคือเชื้อแบคทีเรียเป็นหลัก) จนทำให้เกิด $\text{SIRS} \geq 2$ ข้อ จะพบว่า ผู้ป่วยที่มารับบริการที่ห้องฉุกเฉินนั้น มีภาวะ sepsis อยู่เป็นจำนวนมาก อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย sepsis กลุ่มที่ควรได้รับการรักษาอย่างทันด่วนที่สุด และมีความจำเป็นต้องเฝ้าติดตามอาการอย่างใกล้ชิด ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรง (Severe sepsis) และผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (Septic shock) โดยนิยามของ severe sepsis คือ ผู้ป่วย sepsis ที่เริ่มมีอาการของอวัยวะใดอวัยวะหนึ่งขึ้นไปล้มเหลว ส่วนนิยามของ septic shock คือ ผู้ป่วย sepsis ที่มีความดันโลหิตต่ำ $\text{SBP} < 90 \text{ mmHg}$ หรือลดลงอย่างน้อย 40 mmHg จากค่าความดันโลหิตปกติของผู้ป่วย ทั้งที่ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอ (อย่างน้อย 30 ml/kg) แล้วก็ตาม

Sepsis = Infection $\rightarrow \text{SIRS} \geq 2/4$

Severe sepsis = Sepsis + organ failure ≥ 1

Septic shock = Sepsis + $\text{SBP} < 90 \text{ mmHg}$ หรือลดลง $> 40 \text{ mmHg}$ (จากของเดิม) + fluid 30 ml/kg

แท้จริงแล้วภาวะ severe sepsis และ septic shock นั้นเกิดจากภาวะ sepsis ที่มีความรุนแรงมากขึ้น จนทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตและการนำพาออกซิเจนไปยังอวัยวะต่างๆ ไม่เพียงพอ เช่น ผู้ป่วยที่ปัสสาวะออกน้อยลงหรือไม่ออกเลย มีภาวะ acute kidney injury (AKI) เนื่องจาก kidney perfusion ที่ลดลง ผู้ป่วยที่มีอาการสับสนอาจเกิดจาก brain perfusion ที่ไม่เพียงพอ ซึ่งในทางปฏิบัติ ทีมผู้ให้การรักษาสามารถได้ข้อมูลเหล่านี้จากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจสัญญาณชีพ ตลอดจนการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ อย่างไรก็ตาม อาการที่เกิดขึ้นมักเป็นอาการที่เกิดจากการล้มเหลวของอวัยวะหลัก (macrocirculation) แต่ในปัจจุบันมีการเจาะลึกลงไปรายละเอียดของ microcirculation มากขึ้น เพื่อให้สามารถให้การวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยได้รวดเร็วยิ่งขึ้น ดังที่จะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

ใน SSC2012⁸ ได้กำหนดคำจำกัดความต่างๆ ไว้อย่างละเอียดมากขึ้น มีการเพิ่มเติมในส่วนของผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการหลายข้อดังตารางที่ 1 และ 2 แต่ผู้แต่งเห็นว่า จากนิยามล่าสุดนี้ การนำไปใช้ในทางปฏิบัติและการกระจายความรู้ในแผนกฉุกเฉินอาจทำได้ยาก จึงยังไม่เป็นที่นิยมในทางปฏิบัติ

ตารางที่ 1: เกณฑ์การวินิจฉัย Sepsis ตาม SSC 2012¹²

Diagnostic Criteria for Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock*
Sepsis (documented or suspected infection plus one of the following)
<i>General variables</i>
Fever (core temperature, $>38.3^{\circ}\text{C}$)
Hypothermia (core temperature, $<36^{\circ}\text{C}$)
Elevated heart rate (>90 beats per min or >2 SD above the upper limit of the normal range for age)
Tachypnea
Altered mental status
Substantial edema or positive fluid balance (>20 ml/kg of body weight over a 24-hr period)
Hyperglycemia (plasma glucose, >120 mg/dl [6.7 mmol/liter]) in the absence of diabetes
<i>Inflammatory variables</i>
Leukocytosis (white-cell count, $>12,000/\text{mm}^3$)
Leukopenia (white-cell count, $<4000/\text{mm}^3$)
Normal white-cell count with $>10\%$ immature forms
Elevated plasma C-reactive protein (>2 SD above the upper limit of the normal range)
Elevated plasma procalcitonin (>2 SD above the upper limit of the normal range)
<i>Hemodynamic variables</i>
Arterial hypotension (systolic pressure, <90 mmHg; mean arterial pressure, <70 mmHg; or decrease in systolic pressure of >40 mmHg in adults or to >2 SD below the lower limit of the normal range for age)
Elevated mixed venous oxygen saturation ($>70\%$)
Elevated cardiac index (>3.5 liters/min/square meter of body-surface area)
<i>Organ-dysfunction variables</i>
Arterial hypoxemia (ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen, <300)
Acute oliguria (urine output, <0.5 ml/kg/hr or 45 ml/hr for at least 2 hr)
Increase in creatinine level of >0.5 mg/dl (>44 $\mu\text{mol/liter}$)
Coagulation abnormalities (international normalized ratio, >1.5 ; or activated partial-thromboplastin time, >60 sec)
Paralytic ileus (absence of bowel sounds)
Thrombocytopenia (platelet count, $<100,000/\text{mm}^3$)
Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin, >4 mg/dl [68 $\mu\text{mol/liter}$])

<i>Tissue-perfusion variables</i>
Hyperlactatemia (lactate, >1 mmol/liter)
Decreased capillary refill or mottling
Severe sepsis (sepsis plus organ dysfunction)
Septic shock (sepsis plus either hypotension [refractory to intravenous fluids] or hyperlactatemia)
* Data are adapted from Levy et al. ¹³ Refractory hypotension is defined as either persistent hypotension or a requirement for vasopressors after the administration of an intravenous fluid bolus

ตารางที่ 2: เกณฑ์การวินิจฉัย Severe sepsis⁸

Severe sepsis = sepsis induced tissue hypoperfusion or organ dysfunction (any of the following thought to be due to the infection)
Sepsis-induced hypotension
Lactate above upper limits laboratory normal
Urine output < 0.5 ml/kg/hr for more than 2 hrs. despite adequate fluid resuscitation
Acute lung injury with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ in the absence of pneumonia as infection source
Acute lung injury with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ in the presence of pneumonia as infection source
Creatinine > 2.0 mg/dl
Bilirubin > 2 mg/dl
Platelet count < 100,000 μL
Coagulopathy (international normalized ratio; INR > 1.5)

พยาธิสรีรวิทยา

การที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อที่ใดที่หนึ่งและเกิดภาวะ SIRS ตามมาได้ นั้น เกิดจากปัจจัยหลักสองประการ คือ 1) pathogen 2) host response เมื่อ pathogen และ immune cell ของ host มีการจับตัวกัน immune system ก็จะเริ่มทำงานไปตามระบบ ซึ่งระบบนี้ประกอบไปด้วย cytokine กลุ่ม proinflammatory mediators และ anti-inflammatory mediators และมี complement system มาช่วยในการกำจัดเชื้อโรคอีกแรง ถ้าการติดเชื้อเกิดเฉพาะที่ ผู้ป่วยก็จะไม่เกิดภาวะ sepsis แต่เมื่อใดก็ตามที่ cytokine เหล่านี้ตอบสนองมากกว่าเฉพาะจุดนั้น ก็จะเกิดการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกาย เมื่อนั้นจึงเรียกว่ามีภาวะ sepsis เกิดขึ้น แม้ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า ทำไมผู้ป่วยบางรายมีแค่การติดเชื้อเฉพาะที่ แต่บางรายก็เกิดเป็นภาวะ sepsis แต่อาจบอกได้ว่า ภาวะ sepsis เป็น multifactorial ทั้งจากผลโดยตรงและ toxic product

ของ pathogen, การหลั่ง proinflammatory mediators และ complement activation เป็นปริมาณมาก รวมถึง ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมของผู้ป่วยแต่ละรายก็เริ่มมีการกล่าวถึงกันมากขึ้น

ปัจจัยทาง pathogen ที่มีการศึกษากันได้แก่ endotoxin โดยในผู้ป่วย sepsis จะสามารถพบ endotoxin อยู่ในกระแสเลือดได้ และปริมาณ endotoxin ที่พบมีความสัมพันธ์กับภาวะ shock และ multiple organ dysfunctions (MODS) ถ้า endotoxin มีค่ามากจะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น มีการสังเกตว่า มักพบ endotoxin ที่ cell wall ของ gram negative bacteria มากกว่า pathogen อื่น

Proinflammatory mediators ที่มีความสำคัญและถูกกล่าวถึงบ่อย ได้แก่ tumor necrosis factor-alpha (TNFa) และ interleukin-1 (IL-1) ซึ่ง cytokine ทั้งสองตัวนี้ทำให้เกิดไข้ ความดันต่ำ leukocytosis เหนียวนา proinflammatory cytokines ตัวอื่นๆ และยัง activate coagulation / fibrinolysis ได้ โดยเฉพาะ TNFa ที่พบว่า มีค่าสูงในกลุ่มผู้ป่วย septic shock มากกว่าผู้ป่วย shock กลุ่มอื่น และยังมีการศึกษาถึงการให้ anti-TNFa antibodies ในสัตว์ทดลองว่าช่วยป้องกัน endotoxin ที่รุนแรงมากได้¹⁴

ผลกระทบของภาวะ sepsis ต่อร่างกายมีทั้งแบบ systemic และ organ specific effect โดยในแง่ของ systemic จะทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ทั่วร่างกาย โดยมีการอธิบายกลไกการบาดเจ็บหลัก ได้แก่

- Tissue ischemia จากการที่ไม่สามารถควบคุม metabolic autoregulation ทำให้ tissue oxygen ไม่เพียงพอต่อความต้องการ ประกอบกับความไม่สมดุลของ coagulation และ fibrinolytic systems ทำให้มี microcirculatory lesions เกิดขึ้น
- Cytopathic injury จาก mediators และกลไกต่างๆทำให้เกิดภาวะ mitochondrial dysfunction มีการศึกษาที่น่าสนใจในผู้ป่วย sepsis ที่มีอาการหนักมากได้ทำ biopsy จาก skeletal muscle พบว่า ผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีค่า marker ของ mitochondrial ต่ำกว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิต¹⁵ ปัจจุบันจึงเริ่มมีการสร้าง mitochondrial ขึ้นมาใช้ เรียกว่า Mitochondrial biogenesis¹⁶ ซึ่งอาจเป็นหนึ่งในวิธีการรักษา sepsis ที่สำคัญในอนาคต
- Apoptosis จะเกิดขึ้นช้ากว่าปกติเนื่องจาก cytokine ต่างๆ ผลที่เกิดขึ้นคือ ทำให้ร่างกายมีการอักเสบที่ยาวนานมากขึ้น และนำไปสู่ MODS ได้ มีหลายการศึกษาว่าถึงการศึกษาภาวะ apoptosis ว่าจะเป็นหนึ่งในวิธีการรักษาได้^{17,18}
- Immunosuppression หลังจากที่มีการอักเสบเกิดขึ้นอย่างมาก ผู้ป่วย sepsis จะเกิดภาวะ immunosuppression ตามมา มีการสังเกตจากผล autopsy ในผู้ป่วย severe sepsis ที่เสียชีวิตพบว่า ม้ามและปอดของผู้ป่วยมีสาร cytokine ที่ลดลง¹⁹

