

เปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสเลือดโดยใช้ Hour-1 bundle และการรักษาแบบปกติ ณ ห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลราชวิถี

ณัฐชยา ตรีศักดิ์ศรีสกุล
กลุ่มงานเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลราชวิถี

*ผู้ประพันธ์บทความ
ณัฐชยา ตรีศักดิ์ศรีสกุล
กลุ่มงานเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลราชวิถี
เลขที่ 2 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
อีเมล: natchaya.tree@gmail.com
โทรศัพท์ที่ทำงาน: 02-206-2900 ต่อ 50401
โทรศัพท์มือถือ: 081-422-5475

DOI:

บทคัดย่อ

บทนำ

ช็อกเหตุพิษติดเชื้อเป็นภาวะวิกฤตที่พบได้บ่อยในห้องฉุกเฉินและมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงหากผู้ป่วยไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาอย่างทันทั่วถึง ในปัจจุบันการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อมักอ้างอิงจาก Surviving sepsis campaign guideline ซึ่งมีการกล่าวถึง Hour – 1 bundle อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลที่มีหลักฐานทางสถิติในไทยว่าหากนำเอา Hour – 1 Bundle มาใช้ในการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้ออย่างเคร่งครัดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจะเป็นอย่างไร

วัตถุประสงค์

เปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิต 28 วันหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่มีช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาตัวที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลราชวิถีโดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาตาม Hour – 1 bundle และกลุ่มที่รักษาแบบก่อนหน้า

วิธีการศึกษา

การศึกษาตามแผนโดยมีการเก็บข้อมูลในรูปแบบย้อนหลังจากข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อตั้งแต่ มกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2561 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้า และตั้งแต่ มกราคม - ธันวาคม พ.ศ. 2565 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตาม Hour-1 bundle

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 300 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่รักษาแบบก่อนหน้า 151 คน และกลุ่มที่รักษาตาม Hour – 1 bundle 149 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้า มีอัตราการเสียชีวิต 28 วันทั้งสิ้น 97 คนจาก 151 คน (64.23%) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รักษาโดยใช้ Hour – 1 bundle ที่มีจำนวน 70 คน จาก 149 คน (46.98%) คิดเป็น 2.03 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.003$; OR 2.03; 95%CI 1.28 – 3.22) และพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่พ้นจากภาวะช็อกภายใน 1 ชั่วโมงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยใช้ Hour – 1 bundle มีจำนวน 119 คนจาก 149 คน (79.87%) ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่รักษาแบบก่อนหน้าที่มีจำนวน 25 คนจาก 151 คน (16.56%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$; OR 19.99 ; 95%CI 11.11 – 35.95)

สรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่รักษาโดยใช้ Hour – 1 bundle สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต 28 วันที่ลดลง และสามารถพ้นจากภาวะช็อกภายใน 1 ชั่วโมงได้เร็วกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้า

คำสำคัญ

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ, ช็อกเหตุพิษติดเชื้อ, Surviving sepsis campaign, Hour – 1 bundle, อัตราการเสียชีวิต



Comparison of the treatment outcomes between Hour – 1 Bundle and usual care among septic shock patients at Emergency Room, Rajavithi hospital

Natchaya Treesaksrisakul
Emergency department, Rajavithi hospital

*corresponding author
Natchaya Treesaksrisakul
Emergency department, Rajavithi hospital
2, Phayathai Road, Ratchathewi District, Bangkok 10400, Thailand
Email: natchaya.tree@gmail.com
Tel. 02-206-2900 ext 50401
Mobile: 081-422-5475

DOI:

Abstract

Background

Sepsis and septic shock stand as a preeminent medical emergency, wherein prompt and accurate initial interventions within the critical early hours have demonstrated potential for enhancing patient outcomes. The Hour-1 Bundle has garnered endorsement within the recent iteration of the Surviving Sepsis Campaign. However, no statistical evidence regarding the mortality rate of patients when using Hour-1 Bundle for treating sepsis.

Objectives

A comparative analysis of 28-day mortality among patients diagnosed with septic shock admitted to the emergency department of Rajavithi hospital: A study of the Hour-1 Bundle care versus usual care cohorts.

Methods

A retrospective observational cohort study of septic patients from January to December 2018 for usual care, and from January to December 2022 for patients managed in accordance with the Hour-1 bundle protocol.

Results

Enroll 300 patients who diagnosed sepsis shock categorized into two distinct groups: the Hour-1 bundle group (N=149) and the usual care group (N=151). The 28-day mortality is 97 out of 151 patients (64.23%) within the usual care group, and 70 out of 149 patients (46.62%) within the Hour-1 bundle group (P=0.003; OR 2.03; 95%CI 1.28 – 3.22). An expeditious resolution of shock within the initial hour of admission was notable in the Hour-1 bundle group with 119 out of 149 patients (79.86%) in contrast, the usual care group saw 25 out of 151 patients (16.56%) achieving such prompt resolution (P<0.001 ; OR 19.99 ; 95%CI 11.11 – 35.95).

Conclusion

The implementation of the Hour-1 bundle protocol in septic shock patients demonstrated a discernible enhancement in the rates of 28-day mortality as well as success shock resuscitation within the initial hour.

