

การรักษาระบบไหลเวียนโลหิตในผู้ป่วยช็อคจากการติดเชื้อในผู้ใหญ่

บดินทร์ ขวัญนิมิตร¹

Abstract:

Hemodynamic management of septic shock in adult patients

Khwannimit B.

Critical Care Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,

Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

Songkla Med J 2005;23(5):363-382

Septic shock remains a major cause of morbidity and mortality, and places a large burden on healthcare systems, especially in intensive care patients. Recent epidemiological studies have found an increasing incidence but slightly falling mortality rate with septic shock. However, patients with this condition still have an excessively high risk of death. Septic shock therapy has many components. The initial management is hemodynamic therapy, aimed to maintain adequate organ and cellular perfusion. Patients with septic shock should be treated in an intensive care unit and require early vigorous resuscitation. Fluid infusion should be titrated to clinical end points of volume repletion, maintaining adequate hemoglobin concentration. When fluid administration fails to restore adequate organ perfusion, therapy with vasopressor agents should be initiated. In recent years, exciting advances have been made in the understanding of the pathophysiology and treatment of sepsis, aimed at improving survival. Recent studies indicate that some patients with septic shock might benefit from low dose corticosteroid and activated protein C.

Key words: septic shock, hemodynamic management, fluid resuscitation, vasopressor therapy

¹พ.บ., วว. (อายุรศาสตร์ทั่วไป) อาจารย์ หน่วยเวชบำบัดวิกฤติ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110
รับต้นฉบับวันที่ 15 มีนาคม 2548 รับลงตีพิมพ์วันที่ 2 พฤษภาคม 2548

บทคัดย่อ:

Septic shock เป็นภาวะที่มีอัตราการตายและพิการตามมาสูง รวมทั้งต้องใช้ค่าใช้จ่ายสูงในการรักษาพยาบาล จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า อุบัติการณ์ของ septic shock มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในขณะที่อัตราการตายมีแนวโน้มลดลงแต่ยังอยู่ในเกณฑ์ที่สูง ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาในหออภิบาลและให้การรักษาย่างรวดเร็ว การดูแลระบบไหลเวียนโลหิตโดยมีเป้าหมายให้การไหลเวียนเลือดสู่อวัยวะต่างๆ และการทำงานของเซลล์เป็นปกติ ผู้ป่วย septic shock ควรได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอเป็นลำดับแรก หากไม่สามารถรักษา ระบบการไหลเวียนให้เป็นปกติพิจารณาให้ยา vasopressor ระยะหลังมีการศึกษาใหม่ๆ เข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาของ sepsis รวมถึงการรักษาที่สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วย septic shock ได้ เช่น corticosteroid ขนาดต่ำและ activated protein C

คำสำคัญ: ช็อค, การรักษาระบบไหลเวียนโลหิต, การให้สารน้ำ, การใช้ยา vasopressor

บทนำ

Septic shock เป็นสาเหตุที่สำคัญภาวะหนึ่งในการรับผู้ป่วยเข้ารับรักษาในหออภิบาล (intensive care unit: ICU) และมีอัตราการตายสูง จากการศึกษาในประเทศฝรั่งเศสพบว่าอุบัติการณ์ของ septic shock มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจาก 8.2 รายต่อ 100 ราย ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในปี พ.ศ. 2536 เป็น 9.7 รายต่อ 100 ราย ในปี พ.ศ. 2543¹ ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลมีสาเหตุจากภาวะ septic shock¹ และพบว่ามีอัตราการตายที่สูงถึงร้อยละ 35-70¹⁻² โดยขึ้นกับปัจจัยต่างๆ เช่น อายุ โรคประจำตัว สาเหตุของ septic shock เชื้อก่อโรคและอวัยวะที่ทำงานล้มเหลว เป็นต้น¹ อัตราตายของผู้ป่วย septic shock มีแนวโน้มลดลงจากร้อยละ 62 เป็นร้อยละ 56 ในปี พ.ศ. 2533 และปี พ.ศ. 2543 ตามลำดับ¹ แต่ยังคงถือว่าอยู่ในเกณฑ์ที่สูง ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลที่มีภาวะ sepsis จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มอื่นประมาณ 4 เท่า¹ รวมทั้งค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงกว่า 6 เท่าตัว¹ ฉะนั้นการให้การรักษานี้ควรคำนึงถึงต้นทุนที่ก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดภาวะ septic shock อาจลดอัตราการตายและค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลได้ ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมามีองค์ความรู้ใหม่ๆ ด้านพยาธิสรีรวิทยาและการรักษา septic shock เพื่อหวังลดอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ บางการศึกษาล้มเหลว แต่บางการศึกษานำมาซึ่งความรู้ใหม่ที่สามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วย sepsis/septic shock ได้ เช่น activated protein C (APC) และ corticosteroid หรืออาจต้องศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ผลชัดเจนขึ้น เช่น intensive glycaemic control

นิยามของ septic shock คือ ภาวะ sepsis ที่มีระบบไหลเวียนบกพร่อง โดยมี systolic blood pressure (SBP) น้อยกว่า 90 มม.ปรอท หรือ mean arterial pressure (MAP) น้อยกว่า 60 มม.ปรอท หรือมีการลดลงของ SBP มากกว่า 40 มม.ปรอท

จากค่าพื้นฐานเดิม โดยได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอแล้วและไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายระดับความดันโลหิตที่ต่ำได้⁴⁻⁵

Septic shock เป็นภาวะ shock ชนิดหนึ่งในกลุ่ม distributive shock เกิดกระบวนการ inflammation และมีการหลั่งสาร cytokines และ mediators จากกระบวนการติดเชื้อ เช่น interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) และ tissue factor ต่างๆ เกิดภาวะหลอดเลือดส่วนปลายขยายตัวและมีการสูญเสียสารน้ำออกนอกหลอดเลือด ทำให้เกิดภาวะพร่องสารน้ำในร่างกาย รวมทั้งสารต่างๆ ยังทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง (myocardial dysfunction) กลไกทั้งหมดรวมกันทำให้เกิดภาวะไหลเวียนเลือดล้มเหลว การนำออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อส่วนปลายบกพร่อง ทำให้เกิดภาวะที่เซลล์ต่างๆ ไม่สามารถนำออกซิเจนออกไปใช้ได้ ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างทันที่ที่จะทำให้เกิดอวัยวะล้มเหลวและเสียชีวิตในที่สุด

การรักษาหลักในผู้ป่วย septic shock มี 4 ประการ

1. Hemodynamic management เพื่อควบคุมระดับความดันโลหิต (MAP) และระดับ cardiac output (CO) ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม
2. หาแหล่งและกำจัดแหล่งการติดเชื้อ โดยให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมรวมทั้งการระบายหนองหรือผ่าตัดฝีหนองหรือแหล่งการติดเชื้อเมื่อมีข้อบ่งชี้
3. Adjuvant therapy อื่นๆ เช่น activated protein C, corticosteroid
4. Supportive therapy เช่น glycaemic control, lung protective ventilation, selective GI protection

ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการรักษาหลักในข้อ 1 เท่านั้น ซึ่งเป็นส่วนแรกและมีความสำคัญมาก

คำจำกัดความต่าง ๆ ในภาวะ sepsis⁴⁻⁶

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป)	1. อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38.3°C หรือน้อยกว่า 36°C 2. อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 90 ครั้ง/นาที 3. อัตราการหายใจมากกว่า 20 ครั้ง/นาที หรือ PaCO ₂ น้อยกว่า 32 มม.ปรอท 4. เม็ดเลือดขาวมากกว่า 12,000 หรือน้อยกว่า 4,000 เซลล์/ลบ.มม. หรือมี immature form มากกว่าร้อยละ 10
Sepsis	มีอาการหรือสงสัยว่ามีการติดเชื้อในร่างกายร่วมกับมีภาวะ SIRS
Severe sepsis	ภาวะ sepsis ที่มีอวัยวะทำงานล้มเหลวอย่างน้อยหนึ่งอวัยวะขึ้นไป เช่น ไต - ปัสสาวะออกน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชม. ภายใน 4 ชั่วโมง โดยที่ได้รับความน้ำอย่างเพียงพอแล้ว - ระดับซีรัม creatinine มากกว่า 2 มก./ดล. หรือมากกว่า 2 เท่าของค่าพื้นฐาน ปอด - มีภาวะ adult respiratory distress syndrome (ARDS) 1. PaO ₂ /FiO ₂ น้อยกว่า 200 2. CXR มี bilateral alveolar infiltration 3. ไม่มีภาวะ cardiogenic pulmonary edema หรือ pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) น้อยกว่า 18 มม.ปรอท เลือด - เกล็ดเลือดน้อยกว่า 80,000 เซลล์/ลบ.มม. หรือลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จากค่าเดิม ภายใน 3 วัน ตับ - total bilirubin มากกว่า 3 มก./ดล. หรือมีการเพิ่มขึ้นของ PT โดยที่ไม่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด
Septic shock	Metabolic - pH น้อยกว่า 7.3 หรือ base deficit มากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร จากภาวะ metabolic - ซีรัม lactate มากกว่า 2 มิลลิโมล/ลิตร หรือมากกว่าระดับสูงสุดของค่าปกติ 1.5 เท่า ภาวะ sepsis ที่มีระดับความดันโลหิตต่ำที่ไม่อธิบายจากสาเหตุอื่น ร่วมกับ MAP น้อยกว่า 60 มม.ปรอท หรือ SBP น้อยกว่า 90 มม.ปรอท หรือลดลงมากกว่า 40 มม.ปรอท จากค่าพื้นฐาน โดยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้สารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว
Refractory septic shock	ภาวะ septic shock ที่คงอยู่มากกว่า 1 ชั่วโมงโดยไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำและ vasopressor ต่างๆ หรือภาวะ septic shock ที่ต้องการ dopamine มากกว่า 15 มคก./กก./นาที หรือ norepinephrine มากกว่า 0.25 มคก./กก./นาที ในการรักษาระดับ MAP มากกว่า 60 มม.ปรอท

ผู้ป่วย septic shock ควรได้รับการวินิจฉัยและรักษาโดยรวดเร็วเพื่อเพิ่มการไหลเวียนเลือดและการขนส่งออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อส่วนปลาย จาก early goal-directed therapy⁷ ซึ่งเป็นการศึกษา randomized-control trial ในผู้ป่วย severe sepsis/septic shock แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มที่หนึ่งรักษาทั่วไป กลุ่มที่สองรักษาให้ได้เป้าหมายภายใน 6 ชั่วโมงตั้งแต่ออยู่ในห้องฉุกเฉิน โดยเป้าหมายในกลุ่ม early goal-directed therapy คือ central venous pressure (CVP) 8-12 มม.ปรอท MAP ≥ 65 มม.ปรอท ปริมาณปัสสาวะ ≥ 0.5 มล./กก./ชม. ความเข้มข้นของเลือด ≥

30% และ central venous (superior vena cava) oxygenation (ScvO₂) ≥ 70% พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม early goal-directed therapy มีอัตราการตายใน 28 วัน น้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มการรักษาทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 30.5 และ 46.5 ตามลำดับ p=0.009) การศึกษานี้เป็นตัวอย่างหนึ่งของการให้ความสำคัญในการปรับแก้ไขภาวะ shock ให้ได้เป้าหมายโดยเร็วก่อนเข้ารับการรักษาในหออภิบาล สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้

ผู้ป่วย septic shock ควรได้รับการรักษาในหออภิบาล ซึ่งสามารถติดตามระบบไหลเวียนโลหิตได้อย่างใกล้ชิด เช่น ECG

monitor, pulse oximeter รวมทั้ง invasive blood pressure monitoring (arterial line insertion) ซึ่งสามารถติดตามระดับความดันโลหิตได้ถูกต้องมากกว่าและเห็นการเปลี่ยนแปลงดีกว่า noninvasive monitoring จาก cuff pressure ที่ใช้กันตามปกติ รวมทั้งรูปร่างของ arterial pressure สามารถใช้ประเมินการตอบสนองต่อการให้สารน้ำทดแทนได้ด้วย

