

ผลการปฏิบัติตามกระบวนการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อต่ออัตราเสียชีวิตในโรงพยาบาลพณัสนิคม

ขนิษฐา เจริญจรชัย พ.บ.*

บทคัดย่อ

บทนำ : กระบวนการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อภายใน 1 ชั่วโมง ถูกประกาศใช้เป็นแนวปฏิบัติใน Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2018 มีหลักฐานว่าการปฏิบัติตามกระบวนการภายใน 3 ชั่วโมงช่วยลดอัตราเสียชีวิตได้ แต่ยังไม่ชัดเจนสำหรับระยะเวลา 1 ชั่วโมง งานวิจัยนี้ทำการศึกษาผลการปฏิบัติตามกระบวนการรักษาต่ออัตราตายในผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพณัสนิคม

วิธีการวิจัย : เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเทียบอัตราเสียชีวิตใน 30 วันระหว่างกลุ่มที่ปฏิบัติตามกระบวนการรักษาที่ 1 ชั่วโมงได้กับกลุ่มที่ปฏิบัติตามไม่ได้ เกณฑ์คัดเลือกเข้าได้แก่ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพณัสนิคมตั้งแต่ ตุลาคม พ.ศ.2563 ถึง กันยายน พ.ศ.2564 วิเคราะห์อัตราการปฏิบัติตามแนวทางและความสัมพันธ์ต่ออัตราเสียชีวิตใน 30 วัน

ผลการวิจัย : มีผู้ป่วยในงานวิจัย 148 ราย ปฏิบัติตามแนวทางได้ 59 ราย คิดเป็นร้อยละ 39.9 ปฏิบัติตามไม่ได้ 89 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.1 อัตราเสียชีวิตทั้งสองกลุ่มเท่ากับร้อยละ 16.9 และ 50.6 ตามลำดับ (OR=5.0, P < 0.001) วิเคราะห์แบบโลจิสติกพบอัตราเสียชีวิตสูงกว่าในกลุ่มปฏิบัติตามไม่ได้ (adjusted OR=3.4, P=0.01)

สรุป : การปฏิบัติตามกระบวนการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อภายใน 1 ชั่วโมง ช่วยลดอัตราเสียชีวิตใน 30 วันได้ แต่อัตราปฏิบัติตามได้ยังต่ำ จึงควรเน้นให้มีการปฏิบัติตามกระบวนการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อเพื่อผลการรักษาที่ดีขึ้น

คำสำคัญ : กระบวนการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อใน 1 ชั่วโมง, อัตราปฏิบัติตาม, อัตราเสียชีวิตใน 30 วัน

Impact of Hour-1 Sepsis Bundle Compliance on 30-day Mortality among Adult with Community-acquired Sepsis and Septic Shock in Phanatnikhom Hospital

Khanittha Charoenkajonchai M.D.*

Abstract

INTRODUCTION: Hour-1 Sepsis Bundle is recommended in Surviving Sepsis Campaign (SSC) Guideline 2018. Latest update of SSC guideline was revised and released in 2021. Many studies have shown lower mortality in compliance with Hour-3 Sepsis bundle, but supporting evidence on Hour-1 Sepsis bundle were scarcely published. The study was conducted to evaluate the impact of Hour-1 Sepsis bundle compliance on mortality in patients with community-acquired sepsis and septic shock in Phanatnikhom Hospital, a middle level referral hospital in Chonburi, Thailand.

METHODS: This retrospective cohort study aimed to evaluate the impact on 30-day mortality between sepsis patients who complete Hour-1 Sepsis bundle and those who do not. The patients age > 18 year with com-

* โรงพยาบาลพณัสนิคม

* Phanatnikhom Hospital

munity-acquired sepsis and septic shock from October 2020 to September 2021 were included in the study. The compliance of all bundles was evaluated and compared its effect on 30-day mortality.

RESULTS: 148 Patients were enrolled in the study. There were 59 patients in complete Hour-1 bundle group (39.9%) and 89 patients in incomplete Hour-1 bundle group (60.1%). 30-day mortality was 16.9% and 50.6% in complete and incomplete Hour-1 bundle group respectively (OR=5.0, P < 0.001). Logistic regression analysis showed significant association between complete Hour-1 bundle and mortality (adjusted OR=3.4, P=0.01).

CONCLUSION: The complete Hour-1 Sepsis Bundle was significantly decreased 30-day mortality but compliance rate on Hour-1 Bundle still low. Completion of all Hour-1 Sepsis Bundle should be emphasized to improve treatment outcome.

