

1

Year in Review

Hemodynamic Management in Critical Care

สหคต บุญญถาวร

Hemodynamic monitoring

การเฝ้าระวัง hemodynamic parameter ต่างๆ เป็นส่วนประกอบที่สำคัญส่วนหนึ่งในการดูแลผู้ป่วยหนัก ทั้งในแง่การวินิจฉัยภาวะผิดปกติต่างๆ และการติดตามผลการรักษา¹ ในอดีตมีแนวโน้มที่จะใช้ invasive monitoring เช่น การใส่สายสวนหัวใจ pulmonary artery (PA) catheter ในผู้ป่วยหนักมาก² แต่การศึกษาต่อมาพบว่าผลข้างเคียงจากการใช้ invasive monitoring นี้อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอันตรายมากกว่าตัวโรคเอง เช่น การเกิด pulmonary artery rupture จากการหาค่า pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) การศึกษาชนิดย้อนหลัง (retrospective study) พบว่าการใช้ PA catheter มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการตายถึง 39% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการใส่ PA catheter โดยมี severity score เท่าๆ กัน³ ในปัจจุบันถึงแม้ว่าจะมีความพยายามใช้ artificial neural network คือการใช้ computer เพื่อวิเคราะห์รูปแบบ waveform ของ PA pressure tracing เพื่อคาดเดาค่า PCWP โดยไม่ต้องใส่อากาศเข้าไปใน balloon ที่ปลาย PA catheter และพบว่าค่าที่ artificial neural network ประเมินจะมีค่าใกล้เคียงกับค่า PCWP ที่วัดได้จริง⁴ แต่การศึกษาแบบ randomized, controlled trial เกี่ยวกับการใช้ PA catheter ในผู้ป่วยสูงอายุที่เข้ารับการรักษาที่มีความเสี่ยงสูง พบว่าการใช้ PA catheter ไม่ได้ทำให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากกว่าการดูแลตามมาตรฐานโดยใช้การวัดค่า CVP⁵ จึงเป็นที่มาของความพยายามในการพัฒนาคิดค้นเครื่องมือที่ non-invasive หรือ invasive น้อยที่สุด ในการหาค่า cardiac output โดยอาศัยหลักการต่างๆ เช่น

1. เครื่องมือที่ใช้หลักการ Indirect Fick Method โดยใช้ partial rebreathing technique ได้แก่ เครื่อง NICO พบว่าสามารถประเมิน cardiac output ในผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงมาก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการแลกเปลี่ยนก๊าซที่ถูกลดปกติ โดยอาจใช้ติดตามแนวโน้มของ cardiac output ของผู้ป่วยที่มีการทำงานของปอดปกติ

2. เครื่อง esophageal Doppler โดยประเมิน cardiac output จากการวัด descending aortic blood flow มีการศึกษาพบว่าการใช้ esophageal Doppler monitoring เพื่อประเมิน cardiac output และ pre-load ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวกระดูกขาส่วนบนหัก จะช่วยลด morbidity ได้ และมีรายงานประโยชน์ของเครื่องมือนี้ในการดูแลผู้ป่วย sepsis อย่างไรก็ตามการใช้ esophageal Doppler มีข้อบ่งห้ามในผู้ป่วยที่มี esophageal ma-

lignancy/perforation, severe agitation, severe coagulopathy หรือมี aortic dissection นอกจากนี้ค่า cardiac output ที่ได้จากวิธีนี้นี้อาจขึ้นอยู่กับตำแหน่งของ probe และความชำนาญของผู้ใช้

3. เครื่องมือที่ใช้หลักการ thoracic electrical bioimpedance ซึ่งถือว่าเป็นเครื่องมือที่ non-invasive ที่สุด เนื่องจากอาศัยสัญญาณจากการติด probe เพียง 6 อันที่บริเวณลำคอ, upper thorax และ lower thorax ค่า cardiac output ที่ได้จากวิธีนี้อาจคลาดเคลื่อนได้สูงในผู้ป่วยที่มีปริมาณสารน้ำในช่องอกเกิน เช่น ภาวะ pulmonary edema, pleural effusion หรือแม้แต่วะ massive peripheral edema