Goal and endpoints of hemodynamic support in septic patients

เป้าหมายในการรักษาระบบไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย septic shock คือ ให้มีการไหลเวียนโลหิตเพียงพอสำหรับเนื้อเยื่อส่วนปลายและเซลล์ต่างๆ ทำงานได้ตามปกติ ภาวะไหลเวียนโลหิตบกพร่องในผู้ป่วย septic shock ไม่ได้เกิดจากระดับความดันโลหิตต่ำเพียงอย่างเดียว ยังมีผลของ regional hypoperfusion จากการลัดทางเดินของเลือดในเนื้อเยื่อส่วนปลายซึ่งเป็นผลมาจากผนังหลอดเลือดผิดปกติหรือเกิดก้อนเลือดเล็กๆ อุดกั้นในหลอดเลือดส่วนปลาย (microthrombi) รวมทั้ง cytokines และ mediators ต่างๆ จากภาวะ sepsis ทำให้เซลล์นำออกซิเจนและสารอาหารต่างๆ ไปใช้ไม่ได้ถึงแม้มีเลือดไปสู่เซลล์อย่างเพียงพอ เพราะฉะนั้น ในการรักษาต้องพิจารณาทั้ง global และ regional perfusion ไปพร้อมกัน^{6, 8}

Global perfusion ในทางคลินิกที่วัดได้สะดวก คือ ระดับความดันโลหิต เป้าหมายรักษาระดับ MAP มากกว่า 60-70 มม.ปรอท⁸⁻¹¹ การพิจารณา MAP แทนระดับ SBP เนื่องจาก MAP มีความสัมพันธ์กับระดับ autoregulation ของอวัยวะต่างๆ มากกว่า นอกจากระดับ MAP แล้วต้องประเมินอาการแสดงทางระบบต่างๆ เช่น ชีพจร บัสสวาระออกน้อยและปลายมือเท้าเย็น รวมทั้งต้องพิจารณาปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วย ดังนี้

Cardiac output (CO) สามารถใช้ติดตามและดูการตอบสนองต่อการให้สารน้ำหรือ vasopressor รวมทั้งนำค่าคำนวณ oxygen transport และ tissue oxygenation เช่น oxygen delivery (DO_2), oxygen consumption (VO_2) และ oxygen extraction ratio (ERO_2) ดังตารางที่ 1 ค่า CO สามารถวัดได้โดยวิธี non-invasive เช่น การทำ echocardiography ทั้ง transthoracic และ transesophageal หรือวิธี electric bioimpedance โดย pulse contour analysis รวมทั้งวิธี invasive โดยใช้ pulmonary artery catheter ซึ่งวัดได้ทั้งแบบครั้งคราว เช่น วิธี thermodilution และแบบตลอดเวลา ค่า hemodynamic parameter ต่างๆ แสดงในตารางที่ 2

Mixed venous oxygen saturation (SvO_2) เป็นค่าออกซิเจนที่เหลืออยู่ในเลือดดำรวมก่อนไปพอกที่ปอด วัดได้โดยการใส่สายสวนหัวใจด้านขวา (pulmonary artery catheter หรือ Swan-Ganz catheter) วัดได้ทั้งแบบชั่วครวและตลอดเวลาโดยใช้ fiberoptic oximeter ค่า SvO_2 ขึ้นกับระดับออกซิเจนในเลือดฮีโมโกลบิน ความต้องการออกซิเจนของร่างกาย และระดับ CO ซึ่งค่านี้จะบ่งบอกความสัมพันธ์ระหว่างการขนส่งออกซิเจนและการใช้ออกซิเจนของเนื้อเยื่อส่วนปลาย หากมีค่าน้อยแสดงว่าส่งไปน้อยหรือเนื้อเยื่อส่วนปลายดึงไปใช้มาก ค่าปกติของ SvO_2 อยู่ระหว่างร้อยละ 70-75¹²⁻¹⁴ ในผู้ป่วย sepsis ซึ่งมีการลัดทางเดินของเลือดในเนื้อเยื่อส่วนปลายควรมีค่า SvO_2 ที่สูงขึ้นกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ดังนั้นหาก SvO_2 มีค่าต่ำกว่าร้อยละ 70 แสดงถึงการขนส่งออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อส่วนปลายบกพร่อง ควรได้รับการแก้ไขอย่างรวดเร็วเพื่อเพิ่มการขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ⁸⁻¹¹

central venous saturation ($ScvO_2$) เป็นการตรวจวัดระดับออกซิเจนในหลอดเลือดดำใหญ่ สามารถตรวจวัดได้ง่ายทาง CVP line ซึ่งสะดวกกว่าการวัด SvO_2 มีการศึกษาเปรียบเทียบว่าสามารถใช้ $ScvO_2$ ทดแทน SvO_2 ได้หรือไม่ Reihart และคณะ พบว่าในผู้ป่วยหนักทั่วไปและผู้ป่วย sepsis $ScvO_2$ มีค่าสูงกว่า SvO_2 ร้อยละ 7 ± 4 และ 7.9 ± 4.3 ตามลำดับ¹⁵ Chawla และคณะ ศึกษาพบว่า $ScvO_2$ มีค่าสูงกว่า SvO_2 ร้อยละ 5.2 ± 5.1 และการใช้ $ScvO_2$ แทน SvO_2 ในการคำนวณหา VO_2 ทำให้ค่ามีความผิดพลาดมาก¹⁸ อย่างไรก็ตามหาก $ScvO_2$ มีค่าต่ำแสดงว่า SvO_2 ต้องมีค่าต่ำด้วยอย่างแน่นอนและการศึกษา early-goal directed therapy พบว่าสามารถใช้ค่า $ScvO_2$ เป็นเป้าหมายหนึ่งในการ resuscitation ผู้ป่วย severe sepsis/septic shock ได้⁷

ระดับซีรัม lactate มีค่าสูงขึ้นได้ในภาวะ shock จากหลายสาเหตุ ซึ่งบ่งบอกถึงการไหลเวียนบกพร่องและมีการสันดาปโดยขบวนการไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic metabolism) อย่างไรก็ตามในผู้ป่วย sepsis พบว่าระดับซีรัม lactate ที่สูงขึ้น ไม่ได้เป็นผลของการไหลเวียนเลือดบกพร่องอย่างเดียว (global hypoperfusion) ยังมีผลของเซลล์ต่างๆ ที่ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ¹⁷ เพราะพบว่าผู้ป่วย severe sepsis มีการลดลงของระดับ adenosine triphosphate ซึ่งสารตัวนี้เกี่ยวข้องกับการสันดาประดับเซลล์ รวมทั้งค่าซีรัม lactate ที่สูงขึ้นในผู้ป่วย sepsis อาจเป็นผลจากการขับ lactate ทางตับด้วย จากการศึกษาพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัม lactate เป็นตัวบ่งบอกถึงการขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อได้ดีกว่าค่าอื่นๆ¹⁸ บางการศึกษาพบว่าซีรัม lactate พยากรณ์อัตราการตายได้ดีกว่า DO_2 และ VO_2 ¹⁹

Regional perfusion สามารถติดตามทางคลินิกได้ เช่น ระดับความรูสึกตัว ปริมาณบัสสวาระ ระดับ BUN/Creatinine

และ liver function test รวมทั้งการใช้ gut tonometry เพื่อวัดการเปลี่ยนแปลงของ splanchnic circulation ซึ่งเป็นบริเวณที่มีความไวสูงต่อการตอบสนองของร่างกายเมื่อมีภาวะ shock โดยการลดการไหลเวียนเลือดใน splanchnic circulation เพื่อส่งเลือดไปเลี้ยงอวัยวะที่มีความสำคัญมากกว่า เช่น สมอง หัวใจ รวมทั้งมีความไวสูงในการวัดการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือด และออกซิเจนเนื่องจากภาวะปกติ mucosa ของทางเดินอาหารได้รับเลือดส่วนใหญ่ของระบบ intestinal blood flow เมื่อเกิดภาวะ sepsis จะมีการลัดทางเดินของเลือดทำให้บริเวณ mucosa ขาดออกซิเจน สามารถตรวจวัดได้ง่ายโดยเฉพาะกระเพาะอาหารการวัด gastric tonometry ได้แก่การวัด intramucosal PCO_2 , pH หากค่า intramucosal PCO_2 สูงหรือ pH ต่ำกว่า 7.35 บอกว่ามีภาวะ regional perfusion ลดลง

Fluid resuscitation therapy

Goals and monitoring of fluid resuscitation

จากพยาธิสรีรวิทยาของ septic shock ปัจจัยสำคัญในการเกิด shock คือ ภาวะพร่องสารน้ำ (hypovolemia)²⁰ การให้สารน้ำทดแทนอย่างเพียงพอสามารถเพิ่ม CI การไหลเวียนเลือดและออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อส่วนปลาย และทำให้การสันดาปแบบไม่ใช้ออกซิเจนลดลง²⁰ การศึกษาพบว่าระหว่างการใช้สารน้ำ CI เพิ่มขึ้นร้อยละ 25-40 และประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย sepsis ที่มีความดันโลหิตต่ำในตอนแรก การให้สารน้ำอย่างเดียวยังสามารถทำให้ระดับความดันโลหิตกลับเป็นปกติได้²⁰ ผู้ป่วย septic shock อาจต้องใช้สารน้ำปริมาณมากในการ resuscitation ใน 24 ชั่วโมงแรก (สารน้ำ crystalloid ประมาณ 6-10 ลิตร หรือ colloid 2-4 ลิตร)^{7, 21}

ตารางที่ 1 Oxygen transport parameter¹²⁻¹⁴

Parameter	Calculation	Normal values
Arterial oxygen content (CaO_2)	$(1.34 * Hb * SaO_2) + 0.003 * PaO_2$	16-22 mL O ₂ /dL blood
Venous oxygen content (CvO_2)	$(1.34 * Hb * SvO_2) + 0.003 * PvO_2$	12-17 mL O ₂ /dL blood
Oxygen delivery (DO_2)	$(CaO_2) * CO * 10$	800-1,600 mL/min
Oxygen delivery index (DO_2I)	DO_2 / BSA	520-720 mL/min/m ²
Oxygen consumption (VO_2)	$(CaO_2 - CvO_2) * CO * 10$	150-400 mL/min
Oxygen consumption index (VO_2I)	VO_2 / BSA	115-165 mL/min/m ²
Oxygen extraction ratio (ERO_2)	$[1 - (VO_2 / DO_2)] * 100$	22-32%

SaO_2 = oxygen saturation in arterial blood, PaO_2 = partial pressure in arterial blood, SvO_2 = oxygen saturation in venous blood, PvO_2 = partial pressure in venous blood, Hb = hemoglobin, CO = cardiac output, BSA = body surface area

ตารางที่ 2 Hemodynamic parameter¹²⁻¹⁴

Parameter	Calculation	Normal values
Cardiac output (CO)	SV * HR	4-8 L/min
Cardiac index (CI)	CO / BSA	2.6-4.2 (L/min)/m ²
Stroke volume (SV)	CO / HR	50-100 mL/beat
Systemic vascular resistance (SVR)	$[(MAP - RAP) / CO] * 80$	700-1600 dynes.s/cm ⁵
Left ventricular stroke work (LVSW)	SV (MAP - PAOP) * 0.0136	60-80 g-m/beat

HR = heart rate, BSA = body surface area, MAP = mean arterial pressure, RAP = right atrial pressure, PAOP = pulmonary artery occlusion pressure