Keywords : Hour-1 sepsis bundle, compliance, 30-day mortality

บทนำ

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อคือการติดเชื้อร่วมกับความผิดปกติในการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อ¹ เป็นภาวะฉุกเฉินและอาจมีอันตรายถึงชีวิต จากข้อมูลในปี 2017 มีผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อประมาณ 48.9 ล้านราย และเสียชีวิตประมาณ 11 ล้านรายทั่วโลก คิดเป็นร้อยละ 19.7 ของสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด² โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตนั้นมีความแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ตั้งแต่ร้อยละ 11.9 ใน Oceania ถึงร้อยละ 39.5 ใน Africa³ และยังพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะพิษเหตุติดเชื้อจะสูงขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุ มีโรคประจำตัว และภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง⁴ สำหรับประเทศไทยจากข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขร่วมกับหน่วยงานสำนักหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พบผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อประมาณ 175,000 รายต่อปี และมีผู้เสียชีวิตประมาณ 45,000 รายต่อปีอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 32.0-34.9⁵

การดูแลผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อประกอบไปด้วยการรักษาการติดเชื้อและการดูแลภาวะผิดปกติของร่างกายในการตอบสนองต่อการติดเชื้อ กระบวนการรักษาควรทำให้ครบภายในเวลาที่รวดเร็ว Surviving Sepsis Campaign แนะนำการใช้ protocolized bundle therapy เพื่อให้เกิดการปฏิบัติตามแนวทางการ รักษาได้ง่าย โดยช่วงแรกแนะนำให้ปฏิบัติตามทุกกระบวนการชุดให้ครบภายใน 6 ชั่วโมง (Hour-6 bundle) จากนั้น ในปี 2013 ได้ปรับคำแนะนำให้ใช้ Hour-3 bundle แทน Hour-6 bundle เพราะมีหลักฐานว่าช่วยลดอัตราการเสียชีวิตลงได้⁶ และล่าสุดในปี 2018 ได้ปรับคำแนะนำจาก Hour-3 bundle เป็น Hour-1 bundle (ตารางที่ 1) โดยคาดหวังว่าถ้าผู้ป่วยได้รับการรักษาเร็วขึ้นจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ แต่ปัจจุบันยังไม่มีความชัดเจนเชิงประจักษ์ถึงข้อสันนิษฐานดังกล่าว

ตารางที่ 1 Hour-1 sepsis bundle

- 1) ตรวจ serum lactate และตรวจซ้ำถ้า lactate > 2 มิลลิโมลต่อลิตร
- 2) เจาะเลือดเพื่อส่งเพาะเชื้อก่อนให้ยาปฏิชีวนะ
- 3) ให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุม
- 4) ให้สารน้ำอย่างรวดเร็วในปริมาณ 30 ซีซีต่อกิโลกรัม ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำหรือ lactate > 4 มิลลิโมลต่อลิตร *
- 5) ให้ยากระตุ้นความดันโลหิตในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำระหว่างหรือหลังได้รับสารน้ำครบแล้ว เพื่อรักษาความดันโลหิตเฉลี่ยของหลอดเลือดแดงที่ > 65 มิลลิเมตรปรอท

* กรณีที่ความดันโลหิตไม่ต่ำ หรือ lactate ไม่สูง ไม่จำเป็นต้องให้ปริมาณสารน้ำ 30 ซีซีต่อกิโลกรัม

โรงพยาบาลพนสนิมคมเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิตามขนาด 237 เตียง มีหอผู้ป่วยวิกฤตทั้งหมด 8 เตียงดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อโดยใช้แนวทางเวชปฏิบัติของไทย และปฏิบัติตาม Hour-1 sepsis bundle งานวิจัยนี้ศึกษาผลของการปฏิบัติตาม hour-1 sepsis bundle ต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อและผู้ป่วยภาวะช็อกพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนที่ 30 วัน