ในส่วนของ organ specific effect นั้นสามารถเกิดขึ้นได้ทุกอวัยวะ ในที่นี้จะขอยกตัวอย่างอวัยวะที่เกิดผลกระทบจากภาวะ sepsis ที่พบบ่อย

- ระบบหลอดเลือดและหัวใจ โดยความดันต่ำในภาวะ sepsis ส่วนหนึ่ง เกิดจากการที่เส้นเลือดขยายตัวทั่วร่างกาย เป็นผลมาจากร่างกายหลั่งสาร vasoactive mediators (nitric oxide และ prostacyclin) เพิ่มขึ้น การหลั่งฮอร์โมน vasopressin ลดลง มีการเพิ่ม endothelial permeability ทำให้เกิดการรั่วของสารน้ำออกนอกเส้นเลือด มีการลดลงของ arterial vascular tone และในภาวะนี้ยังมีการปล่อยสาร myocardial depressant ซึ่งทำให้การบีบและขยายตัวของ ventricle ลดลง
- ปอด จากที่กล่าวมาข้างต้นเกี่ยวกับหลอดเลือดที่มีการซึมผ่านเพิ่มขึ้นทำให้เกิด interstitial และ pulmonary edema ส่งผลให้เกิด ventilation-perfusion (V/Q) mismatch และนำไปสู่ภาวะ hypoxemia และเกิด acute respiratory distress syndrome (ARDS) ในที่สุด ซึ่งถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงมากอย่างหนึ่งของภาวะ sepsis
- ไต ผู้ป่วย sepsis จำนวนมากมักจะเกิดภาวะ AKI ร่วมอยู่ด้วย ซึ่งการบาดเจ็บของไตเกิดได้ทั้งจาก perfusion และออกซิเจนที่มาเลี้ยงไตลดลง รวมถึงสาร cytokine และ endotoxin ต่างๆ ก็มีหน้าที่ทำให้เกิด AKI ได้
- อวัยวะอื่นๆ การที่การทำงานแย่งลงอาจเกิดจากกลไกที่กล่าวมาทั้งหมดเช่นเดียวกัน ไม่ว่าจะเป็น perfusion ที่ลดลง oxygenation ที่ลดลง และนำไปใช้ได้แย่งลง การซึมผ่านที่มากขึ้นของเส้นเลือด ระดับ capillary, สาร cytokine, endotoxin ต่างๆ, ภาวะ mitochondrial dysfunction ฯลฯ ทั้งหมดนี้ถือเป็นปัจจัยร่วมกันที่ทำให้อวัยวะต่างๆ ทำงานได้แย่งลง และเกิดภาวะ MODS ขึ้นในที่สุด

Shock in sepsis

ผู้ป่วย sepsis ที่เกิดภาวะ shock ขึ้นนั้น แท้จริงแล้วมีกลไกของการเกิด shock หลายอย่างร่วมกัน อันได้แก่

1. *Hypovolemic shock* ผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis จะมีภาวะขาดสารน้ำไม่มากนักน้อย อันเนื่องมาจากการเจ็บป่วยส่วนใหญ่จะมีการดำเนินโรคอย่างค่อยเป็นค่อยไป และผู้ป่วยอ่อนแรงลงเรื่อยๆ ไม่สามารถรับประทานอาหารหรือดื่มน้ำชดเชยได้มากเท่ากับที่ร่างกายสูญเสียไป ทั้ง sensible loss และ insensible loss ประกอบกับเหตุผลข้อที่ 2 ด้านล่าง (Distributive mechanism) อาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยมีภาวะ relatively hypovolemia ร่วมด้วย จึงเป็นเหตุผลที่ควรให้สารน้ำอย่างน้อย 30ml/kg หรือ 1-2 ลิตร ก่อนที่จะวินิจฉัยภาวะ septic shock

2. *Distributive shock* จากพยาธิสภาพดังที่กล่าวไปเบื้องต้น ทำให้ผู้ป่วยมีเส้นเลือดขยายตัว และเกิดการรั่วของสารน้ำออกไปนอกเส้นเลือดเพิ่มขึ้นเสมือนกับผู้ป่วยขาดสารน้ำเพิ่มขึ้น

3. *Adrenal shock* ในผู้ป่วย septic shock นั้น ตามรายงานแล้วสามารถเจอภาวะ adrenal insufficiency ได้ถึง 60%²⁰ ภาวะนี้ทำให้ร่างกายเกิด vasodilate ซึ่งนับเป็นกลไกที่ส่งเสริมกับ distributive shock แต่การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีเฉพาะเจาะจงมากขึ้น โดยพิจารณาให้ยาในกลุ่ม steroid

4. *Cardiogenic shock* ในผู้ป่วยที่มีภาวะ severe sepsis หรือ septic shock พบว่าเกือบ 50% จะมีการบีบตัวของหัวใจแย่ลง²¹ ทั้งการทำงานของ left ventricle, right ventricle และ biventricular เรียกว่าเป็นภาวะ septic cardiomyopathy²²⁻²⁴ ซึ่งหากสามารถรักษาผู้ป่วยให้ผ่านพ้นภาวะนี้ไปได้ การทำงานของหัวใจมักจะกลับมาได้เหมือนเดิมภายใน 1-2 สัปดาห์ สาเหตุที่เกิดมีการอ้างอิงอยู่หลายเหตุผล แต่ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน

Macrocirculation & Microcirculation

Macrocirculation หมายถึง การไหลเวียนของเส้นเลือดระดับ arteries และ veins ส่วน Microcirculation หมายถึง การไหลเวียนของเส้นเลือดระดับที่เล็กที่สุดในร่างกาย ได้แก่ arterioles, capillaries, venules และ terminal lymphatic vessels ซึ่งหน้าที่สำคัญที่สุดของ microcirculation คือ การนำพาออกซิเจน สารอาหาร และกำจัด CO₂ โดยมีวิธีการหลายแบบ ได้แก่ diffusion bulk flow และ transcytosis²⁵ โดยบางตำรามีการแบ่ง macro/microcirculation ตามสมการของขนาดของเส้นเลือด และอัตราการไหลของเลือด²⁶

ปัจจุบันมีการให้ความสนใจในการดูแลผู้ป่วย sepsis ตั้งแต่ระดับ microcirculation เพื่อผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่รวดเร็วยิ่งขึ้น การที่ macrocirculation ยังปกติ แต่เริ่มมี microcirculation แย่ลง เรียกว่ามีภาวะ *cryptic shock*²⁷ (ความดันปกติแต่มีค่า lactate ≥ 4 mmol/L) ในภาวะ sepsis การทำงานของเส้นเลือดระดับ capillaries จะลดลง อาจเป็นผลมาจากการบวมของ tissue โดยรอบ และมีการอุดตันจากเม็ดเลือดขาวหรือเม็ดเลือดแดงที่รูปร่างผิดปกติ ซึ่งส่งผลให้การนำออกซิเจนไปใช้ทำได้แย่ลง

Lactate

ในปัจจุบัน เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ severe sepsis นอกเหนือจากที่มีการทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวแล้ว ยังรวมถึงผู้ป่วยที่มีค่าเริ่มต้น lactate ≥ 4 mmol/L (โดยค่า lactate ปกติควรจะ < 2 mmol/L) การที่ lactate มีค่าเพิ่มขึ้นนี้อาจเกิดได้จากปัจจัยสองแบบ คือ มีการสร้างเพิ่มขึ้น หรือมีการขับออกที่ลดลง

ในภาวะที่ร่างกายทำงานปกติ จะได้พลังงานหลักมาจาก aerobic metabolism ผ่านทาง Krebs's cycle โดยให้พลังงานต่อหน่วย ประมาณ 30 ATP²⁸ แต่ในกรณีที่ร่างกายไม่สามารถใช้ aerobic metabolism ได้ ก็จำเป็นต้องได้พลังงานมาจาก anaerobic metabolism ซึ่งให้พลังงานต่อหน่วยเพียง 2 ATP และมีการผลิตกรด lactic ออกมาด้วย ดังนั้นผู้ป่วยที่มีค่า lactate ขึ้นมากกว่าปกติ สาเหตุส่วนใหญ่มักเกิดจากการที่ร่างกายไม่สามารถเข้ากระบวนการเผาผลาญแบบ aerobic metabolism ได้

ในทางกลับกัน ถ้าเราสามารถทำให้ร่างกายมีออกซิเจนที่เพียงพอและสามารถนำไปใช้ได้เหมาะสม ค่า lactate ก็จะลดลงตามลำดับ (Lactate clearance) ก่อนหน้านี้แนะนำให้ค่า lactate ลดลง 10-20% ภายใน 1-2 ชั่วโมงแรกของการรักษา จะทำให้ลดอัตราการเสียชีวิตได้^{29,30} ปัจจุบันแนวทางปฏิบัติของ Surviving sepsis campaign 2012 แนะนำให้ lactate กลับมาอยู่ในค่าปกติภายใน 6 ชั่วโมง^{22,23}

เนื่องจาก lactate มีการขับออกจากร่างกายโดยการทำงานของตับเป็นหลัก รองลงมาคือไต เพราะฉะนั้นผู้ป่วยที่การทำงานของตับและไตผิดปกติไป ก็อาจพบค่า lactate สูงมากกว่าปกติได้นอกจากนี้ค่า lactate ที่เพิ่มขึ้น ยังเกิดขึ้นได้จากสาเหตุอื่นอีก เช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรมมาแต่กำเนิด รวมถึงสารพิษและยาต่างๆ เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่3: สาเหตุของ lactic acidosis (ดัดแปลงจากเอกสาร Lactate – A marker for sepsis and trauma)⁸³

ภาวะขาดออกซิเจนระดับเซลล์	การสร้าง lactate มากขึ้น	กระบวนการที่ทำให้การใช้ออกซิเจนผิดปกติไป
-สารน้ำในร่างกายลดลง -เสียเลือด -ข้อจากการติดเชื้อในกระแสเลือด -ภาวะช็อคมาก -ภาวะขาดออกซิเจน -ได้รับคาร์บอนมอนนอกไซด์ -ข้อจากการบาดเจ็บ	-ภาวะอุณหภูมิสูงเกิน -การสั่น (shivering) -ภาวะชัก -ออกกำลังกายอย่างหนัก	- Systemic inflammatory response syndrome -เบาหวาน -การให้อาหารทางหลอดเลือด (TPN) - Thiamine deficiency -การติดเชื้อ HIV -ยาบางชนิด เช่น Metformin, Salicylate, Isoniazid, Cyanide, Propofol

การวัดระดับ lactate สามารถตรวจวัดค่าในเลือดได้ทั้งจาก artery และ vein โดยที่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ³¹ และปัจจุบันเริ่มมีการคิดค้นการวัดค่า lactate ทางอื่นเพิ่มขึ้น เช่น จากน้ำลาย เพื่อความสะดวกในการเก็บส่งตรวจ³²

ScvO₂, SvO₂, StO₂ และ O₂ delivery equation

ScvO₂ ย่อมาจาก central venous oxygen saturation เป็นค่าออกซิเจนจาก central line ที่ใส่ทาง internal jugular vein หรือ subclavian vein และปลายสายอยู่ช่วงบริเวณ superior vena cava ต่อกับ right atrium ค่าปกติอยู่ที่ประมาณ 70% เนื่องจาก oxygen extraction อยู่ที่ประมาณ 30%