เป้าหมายของการให้สารน้ำในผู้ป่วย septic shock คือ การทำให้การไหลเวียนเลือดสู่เนื้อเยื่อส่วนปลายและการเผาผลาญพลังงานเป็นปกติ ในช่วงแรกอาจให้สารน้ำ crystalloid 250-500 มล. ทุก 15 นาที^{8, 10} และดูการตอบสนองว่าการไหลเวียนเลือดดีขึ้นหรือไม่ เช่น อัตราการเต้นของหัวใจ ปริมาณปัสสาวะ ระดับความดันโลหิตหรือดูว่ามีอาการแสดงของ left side filling pressure ที่สูงขึ้นซึ่งบอกให้สารน้ำมากเกินไป เช่น ฟังเสียงปอดได้ crackle ฟังเสียงหัวใจได้ยิน S₃ gallop ระดับออกซิเจนในเลือดลดลง ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำในขั้นแรกหรือผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะน้ำท่วมปอด ควรพิจารณาทำ invasive hemodynamic monitoring เพื่อประเมิน filling pressure (CVP หรือ PAOP) ในผู้ป่วย septic shock ระดับ filling pressure ที่เหมาะสมคือ PAOP 12-15 มม.ปรอท หรือ CVP 8-12 มม.ปรอท^{7, 22} การเพิ่ม filling pressure สูงกว่าค่านี้นักเพิ่ม SV และ CO ไม่มากนักแต่เพิ่มโอกาสการเกิดน้ำท่วมปอดมากขึ้น

ผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ arterial pressure สามารถบอกถึงภาวะพร่องสารน้ำในร่างกาย รวมถึงการตอบสนองต่อการให้สารน้ำได้ จากหลักการเมื่อผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจ ขณะหายใจเข้าเป็นแรงดันบวก ทำให้ความดันในทรวงอกเพิ่มขึ้น เลือดไหลกลับเข้าสู่หัวใจลดลง right ventricular end-diastolic volume (RVEDV) จึงลดลงรวมกับการลดลงของการบีบตัวของหัวใจห้องขวาจากการเพิ่มขึ้นของความดันในหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงปอด ทำให้เกิดการลดลงของ left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), CO และ SBP ในที่สุด การลดลงนี้จะเห็นการเปลี่ยนแปลงตรงกับช่วงการหายใจออก เนื่องจากมี lag period ของ pulmonary vascular transit time ในขณะที่ช่วงการหายใจออกเป็นไปตาม elastic recoil ของปอด RVEDV มีค่าสูงขึ้นทำให้ LVDEV สูงขึ้น CO เพิ่มขึ้น ค่า SBP สูงขึ้นในที่สุด ซึ่งในรูปร่างของ arterial pressure จะเห็นค่าสูงในตรงกับช่วงหายใจเข้าจากการมี lag period ดังกล่าว²³⁻²⁶ การเปลี่ยนแปลงนี้จะเห็นชัดเมื่อผู้ป่วยไม่มีการหายใจด้วยตนเอง เพราะฉะนั้นบางครั้งอาจต้องใช้ยาคลายกล้ามเนื้อเพื่อช่วยให้เห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน

ดังนั้น ผู้ป่วยที่ arterial pressure มีรูปร่างเปลี่ยนแปลงคือมี systolic pressure variation (SPV) (ดังรูปที่ 1) หรือ pulse pressure variation (PPV หรือ ΔPp) [PPV = pulse pressure สูงสุดขณะหายใจเข้า (PPmax) - pulse pressure ต่ำสุดขณะหายใจเข้า (PPmin) / 1/2(PPmax+PPmin)] (ดังรูปที่ 2) บ่งบอกว่าน่าจะมีภาวะพร่องสารน้ำในร่างกายและบอกถึงการตอบสนองต่อการให้สารน้ำ การศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี SPV หรือ

PPV หรือ dDown มากกว่า 5 มม.ปรอท (dDown คือ systolic arterial pressure ที่ต่ำสุดขณะหายใจออก dUp คือ systolic arterial pressure ที่สูงสุดขณะหายใจเข้า) จะตอบสนองต่อการให้สารน้ำมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีค่าดังกล่าว²⁴ Michard และคณะพบว่า ค่า PPV มากกว่าร้อยละ 13 บอกถึงการตอบสนองต่อการให้สารน้ำ โดยมี sensitivity และ specificity ร้อยละ 94 และ 96 ตามลำดับ และบอกการตอบสนองต่อการให้สารน้ำได้ดีกว่าการเปลี่ยนแปลงของ CVP หรือ PAOP²⁶

Fluid resuscitation therapies

สารน้ำที่ให้แบ่งเป็น 2 ชนิดใหญ่ๆ คือ crystalloid และ colloid โดยมีข้อดีและข้อจำกัดแตกต่างกันไป สารน้ำ isotonic crystalloid ตัวอย่างเช่น 0.9% NaCl, lactate Ringer solution เป็นต้น ข้อดี หาง่าย ราคาถูก ข้อเสีย ต้องใช้ปริมาณมากกว่า colloid 2-4 เท่า เพราะฉะนั้นอาจใช้เวลาในการ resuscitation นานกว่าถึงจะได้เป้าหมายที่ต้องการ สารน้ำ isotonic crystalloid มี osmolality ใกล้เคียงกับพลาสมา (ดังตารางที่ 3) จึงมีผลเพิ่มปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดได้อัตรา 1:1 เมื่อบริหารทางหลอดเลือดจะกระจายอยู่ในหลอดเลือดและส่วนระหว่างเซลล์ เกิดสมดุลในเวลา 20-30 นาที ผลเพิ่มปริมาตรพลาสมาในหลอดเลือดประมาณ 1-2 ชั่วโมง พบว่า 1 ชั่วโมงหลังการให้จะมีสารน้ำเหลือค้างในหลอดเลือดประมาณร้อยละ 20-25²⁸ ผู้ป่วย septic shock ที่ได้สารน้ำ crystalloid ปริมาณมาก มีผลให้เกิดการเจือจางของเลือด พลาสมา โปรตีนต่างๆ และมีการลดลงของ colloid osmotic pressure (COP)

สารน้ำ colloid เป็นสารน้ำที่นิยมใช้ resuscitation กันมากในประเทศแถบยุโรป แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ

1. natural colloid ได้แก่ albumin, plasma protein เช่น fresh frozen plasma (FFP)
2. artificial หรือ synthetic colloid แบ่งเป็น 3 ประเภทใหญ่ๆ

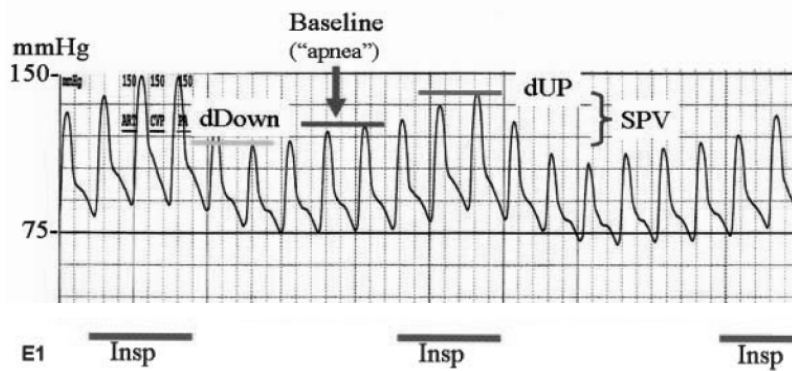
- 2.1 กลุ่ม Gelatins เช่น Gelufusin, Haemacel
- 2.2 กลุ่ม Hydroxyethyl starch เช่น 6%HAES-steril (HES 200/0.6), Voluven (HES 130/0.4)
- 2.3 กลุ่ม Dextrans เช่น 10%Dextran, 20%Dextran โดยสารน้ำที่มีค่า colloid oncotic pressure (COP) มากกว่าพลาสมา คือ มากกว่า 25 มม.ปรอท จะมีผลดึงสารน้ำนอกหลอดเลือดมาเพิ่มปริมาตรพลาสมาได้ ซึ่งเป็นข้อดีของสารน้ำกลุ่มนี้ ข้อด้อย คือ ราคาสูง มีโอกาสแพ้ได้ บางตัวมีผลต่อปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

Albumin เป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุม plasma oncotic pressure คิดเป็นร้อยละ 80 ขนาดโมเลกุล

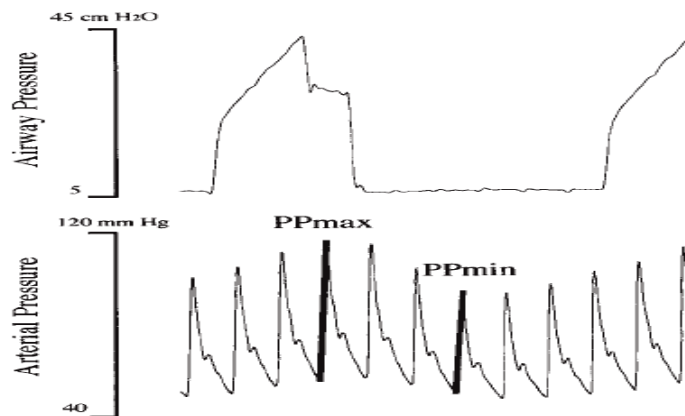
66,000-69,000 ดาลตัน มีค่า COP 25-28 มม.ปรอท รูปแบบที่ใช้มีความเข้มข้น 5%, 20% และ 25% human albumin โดย 5% albumin จะมี oncotic pressure ใกล้เคียงกับพลาสมา จึงเพิ่มปริมาตรพลาสมา 1:1 คือ 1 มล. ของ albumin ที่ให้จะเพิ่ม ปริมาตรพลาสมาได้ 1 มล. สำหรับ 25% albumin มี oncotic pressure สูงประมาณ 70 มม.ปรอท มีผลดึงน้ำระหว่างเซลล์และ ในเซลล์มาเพิ่มปริมาตรพลาสมาได้ 450 มล. ภายใน 30-60 นาที หลังให้ 25% albumin 100 มล.²⁸

Hydroxyethyl starch (HES) เป็นแป้งสังเคราะห์ผลิตจาก ข้าวโพดหรือข้าวฟ่าง ประกอบด้วย amylopectin ซึ่งมีคุณสมบัติ และรูปร่างคล้ายไกลโคเจนและถูกสลายโดยเอนไซม์ amylase อย่างรวดเร็ว HES มีความหลากหลายของผลิตภัณฑ์มากขึ้นกับ น้ำหนักโมเลกุลและความทนทานต่อการย่อยสลาย แต่ที่นิยมใช้ในการ resuscitation คือ 6%HES โดยมีค่า COP 30 มม.ปรอท เพิ่มปริมาตรพลาสมาได้ 1-1.3 เท่า จากการศึกษาพบว่า HES

1 ลิตร เพิ่มปริมาตรพลาสมาได้ 700 มล.-1 ลิตร และร้อยละ 40 ยังคงอยู่ตลอด 24 ชั่วโมง มีรายงานการใช้ HES เปรียบเทียบกับ gelatin ในผู้ป่วย sepsis พบว่า HES ทำให้ระดับซีรัม creatinine เพิ่มขึ้น โดยไม่เพิ่มอุบัติการณ์ของการล้างไต²⁹ ซึ่งคิดว่า HES โมเลกุลอาจมีผลต่อการทำงานของไตโดยตรง³⁰ แต่หลาย การศึกษาต่อมาไม่พบว่าสารน้ำ HES เพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิด ไตวาย³¹⁻³² อาจเนื่องจากความแตกต่างของสารน้ำ HES ในขนาด โมเลกุลและการกำจัดออกจากร่างกายมีมาก ซึ่งขณะนี้มีการพัฒนา ผลิตภัณฑ์ที่มีขนาดโมเลกุลเล็กลงเพื่อลดการคั่งในร่างกายนและ มีผลต่อไตน้อยลง HES อาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของการ แข็งตัวของเลือด เช่น พบว่าการลดลงของ Factor VIII activity การเพิ่มขึ้นของ PTT การเพิ่มขึ้นของ clotting time แต่ไม่พบว่า เพิ่มโอกาสการเกิดเลือดออกชัดเจนทั้งในผู้ป่วย hypovolemic และ septic shock³³