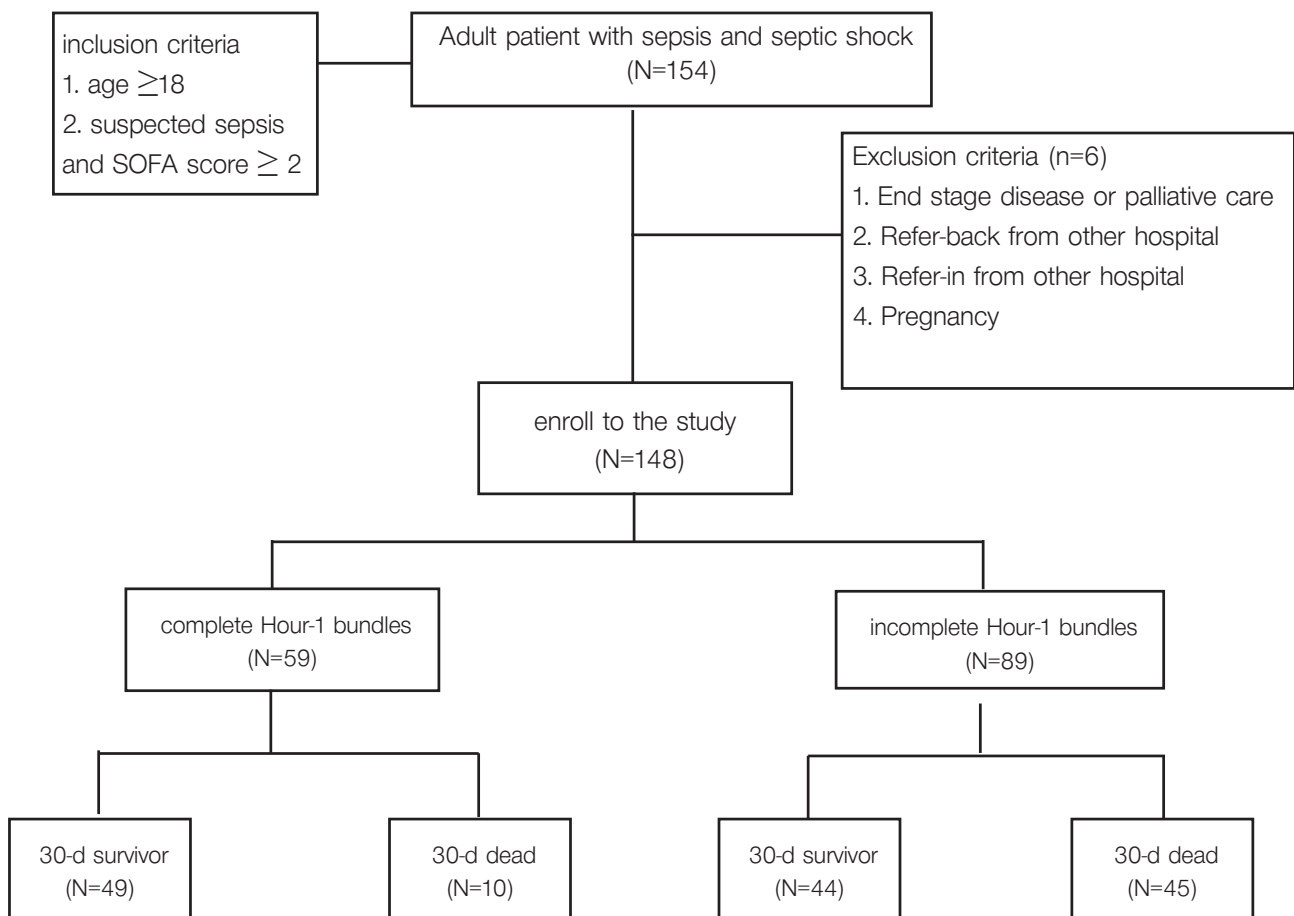
วิธีการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective Cohort study) ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชน (community-acquired sepsis) ทุกอายุที่อายุ 18 ปีขึ้นไป และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพนสนิมคมตั้งแต่

เดือนตุลาคม 2563 – กันยายน 2564 โดยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หมายถึง ผู้ป่วยที่สงสัยหรือยืนยันว่ามีการติดเชื้อที่มี Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA score) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 และภาวะพิษเหตุติดเชื้อชุมชน (community-acquired sepsis) หมายถึง การติดเชื้อมาจากที่บ้านหรือที่ชุมชนที่ไม่ใช่การติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลหรือสถานที่ให้บริการสุขภาพอื่น เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาได้แก่ ตั้งครรภ์ รับส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น ได้รับการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อมาก่อนและเป็นผู้ป่วยประคับประคองระยะท้าย (รูปที่ 1) โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อในระบบฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และแบบคัดกรองผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อด้วยแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่สร้างขึ้น ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาได้แก่ เพศ อายุ ระยะเวลาอนโรพยาบาล การวินิจฉัยโรค ค่าคะแนน Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), quick Sequential Organ Failure Assessment score (qSOFA score) สัญญาณชีพ (Vital sign; V/S), Mean Arterial Pressure (MAP), Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA score), Acute Physio-

logic Assessment and Chronic Health Evaluation score II (APACHE II) แหล่งการติดเชื้อ Hour-1 sepsis bundle ชนิดของเชื้อก่อโรค ปริมาณสารน้ำที่ได้รับ และการเสียชีวิตใน 30 วัน โดยกำหนดให้ Complete hour-1 bundle หมายถึง สามารถปฏิบัติตามแนวทางทั้ง 5 ข้อได้ภายในเวลา 1 ชั่วโมง นับจากเริ่มให้การวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างใช้อัตราการศึกษาการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อเท่ากับ 30% โดยกำหนด type I error=0.05 และ power of study=80% จะได้จำนวนตัวอย่าง 93 รายต่อกลุ่ม การวิเคราะห์ประมวลผลข้อมูลใช้ STATA program version 16 ข้อมูลแบบหมวดหมู่ (categorical data) วิเคราะห์ด้วยสถิติ chi square, ข้อมูลแบบจำนวน (numerical data) วิเคราะห์ด้วยสถิติ t test, และวิเคราะห์แต่ละตัวแปรที่มีผลต่อการเสียชีวิตแบบ univariate analysis แล้วจึงเลือกตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติวิเคราะห์แบบ multivariate analysis ด้วยสถิติ logistic regression โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติ (p-value) น้อยกว่า 0.05