Keywords

Sepsis, Septic shock, Surviving sepsis campaign, Hour-1 bundle, Mortality

บทนำ (Introduction)

ปัจจุบันภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) และช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) นับเป็นประเด็นปัญหาสุขภาพสำคัญในแผนการพัฒนาระบบบริการสุขภาพของกระทรวงสาธารณสุข โดยในปีพ.ศ. 2566 กระทรวงสาธารณสุขมีเป้าหมายในลดอัตราการเสียชีวิตจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อ และช็อกเหตุพิษติดเชื้อของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลให้น้อยกว่าร้อยละ 26⁽¹⁾ จากการศึกษาแนวทางปฏิบัติของ Sepsis campaign guideline 2018⁽²⁾ ได้เพิ่ม Hour-1 bundle เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อเนื่องจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อ และช็อกเหตุพิษติดเชื้อมันต้องการการวินิจฉัยอย่างรวดเร็วและดูแลรักษาอย่างเหมาะสมไปพร้อม ๆ กัน เพื่อผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น ผู้วิจัยจึงนำแนวคิดของ Hour – 1 bundle มาปรับใช้เป็นส่วนหนึ่งในแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ และช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลราชวิถี อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลที่มีหลักฐานทางสถิติในไทยว่าหากนำเอา Hour – 1 bundle มาใช้ในการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้ออย่างเคร่งครัดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจะเป็นอย่างไร แต่มีการศึกษาของ Ko BS. และคณะที่พบว่าอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างกันในการรักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อตาม Hour-1 bundle เทียบกับกลุ่มที่รักษาแบบ Hour-3 และ Hour-6 bundle⁽³⁾

วัตถุประสงค์ (Objectives)

เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิต 28 วันของผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อและช็อกเหตุพิษ

ติดเชื้อที่เข้ารับรักษาตัวในห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลราชวิถี ระหว่างกลุ่มที่ใช้แนวทางปฏิบัติของ Hour – 1 bundle และกลุ่มที่รักษาแบบก่อนหน้า

วิธีการศึกษา (Methods)

เก็บข้อมูลการรักษาย้อนหลังจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ในผู้ป่วยช็อกเหตุพิษติดเชื้อตั้งแต่ มกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2561 สำหรับผู้ป่วยช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้า (usual care) และตั้งแต่ มกราคม - ธันวาคม พ.ศ. 2565 สำหรับผู้ป่วยช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่ได้รับการรักษาตามแนวทาง Hour-1 bundle เนื่องจากการแพร่ระบาดของไวรัสโควิด-19 ทำให้การใช้แนวทาง Hour-1 bundle ไม่สมบูรณ์ใน พ.ศ. 2562 - 2564 และได้เริ่มกลับมาใช้อีกครั้ง พ.ศ. 2565 ในโรงพยาบาลราชวิถี

เกณฑ์การคัดเข้าได้แก่ผู้ป่วยช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลราชวิถี และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี โดยเก็บข้อมูลจาก ICD-10 A41.9 (Sepsis, unspecified organism) และ R57.2 (Septic shock) ส่วนเกณฑ์การคัดออกได้แก่ ผู้ป่วยตั้งครุภผู้ผู้ป่วยที่มี Do-Not-Resuscitation Order ผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรัง ผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่จากภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อซ้ำในโรงพยาบาล ในกรณีที่ผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลก่อน 28 วัน จะมีการติดตามผลการเสียชีวิตทางโทรศัพท์ โดยมีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันของผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ การฟื้นภาวะช็อกภายในระยะเวลา 1 ชั่วโมง ระยะเวลาที่ใช้ในห้องฉุกเฉิน ระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาล รวมถึง การหย่าเครื่องช่วยหายใจ

สำเร็จในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้า และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตาม Hour-1 bundle

การคำนวณกลุ่มตัวอย่างใช้สูตรเปรียบเทียบค่าสัดส่วนของ 2 กลุ่ม (Bernard R, 2000) โดยอ้างอิงจากวิจัยของ River E⁽¹⁷⁾ ปี ค.ศ. 2001 ที่เป็นการรักษาโดยใช้ protocol base จำนวนจำนวนกลุ่มตัวอย่างรวมความคาดเคลื่อนของข้อมูลอีกร้อยละ 10 จะได้กลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 150 รายเมื่อรวม รวม 2 กลุ่มเป็นจำนวน 300 ราย

สถิติที่ใช้ในงานวิจัย

การศึกษานี้ใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่อการอธิบายข้อมูลทั่วไป ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน และใช้สถิติเชิงอนุมาน เช่น Chi square test หรือ Fisher exact test Mann-Whitney U test รวมถึง multiple logistic regression ในวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและปัจจัยต่างๆ โดยรายงานความเสี่ยงที่ 95% confidence interval และกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p - value < 0.05$ โดยใช้โปรแกรม SPSS 26 ในการวิเคราะห์สถิติวิจัย

งานวิจัยนี้ได้ผ่านคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลราชวิถี เลขที่จริยธรรม 108/2566 การเก็บข้อมูลดังกล่าวเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังไม่ส่งผลกระทบต่ออาสาสมัครและมีการทำลายข้อมูลหลังจากการศึกษาเสร็จสิ้น เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบการสังเกตโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังผู้วิจัยจึงมีการรายงานผลการศึกษาตาม Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement⁽²⁴⁾

คำจำกัดความ

1. ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) คือภาวะที่มีระบบการทำงานของอวัยวะภายในผิดปกติ ซึ่ง

มีเหตุเกิดมาจากการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อ และช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) เป็นส่วนหนึ่งของภาวะพิษเหตุติดเชื้อหมายถึงภาวะที่ร่างกายมีการตอบสนองต่อการติดเชื้อผิดปกติจนทำให้ระบบการทำงานของอวัยวะล้มเหลว⁽⁴⁾