รูปที่ 1 Respiratory variation in arterial pressure²³



รูปที่ 2 Pulse pressure variation (PPV)²⁶

Gelatin มีค่า osmolality เทียบเท่าหรือน้อยกว่าพลาสมาเล็กน้อยจึงเพิ่มปริมาณพลาสมาได้ขนาด 0.8-1 เท่าของปริมาณที่ให้หลังจากให้จะเพิ่มปริมาตรในพลาสมาในระยะเวลา 2-4 ชั่วโมง โดยมีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมา 2-6 ชั่วโมง ถูกทำลายที่ตับขับออกทางไตและลำไส้หมดภายใน 48 ชั่วโมง มักไม่มีการคั่งค้างในร่างกาย มีโอกาสแพ้ (anaphylactoid /anaphylaxis) ได้ร้อยละ 0.04 เชื่อว่าเป็นผลโดยตรงของสาร gelatin ที่กระตุ้น mast cell ให้หลั่ง histamine การให้ปริมาณมากมีผลเฉื่อยชา ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด แต่ตัวสารน้ำไม่มีผลต่อเกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

สำหรับ dextran ไม่นิยมนำมาใช้ resuscitation เนื่องจากมีโอกาสมักแพ้ได้ง่าย มีผลต่อการทำงานของท่อไตทำให้เสี่ยงต่อการเกิดไตวาย มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดและการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน

จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบชนิดของสารน้ำ crystalloid และ colloid ในผู้ป่วย septic shock อย่างชัดเจน meta-analysis ที่เปรียบเทียบสารน้ำทั้งสองประเภท ผู้ป่วยกลุ่มใหญ่เป็นผู้ป่วยทางศัลยกรรม ผลไม่พบความแตกต่างของสารน้ำทั้งสองชนิดในการลดอัตราการตาย การเกิดน้ำท่วมปอดและระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาล³⁴ meta-analysis หนึ่งการศึกษาพบว่าสารน้ำ colloid มีแนวโน้มเพิ่มอัตราการตาย 3-4 เท่า ซึ่งการศึกษานี้เก็บรวบรวมข้อมูลที่ผู้ป่วยหลากหลายประเภทไม่ได้แยกแยะ colloid แต่ละชนิด รวมทั้งรวมการศึกษาในอดีต 10 กว่าปีก่อน จึงอาจทำให้ข้อมูลมีความคลาดเคลื่อนได้³⁵ ขณะนี้กำลังมีการศึกษาเปรียบเทียบสารน้ำ synthetic colloid และ crystalloid (CRISTAL trial) ซึ่งต้องคอยดูผลการศึกษาดำเนินการศึกษาใหญ่ที่สุด SAFE study³⁶ เปรียบเทียบ saline และ

albumin ในการ resuscitation ผู้ป่วยหนักในหออภิบาลประมาณ 6,997 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างในอัตราการตายภายใน 28 วัน (ร้อยละ 20.9 ในกลุ่ม albumin และ ร้อยละ 21.1 ในกลุ่ม saline) เมื่อดูในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยในผู้ป่วย sepsis พบว่าในกลุ่มที่ได้ albumin มีอัตราการตายน้อยกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ คงต้องศึกษาเพิ่มเติมในจุดนี้ต่อไป

โดยสรุปชนิดของสารน้ำไม่มีความสำคัญเท่ากับปริมาณที่ต้องให้ทดแทนและระยะเวลาที่ทันที่ โดยต้องพิจารณาถึงเป้าหมายการไหลเวียนโลหิตที่ตั้งไว้ เมื่อให้สารน้ำ crystalloid หรือ colloid จนได้ถึงระดับ filling pressure ที่เท่ากันก็มีผลต่อการไหลเวียนโลหิตเหมือนกันแต่อาจต้องใช้สารน้ำ crystalloid ปริมาณมากกว่า colloid 2-4 เท่า และต้องใช้เวลาในการ resuscitation ที่นานกว่า ผู้ป่วย septic shock อาจต้องการสารน้ำในการ resuscitation ปริมาณมากใน 24 ชั่วโมงแรก ส่วนใหญ่ปริมาณน้ำที่ได้รับจะมากกว่าปริมาณปัสสาวะที่ออก (positive fluid balance) การมีภาวะดังกล่าวไม่ได้เป็นตัวจำกัดในการให้สารน้ำ ต้องพิจารณาเป้าหมายการไหลเวียนโลหิตที่ตั้งไว้เป็นหลัก²²

Transfusion therapy

ระดับฮีโมโกลบินที่เหมาะสมในผู้ป่วย sepsis และ septic shock ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ โดยทั่วไปแนะนำให้รักษาระดับฮีโมโกลบินไว้ที่ 8-10 กรัม/ดล. ระดับฮีโมโกลบินที่ลดลงในผู้ป่วย sepsis อาจเกิดจากหลายปัจจัย เช่น ineffective erythropoiesis จาก cytokines ต่าง ๆ หรือเลือดจางจากการให้สารน้ำพบว่า ระดับฮีโมโกลบินลดลง 1-3 กรัม/ดล. หลังให้สารน้ำในผู้ป่วย septic shock²¹

ตารางที่ 3 ส่วนประกอบของสารน้ำแต่ละชนิด

Solutions	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃	pH	mOsm/L	COP
ECF	142	4	5	103	27	7.4	280-310	25
Lactated Ringer's	130	4	3	109	28	6.5	273	-
0.9% NaCl	154			154		6.35	308	-
Gelofusin	154		<0.04	120		7.4	274	36
Haemacelle	154	5.1	6.25	154		7.4	301	27.5-28.5
Dextran40	154			154		6.5-7	300	90
6% Hetastarch	154			154		5-6.5	308	30
5% Albumin	130-160	<2.5		130-160		7.4	330	25-28
25% Albumin	130-160	<2.5		130-160		7.4	330	70

มีการศึกษาถึงการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินให้มากกว่า 8-10 กรัม/ดล. พบว่าไม่สามารถเพิ่ม VO_2 ได้³⁷⁻³⁸ การศึกษาการให้เลือดในผู้ป่วย sepsis พบว่าสามารถเพิ่ม DO_2 แต่ไม่เพิ่ม VO_2 ³⁸ การศึกษา randomized controlled trial การให้เลือดในผู้ป่วยหนัก โดยให้เลือดที่ระดับฮีโมโกลบิน 7 กรัม/ดล. หรือ 10 กรัม/ดล. ไม่พบความแตกต่างในอัตราการตายของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ยกเว้นผู้ป่วย acute myocardial infarction และ unstable angina³⁷⁻³⁸ ผู้ป่วยบางกลุ่มต้องการ DO_2 เพิ่มขึ้น เช่น ผู้ป่วยโรคหัวใจและโรคปอด ผู้ป่วย severe sepsis/septic shock ผู้ป่วยที่มีระดับ SvO_2 ที่ต่ำมาก ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักถูกตัดออกจากการศึกษา อย่างไรก็ตาม ผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่าระดับฮีโมโกลบิน 8-10 กรัม/ดล. เพียงพอในผู้ป่วย severe sepsis/septic shock⁸

Vasopressor therapy

พิจารณาให้ vasopressor ในผู้ป่วย septic shock เมื่อให้สารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว (CVP 8-12 มม.ปรอท หรือ PAOP 12-15 มม.ปรอท) ไม่สามารถรักษาระดับความดันโลหิตและการขนส่งออกซิเจนให้เป็นปกติได้

ระดับความดันโลหิตที่เหมาะสมอาจแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ระดับความดันโลหิตที่สูงอาจไม่ได้บอกว่าการไหลเวียนเลือดเพียงพอ (adequate blood flow) การศึกษาในสัตว์ทดลองรักษาระดับ MAP มากกว่า 60 มม.ปรอท สามารถดำรงภาวะ autoregulation ในแต่ละอวัยวะ ทำให้การไหลเวียนเลือดสู่หลอดเลือดหัวใจและระบบประสาทเป็นปกติ มีการศึกษา open-label clinical series โดยให้ vasopressor รักษาระดับ MAP สูงกว่า 75 มม.ปรอท จะเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงไต เพิ่มปริมาณปัสสาวะ

และ creatinine clearance⁴¹⁻⁴⁴ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาใหญ่ๆ ที่เป็น prospective randomized เพื่อพิสูจน์แนวคิดนี้ ซึ่งการศึกษาหลังสุดพบว่าทำให้ vasopressor รักษาระดับ MAP 65, 75 และ 85 มม.ปรอท ในผู้ป่วย septic shock ไม่พบความแตกต่างกันใน systemic oxygen metabolism, skin microcirculatory blood flow, splanchnic perfusion และปริมาณปัสสาวะ⁴⁵ เพราะฉะนั้นหลักการให้ vasopressor พิจารณาให้ยาขนาดน้อยที่สุดที่สามารถรักษาระดับ MAP 60-65 มม.ปรอท และมีการไหลเวียนโลหิตที่ดี เช่น ปริมาณปัสสาวะมากกว่า 0.5-1 มล./กก./ชม.^{8,10-11}

Vasopressor คือ ยาที่เพิ่มระดับความดันโลหิต โดยการทำให้หลอดเลือดส่วนปลายหดตัว (arterial vasoconstriction) ยาบางชนิดจะมีฤทธิ์ทำให้หัวใจบีบตัวมากขึ้น (inotropic effect) ยาที่นิยมใช้กัน ได้แก่ dopamine, norepinephrine และ epinephrine

Dopamine

เป็นสารตั้งต้นในการสร้าง norepinephrine และ epinephrine ในร่างกาย ออกฤทธิ์ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ ดังตารางที่ 4 ขนาดน้อยกว่า 5 มกค./กก./นาที กระตุ้น dopaminergic receptor (DA1 และ DA2) ทำให้เกิดหลอดเลือดที่ไต ลำไส้และหัวใจมีการขยายตัว รวมทั้งเพิ่ม glomerular filtration rate (GFR) การไหลเวียนเลือดสู่ไตและการขับโซเดียม ขนาด 5-10 มกค./กก./นาที กระตุ้น β -1 adrenergic receptor ทำให้เพิ่มการบีบตัวของหัวใจและเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจขนาดมากกว่า 10 มกค./กก./นาที กระตุ้น α -1 adrenergic receptor ทำให้หลอดเลือดส่วนปลายหดตัว อย่างไรก็ตาม ผลการกระตุ้น receptor ต่างๆ อาจมีการเหลื่อมล้ำกันได้ เช่น ขนาดน้อยกว่า 5 มกค./กก./นาที ในผู้ป่วยบางรายอาจมีฤทธิ์กระตุ้น β -1 receptor ได้

ตารางที่ 4 คุณสมบัติของยา vasopressor แต่ละชนิดในการกระตุ้น adrenergic receptor⁴⁶

Vasopressor	α -1	α -2	β -1	β -2	DA
Dopamine					
1-5 μ g/kg/min	0	0	+	0	++++
5-10 μ g/kg/min	0	0	++++	+	++++
10-20 μ g/kg/min	+++	0	++++	+	0
Norepinephrine	++++	+++	++	0	0
Epinephrine					
0.01-0.05 μ g/kg/min	+	0	++	+++	0
>0.05 μ g/kg/min	+++	+++	+++	+++	0
Dobutamine	+	0	++++	+++	0
Phenylephrine	++++	0	0	0	0