รูปที่ 1 การคัดเลือกผู้ป่วยสำหรับงานวิจัย

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษามีจำนวนทั้งสิ้น 148 ราย เป็นเพศชาย 74 ราย (ร้อยละ 50) อายุเฉลี่ย 68.7 โรคประจำตัวสำคัญคือ เบาหวาน ไตวายเรื้อรังและโรคหลอดเลือดสมอง มีผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อทั้งหมด 69 รายคิดเป็นร้อยละ 46.6 มีผู้ป่วย 59 ราย (ร้อยละ 39.9) ที่ได้รับการปฏิบัติตาม hour-1 bundle ครบทั้ง 5 ข้อ แหล่งติดเชื้อที่เป็นสาเหตุสูงสุด 3 อันดับแรกได้แก่ ปอดติดเชื้อ ทางเดินปัสสาวะติดเชื้อ และการติดเชื้อทางเดินอาหารดังแสดงในตารางที่ 2

พบผู้เสียชีวิตทั้งหมด 55 ราย (ร้อยละ 37.2) ในกลุ่มที่

เสียชีวิตมีภาวะช็อกเหตุติดเชื้อร้อยละ 69.1 (38 ราย) เทียบกับร้อยละ 33.3 ในกลุ่มรอดชีวิต ($P < 0.001$) ค่าคะแนน qSOFA, SOFA, APACHE II, serum lactate ในกลุ่มเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ความดันโลหิตเฉลี่ย (MAP) ความดันโลหิตค่าบน (SBP), Glasgow Coma Scale (GCS) และค่าความเป็นกรดต่างในเลือด (pH) ในกลุ่มเสียชีวิตต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 3) สำหรับการพบเชื้อดื้อยาจากผลการเพาะเชื้อในกลุ่มที่เสียชีวิตและรอดชีวิตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	All (N=148)	Complete 1hr bundle		p value*
		Yes (N=59)	No (N=89)	
Gender male (%)	74 (50%)	27 (45.8%)	47 (52.8%)	0.4
Age : mean (range)	68.7 (23-103)	71.2 (25-103)	67.0 (23-98)	0.09
Comorbidity (%)	133 (89.9%)	52 (88.1%)	81 (91.0%)	0.6
- DM	58	23	35	
- cirrhosis	14	6	8	
- CKD	26	9	17	
- Immunocompromised	7	2	5	
- CVA	24	12	12	
- bed ridden	19	4	15	
source of infection				0.2
- Pneumonia	46	19	27	
- Urinary tract infection	43	20	23	
- Diarrhea, GI	18	6	12	
- Skin and soft tissue infection	17	5	12	
- CNS infection	3	2	1	
- Hepatobiliary tract	3	0	3	
- Device associated	3	0	3	
- Systemic infection	3	0	3	
- Multiple site	3	1	2	
- Unknown	9	6	3	
Septic shock (%)	69 (46.6%)	16 (27.1%)	53 (59.6%)	<0.001

* Analysed by t-test for numerical data and by chi-square for categorical data

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ของอาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่ออัตราการเสียชีวิต

	30d Mortality*		p value**
	Survivor (N=93)	Non survivor (N=55)	
MAP	82.6 (42-137)	70.2 (37-117)	<0.001
SBP	111.6 (56-232)	94.9 (52-154)	0.004
BT>38 or <36	52 (55.9)	36 (65.5)	0.3
HR	109.5 (60-162)	110.7 (24-158)	0.8
RR	29 (20-56)	30 (16-46)	0.6
Septic shock	31 (33.3)	38 (69.1)	<0.001
qSOFA	1.7 (0-3)	2.1 (1-3)	<0.001***
SOFA	4.9 (2-11)	7.2 (2-14)	<0.001***
APACHE	17 (9-28)	23.8 (12-39)	<0.001***
GSC	12.9 (6-15)	11.4 (3-15)	0.017***
Cr	1.8 (0.3-12.0)	2.2 (0.5-8.3)	0.2
Hematocrit	35.4 (17.4-55)	32.9 (13.3-52)	0.06
White Blood Cell (10 ³)	12.5 (1.5-29.7)	12.8 (0.6-34.7)	0.8
Platelet (10 ³)	231 (6-600)	193 (15-653)	0.07
pH	7.37 (6.8-7.6)	7.27 (6.8-7.55)	0.028
Na	135.7 (117-166)	133 (116-170)	0.08
K	3.74 (2.3-6.3)	4.38 (2.0-6.0)	0.5
Cl	99.6 (64-132)	96.3 (82-128)	0.04
CO2	21.9 (4-34)	19.8 (7-35)	0.02
lactate hour 0	3.62 (0.7-11.6)	5.67 (1.2-21.2)	<0.001
lactate hour 3	3.57 (1.0-16.3)	5.7 (1.0-18.6)	0.002
lactate hour 8	2.71 (0.6-13.5)	4.11 (1.2-15.2)	0.009
lactate hour 24	1.95 (0.6-4.5)	3.7 (0.6-17.3)	0.001
Organism identified (all sites)	49 (52.7%)	29 (52.7%)	0.99
- Hemoculture +	31(33.3%)	20 (36.4%)	0.7
- Hemoculture for MDR/CRE/ESBL	9 (18.4%)	7 (24.1%)	0.6