SvO₂ ย่อมาจาก mixed venous oxygen saturation เป็นค่าออกซิเจนจาก central line ที่ใส่ทาง internal jugular vein หรือ subclavian vein และปลายสายอยู่บริเวณ pulmonary artery ซึ่งสายนี้เรียกว่า Pulmonary artery (PA) catheter ที่เรียกว่า mixed เพราะว่าเป็นการรวม O₂ ระหว่าง superior vena cava และ

inferior vena cava ในภาวะที่ร่างกายปกติค่า SvO₂ จะมีค่าสูงกว่า ScvO₂ 2-5% เนื่องจากว่าเลือดจากร่างกายช่วงล่างจะมีค่า oxygen extraction ratio น้อยกว่าเลือดจากร่างกายช่วงบน โดยสมมติค่า oxygen extraction ratio สูงสุด ในขณะที่ได้มีค่าต่ำสุด แต่ในภาวะช็อกจะกลับกัน โดยร่างกายจะมีการส่งไปเลี้ยงสมองและหัวใจมากขึ้น โดยดึงเลือดจาก splanchnic และ renal beds ทำให้ค่า ScvO₂ มีค่ามากกว่า SvO₂ โดยอาจมากกว่าได้ถึง 20%^{33,34} ดังนั้นใน EGDT จึงมีการเลือกใช้ค่าปกติของ ScvO₂ $\geq 70\%$ และ SvO₂ $\geq 65\%$ เป็นอย่างน้อย

StO₂ ย่อมาจาก tissue oxygen saturation เป็นค่า O₂ ที่วัดจากกล้ามเนื้อบริเวณต่างๆ เช่น กล้ามเนื้อบริเวณ Thenar, Deltoid, Masseter เป็นต้น เป็นการวัดค่า O₂ โดยใช้ near infrared spectroscopy แบบ non invasive และเป็นค่า O₂ ที่วัดได้ใน microcirculation ตรงเนื้อเยื่อบริเวณนั้น ปัจจุบันเริ่มมีการประยุกต์นำมาใช้เป็นหนึ่ง therapeutic goal ของ sepsis bundles³⁵ แต่ยังไม่อยู่ใน SSC guideline ใดๆที่ดี นับว่าอีกหนึ่งทางเลือกที่น่าสนใจในการติดตาม microcirculation

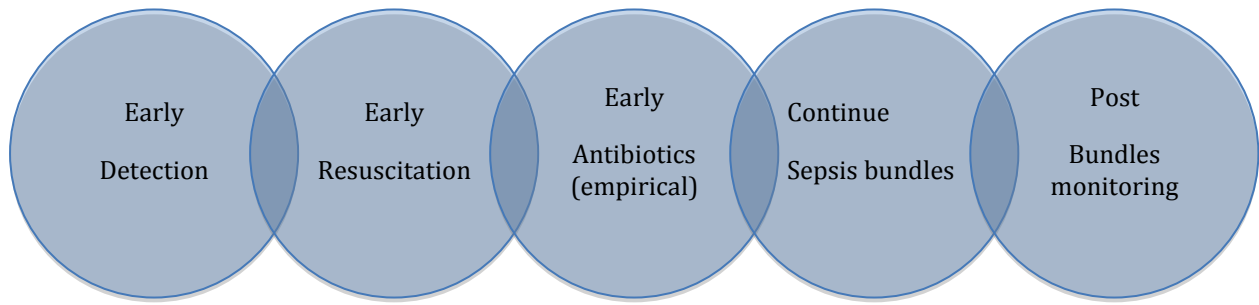
ในทั้ง 3 ตัวนี้ ตัวที่ขอนำมากล่าวถึง คือ ScvO₂ เนื่องจากมีการนำมาใช้ใน EGDT ตั้งแต่แรก และยังนำมาพัฒนาต่อใน SSC ดังที่กล่าวมาข้างต้นว่า ค่าปกติของ ScvO₂ ไม่ควรที่จะ <70% เพราะฉะนั้น การที่พบว่าผู้ป่วยมีค่า ScvO₂ <70% อาจแปลไปได้สองอย่างคือ มีการใช้ออกซิเจนมากกว่าปกติ (Oxygen consumption; VO₂) หรือมีต้นทุนและการนำพาออกซิเจนที่น้อยกว่าปกติ (O₂ delivery; DO₂) โดยสมการของ DO₂ คือ

$$DO_2 = CO \times O_2 \text{ content}$$

$$= (SV \times HR) \times [(1.34 \times SaO_2 \times Hb) + (0.003 \times PaO_2)]$$

CO; cardiac output, SV; Stroke volume, HR; Heart rate, SaO₂; arterial oxygen saturation, Hb; Hemoglobin, PaO₂; Oxygen in plasma

ซึ่งนับว่าเป็นสมการที่สำคัญที่สุดในการดูแลผู้ป่วยวิกฤตทุกประเภท ใดๆก็ดี การที่ค่า ScvO₂ $\geq 70\%$ ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยมีการนำ O₂ ไปใช้ได้เหมาะสมทุกราย โดยมีรายงานว่า ค่า ScvO₂ > 90% จะสัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่สูงมากกว่าค่า ScvO₂ <70%³⁶ ซึ่งสาเหตุคาดว่าเกิดจากการลัดของเส้นเลือดฝอยแดงและดำ (Microcirculatory shunting effect) ประกอบกับเซลล์ mitochondria ไม่สามารถทำงานได้ปกติ ทำให้ร่างกายไม่สามารถนำออกซิเจนไปใช้ได้ จึงมีค่าออกซิเจนกลับเข้าสู่หัวใจมากกว่าปกติ (สาเหตุอื่นๆ ที่ยังเจอได้ในผู้ป่วยที่มีค่า ScvO₂ > 90% เช่น มีค่า PaO₂ สูง ผู้ป่วยมี left to right shunts หรือได้รับสารพิษบางชนิด เป็นต้น)

Chain of Sepsis survival

ผู้แต่งขออนุญาตนำต้นแบบมาจาก Chain of survival ของผู้ป่วย cardiac arrest จาก CPR guideline 2010³⁷ ซึ่งการดูแลผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock ก็มีแนวคิดแบบเดียวกัน ตั้งแต่การวินิจฉัยแรกเริ่มที่ห้องฉุกเฉิน การทำ early resuscitation การให้ ATB และกำจัด source infection อย่างรวดเร็ว การรักษาแบบองค์รวมตาม sepsis bundles และ การ monitor คนไข้อย่างต่อเนื่องจนผู้ป่วยพ้นภาวะวิกฤต

หลักการของแนวทางการรักษาผู้ป่วย Sepsis และ Sepsis Bundles

แท้จริงแล้วหลักการของการรักษาผู้ป่วย sepsis ประกอบไปด้วย

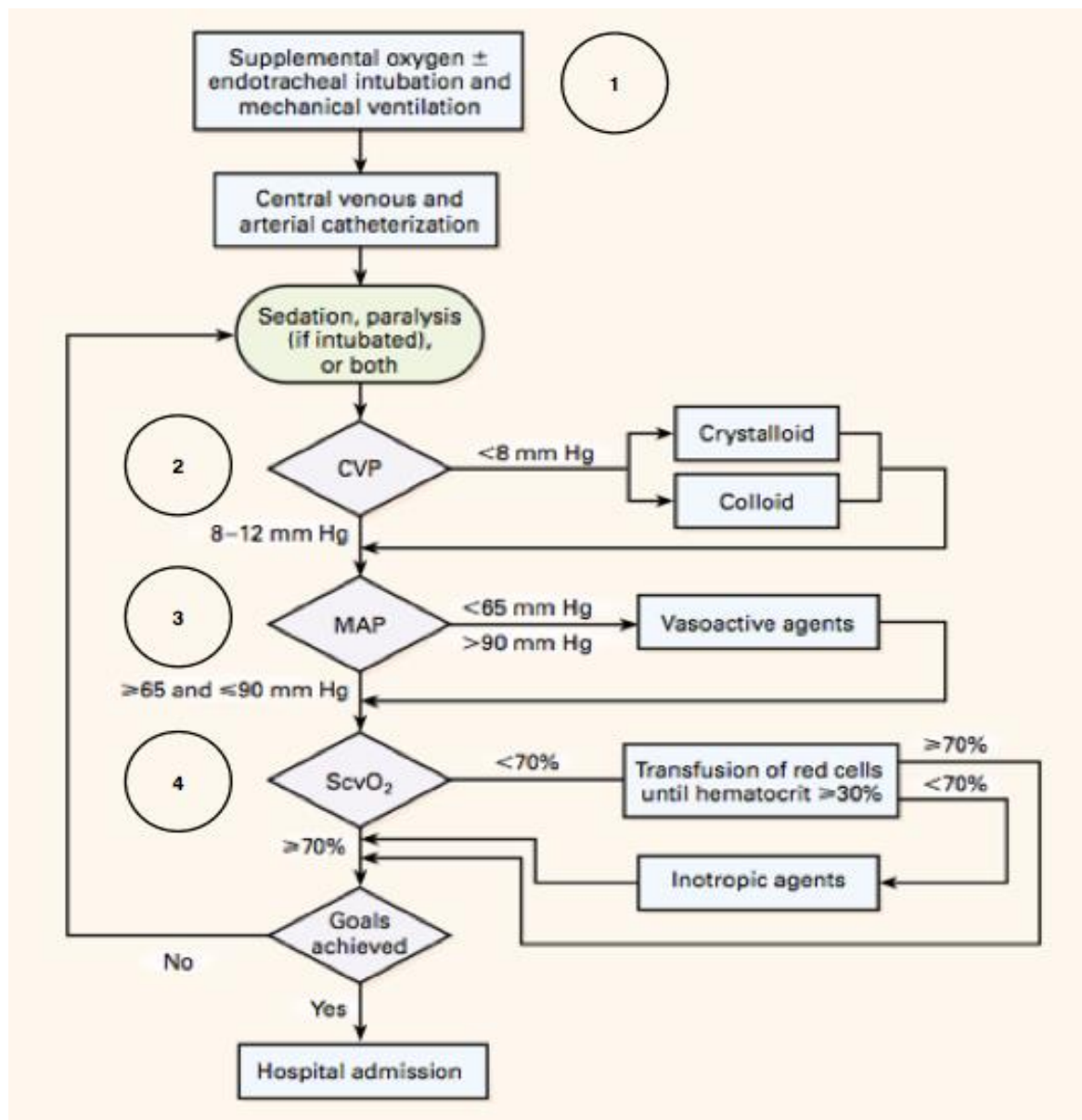
1. การกำจัดแหล่งกำเนิดเชื้อโรคออกจากร่างกาย และการให้ยาฆ่าเชื้อที่ตรงกับเชื้อโรคในร่างกายอย่างรวดเร็วที่สุด
2. การประคับประคองให้ O_2 delivery มากกว่า O_2 consumption จนกว่าภาวะ sepsis จะผ่านพ้นไป
3. การที่ cell ทั้งร่างกายสามารถนำ O_2 ไปใช้ได้มีประสิทธิภาพ

Antibiotics

ตามแนวทางปฏิบัติ SSC 2012 แนะนำว่า ควรทำการเพาะเชื้อก่อนให้ยาปฏิชีวนะทุกครั้ง และผู้ป่วยควรได้รับยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมภายใน 1 ชั่วโมง (รวมถึงยาฆ่าเชื้อชนิดอื่น เช่น ยาต้านไวรัส ถ้าสงสัยว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อไวรัส เป็นต้น) ถ้ามีแหล่งกำเนิดของเชื้อโรค ควรกำจัดออกไปให้ได้เร็วที่สุด และไม่ควรเกิน 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่อาการรุนแรงมากอาจพิจารณาใช้ intervention ที่มีผลกระทบต่อร่างกายน้อยที่สุด เช่น ทำ percutaneous drainage แทน surgical drainage ใน abscess ถ้าประเมินซ้ำแล้ว ผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ดีภายใน 3-5 วัน หรือผลเพาะเชื้อกลับมา ควรทำการ de-escalation ของยาปฏิชีวนะ เพื่อลดอัตราการดื้อยา