ผลของ dopamine ต่อระบบไหลเวียนโลหิตในผู้ป่วย septic shock มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง dopamine สามารถเพิ่มระดับ MAP ได้ประมาณร้อยละ 24 ในผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว⁴⁷⁻⁴⁹ dopamine เพิ่ม MAP และ CO โดยการเพิ่ม SV เป็นหลัก⁴⁷⁻⁴⁹ ขนาดที่ใช้โดยเฉลี่ยในการรักษาระดับความดันโลหิตประมาณ 15 มก./กก./นาที การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า dopamine ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ CVP, PAOP และ SVRI แต่ในผู้ป่วยที่มีระดับ PAOP สูงอยู่แล้ว dopamine อาจทำให้ PAOP สูงขึ้นจากการเพิ่ม venous return dopamine ในขนาดมากกว่า 20 มก./กก./นาที ทำให้ CVP และอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นรวมทั้งเพิ่มโอกาสเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ เมื่อให้ขนาดสูง dopamine ทำให้หัวใจห้องขวาบีบตัวได้ดีขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจห้องขวาลดลง dopamine เพิ่ม pulmonary shunt จากการเพิ่ม CO ทำให้มีเลือดไหลเวียนมากขึ้นในหลอดเลือดของปอด ส่วนที่ไม่มีการแลกเปลี่ยนก๊าซแต่ระดับ PaO₂ มีการเปลี่ยนแปลงไม่มากอาจเนื่องจากระดับความดันโลหิต และการไหลเวียนเลือดที่ดีขึ้นรวมทั้งมีการเพิ่มขึ้นของ SvO₂ dopamine มีผลชัดเจนในการเพิ่ม DO₂ แต่ผลต่อ VO₂ ยังไม่ชัดเจน บางการศึกษาพบว่า VO₂ และ ERO₂ ลดลง ซึ่งบอกว่าไม่มีการเพิ่มขึ้นของออกซิเจนในเนื้อเยื่อส่วนปลาย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก dopamine ไม่เพิ่มการไหลเวียนเลือดสู่อวัยวะต่างๆ^{47-48, 52}

ผลของ dopamine ต่อ splanchnic perfusion มีความหลากหลายในผลการศึกษา พบว่า dopamine สามารถเพิ่ม splanchnic blood flow แต่อาจไม่เพิ่ม splanchnic oxygen consumption หรือ gastric intramucosal pH⁵²⁻⁵³ จาก pilot study พบว่า dopamine สามารถเพิ่ม DO₂ และ VO₂ แต่ gastric intramucosal pH กลับลดลง โดยอธิบายจาก dopamine อาจลดการไหลเวียนเลือดสู่ mucosa จึงทำให้การใช้ออกซิเจนลดลงในที่สุด⁴⁷ สรุปผลของ dopamine ต่อ splanchnic perfusion ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่อาจต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ในสัตว์ทดลองและคนปกติเมื่อให้ dopamine ในขนาดต่ำ มีผลเพิ่ม GFR การไหลเวียนเลือดสู่ไตและยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไตส่วนต้นทำให้เกิดการขับโซเดียม⁵⁴ ต่อมามีการใช้ dopamine ในขนาดต่ำเพื่อหวังลดการเกิดไตวาย แต่มีการศึกษา randomized clinical trial ในผู้ป่วยหนัก 328 ราย ที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง (ซีรัม creatinine มากกว่า 1.5 มก./ดล. หรือมีการเพิ่มขึ้นมากกว่า 0.8 มก./ดล. ในระยะเวลาน้อยกว่า 24 ชั่วโมง หรือปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชม. ใน 4 ชั่วโมง) โดยให้ dopamine ในขนาดต่ำ (renal dose) 2 มก./กก./นาที หรือยาหลอก พบว่า ไม่มีความแตกต่างของการเพิ่มขึ้นของซีรัม creatinine การรักษาโดยการล้างไต ปริมาณปัสสาวะ รวมทั้ง

อัตราการตายในหออภิบาลและในโรงพยาบาล⁵⁵ meta-analysis 2 การศึกษาปรากฏผลเช่นเดียวกัน⁵⁶⁻⁵⁸ จึงไม่แนะนำให้ใช้ dopamine ในขนาดต่ำเพื่อหวังผลลดไตวาย

Dopamine มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและระบบต่อมไร้ท่อ พบ dopamine receptor ที่ T และ B lymphocyte dopamine ลดระดับ cyclic adenosine monophosphate ลดการแบ่งตัวของ lymphocyte การสร้าง immunoglobulin และ cytokines ต่างๆ⁵⁹ พบว่า dopamine ในขนาดต่ำ ลด inflammatory response ในผู้ป่วย septic shock โดยลดการหลั่งฮอร์โมนต่างๆ เช่น growth hormone, thyrotropin releasing hormone รวมทั้ง prolactin ซึ่งเป็นฮอร์โมนสำคัญในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย⁶⁰⁻⁶¹

สรุป dopamine สามารถเพิ่ม MAP ในผู้ป่วย septic shock โดยการเพิ่ม CI dopamine สามารถใช้ในผู้ป่วยความดันโลหิตต่ำที่มีการทำงานของหัวใจลดลงได้ อย่างไรก็ตาม dopamine มีผลข้างเคียง เช่น ทำให้อัตราเต้นของหัวใจเร็วขึ้น เพิ่ม PAOP และ pulmonary shunt และลดการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง เช่น prolactin

Norepinephrine (NE)

Norepinephrine ออกฤทธิ์หลักโดยการกระตุ้น α -1 adrenergic receptor ทำให้หลอดเลือดส่วนปลายหดตัว โดยมีผลต่อ β -adrenergic receptor น้อย ฉะนั้น norepinephrine เพิ่ม MAP จากผลของหลอดเลือดส่วนปลายหดตัว ทำให้ SVR เพิ่มขึ้นเป็นหลัก โดยมีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจและ CO น้อย โดยทั่วไปพบว่า norepinephrine สามารถเพิ่ม CO ได้ร้อยละ 10-20 และเพิ่ม SV ได้ร้อยละ 10-15^{41, 62-64} การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า norepinephrine ไม่มีผลต่อค่า PAOP^{41, 62-64} หรืออาจทำให้เพิ่มขึ้นเล็กน้อย 1-3 มม.ปรอท⁴⁴⁻⁴⁹

การศึกษา norepinephrine ในผู้ป่วย septic shock พบว่า norepinephrine ทำให้ระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย septic shock สูงขึ้นได้ดีกว่า dopamine การศึกษา open labeled หลายการศึกษาพบว่า norepinephrine สามารถเพิ่ม MAP ในผู้ป่วย septic shock ที่ให้สารน้ำอย่างเพียงพอและ dopamine แล้วไม่ดีขึ้น^{44, 62-64} ขนาดเฉลี่ยของ norepinephrine ที่ใช้อยู่ระหว่าง 0.2-1.3 มก./กก./นาที แนะนำให้ norepinephrine ขนาด 0.01-3.3 มก./กก./นาที โดยเริ่มขนาดต่ำๆ แล้วค่อยเพิ่มขึ้น⁶⁵ จนได้เป้าหมายที่ต้องการ แต่ผู้ป่วย septic shock บางรายอาจต้องให้ยาขนาดสูงขึ้นเนื่องจากมีภาวะ α -receptor down regulation มีรายงานการใช้ถึง 5 มก./กก./นาที⁶⁶

มีการศึกษา randomized trial ขนาดเล็ก เปรียบเทียบ norepinephrine และ dopamine ในผู้ป่วย hyperdynamic sepsis

syndrome 32 ราย โดยดูผลที่การไหลเวียนโลหิตและการขนส่งออกซิเจน พบว่า dopamine ขนาดเฉลี่ย 10-25 มก./กก./นาที่ สามารถทำได้เกณฑ์ที่กำหนดเพียงร้อยละ 31 ในขณะที่ norepinephrine ที่ใช้ในขนาด 1.5 ± 1.2 มก./กก./นาที่ สามารถทำได้ถึงร้อยละ 93 และผู้ป่วย 11 รายที่ไม่สามารถทำได้โดยใช้ dopamine เมื่อใช้ norepinephrine จะได้เกณฑ์เป้าหมายตามที่กำหนด อัตราการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้ norepinephrine สูงกว่า dopamine อย่างชัดเจนร้อยละ 59 และ 17 ตามลำดับ⁴⁹

การให้ norepinephrine ในผู้ป่วย hypovolemic shock หรือผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสารน้ำ ผลหลอดเลือดส่วนปลายหดตัวของ norepinephrine อาจทำให้การไหลเวียนเลือดสู่ไตลดลง เกิดไตขาดเลือดได้⁶⁷ ซึ่งจะต่างจากผู้ป่วย septic shock ที่อยู่ในภาวะ hyperdynamic⁶⁸ norepinephrine จะมีผลต่อ efferent arteriole ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ filtration fraction มีการศึกษาผลของ norepinephrine ต่อการทำงานของไตในผู้ป่วย sepsis 3 การศึกษา Desjars และคณะ ให้ norepinephrine 0.5-1.5 มก./กก./นาที่ และ dopamine 2-3 มก./กก./นาที่ ในผู้ป่วย septic shock 22 ราย พบว่าซีรัม BUN/Creatinine, free water clearance และ fractional excretion ของโซเดียมมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะและ creatinine clearance ในการศึกษานี้ผู้ป่วย 6 ใน 7 ราย ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายฉับพลัน มีการทำงานของไตที่ดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วย norepinephrine⁴¹ Martin และคณะ ศึกษาผู้ป่วย septic shock 24 ราย โดยให้ norepinephrine 1.1 มก./กก./นาที่ + dobutamine 8-14 มก./กก./นาที่ + dopamine 6-17 มก./กก./นาที่ พบว่า ระดับความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ที่ต้องการ มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะ เพิ่ม creatinine clearance และระดับซีรัม creatinine ลดลง⁶⁸ Redl-Wenzel และคณะ ศึกษาผู้ป่วย septic shock 56 รายโดยให้ norepinephrine 0.1-2 มก./กก./นาที่ และ dopamine 2.5 มก./กก./นาที่ พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ creatinine clearance อย่างมีนัยสำคัญจาก 75 ± 37 เป็น 102 ± 43 มล./นาที่ หลัง 48 ชั่วโมงของการศึกษา ผู้ทำการศึกษารายว่า ระดับ MAP ที่เพิ่มขึ้นทำให้การไหลเวียนเลือดและออกซิเจนสู่อวัยวะต่างๆ ดีขึ้น⁴⁴ โดยสรุปในผู้ป่วย septic shock การใช้ norepinephrine อย่างเดียวหรือร่วมกับ vasopressor ตัวอื่น ทำให้ปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น เพิ่ม creatinine clearance และ osmolar clearance

สำหรับผลของ norepinephrine ต่อ splanchnic blood flow ในผู้ป่วย septic shock พบว่ามีผลแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา Ruokonen และคณะ เปรียบเทียบผลของ norepinephrine (0.07-0.23 มก./กก./นาที่) กับ dopamine (7.6-33.8 มก./กก./

นาที่) ในผู้ป่วย septic shock พบว่ามีความแตกต่างของ splanchnic blood flow และ VO_2 ในผู้ป่วยแต่ละราย แต่ในภาพรวมแล้วไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ splanchnic blood flow และ VO_2 ⁶⁹ Marisk และ Mohedin พบว่า norepinephrine ทำให้ gastric mucosal pH เพิ่มขึ้นใน 3 ชั่วโมงแรก ในขณะที่กลุ่ม dopamine มีการลดลงอย่างชัดเจน⁴⁷ การศึกษาโดย De Backer และคณะ เปรียบเทียบผลของ norepinephrine, epinephrine และ dopamine ในผู้ป่วย septic shock 20 ราย ผู้ป่วย moderate shock 10 ราย ไม่พบความแตกต่างของ splanchnic blood flow และ gastric-arterial PCO_2 difference ขณะที่ผู้ป่วย severe shock อีก 10 ราย norepinephrine และ dopamine ทำให้ระดับ CI เพิ่มขึ้นเท่ากันและมีการลดลง splanchnic blood flow⁷⁰