2. การฟื้นจากภาวะช็อก หมายถึง สภาวะของผู้ป่วยที่ประกอบไปด้วยอย่างน้อย 1 ข้อ จากองค์ประกอบดังต่อไปนี้ ความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 90/60 มม.ปรอท หรือ ความดันเฉลี่ยในหลอดเลือดแดง (mean arterial pressure) มากกว่าหรือเท่ากับ 65 มม.ปรอท

3. การกำจัดแลคเตท (Lactate clearance)^(6-9,13-14) คือความสามารถในการกำจัดแลคเตทออกจากร่างกายโดยคำนวณจากค่าแลคเตทที่ 2 ชั่วโมงหลังจากรักษาเปรียบเทียบกับค่าแลคเตทเริ่มต้นโดยมีค่าลดลงเทียบจากค่าเริ่มต้นมากกว่าเท่ากับร้อยละ 20

4. การรักษาแบบก่อนหน้า (usual care) คือการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อโดยไม่ขึ้นกับคำแนะนำใน Survival sepsis campaign เป็นการรักษาที่ไม่มีการกำหนดปริมาณและระยะเวลาในการให้สารน้ำ ไม่ได้มีการกำหนดระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะ ยากกระตุ้นความดันโลหิต ไม่ได้ใช้ค่าแลคเตทเป็นตัวชี้แนะในการให้สารน้ำ โดยการรักษาแบบก่อนหน้ายังเป็นแค่การตระหนักให้นึกถึงภาวะพิษเหตุติดเชื้อและรักษาตามที่กล่าวข้างต้นแต่ยังไม่มีแนวทางการรักษา การส่งตรวจตัวอย่างเลือดไปห้องปฏิบัติการ แนวทางการให้ยาปฏิชีวนะ และยากกระตุ้นความดันโลหิตที่ชัดเจน

5. การรักษาแบบ Hour – 1 bundle^(2,12,18) คือแนวทางในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุ

ติดเชื้อโดยทำภายใน 1 ชั่วโมงแรกหลังการวินิจฉัยตามคำแนะนำใน Survival sepsis campaign โดยมีช่องทางพิเศษ (fast track) ตั้งแต่แจ้งเตือนแพทย์ผู้ปฏิบัติงาน การรับคำสั่งการรักษา แนวทางการรักษาโดยมีการเจาะเลือดวัดค่าซีรัมแลคเตทตั้งต้น ส่งตรวจเพาะเชื้อในเลือดก่อนการให้ยาปฏิชีวนะ การให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อกว้างในตอนเริ่มแรก การให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยอย่างเพียงพอ และการให้ยากระตุ้นความดันโลหิต (vasopressor) โดยมีขั้นตอนการส่งตัวอย่างเลือดผ่านระบบท่อพิเศษสำหรับ fast track และระบุว่าผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

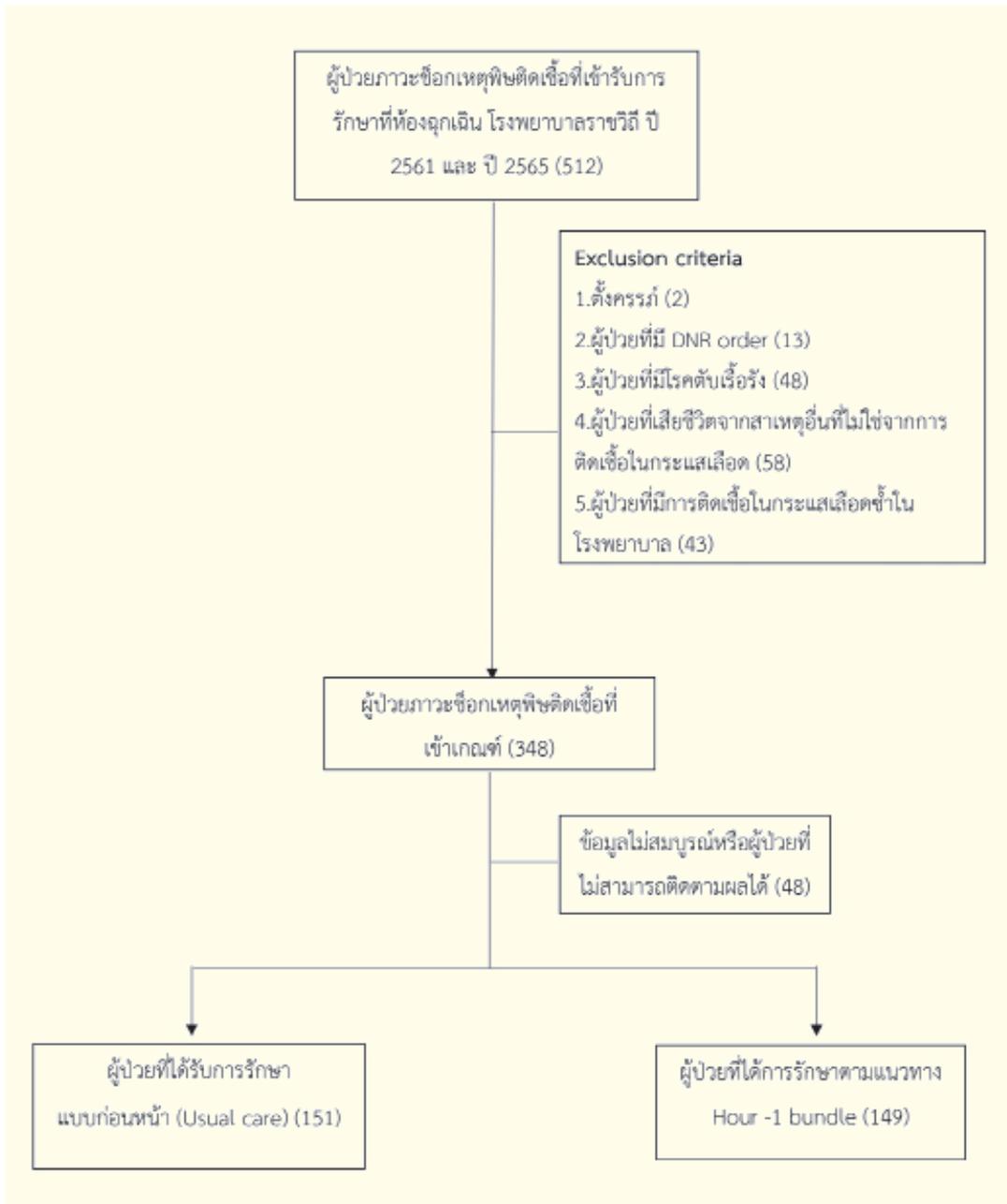
6. อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันของผู้ป่วยคือการเสียชีวิตของผู้ป่วย ณ วันที่ 28 ทั้งที่ยังอยู่ในโรงพยาบาลและได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ในรายที่เกิดการเสียชีวิตที่ 28 วัน และได้ออกจากโรงพยาบาลไปแล้วใช้การติดตามทั้งการโทรศัพท์ติดตามและการตรวจติดตามอาการที่โรงพยาบาล