Explore EGDT & Resuscitation bundles

จาก EGDT algorithm^๕ แท้จริงแล้ว bundle นี้เป็นการรักษาที่ยึดตามหลักการ และพยาธิสรีรวิทยาของสมการของ O_2 delivery โดยมีขั้นตอนดังต่อไปนี้



ขั้นตอนที่ 1 คือ การเพิ่มต้นทุนของ O_2 ในร่างกาย โดยการให้ oxygen supplement รวมถึง airway pressure therapy และลดภาวะ O_2 consumption โดยลด work of breathing ในผู้ป่วยที่มีอาการเหนื่อย และใช้กำลังในการหายใจมาก

ขั้นตอนที่ 2 คือ การประเมินสารน้ำในร่างกาย ใน guideline ยังคงแนะนำให้ใช้ CVP เป็นหลัก โดยค่าที่กำหนดมาให้เป็นแบบ static ไม่ใช่ dynamic อย่างไรก็ดี ปัจจุบันมีการวิเคราะห์ตามหลักฐานเชิง

ประจักษ์เป็นจำนวนมากว่า ค่า CVP นั้นไม่ได้บ่งบอกถึงปริมาณสารน้ำในร่างกายที่เพียงพอหรือไม่เพียงพอ จึงมีการประเมินสารน้ำในรูปแบบใหม่ที่เรียกว่า fluid responsiveness (ผู้แต่งขออนุญาตไม่ลงรายละเอียดในที่นี้) และยังมีการพูดถึงการใช้ point of care ultrasound สำหรับการประเมินสารน้ำ จากการดู IVC โดยประเมินขนาด และการขยายยืดหดของ IVC (collapsibility และ distensibility) ควบคู่กันไป แนวทางปฏิบัติสำหรับแผนกฉุกเฉินในประเทศไทยในปัจจุบัน ผู้แต่งเห็นว่า การใช้ CVP ทำให้สะดวกมากกว่าวิธีอื่น แต่อาจปรับใช้ในรูปแบบของ dynamic มากกว่าค่า static นั่นคือวิธีการทำ fluid challenge test และเฝ้าดูค่า CVP อย่างต่อเนื่อง ส่วนอีกวิธีคือการใช้ ultrasound ดู IVC ดังที่กล่าวมา จากนั้นจึงพิจารณาให้สารน้ำจนได้ค่า CVP ตาม guideline อย่างน้อยก็เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยมีสารน้ำในร่างกายที่น้อยเกินไป ก่อนที่จะพิจารณาให้ vasopressor ในขั้นตอนที่ 3 โดยสารน้ำตัวแรกที่ SSC 2012 แนะนำให้ใช้ เป็นกลุ่ม crystalloids เป็นหลัก ซึ่งไม่มีตัวใดในกลุ่มนี้ที่ได้รับการสนับสนุนหรือคัดค้านเป็นพิเศษ ส่วนสารน้ำกลุ่มที่สอง มีหลักฐานสนับสนุนแนะนำให้ใช้ 5% Albumin เป็นทางเลือกต่อไปมากกว่ากลุ่ม colloids อื่น ด้วยเหตุผลที่ว่ามีการทำร้ายไตน้อยกว่า และมีประโยชน์กับผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะ hypoalbuminemia³⁸⁻⁴²

ขั้นตอนที่ 3 คือ การดูค่า Mean arterial pressure (MAP) เพื่อเป็นการสะท้อนถึงค่าต่ำสุดของ perfusion ว่าเพียงพอที่จะไปหล่อเลี้ยงสมอง ไต และหัวใจ ซึ่งเป็นอวัยวะหลักของร่างกายได้ (การจะได้ค่า MAP ที่แท้จริงควรจะได้สาย arterial line; A-line) ซึ่งโดยทั่วไป ค่า MAP ควรมากกว่า 65 mmHg แต่ในผู้ป่วยที่ baseline MAP สูงกว่านั้น ผู้แต่งเห็นว่าอาจพิจารณาปรับ MAP ตามความเหมาะสม แต่ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานใดอ้างอิงในจุดนี้ หาก MAP ยังไม่ถึงค่าที่ต้องการ ควรพิจารณาให้ยา vasopressor โดยยาที่ถูกแนะนำ เป็นตัวแรก ได้แก่ Norepinephrine (NE) ซึ่งถือว่าออกฤทธิ์ได้ตรงตาม pathophysiology มากกว่า และมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่า ผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock ที่ได้รับยา NE เมื่อเทียบกับ Dopamine แล้ว ยา Dopamine มีอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีโรคหัวใจมากกว่า และยังทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะมากกว่า NE สำหรับยา vasopressor ตัวที่ 2 ที่ได้รับการแนะนำคือ Adrenaline ในขณะที่ Dopamine นั้น ถ้าจะเลือกใช้ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ เช่น ผู้ป่วยไม่ควรมีความเสี่ยงต่อ tachyarrhythmia เป็นต้น

ขั้นตอนที่ 4 คือ การดูค่า ScvO₂ เพื่อเป็นการคาดคะเนถึงการมีออกซิเจนที่เพียงพอสำหรับการใช้ทั่วร่างกาย เนื่องจากว่าออกซิเจนมักถูกดึงออกไปใช้ประมาณ 30% (O₂ extraction) ดังนั้นถ้าค่าออกซิเจนกลับมาที่หัวใจเออริยมห้องขวาบนได้เหมาะสม ค่า ScvO₂ ก็ควรจะอยู่ที่ประมาณ 70% ถ้าน้อยกว่านั้นอาจแปลได้ว่า 1) ผู้ป่วยยังคงมี O₂ consumption ที่เพิ่มขึ้นมาก เราอาจช่วยลดภาวะนี้ได้ ด้วยการควบคุมอุณหภูมิร่างกายผู้ป่วยโดยให้ยาลดไข้ และ/หรือ cool blanket การให้ยาที่ลด shivering ในผู้ป่วยมีอาการสั่นมาก การทบทวนแหล่งกำเนิดเชื้อ หรือพิจารณาฆ่าเชื้อว่าครอบคลุมเพียงพอหรือยัง

2) ผู้ป่วยอาจมี O₂ delivery ไม่เพียงพอ เช่น ต้นทุนของออกซิเจนต่ำ หรือตัวนำพาออกซิเจนที่สำคัญ คือ เม็ดเลือดแดงไม่เพียงพอ หรือเม็ดเลือดแดงนั้นมีความผิดปกติใดก็ตามที่ทำให้ไม่สามารถทำงานได้เต็มที่ โดยทั่วไปแล้วค่า Hb ที่แนะนำให้เริ่มพิจารณาให้เลือด คือ Hb น้อยกว่า 7.0 g/dl และไม่ควรให้เลือดโดยไม่จำเป็น เนื่องจากปัจจุบันมีการศึกษาพบผลเสียจากการให้เลือดมากขึ้น

ถ้าหากค่า Hb มากกว่า 7.0 g/dl แล้ว แต่ ScvO₂ ยังไม่ถึงเป้าหมายที่ต้องการ สิ่งที่สามารถทำได้คือการเพิ่ม cardiac output เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีภาวะ septic cardiomyopathy ซึ่งทำให้การบีบตัวของหัวใจโดยรวมแย่ลง และทำให้การนำพาออกซิเจนแย่ลงตามไปด้วย ดังนั้นอาจพิจารณาให้ยากลุ่มที่เพิ่มการบีบตัวของหัวใจ โดยตัวที่แนะนำ ได้แก่ Dobutamine ขนาดไม่เกิน 20 mcg/kg/min

อย่างไรก็ดี หากค่า ScvO₂ มากกว่า 90% อาจหมายถึง ร่างกายมีต้นทุนออกซิเจนที่เพียงพอแล้ว แต่ไม่สามารถนำไปใช้ได้ อธิบายจากการที่เซลล์เกิดภาวะ mitochondrial dysfunction หรือภาวะ shunt effect ที่ microcirculation ดังที่กล่าวมาข้างต้น จึงทำให้มีออกซิเจนกลับมาที่หัวใจเอตริยมห้องบนขามากกว่าปกติ และผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มอื่น³⁶ แต่ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนในกรณีที่ค่า ScvO₂ มีค่ามากกว่าปกติ

จากแนวทางการรักษาที่กล่าวมา หากทีมผู้ทำการรักษาสามารถทำตามเป้าหมายได้ภายใน 6 ชั่วโมง จะมี Number needed to treat (NNT) เท่ากับ 6 หมายความว่า ถ้าทำตามเป้าหมายได้ในผู้ป่วย 6 ราย ผู้ป่วยจะรอดชีวิตเพิ่มขึ้น 1 ราย ซึ่งในทางการแพทย์ถือว่าการรักษาผู้ป่วยวิกฤตที่คุ้มค่าน่าจะ

เพราะฉะนั้นถ้าเข้าใจถึงเหตุผลของ algorithm และสมการ O₂ delivery แล้ว ทีมผู้ทำการรักษาสามารถที่จะสลับลำดับขั้นตอนของการรักษาให้ถึงเป้าหมาย เพื่อให้เหมาะสมกับสถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำมาก ก็อาจไม่เหมาะสมที่จะทำ central line เพื่อประเมินสารน้ำจนสำเร็จก่อนแล้วค่อยให้ vasopressor แต่อาจพิจารณาให้ vasopressor ทันทีเพื่อรักษา MAP ไว้ แต่ต้องไม่ลืมที่จะประเมินสารน้ำหลังจากที่ MAP ขึ้นมาได้จนถึงเป้าหมายแล้ว เป็นต้น และใน SSC 2012 นั้นไม่ได้ระบุขั้นตอนของลำดับในการให้การรักษา แต่ระบุถึงเป้าหมายของการรักษาให้ได้ภายใน 6 ชั่วโมง แรก แทน หรือเรียกว่า *Resuscitation end points*

Resuscitation endpoints

- 1) CVP 8-12 mmHg
- 2) MAP $\geq$ 65 mmHg
- 3) Urine output $\geq$ 0.5 ml/kg/hr.
- 4) ScvO₂ $\geq$ 70% หรือ SvO₂ $\geq$ 65%
- 5) ทำให้ค่า lactate กลับมาอยู่ในระดับปกติ (ถ้าผู้ป่วยมีค่า lactate ผิดปกติ)

Mechanical ventilation of sepsis-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS)

ผู้ป่วยที่เป็น severe sepsis และ septic shock มีโอกาสที่จะเกิดภาวะ ARDS ได้มากถึง 50% เพราะฉะนั้นการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ห้องฉุกเฉินจึงควรรู้จักและทำความเข้าใจในเรื่องของ

1) เกณฑ์การวินิจฉัย: ปัจจุบันได้มีการปรับให้เข้าใจได้ง่ายขึ้นตาม Berlin definition 2012⁴³ (สามารถหารายละเอียดได้ตามแหล่งอ้างอิง)

2) การปรับใช้เครื่องช่วยหายใจ

- ระวังไม่ให้ tidal volume > 6ml/kg ของ predicted body weight
- ไม่ควรให้ plateau pressure > 30 cm H₂O
- ปรับใช้ PEEP ตามความเหมาะสม (ให้เข้ากับ PEEP table)
- การทำ recruitment maneuvers ในผู้ป่วยที่มี severely refractory hypoxemia

อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยที่มีภาวะ ARDS เป็นภาวะที่มีความซับซ้อนและมีอัตราการเสียชีวิตสูง ทีมผู้รักษาจำเป็นต้องมีแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางระบบทางเดินหายใจ หรือนักบำบัดระบบหายใจ มาร่วมในการดูแลรักษาเป็นพิเศษ

Supportive bundles: เพื่อการรักษาแบบครอบคลุมในทุกด้านสรุปได้ดังนี้ โดยอ้างอิงตาม SSC 2012

- Steroid: ไม่ควรให้ถ้าความดันโลหิตคงที่แล้ว และถ้าจะให้ควรให้หลังจากที่ผู้ป่วยได้สารน้ำอย่างเพียงพอ และได้รับ vasopressor แล้วแต่ความดันยังไม่คงที่ โดยไม่จำเป็นต้องทำ ACTH test ก่อน ยาที่พิจารณาให้คือ Hydrocortisone ขนาดอยู่ที่ 200mg/day และให้แบบ continuous infusion ถ้าความดันเริ่มคงที่แล้ว ให้เริ่มทยอยยาออกได้

- Sedation, Analgesia & Neuromuscular blockade (NMBA): ควรใช้ขนาดยาที่น้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้ และไม่สนับสนุนการใช้ NMBA โดยไม่จำเป็น และในผู้ป่วย ARDS ถ้าจำเป็นต้องใช้ก็ไม่ควรใช้นานกว่า 48 ชั่วโมงในช่วงแรก

- Glucose control: ระดับน้ำตาลไม่ควรเกิน 180 mg/dl และพิจารณาให้เป็น Insulin โดยเจาะน้ำตาลซ้ำทุก 1-2 ชั่วโมง จนกว่าค่าน้ำตาลและ Insulin drip จะคงที่ จากนั้นเจาะซ้ำทุก 4 ชั่วโมง

- Renal replacement therapy: การทำ RRT แบบต่อเนื่องเหมาะกับผู้ป่วยที่อาการไม่คงที่

- Bicarbonate: ไม่ควรให้ในผู้ป่วยที่มี pH > 7.15 ไม่ว่าจะหวังผลเพื่อกระตุ้นความดัน หรือเพื่อลดยา vasopressor

- DVT prophylaxis: ควรให้ยาเพื่อป้องกันการเกิด DVT โดยอาจใช้ร่วมกับ intermittent pneumatic compression ได้ แต่ถ้าผู้ป่วยมีข้อห้ามต่างๆในการให้ เช่น เลือดออกง่าย เกร็ดเลือดต่ำ แนะนำให้ใช้การป้องกันแบบเครื่องมือแทน เช่น ใส่ compression stockings หรือ compression device อื่นๆ

- Stress ulcer prophylaxis: แนะนำให้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะมีเลือดออก และแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม PPI มากกว่า H₂ blocker
- Nutrition: แนะนำการให้ oral หรือ enteral nutrition ร่วมด้วย มากกว่าการอดอาหาร หรือให้ IV glucose อย่างเดียว
- Setting goals of care: พูดยกยกับญาติเรื่องเป้าหมายของการรักษา การพยากรณ์ของโรค รวมถึง palliative care ต่างๆ ให้เร็วและเหมาะสมที่สุดเท่าที่จะทำได้

ตารางที่ 4: สรุปแนวทางปฏิบัติในผู้ป่วย Severe sepsis และ Septic shock ตามหลักฐานประจักษ์ SSC 2012¹²

Guidelines for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock from the Surviving Sepsis Campaign*	
Element of care	Grade†
<i>Resuscitation</i>	
Begin goal-directed resuscitation during first 6 hr after recognition	1C
Begin initial fluid resuscitation with crystalloid and consider the addition of albumin	1B
Consider the addition of albumin when substantial amounts of crystalloid are required to maintain adequate arterial pressure	2C
Avoid hetastarch formulations	1C
Begin initial fluid challenge in patients with tissue hypoperfusion and suspected hypovolemia, to achieve ≥ 30 ml of crystalloids per kilogram of body weight. The guidelines recommend completing the initial fluid resuscitation with 3 hours (UG)	1C
Continue fluid-challenge technique as long as there is hemodynamic improvement	1C
Use norepinephrine as the first-choice vasopressor to maintain a mean arterial pressure of ≥ 66 mmHg	1B
Use epinephrine when an additional agent is needed to maintain adequate blood pressure	2B
Add vasopressin (at a dose of 0.003 units/minx with weaning of norepinephrine, if tolerated)	UG
Avoid the use of dopamine except in carefully selected patients (e.g. patients with a low risk of arrhythmias and either known marked left ventricular systolic dysfunction or low HR)	2C
Infuse dobutamine or add it to vasopressor therapy in the presence of myocardial dysfunction (e.g. elevated cardiac filling pressures or low cardiac output) or ongoing hypoperfusion despite adequate intravascular volume and mean arterial pressure	1C
Avoid the use of intravenous hydrocortisone if adequate fluid resuscitation and vasopressor therapy restore hemodynamic stability; if hydrocortisone is used, administer at a dose of 200mg/day	2C
Target a hemoglobin level of 7 to 9 g/dl in patients without hypoperfusion, critical coronary artery disease of myocardial ischemia, or acute hemorrhage	1B
<i>Infection control</i>	
Obtain blood cultures before antibiotic therapy is administered	1C
Perform imaging studies promptly to confirm source of infection	UG
Administer broad-spectrum antibiotic therapy within 1 hr after diagnosis of either severe sepsis or septic shock	1B/1C
Reassess antibiotic therapy daily for de0escalation when appropriate	1B
Perform source control with attention to risks and benefits of the chosen method within 12 hr after Diagnosis	1C

<i>Respiratory support</i>	
Use a low tidal volume and limitation of inspiratory-plateau-pressure strategy for ARDS	1A/1B
Apply a minimal amount of positive end-expiratory pressure in ARDS	1B
Administer higher rather than lower positive end-expiratory pressure for patients with sepsis-induced ARDS	2C
Use recruitment maneuvers in patients with severe refractory hypoxemia due to ARDS	2C
Use prone positioning in patients with sepsis-induced ARDS and a ratio of the partial pressure of arterial oxygen (mmHg) to the fraction of inspired oxygen of < 100, in facilities that have experience with such practice	2C
Elevate the head of the bed in patients undergoing mechanical ventilation, unless contraindicated	1B
Use a conservative fluid strategy for established acute lung injury of ARDS with no evidence of tissue hypoperfusion	1C
Use weaning protocols	1A
<i>Central nervous system support</i>	
Use sedation protocols, targeting specific dose-escalation end points	1B
Avoid neuromuscular blockers if possible in patients without ARDS	1C
Administer a short course of a neuromuscular blocker (<48hr) for patients with early, severe ARDS	2C
<i>General supportive care</i>	
Use a protocol-specified approach to blood glucose management, with the initiation of insulin after two consecutive blood glucose levels of > 180 mg/dl (10 mmol/liter), targeting a blood glucose level of < 180 mg/dl	1A
Use the equivalent of continuous venovenous hemofiltration or intermittent hemodialysis as needed for renal failure or fluid overload	2B
Administer prophylaxis for deep-vein thrombosis	1B
Administer stress-ulcer prophylaxis to prevent upper gastrointestinal bleeding	1B
Administer oral or enteral feedings, as tolerated, rather than either complete fasting or provision of only intravenous glucose within the first 48 hr after a diagnosis of severe sepsis or septic shock	2C
Address goals of care, including treatment plans and end-of-life planning as appropriate	1B
* Data are adapted from Dellinger et al.⁸ ARDS denotes acute respiratory distress syndrome, and ICU intensive care unit. † For all grades, the number indicates the strength of the recommendation (1, recommended; 2, suggested), and the letter indicates the level of evidence, from high (A) to low (D), with UG indicating ungraded.	

Updated in Sepsis Management

- Normothermia: เนื่องจากในผู้ป่วยที่มีอุณหภูมิร่างกายสูงกว่าปกติ จะมี O_2 consumption ที่มากกว่าปกติเช่นกัน ดังนั้นการลดไข้หรือการทำให้อุณหภูมิมาอยู่ในระดับปกติ ถือว่ามีความสำคัญมาก เพื่อลด metabolic rate⁴⁴ และเริ่มมีหลักฐานสนับสนุนเพิ่มขึ้นว่า การทำ normothermia ทำให้ลดขนาดของยา vasopressor และอาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้⁴⁵ การทำงานในห้องฉุกเฉิน ยาตัวหลักที่สามารถให้ผู้ป่วยในการลดไข้ได้ คือ Acetaminophen แต่เนื่องจากในประเทศไทยมีแค่รูปแบบที่รับประทานทางปาก หรือทางสายอาหาร หรือฉีดทางกล้ามเนื้อ ยังไม่มีรูปแบบที่ให้ทางเส้นเลือดได้ ดังนั้นถ้าผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่จำเป็นต้องดื่มน้ำและน้ำ ทางเลือกอื่นที่พอทำได้ คือ การใช้ cool blanket^{45,46} เพื่อลดไข้ อย่างไรก็ตามในห้องฉุกเฉินส่วนใหญ่ไม่ค่อยมีอุปกรณ์ cool blanket รวมถึงการเช็ดตัวอาจทำได้ไม่สะดวก และผู้ป่วยส่วนหนึ่งมักค้างอยู่ในห้องฉุกเฉินเป็นระยะเวลาพอสมควร ในฐานะที่ผู้แต่งทำงานในห้องฉุกเฉิน ทางเลือกหนึ่งที่ใช้บ่อย คือ การใช้ cool saline ($4^{\circ}C$) ในการให้สารน้ำผู้ป่วย จากการสังเกตและสอบถามผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยรู้สึกสบายตัวขึ้น และสามารถทำให้อุณหภูมิรวมถึงอัตราการเต้นของหัวใจลดลงได้ในระดับหนึ่ง แต่ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานอ้างอิงในส่วนนี้

- Mild Therapeutic Hypothermia: การทำ therapeutic hypothermia (TH) ในผู้ป่วย post cardiac arrest ส่วนหนึ่งพบว่า มีผลแทรกซ้อนเรื่องการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น แต่ก็ไม่ได้มีความแตกต่างกับผู้ป่วย post cardiac arrest ที่ไม่ได้ทำ TH อย่างมีนัยสำคัญ^{47,48} แต่ปัจจุบันมีการศึกษาถึงการนำ TH มาใช้ในภาวะ sepsis ในแง่ของกลไกโมเลกุล และได้มีการนำมาใช้ในสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิดภาวะ sepsis พบว่า การทำ mild TH สามารถลดการเติบโตของแบคทีเรีย และยังสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ^{49,50} ดังนั้นนี้อาจเป็นวิธีหนึ่งของการรักษาที่น่าติดตามในอนาคต⁵¹

- Ultrasound point of care⁵²: เป็นการนำ ultrasound มาช่วยในการ resuscitate เช่น การดู inferior vena cava (IVC), myocardial function, pulmonary edema ฯลฯ เพื่อเป็นการประเมิน volume status และ fluid responsiveness ในการพิจารณาให้สารน้ำ การให้ยาในกลุ่ม inotropic drug ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ septic cardiomyopathy เป็นต้น ซึ่งนับว่ามีประโยชน์ในการช่วยตัดสินใจมากขึ้นอย่างชัดเจน