จากการศึกษา multivariate analysis ผู้ป่วย septic shock 97 ราย พบว่าการใช้ norepinephrine มีแนวโน้มลดอัตราการตาย ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาตัวอื่น เช่น dopamine, epinephrine หรือ dobutamine ไม่มีผลต่ออัตราการตาย⁶⁶ และมีการศึกษา randomized trial ขนาดเล็กในผู้ป่วย 32 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้ norepinephrine มีอัตราการตายต่ำกว่ากลุ่ม dopamine อย่างชัดเจน⁴⁹

โดยสรุป ในผู้ป่วย septic shock norepinephrine ทำให้ระดับความดันโลหิตเพิ่มขึ้นโดยไม่มีผลต่อ CI และการไหลเวียนเลือดไปอวัยวะต่างๆ ขนาดที่ใช้ทั่วไป 0.01-3.3 มก./กก./นาที่ สามารถทำให้การไหลเวียนโลหิตดีขึ้น ควรพิจารณาใช้ norepinephrine ตั้งแต่เริ่มแรกไม่ควรรอเป็นตัวเลือกสุดท้ายของการใช้ vasopressor^{8, 65} ถึงแม้มีรายงานว่า norepinephrine มีแนวโน้มลดอัตราการตาย คงต้องรอการศึกษาที่ใหญ่ขึ้นและเป็นการศึกษา prospective randomized control trial

Epinephrine (adrenaline)

ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำหรือ vasopressor ตัวอื่น การให้ epinephrine สามารถเพิ่มระดับความดันโลหิต โดยการเพิ่มของ SV, CI, SVR และอัตราการเต้นของหัวใจ^{43, 71-73} ผลการเพิ่มของค่าดังกล่าวจะสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ใช้⁷² epinephrine สามารถเพิ่ม DO_2 ได้ แต่ขณะเดียวกันก็เพิ่ม VO_2 ด้วย⁷¹⁻⁷⁴

Epinephrine ลด splanchnic blood flow เพิ่ม splanchnic และ hepatic venous lactate ลด gastric pH ซึ่งเป็นผลจากการลดลงของ splanchnic oxygen delivery ทำให้เกิดการลดลงของออกซิเจนและสารอาหารสู่ช่องท้อง^{47, 75}

Epinephrine เพิ่มระดับ systemic และ regional lactate^{71, 74-75} การศึกษาส่วนใหญ่ติดตามระยะสั้น บางรายงานซีรัม lactate และ gastric pH กลับสู่ระดับปกติหลังได้ยา 24 ชั่วโมง⁷⁵ ผลข้างเคียงอื่นของ epinephrine เช่น อัตราการเต้นหัวใจเร็วขึ้น รวมทั้งอาจเกิด

หัวใจเต้นผิดจังหวะได้ ยังไม่มีรายงานว่า epinephrine ทำให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วย sepsis⁷¹⁻⁷² epinephrine มีผลน้อยต่อระดับ pulmonary artery pressure และ pulmonary vascular resistance⁷¹⁻⁷²

สรุป epinephrine สามารถเพิ่มระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำหรือ vasopressor ตัวอื่นอย่างชัดเจน แต่เนื่องจากผลในการลด splanchnic circulation และการเพิ่มระดับ lactate จึงแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับ vasopressor ตัวอื่นแล้วไม่สามารถรักษาระดับความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ที่ต้องการ

Phenylephrine

เป็นยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะต่อ α -1 adrenergic receptor มีการนำมาใช้ในผู้ป่วย sepsis พบว่า phenylephrine ขนาด 0.5-8 มก./กก./นาที เพิ่ม MAP, SVR และ SI โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ CI รวมทั้งพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจมีแนวโน้มลดลง 3-9 ครั้งต่อนาที⁷⁶ ผู้ป่วย septic shock ที่มี MAP น้อยกว่า 60 มม.ปรอท ในขณะที่ได้ dopamine ในขนาดต่ำหรือ dobutamine อยู่แล้ว การให้ phenylephrine 0.4-9.1 มก./กก./นาที สามารถเพิ่ม MAP, SVR, CI และปริมาณปัสสาวะได้⁷⁷

พิจารณาให้ phenylephrine ในผู้ป่วย septic shock ที่ได้ vasopressor ตัวอื่นแล้วยังไม่ได้เกณฑ์เป้าหมายที่ต้องการ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัญหาหัวใจเต้นเร็วอยู่แล้วหรือจากการใช้ vasopressor ตัวอื่น⁸

ผลแทรกซ้อนของ vasopressor therapy

Vasopressor ส่วนใหญ่ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้น โดยเฉพาะในรายที่มีภาวะพร่องสารน้ำในร่างกาย ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบ ยกเว้นนี้อาจทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่เดิม หรือมีการทำงานของหัวใจลดลง ผลของหลอดเลือดส่วนปลายที่หดตัวมากเกินไป อาจทำให้ SV, CO และ DO_2 ลดลงได้ เพราะฉะนั้น จึงควรให้ในขนาดที่น้อยที่สุดที่สามารถรักษาระดับ MAP ให้อยู่ในระดับที่ต้องการหรืออาจพิจารณาให้ยากลุ่ม inotropic ร่วมด้วย มีรายงานเกิดเนื้อเยื่อส่วนปลาย เช่น ปลายนิ้วมือและเท้าขาดเลือด ยกเว้นนี้อาจทำให้ splanchnic blood flow ลดลง ทำให้เกิดภาวะลำไส้บวม มีปัญหาในการดูดซึมอาหารและลำไส้ขาดเลือดได้⁷⁴⁻⁷⁵

Inotropic therapy in septic shock

ภาวะ sepsis ส่วนใหญ่จะมี SVR ลดลงจากการมีหลอดเลือดส่วนปลายขยายตัว โดยที่ CI ปกติหรือสูงขึ้น (hyperdynamic

state)¹⁹ มีหลายการศึกษาพบว่าภาวะ sepsis ทำให้การทำงานของหัวใจลดลง โดยมีการลดลงของการบีบตัวของหัวใจ (ejection fraction) และขนาดห้องหัวใจโตขึ้น เป็นต้น⁷⁸ สาเหตุที่ทำให้การทำงานของหัวใจลดลงในภาวะ sepsis นั้นไม่ทราบชัดเจน ซึ่งไม่อธิบายจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เพราะพบว่าการไหลของเลือดสู่หลอดเลือดหัวใจปกติ⁷⁸⁻⁷⁹ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า cytokines ต่างๆ เช่น TNF- α , IL-1, IL-2, platelet-activating factor และ nitric oxide ทำให้การทำงานของหัวใจลดลง⁸⁰⁻⁸¹ พบว่าผู้ป่วย sepsis ที่มีระดับ Troponin-T สูงขึ้น มีอัตราการตายเพิ่มขึ้น⁸²

ในผู้ป่วย septic shock มีการศึกษาเพิ่มระดับ CI มากกว่า 4.5 ลิตร/นาที/ตร.ม., DO_2 มากกว่า 600 มล./นาที/ตร.ม. และ VO_2 มากกว่า 170 มล./นาที/ตร.ม. (supranormal) พบว่าอัตราการตายลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มปกติ⁸³ แต่มี randomized control trials 2 การศึกษาในผู้ป่วยหนักถึงการเพิ่มระดับ CI มากกว่า 4.5 ลิตร/นาที/ตร.ม. เปรียบเทียบกับกลุ่มปกติ Gattinoni และคณะ ไม่พบความแตกต่างของอัตราการตายทั้งสองกลุ่ม รวมทั้งการวิเคราะห์กลุ่มย่อยในผู้ป่วย sepsis และ septic shock ได้ผลเช่นเดียวกัน⁸⁴ ขณะที่ Hayes และคณะ พบว่าในกลุ่ม supranormal CI มีอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มปกติ⁸⁵

เพราะฉะนั้นการใช้ inotropic ในผู้ป่วย septic shock ยังมีความเห็นแย้งกันอยู่ โดยส่วนใหญ่ CO ปกติหรือเพิ่มขึ้น ในรายที่ลดลงสาเหตุนี้แตกต่างกันไป เป้าหมายของการให้ inotropic มีความลำบากในการติดตาม เพราะ invasive hemodynamic monitoring เพื่อวัดระดับ CO ไม่ได้ทำได้ทั่วไป การใช้ปัจจัยอื่นในการติดตามมีข้อจำกัด เช่น ค่า SvO_2 หากมีค่าต่ำกว่าปกติมีภาวะ global hypoperfusion ในขณะที่ค่าปกติหรือสูงไม่สัมพันธ์กับระดับ CO สำหรับค่าซีรัม lactate นั้นพบว่าไม่สัมพันธ์กับ DO_2

การให้ inotropic ในผู้ป่วย septic shock ควรปรับระดับยาให้น้อยที่สุดที่สามารถรักษาการไหลเวียนโลหิตตามเป้าหมาย ควรติดตามระดับ MAP, SvO_2 และปริมาณปัสสาวะ การติดตามค่า CO อาจพิจารณาทำในบางราย ไม่พบว่ามีประโยชน์ในการเพิ่ม CI และ DO_2 สูงกว่าค่าปกติ⁸⁴⁻⁸⁵

Dobutamine เป็น adrenergic agonist กระตุ้น β -adrenergic receptor โดยมีผลต่อ inotropic β -1 มากกว่า β -2 มีการศึกษาผลของ dobutamine ต่อการทำงานของหัวใจในผู้ป่วย sepsis และ septic shock ขนาดที่ใช้ 2-28 มก./กก./นาที มีผลเพิ่ม CI อัตราการเต้นของหัวใจและ left ventricular stroke work index (LVSWI) ดังแสดงในตารางที่ 5 dobutamine สามารถเพิ่มการไหลเวียนเลือดสู่ทางเดินอาหารและไต⁸⁶⁻⁸⁷

ตารางที่ 5 ผลของยา inotropic แต่ละชนิดต่อระบบไหลเวียนโลหิต⁸

Drug	Dose range ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Heart rate*	Cardiac index*	Stroke volume index*	SVRI*	LVSWI*
Dopamine	2-55	1-23	4-44	7-32	-6-18	5-91
Dobutamine	2-28	9-23	12-61	15	-6--21	5-91
Norepinephrine	0.03-3.3	-6-8	-3-21	5-15	13-111	42-142
Epinephrine	0.06-0.47	-6-27	24-54	12	-7-34	32-95
Isoproterenol	1.5-18	11-20	47-119	22-89	-24--44	74-157
Milrinone	0.5	1	41-49	47	-30--35	51-56

*ร้อยละที่เปลี่ยนแปลงจากค่าปกติ

SVRI = systemic vascular resistance index, LVSWI = left ventricular stroke work index

Vasopressor ที่มีฤทธิ์ inotropic ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต ดังแสดงในตารางที่ 5 inotropic ตัวอื่น เช่น isoproterenol, ยากลุ่ม phosphodiesterase inhibitors เช่น amrinone และ milrinone มีการใช้อยู่ในผู้ป่วย septic shock

การใช้ vasopressor มากกว่าหนึ่งชนิดร่วมกัน หรือใช้ vasopressor ร่วมกับ inotropic มีหลายการศึกษาและให้ผลที่แตกต่างกันไป พบว่าผู้ป่วยที่ได้ dopamine แล้วไม่สามารถเพิ่ม CI การให้ norepinephrine เพิ่มเข้าสามารถเพิ่ม CI ตามต้องการได้⁴⁹ การใช้ norepinephrine ร่วมกับ dobutamine มีผลเพิ่ม CI, MAP และ splanchnic perfusion มากกว่าการใช้ยาเดี่ยว⁸⁷ epinephrine สามารถเพิ่มระดับ MAP และ CI ไม่ต่างจาก dopamine และ norepinephrine ร่วมกับ dobutamine แต่ epinephrine ทำให้ค่าซีรัม lactate และ gastric mucosal pH เพิ่มขึ้นมากกว่า ยากลุ่มอื่น ซึ่งบอกว่า epinephrine ทำให้ regional blood flow ลดลง^{70, 74-75}