ผลการศึกษา (Results)

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้การวินิจฉัยภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาในห้องฉุกเฉินของโรงพยาบาลราชวิถี ตั้งแต่เดือนมกราคม - ธันวาคม พ.ศ. 2561 และ ตั้งแต่เดือนมกราคม - ธันวาคม พ.ศ. 2565 ที่เข้าได้ตามเกณฑ์คัดเข้าร่วมวิจัยเป็นจำนวน 300 คน จำแนกเป็นผู้ป่วยจำนวน 151 คนที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้า และผู้ป่วยจำนวน 149 คนที่ได้รับการรักษาตาม Hour-1 bundle นำมาเก็บรวบรวมและศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกดังที่แสดงในแผนภาพที่ 1

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินมีลักษณะพื้นฐานดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่าเพศ อายุ ความดันโลหิตเริ่มต้น ค่าแลคเตทในเลือด การกำจัดแลคเตทที่ 2 ชั่วโมง ความรุนแรงของโรค และตำแหน่งของการติดเชื้อในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีโรคหลอดเลือดหัวใจที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.04$)

เมื่อเปรียบเทียบการรักษาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้า จะเข้าถึงยากระตุ้นความดันโลหิต (vasopressor) ซ้ำกว่าโดยเฉลี่ย 112.34 นาที่ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$, mean difference 112.34; 95% CI 92.03 – 132.65) และในขณะเดียวกันระยะเวลาที่ได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้าจะซ้ำกว่ากลุ่ม Hour-1 bundle โดยเฉลี่ย 10.40 นาที่ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$, mean difference 10.40; 95%CI 5.76 – 15.04) ในทางตรงกันข้ามปริมาณสารน้ำที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้า และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยใช้ Hour – 1 bundle มีปริมาณไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1268.08 ± 553.55 VS 1354.16 ± 431.25 ml, $p=0.13$, mean difference - 86.08; 95% CI -198.30 to 26.77) แต่กลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยใช้ Hour – 1 bundle มีแนวโน้มที่จะได้รับปริมาณสารน้ำมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้าดังแสดงในตารางที่ 2



แผนภาพที่ 1 วิธีการดำเนินวิจัย

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพและทางคลินิกของผู้ป่วยช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้าและผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตาม Hour – 1 bundle (N=300)

ลักษณะประชากร	การรักษาแบบก่อนหน้า (จำนวน=151)	การรักษาตาม Hour – 1 bundle (จำนวน=149)	p-value
อายุ (ปี)	63.26 ± 17.50	65.31 ± 15.64	0.29
เพศ (จำนวน, %)			0.82
ชาย	72 (47.68)	73 (48.99)	
หญิง	79 (52.32)	76 (51.01)	
ความรุนแรงของโรค			
*APACHE II	19.69 ± 6.85	19.29 ± 7.74	0.63
#SOFA Score	9.19 ± 4.08	8.35 ± 4.20	0.08
โรคร่วม (จำนวน, %)			
ไม่มีโรคร่วม	5 (3.31)	7 (4.69)	0.54
โรคเบาหวาน	33 (21.85)	35 (23.49)	0.74
โรคความดันโลหิตสูง	57 (37.75)	68 (45.64)	0.17
โรคไขมันในเลือดสูง	49 (32.45)	55 (36.91)	0.42
โรคหลอดเลือดหัวใจ	11 (7.28)	22 (14.77)	0.04
โรคไตวายเรื้อรัง	19 (12.58)	14 (9.40)	0.38
โรคมะเร็ง	45 (29.80)	39 (26.17)	0.48
ผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง	17 (11.26)	17 (11.41)	0.97
ระบบที่มีการติดเชื้อ			
ระบบทางเดินหายใจ	60 (39.74)	61 (40.93)	0.83
ระบบทางเดินอาหาร	14 (9.27)	19 (12.75)	0.34
ระบบทางเดินปัสสาวะ	22 (14.57)	28 (18.80)	0.33
ระบบผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	17 (11.26)	11 (7.38)	0.25
ติดเชื้อในช่องท้อง	20 (13.25)	16 (10.74)	0.50
ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในโลหิต	8 (5.30)	7 (4.70)	0.81
ระบบประสาทและสมอง	1 (0.67)	1 (0.67)	0.99
ไม่ทราบแหล่งที่ติดเชื้อ	9 (5.96)	6 (4.03)	0.44
ความดันโลหิต (mean+/-SD)			
ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว	75.81 ± 10.60	75.61 ± 11.20	0.87
ค่าความดันโลหิตเฉลี่ย	56.10 ± 8.17	56.39 ± 8.10	0.76
ค่าซีรัมแลคเตทเริ่มต้น (mmol/L)	4.20; 4.50	4.60; 5.95	0.23
การกำจัดแลคเตทได้ภายใน 2 ชั่วโมง (จำนวน, %)	28 (18.54)	34 (22.82)	0.36