- ECMO⁵³: ปัจจุบันในผู้ป่วยเด็กที่เป็น sepsis อาจมีการพิจารณาใช้ ECMO ในกรณีที่เป็ refractory septic shock และมี respiratory failure โดยมีการทั้งแบบ venovenous และ venoarterial โดยอัตราการรอดชีวิตกลับบ้าน มีตั้งแต่ 40-70% ในผู้ใหญ่เริ่มมีการนำมาใช้มากขึ้นตามลำดับ

- Fluid responsiveness หรือ CVP: ตามที่ได้กล่าวมาข้างต้นว่าการใช้ CVP ในการประเมินสารน้ำในร่างกายนั้น ปัจจุบันมีข้อถกเถียงและหลักฐานเชิงประจักษ์เป็นจำนวนมากว่า ไม่ควรเชื่อและไม่ควรนำ CVP มาใช้ในการประเมินสารน้ำ เนื่องจากไม่สามารถแปลผลได้ถูกต้องตามที่คาดด้วยเหตุผลที่ว่า CVP มีปัจจัยที่เข้ามาเกี่ยวข้องจำนวนมาก ทั้งจากปัจจัยภายในหัวใจเอง และปัจจัยภายนอกหัวใจ ในอนาคตเป็นไปได้ว่า อาจมีการประเมินสารน้ำด้วยวิธีอื่นที่เหมาะสมกว่า อย่างไรก็ตาม ใน SSC 2012 ยังใช้ CVP เป็นตัวแทนของ

การประเมินสารน้ำดังที่กล่าวมาข้างต้น ในส่วนตัวผู้แต่งเองเห็นว่า การใช้ CVP แบบ real time monitoring ร่วมกับการทำ fluid challenge test ยังคงมีประโยชน์และสามารถทำได้ในห้องฉุกเฉินของประเทศไทย

- RSI in sepsis: ยาที่ควรระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ ยานำสลบกลุ่มที่มีฤทธิ์ทำให้ความดันตก และทำให้การบีบตัวของหัวใจลดลง ดังนั้นยา induction ที่เหมาะสม ได้แก่ ยากลุ่มที่มี cardiovascular stability สูง ได้แก่ Etomidate และ Ketamine แต่ทั้ง 2 ตัวก็มีข้อควรระวัง โดย Etomidate ตามกลไกของยาจะมีการกด adrenal axis และปัจจุบันเริ่มมีข้อมูลที่มากขึ้นเกี่ยวกับแนวโน้มการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น⁵⁴ แต่ยังไม่ถึงกับเป็นข้อห้ามของการใช้ยา ในขณะที่ Ketamine ก็ต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มี cardiovascular disease ปัจจุบันผู้แต่งเลือกใช้ตัวใดตัวหนึ่งใน 2 ตัว โดยก่อนให้ยา ผู้ป่วยควรได้รับสารน้ำเข้าไปปริมาณหนึ่ง และควรลดขนาดยาลงประมาณครึ่งหนึ่งของขนาดยาเต็ม

- Biomarker: Procalcitonin (PCT) การใช้ PCT มาเป็น biomarker สำหรับการวินิจฉัยและการพยากรณ์โรคเริ่มมีบทบาทมากขึ้น และมีการกล่าวถึงว่ามี sensitivity และ specificity มากกว่าค่า C-reactive protein (CRP) โดยใน SSC2012 กล่าวถึง PCT ใน 2 บทบาท คือ ในด้านการช่วยวินิจฉัย sepsis และการพิจารณาหยุดการใช้ antibiotic ลง⁸ ค่า PCT สามารถขึ้นได้ในการติดเชื้อแบคทีเรีย รวมถึงผู้ป่วยที่มี inflammation อย่างอื่นที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เช่น ผู้ป่วย trauma, pancreatitis, burn, shock เป็นต้น ดังนั้นการที่ค่า PCT ขึ้นไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยเป็น sepsis เสมอไป และการที่ค่าไม่ขึ้นก็ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยไม่เป็น sepsis เสมอไปเช่นกัน เช่น การที่ผู้ป่วยเกิด sepsis จากการติดเชื้อไวรัส พยาธิ หรือกลุ่มอื่นๆ ค่า PCT อาจไม่ขึ้นได้ เพราะฉะนั้นไม่ควรนำค่า PCT มาเป็นทางเลือกในการตัดสินใจว่าผู้ป่วยรายนี้อยู่ในภาวะ sepsis หรือไม่ ถ้าผู้ป่วยยังมีโอกาสเป็น sepsis แพทย์ผู้ทำการรักษาควรให้ยาปฏิชีวนะหรือยาที่เหมาะสมทันทีเหมือนเดิม อย่างไรก็ดี ประโยชน์ในปัจจุบันที่ค่อนข้างชัดคือ การติดตามค่า PCT ว่ามีการลดลงหรือไม่ ถ้ามีการลดลง มากกว่า 80-90% ก็อาจพิจารณาหยุด antibiotic ได้ตามความเหมาะสม⁵⁵⁻⁵⁷

- Biomarker: Glycocalyx⁵⁸⁻⁶¹ มีการนำมาใช้เกี่ยวกับการทำนายว่าผู้ป่วยรายนี้เริ่มมี endothelial dysfunction มีการเพิ่มขึ้นของ microvascular permeability หรือไม่ ซึ่งถ้ามีก็อาจทำนายได้ว่า ผู้ป่วยรายนี้มีภาวะ sepsis โดยอธิบายตามพยาธิสรีรวิทยา

- High-Frequency Oscillation Ventilator (HFOV): เป็นเครื่องช่วยหายใจชนิดหนึ่งที่มีการ ventilate ด้วยความถี่ที่สูงมาก ประมาณ 3-15 breaths/second และใช้ tidal volume ที่น้อยมาก ประมาณ 70 mL เท่านั้น แต่ในปัจจุบันมีรายงานการใช้ HFOV ได้ผลในทางลบมากกว่า^{62,63} อย่างไรก็ตาม ถ้าผู้ป่วยใช้ lung protective strategy แล้ว แต่ oxygenation ยังไม่ดีพอ HFOV ก็อาจพิจารณาเป็นทางเลือกหนึ่งภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญ

- Tachycardia in sepsis: เป็นที่ทราบดีว่า tachycardia เป็นกลไกอย่างหนึ่งของการตอบสนองของร่างกายจากภาวะการอักเสบต่างๆ และเป็นหนึ่งใน criteria ของ SIRS รวมถึงภาวะ sepsis ด้วย มีการศึกษาว่า tachycardia⁶⁴ และ new onset atrial fibrillation^{65,66} นั้น เป็นหนึ่งใน predictor ของการเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ดังนั้นถ้าได้เริ่มทำการรักษาผู้ป่วยไประยะเวลาหนึ่งด้วยสารน้ำ ช่วยลดและควบคุมอุณหภูมิผู้ป่วย ให้ยาฆ่า

เชื้อ ฯลฯ แต่ผู้ป่วยยังมี tachycardia มากอย่างต่อเนื่อง สิ่งที่เราควรทำในขั้นตอนต่อไปคือ การกลับไปประเมินผู้ป่วยอีกครั้งว่า ร่างกายกำลังมีการ compensate เพื่อเพิ่ม cardiac output อยู่หรือไม่ โดยควรกลับไปทบทวนดูที่สมการ O_2 delivery อีกครั้ง อาทิ การให้สารน้ำว่าเพียงพอหรือไม่ หรือ O_2 supplement เพียงพอหรือยัง รวมถึงการลด O_2 consumption เช่น การลดไข้ และยังไม่ควรให้ยาเพื่อ control heart rate ในเบื้องต้น เนื่องจากหากผู้ป่วยยัง compensate ด้วย tachycardia อยู่ การให้ยากลุ่มที่ลด HR อาจทำให้ผู้ป่วย CO ลดลง และกลายเป็นภาวะ decompensate ได้ ผู้ป่วยก็จะมีอาการแย่ลงอย่างรวดเร็ว ถ้าหลังจากประเมินและให้การดูแลรักษาแต่ละขั้นตอนเรียบร้อยแล้ว ผู้ป่วยยังมี tachycardia มาก จึงค่อยพิจารณาให้ยาลด HR ได้แก่ ยา กลุ่ม B-blocker; Esmolol ซึ่งเป็น β_1 selective โดยพิจารณาให้เป็นรายๆ ไป เพื่อเพิ่ม cardiac output ตามความเหมาะสม ซึ่งปัจจุบันเริ่มมีหลักฐานสนับสนุน⁶⁷ และการทดลองในสัตว์ทดลองที่ให้ผลดี⁶⁸ แต่ยังไม่อยู่ใน guideline SSC 2012 นอกจากนี้ยังมีการกล่าวถึงการให้ Digoxin⁶⁹ ในผู้ป่วย severe sepsis ที่มี tachycardia อย่างไรก็ดี ผู้แต่งคิดว่าก่อนการให้ยา control heart rate ควรมีการประเมิน LVEF bedside รวมถึงการ monitor ให้ได้ resuscitation endpoints ก่อนดังที่กล่าวไป จากนั้นจึงพิจารณาเรื่องของการให้ยาต่อไป

ข้อผิดพลาด และปัญหาที่พบได้บ่อยในการดูแลผู้ป่วย Severe sepsis และ Septic shock ภายในแผนก

จุดเงิน: โดยเน้นไปที่การปิดจุดอ่อน ใน Chain of Sepsis ดังที่กล่าวมาเบื้องต้น

- Delay detection: เนื่องจากการวินิจฉัยภาวะ sepsis / severe sepsis / septic shock นั้นไม่ได้มีองค์ประกอบที่ตรงไปตรงมา หรือค่าทางห้องปฏิบัติการค่าใดค่าหนึ่งที่ชี้ชัด และส่วนใหญ่ทีมผู้ทำการรักษามักรอจนกว่าผู้ป่วยเริ่มมีภาวะ shock ดังนั้นการเจาะ lactate ตั้งแต่แรกเริ่ม เป็นหนทางหนึ่งที่จะช่วยเพิ่มการวินิจฉัย severe sepsis ให้เร็วขึ้นได้ ปัจจุบันเริ่มมีการคิดค่าคะแนนต่างๆ เพื่อประเมินความเสี่ยง และช่วยในการพยากรณ์ความรุนแรงของโรค เช่น Shock index (HR/SBP) ≥ 0.7 ^{70,71} หรือ MEDS score⁷²⁻⁷⁴ ฯลฯ เพื่อให้ทีมผู้ทำการรักษาสามารถตัดสินใจ activate sepsis alert ได้ดีขึ้น

- การให้ยาฆ่าเชื้อ: การพิจารณาใช้ empirical ATB บางครั้งเลือกใช้แล้วยังไม่สามารถครอบคลุมเชื้อได้ หรือบางครั้งอาจไม่ได้พิจารณาถึงเชื้ออื่นนอกจากเชื้อแบคทีเรีย เช่น ไวรัส เชื้อรา เป็นต้น ดังนั้นการพัฒนาในจุดนี้ นอกจากการซักประวัติต่างๆ การเข้าออกโรงพยาบาลหรือสถานพยาบาลแล้ว สิ่งที่มีความสำคัญไม่แพ้กันคือ การหาข้อมูลและสถิติของ biograms ในแต่ละโรงพยาบาล เนื่องจากความชุกของแต่ละเชื้อในแต่ละพื้นที่ หรือในฤดูกาลที่ต่างกันก็จะไม่เหมือนกัน ที่สำคัญคือ ถ้าผู้ป่วยมีอาการแย่ลงเรื่อยๆ หรือ lactate clearance ยังไม่ได้ตามเป้าหมาย อาจต้องย้อนกลับมาพิจารณาในการปรับ ATB อีกครั้ง ซึ่งผู้แต่งเห็นว่า การใช้กลยุทธ์แบบ ATB step down อาจเหมาะกับผู้ป่วย severe sepsis / septic shock มากกว่า มิฉะนั้นผู้ป่วยอาจสูญเสียโอกาสในช่วง golden hour ไปได้