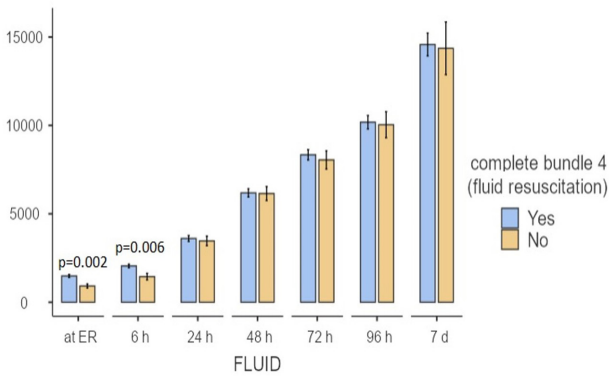
* data show mean(range) for numerical data and number of case(%) for categorical data

** Analysed by t-test for numerical data and chi-square for categorical data, unless specified otherwise

*** Analysed by Mann-Whitney U test

ปริมาณสารน้ำที่ได้รับระหว่างกลุ่มที่ปฏิบัติได้ถูกต้องตาม bundle 4 เทียบกับกลุ่มที่ปฏิบัติตามไม่ถูกต้อง มีความแตกต่างกันเฉพาะในช่วง 6 ชั่วโมงแรก โดยกลุ่มแรกได้สารน้ำ 1505 ซีซีและกลุ่มหลังได้รับสารน้ำ 919 ซีซีที่ห้องฉุกเฉิน

(p =0.002) และได้รับสารน้ำ 2052 และ 1450 ในเวลา 6 ชั่วโมง (p=0.006) แต่หลังจาก 24 ชั่วโมงไปแล้ว ทั้งสองกลุ่มได้รับปริมาณสารน้ำไม่แตกต่างกัน (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 ปริมาณการให้สารน้ำตามช่วงเวลาของกลุ่มที่ปฏิบัติตามถูกต้องตามกำหนดใน bundle 4 เทียบกับกลุ่มที่ปฏิบัติไม่ถูกต้อง

ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลจนได้รับการดูแลในหอผู้ป่วยของกลุ่มรอดชีวิตและกลุ่มเสียชีวิตอยู่ที่ 2.78 และ 2.77 ชั่วโมงตามลำดับ ผู้ป่วย septic shock ที่รอดชีวิตและเสียชีวิตมีอัตราการเข้าถึงการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ ร้อยละ 58.1 และ 28.9 (P=0.015) กลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิตมีอัตราการใส่เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 33.3 และ 58.2 (P=0.003) อัตราการได้รับเลือดในทั้งสองกลุ่มเท่ากับร้อยละ 14 และ 29.1 (P=0.025) สำหรับอัตราการใช้ high flow nasal cannula การบำบัดทดแทนไต ระยะเวลานอนในหอผู้ป่วยวิกฤติ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในกลุ่มรอดชีวิตและกลุ่มเสียชีวิตไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของตัวแปรอื่นต่ออัตราการเสียชีวิต

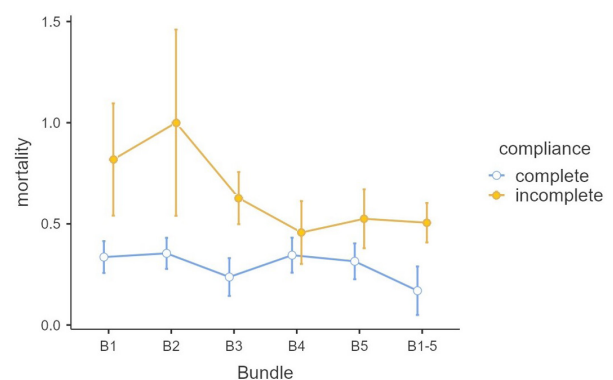
	30d Mortality*		p value**
	Survivor (N=93)	Non survivor (N=55)	
hours to admission	2.78 (0.5-9.5)	2.77 (0-8)	0.96
ICU access for septic shock (count and analysed data only septic shock)	58.1% (18/31)	28.9% (11/38)	0.015
Respiratory support			
- ventilator	31 (33.3)	32 (58.2)	0.003
- high flow O2	5 (5.4)	5 (9.1)	0.4
Blood transfusion	13 (14.0)	16 (29.1)	0.025
Renal replacement therapy	3 (3.2)	6 (10.9)	0.06
ICU stay (days)	6.9 (1-17)	10.7 (1-56)	0.08
LOS (days)	13.8 (1-78)	12.1 (1-61)	0.5

* data show mean(range) for numerical data and number of case(%) for categorical data

** Analysed by t-test for numerical data and by chi-square for categorical data

ผลการวิเคราะห์ของการปฏิบัติตาม Hour-1 sepsis bundle กับอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน พบว่าอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มการปฏิบัติตาม Hour-1 bundle ครบและกลุ่มที่ปฏิบัติไม่ครบเท่ากับร้อยละ 16.9 และ 50.6 ตามลำดับ (P < 0.001, OR=5.0, 95%CI=2.3-11.1) Bundle ที่มีนัยสำคัญต่ออัตราการเสียชีวิตได้แก่ Bundle ที่ 1, 2, 3 และ 5 ทั้งนี้ Bundle 3 (Appropriate broad spectrum antibiotic) เป็น bundle ที่มีนัยสำคัญต่ออัตราการเสียชีวิตมากที่สุด (P < 0.001) มาตรการที่มีอัตราการปฏิบัติตามได้ดีที่สุดคือ Bundle ที่ 2 และ 1 ส่วนมาตรการที่ปฏิบัติตามได้ต่ำที่สุดคือ Bundle 3 และพบว่าอัตราการปฏิบัติตามมาตรการครบทั้ง 5 ข้อภายใน 1 ชั่วโมง