Refractory septic shock

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ควรหาสาเหตุที่ทำให้ภาวะ shock ไม่ดีขึ้น สาเหตุที่พบบ่อย เช่น ภาวะพร่องสารน้ำในร่างกาย ผู้ป่วยควรได้รับการประเมิน filling pressure (CVP หรือ PAOP) ร่วมกับการตรวจร่างกายเพื่อประเมินระดับสารน้ำ เช่น ฟังปอดพบเสียง crackle ฟังเสียงหัวใจได้ยิน S₃ gallop แสดงถึงภาวะน้ำเกิน หรือ chest X-ray มีภาวะน้ำท่วมปอด หากผู้ป่วยมีอาการแสดงของภาวะขาดสารน้ำ หรือ filling pressure ต่ำอยู่ ควรให้สารน้ำให้เพียงพอเป็นลำดับแรก ในรายที่มีระดับ filling pressure ที่เหมาะสม PAOP

12-15 มม.ปรอท หรือ CVP 8-12 มม.ปรอท ให้พิจารณากระดับ CO หรือ SvO₂ หากระดับ CO ต่ำหรือ SvO₂ น้อยกว่าร้อยละ 70 ให้ dobutamine หากระดับ CO หรือ SvO₂ ปกติให้ norepinephrine ในรายที่ยังไม่ได้ใช้ยา เพราะ norepinephrine สามารถเพิ่ม MAP และ CI ในผู้ป่วยที่ได้ dopamine หรือ vasopressor ตัวอื่นแล้วไม่สามารถรักษาระดับความดันโลหิตตามต้องการได้^{49, 64} หากได้ norepinephrine อยู่แล้วเลือกใช้ยา vasopressor ตัวอื่นเพิ่มเข้าไป เช่น epinephrine, phenylephrine หรือ vasopressin ขนาดต่ำ

Vasopressin เป็นฮอร์โมนจากต่อม pituitary หลั่งออกมากในเวลาที่ร่างกายมีภาวะพร่องสารน้ำ ออกฤทธิ์ที่ V1 receptor ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดทำให้หลอดเลือดส่วนปลายหดตัวและหลอดเลือดตอบสนองต่อ catecholamines มากขึ้นและลดการสร้าง nitric oxide ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดส่วนปลาย ผลทั้งหมดทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น⁸⁸ พบว่า vasopressin สูงขึ้นใน shock จากหลายสาเหตุ โดยเฉพาะ hypovolemic shock แต่ในผู้ป่วย septic shock การตอบสนองของร่างกายแตกต่างออกไป Landry และคณะ พบว่าระดับ vasopressin เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย cardiogenic shock ขณะที่มีการลดลงในผู้ป่วย septic shock⁸⁹ Sharshar และคณะ พบว่าในผู้ป่วย septic shock vasopressin เพิ่มขึ้นใน 48 ชั่วโมงแรกแล้วลดลงสู่ระดับปกติ⁹⁰ ซึ่งคิดว่ามีภาวะ relative vasopressin deficiency จึงมีการนำยามาใช้ในผู้ป่วย septic shock รายงานแรกนำ vasopressin มาใช้ในผู้ป่วย refractory septic shock 5 ราย โดยใช้ขนาดต่ำ 0.04 ยูนิต/นาที่ พบว่าระดับความดันโลหิตเพิ่มขึ้นและเมื่อหยุดยาระดับความดันโลหิตกลับลดลง⁸⁹ Holmes และคณะ รายงานการใช้

vasopressin 48 ชั่วโมง ในผู้ป่วย septic shock 50 ราย พบว่าระดับ MAP เพิ่มขึ้นร้อยละ 18 ใน 4 ชั่วโมงแรกและรักษาระดับความดันโลหิตได้ตลอด 48 ชั่วโมง สามารถลดระดับ vasopressor ได้ร้อยละ 33 ใน 4 ชั่วโมง และร้อยละ 50 ใน 48 ชั่วโมง พบผู้ป่วย 5 ใน 6 ราย มี cardiac arrest ซึ่งได้รับ vasopressin มากกว่า 0.05 ยูนิต/นาที่⁸⁸ มีการศึกษา randomized trial เล็ก ๆ ในผู้ป่วย hyperdynamic septic shock ขณะได้ยา vasopressor เปรียบเทียบ vasopressin ขนาดต่ำกับยาหลอก พบว่ากลุ่ม vasopressin มี SBP เพิ่มขึ้นจาก 95 เป็น 125 มม.ปรอท และสามารถหยุดยา vasopressor ได้⁹¹ มีรายงานผลข้างเคียงทำให้ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้นและผิวหนังขาดเลือดไปเลี้ยง

สรุปในผู้ป่วย refractory septic shock การใช้ vasopressin ขนาดต่ำ 0.01-0.4 ยูนิต/นาที่ สามารถเพิ่มระดับความดันโลหิตและลดการใช้ยา vasopressor ได้

ภาวะ adrenal insufficiency เป็นสาเหตุอีกอย่างหนึ่งของ refractory septic shock โดยอาจเกิดจากตัวเชื้อก่อโรคที่ทำลายต่อมหมวกไตหรือจาก secondary adrenal insufficiency ในผู้ป่วยที่เคยใช้ยา corticosteroid มาก่อน corticosteroid มีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตหลายประการ เช่น กระตุ้นระบบประสาท sympathetic และระบบ renin-angiotensin เพิ่มการตอบสนองของหลอดเลือดต่อ norepinephrine และ angiotensin II ยับยั้งการสร้าง nitric oxide มีผลเพิ่มการสร้าง epinephrine และลดการ reuptake ของ catecholamine ที่ neuromuscular junction รวมทั้งเพิ่มการจับกับ β -adrenergic receptor

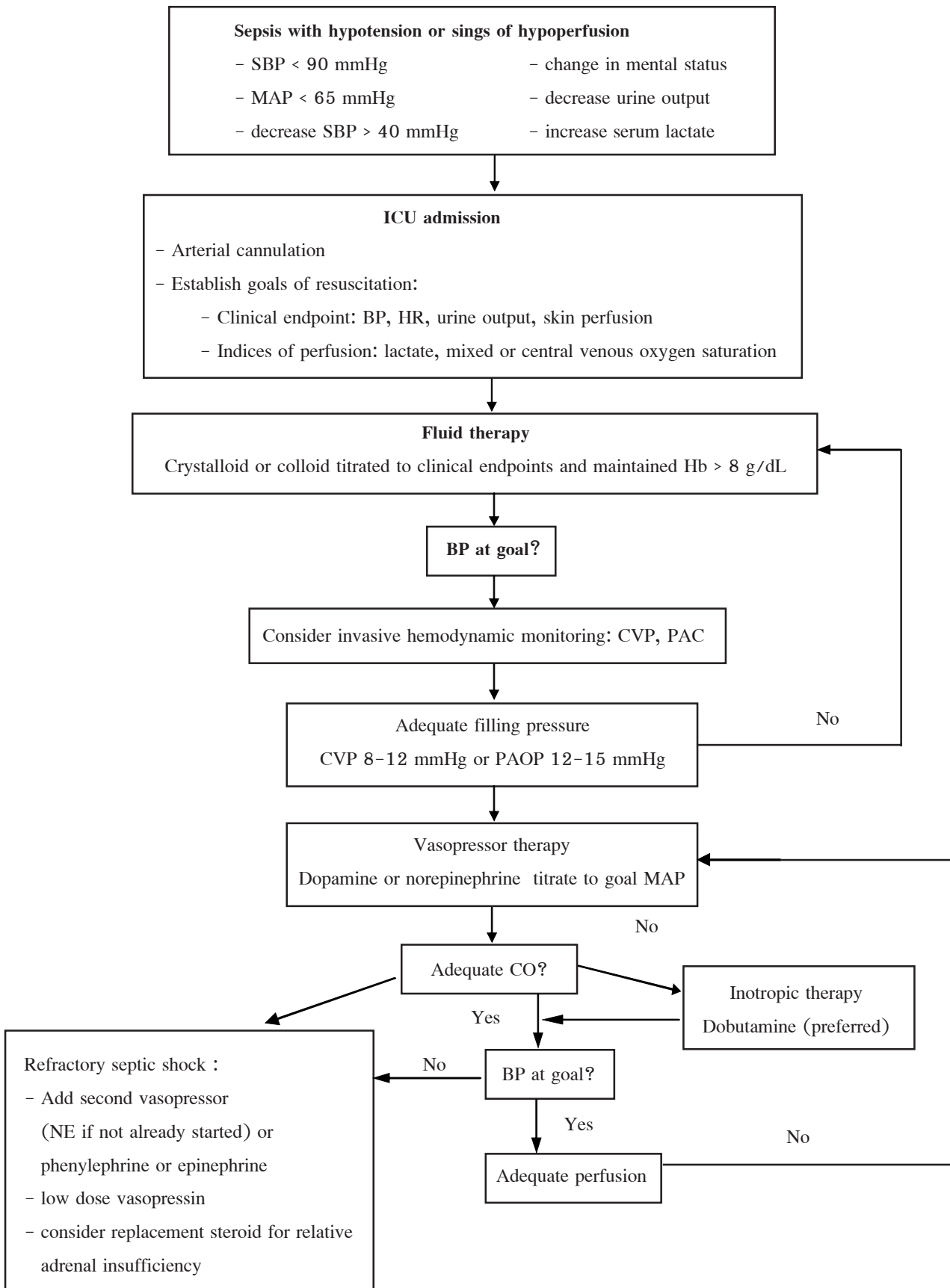
มีการศึกษาการใช้ corticosteroid ในผู้ป่วย septic shock การศึกษา randomized placebo control trials ให้ hydrocortisone 200-300 มก./วัน มากกว่า 3 วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่ม corticosteroid เพิ่ม MAP 7-14 มม.ปรอท เพิ่ม SVR แต่ระดับ CO ลดลงร้อยละ 10-25 รวมทั้งสามารถลดระดับยา vasopressor ได้⁹²⁻⁹⁴ การใช้ corticosteroid ขนาดสูง เช่น methylprednisolone 30 มก./กก. หรือเทียบเท่า ไม่มีผลต่ออัตราการตายของผู้ป่วย severe sepsis/septic shock⁹⁵⁻⁹⁶ ขณะที่การใช้ corticosteroid ขนาดต่ำ (hydrocortisone 200-300 มก./วัน) ในระยะเวลา มากกว่า 5 วัน พบว่าสามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วย septic shock ได้ Bollaert และคณะ เปรียบเทียบการให้ hydrocortisone 100 มก. ทุก 8 ชั่วโมง กับยาหลอก โดยให้ยา 5 วัน ในผู้ป่วย septic shock 41 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้ hydrocortisone มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่า ร้อยละ 90 และ 12.5 ตามลำดับ⁹² Annane และคณะ ทำการศึกษา multicenter double-blind placebo-controlled ในผู้ป่วย septic shock 300 ราย โดยใช้ hydrocortisone 50 มก.