- Source of infection: ผู้ป่วย sepsis บางรายยังไม่สามารถหาคำแหน่งที่ติดเชื้อได้ชัดเจนในช่วงแรกเริ่ม ที่มาที่ห้องฉุกเฉิน ถ้าผู้ป่วยยังมีแหล่งกำเนิดเชื้ออยู่ในร่างกายและไม่ได้กำจัดออก ผู้ป่วยก็จะมีอาการแย่ลงเรื่อยๆ จึงมีความจำเป็นที่ทีมผู้ทำการรักษาจะต้องมีการประเมินผู้ป่วยซ้ำอยู่เป็นระยะ จนกว่าจะแน่ใจว่านี่คือ

แหล่งกำเนิดเชื้อที่ถูกต้อง โดยมีรายงานของผู้ป่วย sepsis ที่นำไปสู่ชันสูตรพบว่าความผิดพลาดที่พบบ่อยที่สุดในการรักษา ได้แก่ การวินิจฉัย การให้ยาฆ่าเชื้อ รวมถึงการไม่ได้ทำ surgical drainage อย่างเหมาะสม

75,76

- การประเภ็นสารน้ำในร่างกาย: การที่ไม่มีการประเภ็นสารน้ำอย่างเหมาะสมในระหว่างการ resuscitate จะทำให้ผู้ป่วยได้รับสารน้ำในปริมาณที่น้อยและช้าเกินไป และยังทำให้ผู้ป่วยได้รับ vasopressor ที่มากเกินไปจนอาจเกิด organ injury ได้ แม้ในขณะที่ผู้ป่วยมี MAP ที่ได้ goal แล้วก็ตาม ซึ่งบางครั้งการใช้ CVP ในการประเภ็นสารน้ำอาจมีข้อที่ผิดพลาดได้ ผู้แต่งสังเกตว่า มีบ่อยครั้งที่ในห้องฉุกเฉินมีการทำ central line เพื่อประเภ็น CVP แต่หลังจากการประเภ็นครั้งแรกก็ไม่ค่อยได้ใช้ประเภ็นซ้ำอีก ซึ่งแท้จริงแล้วการประเภ็น CVP ควรทำเป็น dynamic มากกว่าเป็น static นอกจากนั้นการเข้าใจในปัจจัยต่างๆ ที่ทำให้ CVP มีค่าสูงหรือต่ำกว่าปกติ เช่น ผู้ป่วยที่มี LVEF ที่ต่ำ ผู้ป่วยที่มี intra-abdominal pressure สูง ก็อาจมี CVP สูงกว่าปกติได้ ทั้งที่สารน้ำในร่างกายยังไม่เพียงพอ เป็นต้น ดังนั้นการประเภ็นสารน้ำโดยใช้ CVP ควรใช้ร่วมกับหลักการ fluid challenge test หรือ fluid responsiveness อาจเหมาะสมกว่า

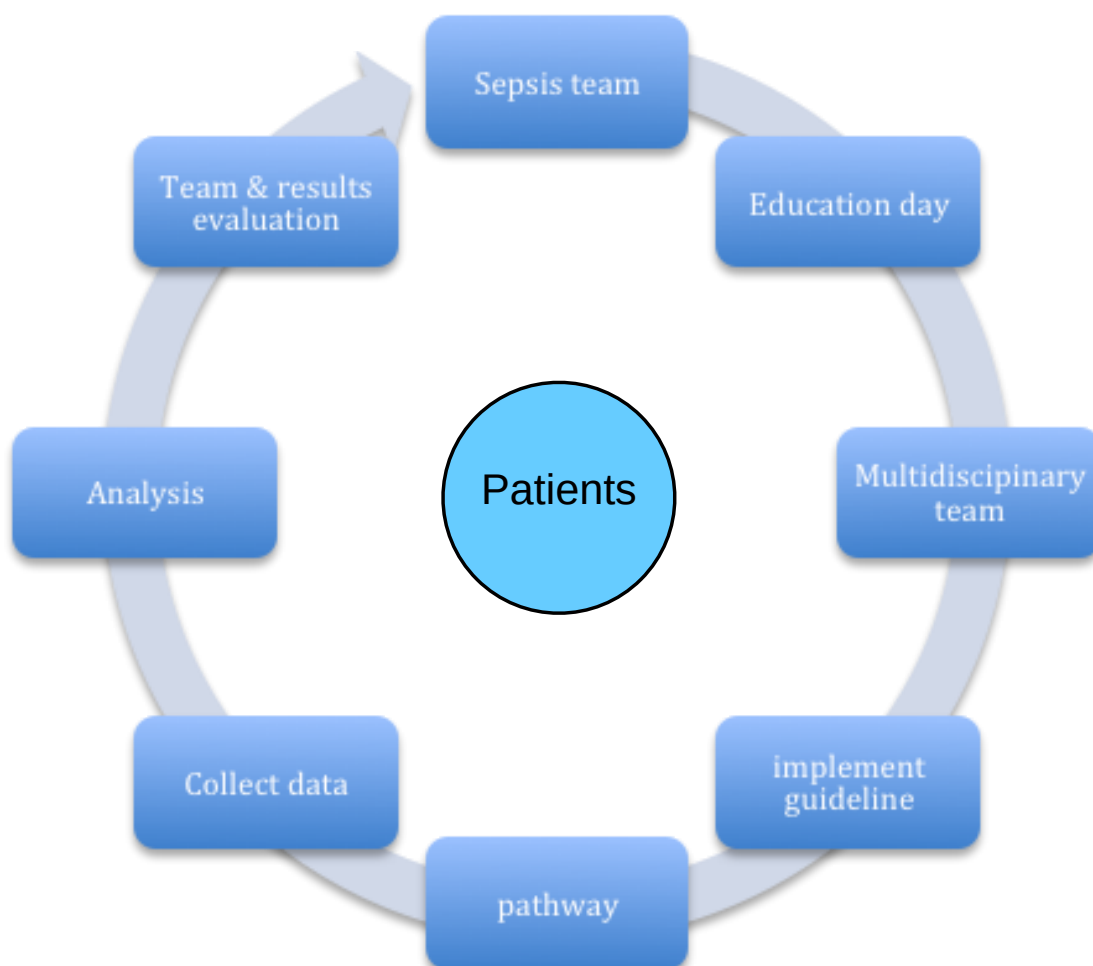
- ARDS / Volume overload / Congestive heart failure (CHF): การใช้ศัพท์ที่ไม่ถูกต้องตามนิยามทำให้การตัดสินใจในบางกรณีผิดพลาดไป เช่น ผู้ป่วย septic shock เริ่มมีหนังตาบวม ตัวบวม ปอดมีเสียง crepitation ถ้าทีมผู้ทำการรักษา เข้าใจว่าผู้ป่วยมีภาวะ CHF ก็อาจพิจารณาให้ยาขับปัสสาวะ diuretic เพื่อไล่ น้ำออกจากร่างกายผู้ป่วย และปรับขนาดยา vasopressor ขึ้นทันที แต่แท้จริงแล้ว ผู้ป่วย septic shock รายนี้อาจเป็นภาวะ leakage syndrome จาก pathophysiology ของ sepsis ดังที่กล่าวมา เพราะฉะนั้น intravascular volume อาจยังไม่เพียงพอและอาจต้องใช้สารน้ำที่มีโมเลกุลใหญ่กว่าปกติ เพื่อป้องกันการรั่วออกนอกเส้นเลือด ร่วมกับ monitor intake / output อย่างระมัดระวัง

- การทำ A-line: ปัจจุบันห้องฉุกเฉินมีภาวะคับคั่ง (ED overcrowding) เพิ่มขึ้นมาก ทำให้ผู้ป่วยหนักบางรายไม่สามารถ admit ในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (ICU) เพื่อ monitor ได้อย่างเหมาะสม โดยเฉพาะผู้ป่วย septic shock ที่ความดันต่ำมาก การประเภ็นความดันด้วย pressure cuff บางครั้งอาจแปลผลได้ยากและได้ค่าที่ไม่เหมาะสม รวมถึงการที่ต้องประเภ็น arterial blood gas บ่อย อาจทำให้ artery ในจุดที่เจาะเลือดเกิดการบาดเจ็บและเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น arterial occlusion เป็นต้น การพิจารณาเริ่มทำ A-line ตั้งแต่ห้องฉุกเฉิน นับว่ามีความเหมาะสมและคุ้มค่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้

How to make a pathway & clinical guideline in practice

ดังที่กล่าวมาทั้งหมดเบื้องต้นแล้วว่า ภาวะ sepsis เป็นภาวะที่เกี่ยวข้องกับหลายระบบทั่วร่างกาย ดังนั้นการที่จะทำให้บรรลุวัตถุประสงค์หลัก อันได้แก่ การลดอัตราการเสียชีวิตและภาวะทุพพลภาพในผู้ป่วย severe sepsis / septic shock นั้น จะเกิดได้ก็ต่อเมื่อทีมผู้ทำการรักษามีความเข้าใจในหลักการที่ตรงกัน ร่วมมือกันแบบสหสาขา (multidisciplinary approach) และเน้นการดูแลผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง (patient center) โดยอิงตามพื้นฐานของสมการสมดุลของ O_2 delivery และ O_2 consumption เป็นหลัก หรืออาจรักษาตาม

bundles ตามที่กล่าวมาเบื้องต้นตาม EGDT และ SSC guideline โดยยึดให้ได้ตาม Resuscitation endpoints มีการศึกษาหลายประเทศทั่วโลก ถึงการ implementation sepsis guideline^{5,77-81} ว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและภาวะทุพพลภาพได้อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการทำ pathway อาจเริ่มทำได้ตามลำดับขั้นตอน คร่าวๆ ด้านล่าง ประกอบกับการเก็บข้อมูลและประเมินผลเพื่อการพัฒนาต่อไปอย่างยั่งยืน ทั้งนี้เพื่อผู้ป่วย sepsis ที่มารับบริการในห้องฉุกเฉิน รวมถึงผู้ป่วยที่เกิดภาวะ sepsis ขึ้นในโรงพยาบาล



World Sepsis Day & Further point of Sepsis study

ปัจจุบันมีการรณรงค์ให้ความสำคัญกับผู้ป่วย sepsis มากขึ้นทั่วโลก โดยมี website <http://www.world-sepsis-day.org> ซึ่งเป็น website สาธารณะ ที่มีการให้ความรู้แก่บุคคลากรสาธารณสุข ตลอดจนประชาชนทั่วไป และยังมีการตั้งวัน “World Sepsis Day” ขึ้นในวันที่ 13 กันยายนของทุกปี ปี 2013 นี้เป็นปีแรก โดยมีคำขวัญหลักคือ **“Stop sepsis, save lives”** แนวโน้มของการศึกษาในปัจจุบันและอนาคต ได้เริ่มเน้นลงไปทีละระดับโมเลกุล⁸² เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ เนื่องจาก

ถ้าสามารถให้การรักษาได้ตั้งแต่ต้นทาง ผู้ป่วยจะมีการดำเนินโรคที่สั้นลง และมีการพยากรณ์โรคที่ดีขึ้น
ตามมา ดังนั้นแนวทางการรักษารวมถึงยาชนิดใหม่ที่กำลังเกิดขึ้น ก็จะอยู่บนพื้นฐานของโมเลกุล กลไกพยาธิ
สภาพและสรีรวิทยาของภาวะ sepsis นั่นเอง

Reference:

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303–1310.
2. Tanriover MD, Guven GS, Sen D, Unal S, Uzun O. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country. *Epidemiology and Infection*. 2005;134(02):315. doi:10.1017/S0950268805004978.
3. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Medicine*. 2007;33(4):606–618. doi:10.1007/s00134-006-0517-7.
4. 10-077073.pdf. Available at: <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/11/10-077073.pdf>. Accessed September 26, 2013.
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368–1377. doi:10.1056/NEJMoa010307.
6. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(3):858–873.
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):17–60. doi:10.1007/s00134-007-0934-2.
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580–637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
9. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Critical Care*. 2010;14(3):R83. doi:10.1186/cc9008.

10. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864–874.
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644–1655.
12. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(9):840–851. doi:10.1056/NEJMr1208623.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250–1256. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
14. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science*, 1985, 229(4716):869-871. Classical article. *J Immunol.* 2008;181(1):7–9.
15. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* 2002;360(9328):219–223. doi:10.1016/S0140-6736(02)09459-X.
16. Haden DW, Suliman HB, Carraway MS, et al. Mitochondrial biogenesis reStOres oxidative metabolism during Staphylococcus aureus sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(8):768–777. doi:10.1164/rccm.200701-161OC.
17. Marshall JC, Watson RWG. Apoptosis in the Resolution of Systemic Inflammation. In: Vincent PJ-L, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1997*. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 1997:100–108. Available at: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-13450-4_10. Accessed October 8, 2013.
18. Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine MODS of pneumonia-induced sepsis. *JAMA.* 2002;287(13):1716–1721.

19. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011;306(23):2594–2605. doi:10.1001/jama.2011.1829.
20. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*. 2003;31(1):141–145. doi:10.1097/01.CCM.0000044483.98297.89.
21. Charpentier J, Luyt C-E, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004;32(3):660–665.
22. Muller-Werdan U, Buerke M, Ebelt H, et al. Septic cardiomyopathy - A not yet discovered cardiomyopathy? *Exp Clin Cardiol*. 2006;11(3):226–236.
23. Werdan K, Oelke A, Müller-Werdan U. “Myocardial Depression” or ‘Septic Cardiomyopathy’? In: Vincent PJ-L, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2009:183–194. Available at: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-92276-6_18. Accessed October 5, 2013.
24. Cinel I, Nanda R, Dellinger RP. Cardiac Dysfunction in Septic Shock. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2008:43–54. Available at: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-77290-3_5. Accessed October 5, 2013.
25. Microcirculation. *Wikipedia, the free encyclopedia*. 2013. Available at: <http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Microcirculation&oldid=574039211>. Accessed September 26, 2013.
26. Fung YC. Micro- and Macrocirculation. In: *Biomechanics*. Springer New York; 1990:196–225. Available at: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4419-6856-2_6. Accessed September 26, 2013.
27. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Heffner AC, Kline JA, Jones AE. Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock. *Resuscitation*. 2011;82(10):1289–1293. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.06.015.

28. Citric acid cycle. *Wikipedia, the free encyclopedia*. 2013. Available at: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Citric_acid_cycle&oldid=574170510. Accessed September 26, 2013.
29. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303(8):739–746. doi:10.1001/jama.2010.158.
30. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):752–761. doi:10.1164/rccm.200912-1918OC.
31. JOHN G. YOUNGE. Relationship between Arterial and Peripheral Venous Lactate Levels. *Acad Emerg Med*. 1996;3(7):730–734.
32. Segura R, Javierre C, Ventura JL, Lizarraga MA, Campos B, Garrido E. A new approach to the assessment of anaerobic metabolism: measurement of lactate in saliva. *Br J Sports Med*. 1996;30(4):305–309.
33. Dahn MS, Lange MP, Jacobs LA. Central mixed and splanchnic venous oxygen saturation monitoring. *Intensive Care Med*. 1988;14(4):373–378.
34. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest*. 1989;95(6):1216–1221.
35. Nardi O, Polito A, Aboab J, et al. StO₂ guided early resuscitation in subjects with severe sepsis or septic shock: a pilot randomised trial. *J Clin Monit Comput*. 2013;27(3):215–221. doi:10.1007/s10877-013-9432-y.
36. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, et al. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med*. 2010;55(1):40–46.e1. doi:10.1016/j.annemergmed.2009.08.014.

37. Travers AH, Rea TD, Bobrow BJ, et al. Part 4: CPR Overview 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 suppl 3):S676–S684. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970913.
38. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247–2256. doi:10.1056/NEJMoa040232.
39. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care*. 2012;16(3):R94. doi:10.1186/cc11358.
40. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901–1911. doi:10.1056/NEJMoa1209759.
41. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124–134. doi:10.1056/NEJMoa1204242.
42. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):911–916. doi:10.1016/S0140-6736(00)04211-2.
43. et al. Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–2533. doi:10.1001/jama.2012.5669.
44. Aoki M, Nomura F, Stromski ME, et al. Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*. 1993;55(5):1093–1103.
45. Zaaqoq AM, Yende S. A touch of cooling may help. *Crit Care*. 2013;17(2):306. doi:10.1186/cc12515.
46. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1088–1095. doi:10.1164/rccm.201110-1820OC.

47. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):557–563. doi:10.1056/NEJMoa003289.
48. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549–556. doi:10.1056/NEJMoa012689.
49. Beurskens CJP, Aslami H, Kuipers MT, et al. Induced hypothermia is protective in a rat MODS of pneumococcal pneumonia associated with increased adenosine triphosphate availability and turnover*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):919–926. doi:10.1097/CCM.0b013e3182373174.
50. Chang Y-T, Wann S-R, Tsai J-S, et al. The role of autonomic nervous system function in hypothermia-mediated sepsis protection. *Am J Emerg Med*. 2013;31(2):375–380. doi:10.1016/j.ajem.2012.08.028.
51. Acosta-Lara P, Varon J. Therapeutic hypothermia in sepsis: to use or not to use? *The American Journal of Emergency Medicine*. 2013;31(2):381–382. doi:10.1016/j.ajem.2012.09.017.
52. Haydar SA, Moore ET, Higgins GL 3rd, Irish CB, Owens WB, Strout TD. Effect of bedside ultrasonography on the certainty of physician clinical decisionmaking for septic patients in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012;60(3):346–358.e4. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.01.006.
53. Küstermann J, Gehrman A, Kredel M, Wurmb T, Roewer N, Muellenbach RM. [Acute respiratory distress syndrome and septic cardiomyopathy : Successful application of veno-venoarterial extracorporeal membrane oxygenation]. *Anaesthetist*. 2013;62(8):639–643. doi:10.1007/s00101-013-2213-7.
54. Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: a meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2012;40(11):2945–2953. doi:10.1097/CCM.0b013e31825fec26.
55. Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to Guide Duration of Antimicrobial Therapy in Intensive Care Units: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2011;53(4):379–387. doi:10.1093/cid/cir408.

56. KriStOpher A. McGee, Nikola A. Baumann. Procalcitonin: Clinical utility in diagnosing sepsis. *Clinical Laboratory News*. 2009;35(7). Available at: <http://www.aacc.org/publications/cln/2009/july/Pages/series0709.aspx#>.
57. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. ROle of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest*. 2012;141(4):1063–1073. doi:10.1378/chest.11-2430.
58. Burke-Gaffney A, Evans TW. Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis. *Crit Care*. 2012;16(2):121. doi:10.1186/cc11239.
59. Gouverneur M, Berg B, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Intern Med*. 2006;259(4):393–400. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01625.x.
60. Salmon AHJ, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol*. 2012;226(4):562–574. doi:10.1002/path.3964.
61. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx MODSel of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):384–394. doi:10.1093/bja/aer515.
62. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-Frequency Oscillation in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(9):795–805. doi:10.1056/NEJMoa1215554.
63. Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-Frequency Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(9):806–813. doi:10.1056/NEJMoa1215716.
64. Leibovici L, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Relative tachycardia in patients with sepsis: an independent risk factor for mortality. *QJM*. 2007;100(10):629–634. doi:10.1093/qjmed/hcm074.
65. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA*. 2011;306(20):2248–2254. doi:10.1001/jama.2011.1615.

66. Lee-Iannotti JK, Capampangan DJ, Hoffman-Snyder C, et al. New-onset atrial fibrillation in severe sepsis and risk of stroke and death: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2012;18(4):239–243. doi:10.1097/NRL.0b013e31825fa850.
67. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(16):1683–1691. doi:10.1001/jama.2013.278477.
68. Suzuki T, Morisaki H, Serita R, et al. Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2294–2301.
69. Nasraway SA, Rackow EC, Astiz ME, Karras G, Weil MH. Inotropic response to digoxin and dopamine in patients with severe sepsis, cardiac failure, and systemic hypoperfusion. *Chest*. 1989;95(3):612–615.
70. Berger T, Green J, Horeczko T, et al. Shock Index and Early Recognition of Sepsis in the Emergency Department: Pilot Study. *West J Emerg Med*. 2013;14(2):168–174. doi:10.5811/westjem.2012.8.11546.
71. Rady MY, Rivers EP, Martin GB, Smithline H, Appelton T, Nowak RM. Continuous central venous oximetry and shock index in the emergency department: use in the evaluation of clinical shock. *Am J Emerg Med*. 1992;10(6):538–541.
72. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Donnino M, Ngo L, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score predicts 1-year mortality. *Crit Care Med*. 2007;35(1):192–198. doi:10.1097/01.CCM.0000251508.12555.3E.
73. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med*. 2003;31(3):670–675. doi:10.1097/01.CCM.0000054867.01688.D1.
74. Hermans M a. W, Leffers P, Jansen LM, Keulemans YC, Stassen PM. The value of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score, C reactive protein and lactate in predicting 28-day mortality of sepsis in a Dutch emergency department. *Emerg Med J*. 2012;29(4):295–300. doi:10.1136/emj.2010.109090.

75. Mort TC, Yeston NS. The relationship of pre mortem diagnoses and post mortem findings in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999;27(2):299–303.
76. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(2):138–150. doi:10.1056/NEJMra021333.
77. Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, Steuerwald MT, Jones AE. One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. *Crit Care*. 2009;13(5):R167. doi:10.1186/cc8138.
78. Vincent J-L, Abraham E, Annane D, Bernard G, Rivers E, Van den Berghe G. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care*. 2002;6(Suppl 3):S1–S18. doi:10.1186/cc1860.
79. D'Empaire PP, Otero JP, Sutherland SS, Barreto FP, Yanes G d'Empaire. Impact of an educational program on the Surviving Sepsis Campaign implementation for sepsis management. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 5):P11. doi:10.1186/cc7044.
80. Jacob ST, Banura P, Baeten JM, et al. The impact of early monitored management on survival in hospitalized adult Ugandan patients with severe sepsis: a prospective intervention study*. *Crit Care Med*. 2012;40(7):2050–2058. doi:10.1097/CCM.0b013e31824e65d7.
81. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1025–1032. doi:10.1097/01.CCM.0000206104.18647.A8.
82. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers*. 2011;16 Suppl 1:S11–21. doi:10.3109/1354750X.2011.587893.
83. Blomkalns AL. Lactate-a marker for sepsis and trauma. Emerg Med Card Res Educ Group [Internet] 2006 [cited 2013 Nov11];2006. Available from: http://www.emcreg.org/publications/monographs/acep/2006/acep2006_mono_web.pdf#page=50