เท่ากับ ร้อยละ 39.9 ดังแสดงในตารางที่ 5 และรูปกราฟที่ 3



รูปที่ 3 bundle compliance and mortality

ตารางที่ 5 Compliance and Univariate analysis for Mortality of sepsis bundle

	number of complete compliance (%) [N=148]	mortality : number of case (%)		Odds ratio (95% CI)	p value*
		complete bundle	not complete bundle		
Bundle1 : measure lactate level	137 (92.6%)	46/137 (33.6%)	9/11 (81.8%)	8.9 (1.9-42.9)	0.001
Bundle2 : obtain Hemoculture	144 (97.3%)	51/144 (35.4%)	4/4 (100%)	16.3 (0.9-310)	0.008
Bundle3 : antibiotics	97 (65.5%)	23/97 (23.7%)	32/51 (62.7%)	5.4 (2.6-11.3)	<0.001
Bundle4 : fluid resuscitation	113 (76.4%)	39/113 (34.5%)	16/35 (45.7%)	1.6 (0.7-3.5)	0.44
Bundle5 : apply vasopressor	108 (73.0%)	34/108 (31.5%)	21/40 (52.5%)	2.4 (1.2-5.1)	0.019
All hour-1 bundle	59 (39.9%)	10/59 (16.9%)	45/89 (50.6%)	5.0 (2.3-11.1)	<0.001

* analyzed by chi-square test

การวิเคราะห์ univariate analysis ปัจจัยร่วมอื่นที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต แสดงไว้ในตารางที่ 6 โดยพบว่าปัจจัยที่มีนัยสำคัญต่อการเสียชีวิตมากที่สุดได้แก่ Septic shock, qSOFA, SOFA และ APACHE score และเมื่อวิเคราะห์ multi-variate logistic regression analysis โดยใช้ตัวแปรร่วมภาวะ septic shock และ APACHE score พบว่าการปฏิบัติตาม hour-1 sepsis bundle ไม่ครบทั้ง 5 ข้อทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น (adjusted OR= 3.4, 95%CI= 1.3-8.6, P=0.01) ภาวะ septic shock และ APACHE score มีผลต่ออัตราเสียชีวิตเพิ่มขึ้น (OR= 2.6 และ 1.2, 95%CI= 1.08-6.1 และ 1.1-1.4, P= 0.03 และ <0.001 ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 7 แต่เมื่อเพิ่มตัวแปรอื่นได้แก่ MAP, SBP, qSOFA, SOFA, GCS, pH, CI, CO₂, serum lactate, ICU access, respirator support และ blood transfusion ในการวิเคราะห์ multivariate ก็ไม่พบนัยสำคัญของตัวแปรเหล่านี้

Table 6 Univariate analysis of other variables

	Mortality	
	OR (95%CI)	p value *
MAP	0.97 (0.96-0.99)	0.002
SBP	0.98 (0.97-0.99)	0.005
Septic shock	4.5 (2.2-9.2)	<0.001
qSOFA	3.1 (1.6-6.0)	<0.001
SOFA	1.3 (1.2-1.5)	<0.001
APACHE	1.3 (1.2-1.4)	<0.001
GSC	0.9 (0.8-0.96)	0.007
pH	0.01 (0-1)	0.05
CI	0.96 (0.92-0.99)	0.04
CO ₂	0.92 (0.9-0.99)	0.02

Table 6 Univariate analysis of other variables (ต่อ)

	Mortality	
	OR (95%CI)	p value *
lactate hour 0	1.2 (1.1-1.4)	0.003
lactate hour 3	1.2 (1.1-1.3)	0.004
lactate hour 8	1.2 (1.0-1.4)	0.02
lactate hour 24	1.5 (1.1-2.1)	0.02
ICU access	0.3 (0.1-0.8)	0.02
ventilator support	2.8 (1.4-5.5)	0.004
Blood transfusion	2.5 (1.1-5.8)	0.03

* analyzed by chi-square test

Table 7 logistic regression analysis of mortality

	Mortality	
	OR (95%CI)	p value *
All hour-1 Bundle	3.4 (1.3-8.9)	0.01
Septic shock	2.6 (1.08-6.1)	0.03
APACHE score	1.2 (1.1-1.4)	<.001