* Acute physiology and chronic health evaluation II, # Sequential organ failure assessment

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบปัจจัยทางด้านการให้การรักษาผู้ป่วยภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้า (Usual care) และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตาม Hour – 1 bundle (N=300)

การรักษา	การรักษาแบบก่อนหน้า (จำนวน=151)	การรักษาตาม Hour – 1 bundle (จำนวน=149)	p – value	Mean difference (95% confidence interval)
ระยะเวลาที่ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิต (นาทิต)	156.81 ± 125.03	44.48 ± 15.69	<0.001	112.34 (92.03 – 132.65)
ระยะเวลาที่มากที่สุด	720	90		
ระยะเวลาที่น้อยที่สุด	5	5		
ระยะเวลาที่ได้รับยาปฏิชีวนะ (นาทิต)	45.89 ± 26.08	35.50 ± 12.27	<0.001	10.40 (5.76 – 15.04)
ระยะเวลาที่มากที่สุด	240	60		
ระยะเวลาที่น้อยที่สุด	15	15		
ปริมาณสารน้ำที่ได้ในชั่วโมงแรก (มิลลิลิตร)	1268.08 ± 553.55	1354.16 ± 431.25	0.13	- 86.08 (-198.30 to 26.77)
ปริมาณสารน้ำที่มากที่สุด	4500	2500		
ปริมาณสารน้ำที่น้อยที่สุด	300	300		

จากการศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตใน 28 วันของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้ามากกว่าผู้ป่วยที่รักษาตามแนวทาง Hour – 1 bundle คิดเป็น 2.03 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.003, OR 2.03; 95%CI 1.28 – 3.22) จำนวนผู้ป่วยที่พ้นจากภาวะช็อกภายใน 1 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่รักษาตาม Hour – 1 bundle มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001, OR 19.99 ; 95%CI 11.11 – 35.95) แต่เมื่อพิจารณาจำนวนผู้ป่วยที่หยาเครื่องช่วยหายใจสำเร็จพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้ามีความสำเร็จในการหยาเครื่องช่วยหายใจ 62 คน และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตาม Hour – 1 bundle ที่หยาเครื่องช่วยหายใจสำเร็จจำนวน 63 คนซึ่ง

ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.77, OR 1.13; 95%CI 0.51 – 2.50) ระยะเวลาที่อยู่ในห้องฉุกเฉินของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้า (median= 360 นาที; IQR 360) มีระยะเวลาที่อยู่ในห้องฉุกเฉินยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตาม Hour – 1 bundle (median= 300 นาที; IQR 270) โดย p = 0.02 ส่วนระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาลของกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้า (median= 9 วัน; IQR 13) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาตาม Hour – 1 bundle (median= 7 วัน; IQR 12) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.72) โดยแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วยช็อกเหตุพิษติดเชื้อ

ผลลัพธ์ของการรักษา	การรักษาแบบก่อนหน้า (จำนวน=151)	การรักษาตาม Hour – 1 bundle (จำนวน=149)	p-Value	Odds ratio (95% confidence interval)
อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน (คน)	97	70	0.003	2.03 (1.28 – 3.22)
การฟื้นจากภาวะช็อกภายในระยะเวลา 1 ชั่วโมง (คน)	25	119	<0.001	0.005 (0.03 – 0.09)
จำนวนผู้ป่วยที่หย่าเครื่องช่วยหายใจสำเร็จ (คน)	62	63	0.77	1.13 (0.51 to 2.50)
ระยะเวลาที่รักษาตัวในห้องฉุกเฉิน (นาท)	360; 360	300; 270	0.02*	
ระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาล (วัน)	9; 13	7; 12	0.72*	

* สถิติ Mann-Whitney U test

จากการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อทั้งในกลุ่มที่รักษาแบบก่อนหน้าและกลุ่มที่ได้รับการรักษาตาม Hour-1 bundle โดยการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) พบว่ากลุ่มผู้รอดชีวิตที่รักษาแบบก่อนหน้ามีอายุน้อยกว่าเฉลี่ย 6.67 ปี (58.98±16.61 vs 65.65±17.61, p=0.02, mean difference -6.67; 95CI -12.46 to -0.87) มีค่าเริ่มต้นของแลคเตทในเลือดต่ำกว่าเฉลี่ย 1.94 มิลลิโมลต่อลิตร (4.50±3.30 vs 6.44±4.87, p = 0.01, mean difference -1.94; 95%CI -3.40 to -0.57) เมื่อประเมินความรุนแรงของโรคด้วย APACHE II และ SOFA score ก็พบว่าต่ำกว่ากลุ่มผู้เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้กลุ่มผู้รอดชีวิตสามารถกำจัดแลคเตทได้ใน 2 ชม. ตีกว่าผู้เสียชีวิต 5.31 เท่า (35.19% vs 9.28%, p < 0.001,