ทุก 6 ชั่วโมงร่วมกับ fludrocortisone 50 กรัม/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 7 วัน พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม relative adrenal insufficiency (ระดับ cortisol เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 9 มคก./ดล. หลังได้ ACTH 250 กรัม) มีอัตราการตายในหออภิบาลในโรงพยาบาล และอัตราการตายใน 30 วันน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งไม่พบผลแทรกซ้อนเพิ่มขึ้นจากการได้ยา corticosteroid เช่น การติดเชื้อและเลือดออกในทางเดินอาหาร⁹⁷ meta-analysis โดย Annane และคณะ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วย severe sepsis/septic shock การใช้ corticosteroid ขนาดต่ำ (hydrocortisone น้อยกว่า 300 มก./วัน หรือเทียบเท่า) ในระยะเวลา ตั้งแต่ 5 วันขึ้นไป สามารถลดอัตราการตายในหออภิบาลในโรงพยาบาล และอัตราการตายใน 28 วัน รวมทั้งทำให้ผู้ป่วยหายจากภาวะ shock ได้เร็วขึ้น โดยไม่พบผลแทรกซ้อนที่ชัดเจน⁹⁶

ในผู้ป่วย refractory septic shock ภาวะ adrenal insufficiency และ relative adrenal insufficiency เป็นสาเหตุหนึ่งที่ต้องคิดถึง ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้วินิจฉัยภาวะนี้ก่อน โดยดูระดับซีรัม cortisol ขณะผู้ป่วย shock หรือทำ ACTH stimulation test หากไม่สามารถทำได้หรือต้องรอผลเลือดเป็นเวลานาน แนะนำให้การรักษาไปก่อนแล้วจึงพิจารณาผลทดสอบหรือทำการทดสอบภายหลัง หากต้องการทำการทดสอบในตอนหลัง ให้ใช้ dexamethasone แทน hydrocortisone เนื่องจากไม่มีผลต่อระดับ cortisol ที่จะวัดภายหลัง

Recommendation for hemodynamic support of septic shock patients (รูปที่ 3)

1. ผู้ป่วย septic shock ควรได้รับการ resuscitation อย่างรวดเร็วให้ได้เป้าหมายของการรักษาระบบไหลเวียนโลหิตให้เป็นปกติ
2. ผู้ป่วย septic shock ควรได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอเป็นอันดับแรก ไม่พบความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างสารน้ำ isotonic crystalloid และ colloid ในการใช้ resuscitation
3. พิจารณา invasive hemodynamic monitoring ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำในเบื้องต้นเพื่อประเมิน CVP หรือ PAOP ให้สารน้ำโดยพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของค่า CVP, PAOP หรือ SPV ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ค่า PAOP 12-15 มม.ปรอท หรือ CVP 8-12 มม.ปรอท ถือว่า filling pressure เพียงพอ
4. รักษาอัตราดบีโกลบิน 8-10 กรัม/ดล. ผู้ป่วยที่มีระดับ CO, SvO₂ ต่ำ มีโรคหัวใจหรือโรคปอด อาจพิจารณาเพิ่มระดับฮีโมโกลบินขึ้นได้



รูปที่ 3 ขั้นตอน hemodynamic management ในผู้ป่วย septic shock⁸

5. พิจารณาให้ vasopressor ในผู้ป่วยที่ได้สารน้ำอย่างเพียงพอแล้วไม่สามารถรักษาระดับ MAP หรือการไหลเวียนสู่เนื้อเยื่อส่วนปลายตามเกณฑ์ได้ ไม่พบความแตกต่างชัดเจนระหว่าง dopamine และ norepinephrine แต่มีแนวโน้มว่า norepinephrine อาจลดอัตราการตายในผู้ป่วย septic shock ได้

6. พิจารณาให้ dobutamine ในผู้ป่วยที่มี CI และ/หรือ SvO₂ ต่ำ โดยที่ระดับ MAP ปกติและได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว

สรุป

การรักษาระบบไหลเวียนโลหิตมีความสำคัญ และเป็นขั้นตอนแรกในการรักษาผู้ป่วย septic shock การทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตและการขนส่งออกซิเจนเป็นปกติโดยเร็วสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้ ในบางประเด็นคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ผลที่ชัดเจนขึ้น เช่น ความแตกต่างระหว่างสารน้ำ crystalloid และ colloid vasopressor แต่ละชนิดที่สามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วย septic shock ได้ รวมทั้งการศึกษาใหม่ๆ เช่น immunomodulatory therapy, cell apoptosis และ leucocyte reprogramming เพื่อหวังลดอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-REA Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:165-72.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
3. Edbrooke DL, Hibbert CL, Kingsley JM, Smith S, Bright NM, Quinn JM. The patient-related costs of care for sepsis patients in a United Kingdom adults general intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1760-7.
4. Members of the American College of Chest physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.

5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
6. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005;365:63-78.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
8. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-72.
10. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:946-55.
11. Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:S80-S92.
12. Maier RV. Approach to the patient with shock. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2004:1600-6.
13. Cheatham ML, Block EF, Promes JT, Smith HG. Shock: an overview. In: Irwin RS, Rippe JM, editors. *Irwin and Rippe's intensive care medicine*. 5th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:1761-88.
14. Shoemaker WC. Invasive and noninvasive monitoring. In: Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC, editors. *Text book of critical care*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000;74-91.
15. Reihart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1572-8.
16. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest* 2004;126:1891-6.

17. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996;224:97-102.
18. Vincent JL, Dufaye P, Barre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983;11:449-51.
19. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991; 99:956-62.
20. Marik PE, Varon J. Sepsis. In: Irwin RS, Rippe JM, editors. *Irwin and Rippe's intensive care medicine*. 5th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003; 1822-33.
21. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, Seigel JS, Packman MI, Haupt MT, et al. Fluid resuscitation in shock: a comparison of cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch and saline solutions in patients with hypovolemic shock. *Crit Care Med* 1983;11:839-50.
22. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-base review. *Crit Care Med* 2004;32[Suppl.]:S45-S54.
23. Magder S. Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169: 151-5.
24. Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003;29:352-60.
25. Jardin F. Cyclic changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2004;30: 1047-50.
26. Michard F, Boussat S, Chemla D, Angle N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit care Med* 2000;162:134-8.
27. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121:2000-8.
28. Shoemaker WC. Comparisons of the relative effectiveness of whole blood transfusion and various type of fluid therapy in resuscitation. *Crit Care Med* 1976;4:71-8.
29. Schortgen F, Lacherade JC, Brunell F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effect of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicenter randomized study. *Lancet* 2001;357:911-6.
30. Cittanova ML, Levlanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348:1620-2.
31. Kumle B, Boldt J, Piper S, Schmidt C, Suttner S, Salopek S. The influence of different intravascular volume replacement regimens on renal function in the elderly. *Anesth Analg* 1999;89:1124-30.
32. Boldt J, Muller M, Mentges D, Papsdorf M, Hempelmann G. Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med* 1998;24:28-36.
33. de Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001;29:1261-7.
34. Choi PT, Yip G, Quinon LG, Cook DJ. Crystalloid vs colloid in fluid resuscitation: a systemic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
35. Schierhout G, Robert I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systemic review of randomized trials. *BMJ* 1998;316:961-4.
36. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
37. Steffes C, Bender J, Levison M. Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis. *Crit Care Med* 1991;19:512-7.
38. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-9.
39. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Matin C, Pagliarello G. A multicenter randomized controlled clinical trial of transfusion requirement in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.

40. Hebert PC, Yetisir E, Matin C, Blajchman MA, Wells George, Marshall J, et al. Is a low transfusion threshold safe in critical ill patients with cardiovascular disease. *Crit Care Med* 2001;29:227-33.
41. Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseu F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1987;17:426-9.
42. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, Lambert H, Larcan A. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990;98:949-53.
43. Lipman J, Roux A, Kraus P. Vasoconstrictor effects of adrenaline in human septic shock. *Anesth Intensive Care* 1991;19:61-5.
44. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G. The effect of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993;19:151-4.
45. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729-32.
46. Gonzalez ER, Kannewurf BS, Hess ML. Inotropic therapy and the critically ill patient. In: Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC, editors. *Text book of Critical Care*. 4th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2000;1123-30.
47. Marik PE, Mohamed M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354-7.
48. Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredie DL. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1962-70.
49. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 1993;103:1826-31.
50. Regnier B, Safran D, Carlet J. Comparative hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1979;5:115-20.
51. Jardin F, Gurdjian F, Desfonds P, Margairaz A. Effect of dopamine on intrapulmonary shunt fraction and oxygen transport in severe sepsis with circulatory and respiratory failure. *Crit Care Med* 1979;7:273-7.
52. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spieck C, Hannemann L, Reihart K, et al. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen utilization in patient septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:31-7.
53. Jakob SM, Roukonen E, Takala J. Effects of dopamine on systemic and regional blood flow and metabolism in septic and cardiac surgery patients. *Shock* 2002;18:8-13.
54. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. Renal dose dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996;50:4-14.
55. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hicking K, Myburgh J. Low dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. *Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical trials group. Lancet* 2000;356:2139-43.
56. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Critical Care Med* 2001;29: 1526-31.
57. Marik PE. Low dose dopamine: a systemic review. *Intensive Care Med* 2002;28:877-83.
58. Holmes CL, Walley KR. Bad medicine: low dose dopamine in the ICU. *Chest* 2003;123:1266-75.
59. Santambrogio L, Lipartiti M, Bruni A, Dal Toso R. Dopamine receptors on human T and B lymphocytes. *J Neuroimmunol* 1993;45:113-9.
60. Van den Berghe G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996;24:1580-90.
61. Bailey AR, Burchett KR. Effect of low dose dopamine on serum concentration in critically ill patients. *Br J Anaesth* 1997;78:97-9.
62. Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseu F, Touze MD. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987;15:134-7.
63. Hesselvik JF, Brodin B. Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effect on afterload,

- urine flow and oxygen transport. *Crit Care Med* 1989; 17:179-80.
64. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988;16:663-7.
65. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence based review. *Crit Care Med* 2004;32[Suppl.]: S455-65.
66. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758-65.
67. Schaer GL, Fink MP, Parrillo JE. Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low dose dopamine: enhance renal blood flow with combination vasopressor therapy. *Crit Care Med* 1985;13:492-6.
68. Martin C, Eon B, Saux P, Gouin F. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990;18:282-5.
69. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsalot J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1296-303.
70. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-87.
71. Wilson W, Lipman J, Scribante J, Kobilsji S, Lee C, Krause P, et al. Septic shock: dose adrenaline have a role as a first line inotropic agent? *Anesth Intensive Care* 1992;20:470-4.
72. Moran JL, MS O'Fathartaigh, Peisach AR, Chapman MJ, Leppard P. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose profile analysis. *Crit Care Med* 1993;21: 70-7.
73. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, Armstrong IR, Grant IS. Adrenaline in treatment of septic shock: effect on hemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991;17:36-9.
74. Day NP, Phu NH, Bethell DP, Mao Nt, Chau TT, Hien TT, et al. The effects of dopamine and adrenaline infusion on acid-base balance and systemics in severe infection. *Lancet* 1996;348:219-23.
75. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer Ph, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism and gastric tonometric variable in septic shock: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23:282-7.
76. Flancbaum L, Dick M, Dasta J, Sinha R, Choban P. A dose response study of phenylephrine in critically ill septic surgical patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51: 461-5.
77. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, Ralley TE, Townsend MC, Flancbaum L. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med* 1991;19:1395-400.
78. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, Shelhamer JH, Parrillo JE, et al. Depressed left ventricular performance, response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988;93:903-10.
79. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986;73:637-44.
80. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257: 387-9.
81. Kumar A, Thoto V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factors alpha and interleukin 1-beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996;183: 949-58.
82. Spies C, Haude V, Fitzner R, Schroder K, Overbeck M, Bunkel N, et al. Serum cardiac troponin T as a prognosis marker in early sepsis. *Chest* 1998;113:1055-63.
83. Tuchschildt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992;102:216-20.
84. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy

- in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32.
85. Hayes MA, Timmins AC, Yau E, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717-22.
86. Gutierrez G, Clark Brown SD, Price K, Ortiz L, Nelson C, Kahn RJ. Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:324-9.
87. De Backer D, Moraine JJ, Berre J, Vincent JL. Effects of dobutamine on oxygen consumption in septic patients. Direct versus indirect determinations. *Am J Respir Crit care Med* 1994;150:95-100.
88. Holmers CL, Walley KR, Chittock DR, Lechman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001;27:1416-21.
89. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D' Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilatation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122-5.
90. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D, et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:1752-8.
91. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, Townsend RN. Low dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999;47:699-705.
92. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
93. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilyer E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective randomized double-blind single center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723-32.
94. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schul Z, Ahlers C, et al. Immunologic and hemodynamic effects of low dose hydrocortisone in septic shock: a double-blind randomized placebo controlled crossover study. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
95. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
96. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004;329:480-8.
97. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.