* AUC=0.86

วิจารณ์

การศึกษานี้ออกแบบเพื่อศึกษาผลของการปฏิบัติตามชุดกระบวนการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่ 1 ชั่วโมงในผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชน พบอัตราการปฏิบัติตาม hour-1 sepsis bundle ร้อยละ 39.9 และพบว่ากลุ่มที่สามารถปฏิบัติตามได้มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 5.0; 95%CI 2.3-11.1, p<0.001) โดยกิจกรรมย่อยที่มีนัยสำคัญต่อการลดอัตราการเสียชีวิตได้แก่ การตรวจ

lactate level, การส่งเลือดเพาะเชื้อ, การให้ยาปฏิชีวนะ และการให้ยากระตุ้นความดันโลหิตตามข้อกำหนด ส่วนการให้สารน้ำไม่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต ผลลัพธ์ที่ได้จึงสนับสนุนคำแนะนำของ Surviving Sepsis Campaign 2018 ในการใช้ protocolized bundle therapy ที่ 1 ชั่วโมงเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้ออกแบบมาเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการตายระหว่างกลุ่มที่สามารถปฏิบัติตาม hour-1 กับ hour-3 sepsis bundle ที่ทำในการศึกษาก่อนหน้า โดยข้อมูลจากการรายงานของ Prachanukool และคณะ⁷ ที่ทำการศึกษาผลของการปฏิบัติตาม hour-1 sepsis bundle ในผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อและภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อที่ในแผนกอุบัติเหตุและฉุกเฉินของโรงพยาบาลรามารินทร์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ hour-1 bundle therapy มีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันไม่ต่างจากกลุ่มที่สามารถได้รับการรักษาครบใน 3 ชั่วโมง (3.6% vs. 4.2%, P=0.707) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Byuk Sung Ko และคณะ⁸ ที่ศึกษาผลของการปฏิบัติตาม hour-1 sepsis bundle ในผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อโดยการวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาในแผนกอุบัติเหตุและฉุกเฉินของสถาบันทางการแพทย์หลายสถาบันในประเทศเกาหลีใต้พบว่า การปฏิบัติตาม hour-1 sepsis bundle ไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ปฏิบัติตาม (odds ratio = 0.74, p = 0.091) และการศึกษาด้วยการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังของ Hu และคณะ⁹ ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ใช้ hour-1 กับ hour-3 sepsis bundle (HR=1.08; 95%CI= 0.77-1.53; P=0.6)

lactate ถูกนำมาใช้ในการวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ¹⁰⁻¹² ดังนั้นกลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจ lactate จึงไม่ได้รับการรักษาแบบ protocolized bundle therapy ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการตรวจอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี Lactate > 4 มิลลิโมลต่อลิตร สอดคล้องกับการศึกษาของ Baghdadi JD และคณะ¹³ ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับการตรวจ lactate ภายใน 3 ชั่วโมงมีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เจาะร้อยละ 7.6 (absolute difference= 7.6% ; 95%CI= 0.5%–14.7%) สำหรับการศึกษานี้พบอัตราการตรวจ lactate เท่ากับร้อยละ 92.6 โดย 3 ใน 11 รายที่ไม่ได้ตรวจ lactate จะไม่ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่แรกทำให้ขาดการรักษาตามกระบวนการที่เลือกทั้งหมด เมื่อวิเคราะห์โดย univariate analysis พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้ตรวจ lactate มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ได้ตรวจ ประมาณ 8.9 เท่า จึงเน้นให้เพิ่มอัตราการตรวจ lactate ในกรณีสงสัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

จากผลการศึกษาพบว่าในกระบวนการรักษาทั้ง 5 ข้อ การให้ยาปฏิชีวนะที่เร็วและเหมาะสม (Bundle-3) มีนัยสำคัญต่ออัตราการเสียชีวิตมากที่สุด (OR=5.4 ; 95%CI= 2.6-11.3, P< 0.001) ผลลัพธ์ที่ได้จึงสอดคล้องกับหลักฐานทางวิชาการว่าการให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมอย่างรวดเร็วภายใน 1 ชั่วโมงในผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ แต่งานวิจัยนี้ไม่ได้ศึกษาผลการเพาะเชื้อว่าตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะที่ได้รับหรือไม่ และยังพบอัตราติดเชื้อดื้อยา (MDR/CRE/ESBL) สูงถึง 20.5% (ตารางที่ 3) จึงควรศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อเป็นแนวทางในการเลือกยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

ผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่มีความดันโลหิตต่ำหรือ lactate > 4 มิลลิโมลต่อลิตรจะเริ่มได้รับสารน้ำ ปริมาณ 30 ซีซีต่อกิโลกรัมอย่างรวดเร็วภายใน 1 ชั่วโมง (bundle-4) แต่ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับสารน้ำครบ 30 ซีซีต่อกิโลกรัมมีอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างกับกลุ่มที่ได้รับสารน้ำไม่ครบ (OR= 1.6 ; 95%CI= 0.7-3.5) สอดคล้องกับการศึกษาของ Seymour และคณะ⁶ แม้จะวิเคราะห์แยกเฉพาะกลุ่มที่มีความดันโลหิตต่ำหรือ กลุ่มที่ lactate > 4 มิลลิโมลต่อลิตรก็ไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม (OR= 1.4 ; 95%CI= 0.5-4.2, OR= 0.4 ; 95%CI= 0.1-1.5 ตามลำดับ) รูปกราฟที่ 3 แสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ปฏิบัติตาม bundle ได้มีอัตราเสียชีวิตต่ำกว่าทุก bundle ยกเว้น bundle 4 ซึ่งการให้สารน้ำตามกำหนดมีอัตราเสียชีวิตต่ำกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อร้อยละ 27 ไม่ได้รับ vasopressor ตามข้อบ่งชี้ อาจมีสาเหตุมาจากความล่าช้าในการให้สารน้ำจนครบ 30 ซีซีต่อกิโลกรัม การไม่ได้ติดตามผลการตอบสนองของร่างกายต่อการให้สารน้ำหรือไม่ได้ประเมินความเพียงพอของการให้สารน้ำ ซึ่งมีผลทำให้อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงขึ้น ในกรณีมีภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อโรงพยาบาลพณีสันนิคมกำหนดมาตรการให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติภายในเวลา 3 ชั่วโมง เพื่อให้ผลลัพธ์การรักษาดีขึ้น จากการศึกษาผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุติดเชื้อได้รับการรักษาในหอวิกฤติร้อยละ 42 ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 58.1 ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้เข้าหาผู้ป่วยวิกฤติที่มีอัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 28.9 (P= 0.015) ดังนั้นการบริหารจัดการให้ผู้ป่วยภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติอย่างรวดเร็วจึงเป็นเรื่องสำคัญต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

ผู้ป่วยจะเริ่มได้รับการรักษาแบบ protocolized bundle therapy ได้ขึ้นกับการคัดกรองและวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อได้อย่างรวดเร็ว จากการศึกษาพบว่า การคัดกรองผู้ป่วย

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อด้วยประวัติสงสัยหรือพบแหล่งติดเชื้อ ร่วมกับ qSOFA ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไปอาจทำให้ผลการดักจับผู้ป่วยจำนวนหนึ่งเพราะมีผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่มีค่าคะแนน qSOFA ต่ำกว่า 2 อยู่ 41 รายคิดเป็นร้อยละ 27.7 ดังนั้นจึงควรนำเครื่องมืออื่นมาใช้ ร่วมด้วยในการคัดกรองภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและเป็นการศึกษาในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิกขนาด 237 เตียงเพียงที่เดียวผลการศึกษาที่ได้อาจต่างจากการศึกษาในที่อื่น นอกจากนี้จำนวนประชากรที่นำมาศึกษามีต่ำกว่าที่คำนวณไว้ทำให้มีผลต่อความน่าเชื่อถือของผลการศึกษา และไม่ได้ศึกษาความแตกต่างระหว่างการปฏิบัติตามที่ 1 ชั่วโมงกับ 3 ชั่วโมงต่ออัตราการเสียชีวิต แม้จะมีอัตราการปฏิบัติตาม hour-1 sepsis bundle เพียงร้อยละ 39.9 กลับพบว่าผลต่อการลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยดังนั้น การศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่เพิ่มอัตราการปฏิบัติตาม hour-1 sepsis bundle ให้สูงขึ้นจึงเป็นเรื่องที่ควรทำการศึกษาต่อไป

สรุป

การดูแลผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อจากชุมชนด้วยการปฏิบัติตาม hour-1 sepsis bundle ให้ครบช่วยลดอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน การให้ยาปฏิชีวนะที่รวดเร็วภายใน 1 ชั่วโมง และการรับผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกเข้าหอผู้ป่วยวิกฤติจะทำให้ผลลัพธ์การรักษาผู้ป่วยและอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395(10219):200-11.
- Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in intensive care unit patients: worldwide data from the Intensive Care over Nation audit. *open Forum Infect Dis.* 2018;5(12):ofy313.
- Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014;311(13):1308-16.
- กองบริหารการสาธารณสุข. คู่มือสำหรับประชาชน เรื่อง เซ็พซิส (Sepsis) [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [เข้าถึงเมื่อ 22 กันยายน 2565]. เข้าถึงได้จาก : <https://phdb.moph.go.th/main/index/download/613>
- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017;376(23):2235-44.
- Prachanukool T, Sanguanwit P, Thodamrong F, Suttapanit K. The 28-day mortality outcome of the complete hour-1 sepsis bundle in the emergency department. *Shock*. 2021;56(6):969-74.
- Ko BS, Choi SH, Shin TG, Kim K, Jo YH, Ryoo SM, et al. Impact of 1-hour bundle achievement in septic shock. *J Clin Med.* 2021;10(3):527.
- Hu B, Xiang H, Dong Y, Portner E, Peng Z, Kashani K. Timeline of sepsis bundle component completion and its association with septic shock outcomes. *J Crit Care* 2020;60:143-51.
- Contenti J, Corraze H, Lemoël F, Levraut J. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med* 2015;33(2):167-72.
- Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, Block DR, Baumann NA, Bryant SC, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem* 2017;50(16-17):956-8.

12. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* 2017;12(7): e0181704.
13. Baghdadi JD, Brook RH, Uslan DZ, Needleman J, Bell DS, Cunningham WE, et al. Association of a care bundle for early sepsis management with mortality among patients with hospital-onset or community-onset sepsis. *JAMA Intern Med* 2020; 180(5):707–16.