Odds ratio 5.31; 95%CI 2.19 - 12.85) โดยเพศและโรคประจำตัวร่วมไม่แตกต่างกัน สำหรับกลุ่มที่รักษาตาม Hour-1 bundle ผู้รอดชีวิตไม่มีความแตกต่างของอายุและเพศจากกลุ่มเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่มรอดชีวิตมีค่าเริ่มต้นของแลคเตทในเลือดต่ำกว่าเฉลี่ย 2.58 มิลลิโมลต่อลิตร (5.31±4.65 vs 7.89±5.63, p=0.003, mean difference -2.58[-4.25 to -0.92]) การมีโรคร่วมเป็นไตวายเรื้อรังมีโอกาสรอดชีวิตน้อยกว่า 0.21 เท่า (3.8% vs 15.71% p=0.01, OR 0.21[0.06 to 0.79]) เมื่อประเมินความรุนแรงตาม APACHE II score และ SOFA score พบว่ากลุ่มผู้รอดชีวิตมีคะแนนทั้งสองต่ำกว่าผู้เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (APACHE II 15.72±6.14 vs 23.31±7.40, p<0.001, mean difference -7.59[-9.78 to -5.40] และ SOFA score 6.63±3.33 vs 10.29±4.25, p<0.001,

mean difference -3.65[-4.88 to -2.42]) รวมถึงยังสามารถกำจัดแลคเตทภายใน 2 ชั่วโมง ได้ดีกว่ากลุ่มผู้เสียชีวิต 2.62 เท่า (24 vs 10, $p=0.02$, OR 2.62[1.15 to 5.96]) ดังแสดงในตารางที่ 4 และเมื่อนำปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาตาม Hour - 1 bundle ที่มีนัยสำคัญทางสถิติมาวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariable analysis) พบว่าการไม่เป็นโรคไตเรื้อรังและคะแนน APACHE II Score ที่ต่ำกว่ามีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตของผู้ป่วย โดยการไม่เป็นโรคไตเรื้อรังจะทำให้มีโอกาสรอดชีวิตเพิ่มมากขึ้น 4.57 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และหากคะแนน APACHE II Score ลดลง 1 คะแนน จะทำให้มีโอกาสรอดชีวิตเพิ่มมากขึ้น 1.15 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5

อภิปรายผล (Discussion)

จากการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รักษาแบบก่อนหน้ามีอัตราการเสียชีวิต 28 วันมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รักษาตามแนวทาง Hour - 1 bundle 2.03 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Umemura และคณะ⁽¹⁶⁾ ที่ศึกษาผลของการรักษาผู้ป่วยช็อกเหตุพิษติดเชื้อ โดยรักษาตามแนวทาง hour-1 bundle และยังสอดคล้องกับข้อสังเกตของ PROCESS Trial⁽²⁰⁾ ARISE Trial⁽²¹⁾ และ PROMISE Trial⁽²²⁾ ที่ได้ให้ข้อสังเกตไว้ว่าหลังจากที่มีการตีพิมพ์การศึกษาเรื่อง Early Goal-Directed Therapy⁽¹⁷⁾ ทำให้แพทย์ที่ได้ศึกษาแนวทางในการรักษาภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อสามารถรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมและรวดเร็วมากยิ่งขึ้น โดยมีปัจจัยสำคัญที่ลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยคือการได้รับยาปฏิชีวนะที่

เหมาะสมในระยะเวลาอันรวดเร็วและการได้รับสารน้ำในปริมาณที่เพียงพอ นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยที่รักษาแบบก่อนหน้ายังมีอัตราในการฟื้นจากภาวะช็อกน้อยกว่ากลุ่มที่รักษาโดยใช้ Hour - 1 bundle ถึง 20 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Bai X และคณะ⁽¹⁹⁾ รวมถึง CENSER Trial⁽²⁰⁾ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตเร็วมีอัตราการฟื้นจากภาวะช็อกได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตช้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อทำการเปรียบเทียบการรอดชีวิตทั้งของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบก่อนหน้าและแบบ Hour - 1 bundle พบว่าค่าเริ่มต้นของแลคเตทในเลือดในกลุ่มผู้รอดชีวิตต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบว่าค่าเริ่มต้นของแลคเตทในเลือดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีค่าเริ่มต้นเฉลี่ยมากกว่า 4 มิลลิโมลต่อลิตร ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยในโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญดังการศึกษาของ Casserly B และคณะ⁽⁹⁾ สำหรับการติดตามผลค่าแลคเตทในเลือดของผู้ป่วยตลอดการรักษาและคอยดูแลให้ลดสู่เป้าหมาย พบว่าเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยและมีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในโรงพยาบาลเช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Dettmer และคณะ⁽¹⁰⁾ การตรวจติดตามค่าแลคเตทเริ่มต้นเมื่อเทียบกับค่าที่ชั่วโมงที่ 2 หลังได้รับการรักษาพบว่าในกลุ่มผู้รอดชีวิตจะมีจำนวนผู้ป่วยที่กำจัดค่าแลคเตทในเลือดให้ลดลงได้มากกว่า และค่ามัธยฐานของระดับแลคเตทในเลือดต่ำกว่ากลุ่มที่เสียชีวิตสอดคล้องกับการศึกษาของ Ryoo SM และคณะ⁽¹¹⁾ ที่พบว่าค่าแลคเตทในเลือดและความสามารถในการกำจัดค่าแลคเตทสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้เมื่อประเมินตามคะแนนระดับความ

รุนแรงของโรคด้วย APACHE II score⁽⁵⁾ และ SOFA score พบว่ากลุ่มที่รอดชีวิตมีคะแนนระดับความรุนแรงน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Jansen TC และคณะ⁽¹⁵⁾ เมื่อวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาตาม Hour - 1 bundle พบว่าการไม่ เป็นโรคไตเรื้อรังและค่าคะแนนระดับความรุนแรง APACHE II น้อยจะมีโอกาสรอดชีวิตสูงกว่าแต่ ค่าแลคเตทเริ่มต้นและการกำจัดค่าแลคเตท ไม่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตซึ่งแตกต่างจากการศึกษาเนื่องจากของ Ryoo SM และคณะ⁽¹¹⁾ มีจำนวนประชากรที่มากกว่าและปริมาณแลคเตท ที่ 6 ชั่วโมงจะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต มากกว่าการกำจัดแลคเตท ทางผู้วิจัยคาดว่า หากการศึกษานี้มีการเก็บข้อมูลประชากรที่ มากขึ้นจะพบความสัมพันธ์ระหว่างค่าแลคเตท เริ่มต้น และการกำจัดแลคเตทที่ 2 ชั่วโมงจะ สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะ ช็อกเหตุพิษติดเชื้อดังเช่นเดียวกับการศึกษาข้างต้น เมื่อทำการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร

ข้อจำกัด (Limitations)

เนื่องจากการศึกษานี้อยู่ในช่วงเวลาบ เกี่ยวการระบาดของโรคอุบัติใหม่โควิด-19 ทำให้ การเก็บข้อมูลมีช่องว่างระหว่างช่วงเวลาเก็บ ข้อมูล การศึกษานี้ทำการเปรียบเทียบผลการรักษา ภาวะพิษเหตุติดเชื้อโดยเทียบการรักษาในปี พ.ศ. 2561 เปรียบเทียบกับการรักษาในปี พ.ศ. 2565 ซึ่งมีการพัฒนาคุณภาพรักษา ประสิทธิภาพของ ยาที่ดีขึ้นอาจส่งผลถึงการรักษาที่แตกต่างกัน การศึกษานี้ไม่ได้ปรับผลของการศึกษากับอายุ โรคร่วม และความรุนแรงของโรคอาจทำให้มี ความคาดเคลื่อนในการแปลผลได้

บทสรุป (Conclusion)

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ โดยใช้การให้ยาปฏิชีวนะ และยากระตุ้นความดัน โลหิตภายใน 1 ชั่วโมง ตลอดจนการตรวจวัด ปริมาณแลคเตทในเลือดเริ่มต้นของผู้ป่วยภาวะ ช็อกเหตุพิษติดเชื้อและติดตามผลค่าแลคเตท ของผู้ป่วยตลอดการรักษาและคอยดูแลให้ลดสู่ เป้าหมายตาม Hour - 1 bundle พบว่าเป็น ประโยชน์ต่อผู้ป่วย มีความสัมพันธ์กับอัตราการ เสียชีวิต 28 วันที่ลดลงได้ และอัตราการพ้นจาก ภาวะช็อกภายในระยะเวลา 1 ชั่วโมงที่เพิ่มมากขึ้น รวมถึงทำให้แพทย์สามารถใช้เป็นแนวทางในการ รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อได้อย่าง เป็นระบบและมีประสิทธิภาพมากขึ้น

ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of interest)

การศึกษานี้ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนในการ ทำวิจัย

ทุนวิจัย (Funding)

การศึกษานี้ไม่ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัย

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยช็อกเหตุพิษติดเชื้อ

ปัจจัย	การรักษาแบบก่อนหน้า (จำนวน = 151)				การรักษาตาม Hour - 1 bundle (จำนวน = 149)			
	รอดชีวิต (N=54)	เสียชีวิต (N=97)	p-value	Mean difference (95% CI)	รอดชีวิต (N=79)	เสียชีวิต (N=70)	p-value	Mean difference (95% CI)
อายุ (ปี)	58.98 ± 16.61	65.65 ± 17.61	0.02 [#]	-6.67 [-12.46 to -0.88]	63.16 ± 16.93	67.73 ± 13.77	0.07 [#]	
เพศ (จำนวน, %) ชาย หญิง	27 (0.50) 27 (0.50)	45 (46.38) 52 (53.60)	0.67 [*]		42 (53.16) 37 (46.84)	31 (42.48) 39 (56.52)	0.28 [*]	
ความรุนแรงของโรค APACHE II SOFA Score	17.04 ± 4.23 7.80 ± 2.90	21.26 ± 7.49 9.96 ± 4.44	<0.001 [#] 0.002 [#]	-4.57 [-6.70 to -2.33] -2.16 [-3.49 to -0.83]	15.72 ± 6.14 6.63 ± 3.33	23.31 ± 7.40 10.29 ± 4.25	<0.001 [#] <0.001 [#]	-7.59 [-9.78 to -5.40] -3.65 [-4.88 to -2.42]
ค่าซีรัมแลคเตทเริ่มต้น (mmol/L)	4.50 ± 3.30	6.44 ± 4.87	0.01 [#]	-1.94 [-3.40 to -0.47]	5.31 ± 4.65	7.89 ± 5.63	0.003 [#]	-2.58 [-4.25 to -0.92]
การกักจัดแลคเตทได้ที่ 2 ชั่วโมง (จำนวน, %)	19 (35.19)	9 (9.28)	<0.001 [*]	5.31 [2.19-12.85]	24 (30.38)	10 (14.29)	0.02 [*]	2.62 [1.15-5.96]
โรคร่วม (จำนวน, %) ไม่มีโรคร่วม โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวาน โรคไตวายเรื้อรัง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคเมเร็ง ผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ	1 (1.85) 16 (29.63) 16 (29.63) 12 (22.22) 5 (9.26) 4 (7.41) 16 (29.63) 9 (16.67)	4 (4.12) 41 (42.27) 33 (34.02) 21 (21.65) 14 (14.43) 7 (7.22) 29 (29.90) 8 (8.25)	0.65 [*] 0.13 [*] 0.58 [*] 0.94 [*] 0.36 [*] 1.00 [*] 0.97 [*] 0.12 [*]		3 (3.80) 33 (41.77) 26 (32.91) 20 (25.32) 3 (3.80) 12 (15.19) 20 (25.32) 1 (1.27)	4 (5.71) 35 (50.00) 29 (41.43) 15 (21.43) 11 (15.71) 10 (14.29) 19 (27.14) 0 (0)	0.70 [*] 0.31 [*] 0.28 [*] 0.58 [*] 0.01 [*] 0.88 [*] 0.80 [*] 0.62 [*]	(0.21; 0.06-0.79)

Independence t- test, * Chi-square test or fisher exact test

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรของปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่รักษาโดยใช้ Hour – 1 bundle (N=149)

	Hour – 1 bundle (N=149)		Univariate		Multivariate	
	รอดชีวิต (N=79)	เสียชีวิต (N=70)	Odds ratio (95% confidence interval)	p-value	Odds ratio (95% confidence interval)	p-value
ไม่มีโรคไตวายเรื้อรัง (จำนวน, %)	76 (96.20)	58 (84.06)	4.72 (1.26 – 17.70)	0.01	4.57 (1.09 – 19.13)	0.04
APACHE II	15.72 ± 6.14	23.31 ± 7.40	-7.59 (-9.78 to -5.40)	<0.001	1.15 (1.06 – 1.25)	< 0.001
SOFA Score	6.63 ± 3.33	10.29 ± 4.25	-3.65 (-4.88 to -2.42)	<0.001	1.04 (0.90 -1.21)	0.59
ค่าซีรัมแลคเตทเริ่มต้น (mmol/L)	5.31 ± 4.65	7.89 ± 5.63	-2.58 (-4.25 to -0.92)	0.003	1.06 (0.98 – 1.16)	0.15
การกำจัดแลคเตทได้ที่ 2 ชั่วโมง (จำนวน, %)	24 (40.50)	10 (17.39)	2.62 (1.15 – 6.97)	0.02	1.97 (0.75 – 5.20)	0.17

เอกสารอ้างอิง

1. Strategy and Planning Division, Office of the Permanent Secretary Ministry of Public Health. Details of Key performance indicators from the Ministry of Public Health fiscal year 2023:120-3
2. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update: 2018 Update. *Crit Care Med.* 2018;46(6):997-1000.
3. Ko BS, Choi SH, Shin TG, Kim K, Jo YH, Ryoo SM, et al. Impact of 1-hour bundle achievement in septic shock. *JClin Med.* 2021; 10(3): 527
4. 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.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
6. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):752-61.
7. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010; 303(8):739-46.
8. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Heffner AC, Kline JA, et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation: Goals of early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med.* 2012;19(3):252-8.
9. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015;43(3):567-73
10. Dettmer M, Holthaus CV, Fuller BM. The impact of serial lactate monitoring on emergency department resuscitation interventions and clinical outcomes in severe sepsis and septic shock: an observational cohort study: An observational cohort study. *Shock.* 2015;43(1):55-61.
11. Ryoo SM, Lee J, Lee Y-S, Lee JH, Lim KS, Huh JW, et al. Lactate level versus lactate clearance for predicting mortality in patients with septic shock defined by sepsis-3. *Crit Care Med.* 2018;46(6):e489-95.
12. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock.* 2009;32(1):35-9.
13. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Albers AB, Heffner AC, Kline JA, et al. Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock. *Chest.* 2013;143(6):1548-53.
14. Kramer A, Urban N, Döll S, Hartwig T, Yahiaoui-Doktor M, Burkhardt R, et al. Early lactate dynamics in critically ill non-traumatic patients in a resuscitation

- room of a German emergency department (OBSERvE-lactate-study). *J Emerg Med.* 2019;56(2):135–44.
15. Jansen TC, van Bommel J, Woodward R, Mulder PGH, Bakker J. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: A retrospective observational study. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2369–74.
 16. Umemura Y, Abe T, Ogura H, Fujishima S, et al. Hour-1 bundle adherence was associated with reduction of in-hospital mortality among patients with sepsis in Japan. *PLoS ONE* 2022;17(2)
 17. 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(19):1368–77.
 18. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1749–55.
 19. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care.* 2014;18(5):532.
 20. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(9):1097–105.
 21. The ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683–93.
 22. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496–506.
 23. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301–11
 24. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. November 2007 *BMJ* 335(7624):806-8