4. เครื่องมือที่ใช้หลักการ transpulmonary cardiac output โดยใช้ transpulmonary thermodilution technique มีข้อดีคือ ไม่ต้องใส่ PA catheter และเป็นกรวัด cardiac output ของหัวใจด้านซ้าย ในขณะที่การใช้ PA thermodilution technique จะเป็นการวัด cardiac output ของหัวใจด้านขวา และการเปลี่ยนแปลงความดันในช่องอก จะมีผลต่อการวัด cardiac output มาก โดยทั่วไป cardiac output ที่ได้จากวิธีนี้จะมีค่าสูงกว่า cardiac output ที่ได้จาก PA thermodilution technique

5. เครื่องมือที่ใช้หลักการ pulse contour analysis โดยการวิเคราะห์ลักษณะของ arterial wave-form พบว่าค่า cardiac output ที่ได้ใกล้เคียงกับค่า cardiac output จาก PA thermodilution technique รวมทั้งในผู้ป่วยที่เป็น ARDS อย่างไรก็ตามก็ผู้ป่วยที่มี hemodynamic instability มากอาจต้องการการ calibrate บ่อยกว่าปกติ จะเห็นได้ว่าเทคนิคนี้ยังต้องการ invasive monitor อยู่คือ arterial line นอกจากนี้เทคนิคนี้สามารถประเมินค่า intrathoracic blood volume (ITBV) และค่า extravascular lung water (EVLW) ซึ่งใช้เป็นแนวทางในการให้สารน้ำในผู้ป่วยหนักได้คืออาจทำให้ระยะเวลาที่ผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจและระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ใน ICU ลดลงได้ บางการศึกษาพบว่าสามารถใช้ ITBV เป็นตัวประเมิน cardiac preload ได้ดีกว่าการใช้ค่า PCWP อย่างไรก็ตามก็ตีค่า volume ต่างๆ ที่ได้จากคลาดเคลื่อนได้สูงในผู้ป่วยที่มี aortic aneurysm ขนาดใหญ่, มี intra-cardiac shunt, pulmonary embolism, ผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการผ่าตัด pulmonary lobectomy หรือ pneumonectomy เครื่องมือนี้ที่ใช้ในทางคลินิก คือ เครื่อง PICCO

6. เครื่องมือที่ใช้หลักการ lithium dilution technique โดยฉีด lithium chloride ทางหลอดเลือดดำ และตรวจจับปริมาณการเปลี่ยนแปลงของระดับ lithium ในหลอดเลือดแดง ค่า cardiac output ที่ได้มีค่าใกล้เคียงกับ PA thermodilution และ transpulmonary thermodilution technique อย่างไรก็ตามก็การวัด cardiac output วิธีนี้ไม่สามารถบอกค่าความดันในช่องหัวใจต่างๆ ได้ ดังนั้นอาจมีที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีความดันต่ำที่ต้องการแยกแยะมี cardiac output สูงหรือต่ำเท่านั้น จะเห็นได้ว่า non-invasive หรือ minimally invasive cardiac output monitoring มีข้อดีและข้อจำกัดแตกต่างกันไป intensivists คงต้องพิจารณาเลือกใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

การใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (Central Venous Catheterization)

เป็นหัตถการชนิดหนึ่งที่ทำบ่อยในผู้ป่วยหนักจากการรวบรวมหลักฐานทางการแพทย์มีผู้เสนอแนวทางเพื่อลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงจากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง ดังนี้⁶

1. ควรใช้ CVP catheter ที่มียาปฏิชีวนะอยู่บนพื้นผิวของสายสวน เนื่องจากสามารถลดโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวนหลอดเลือด (catheter-related bloodstream infection) และสามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่มีอัตราการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวนหลอดเลือดสูงกว่า 2%

2. ควรใส่สายสวนทางหลอดเลือดดำ subclavian เพื่อลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด thrombosis และอัตราการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวนหลอดเลือด
3. ขณะใส่สายสวนต้องปฏิบัติตาม sterile technique อย่างเคร่งครัด รวมทั้งการใส่ชุดปลอดเชื้อ
4. ควรหลีกเลี่ยงการทำ antibiotic ointment ที่บริเวณสายสวนทะเลผิวหนัง เนื่องจากการใช้ antibiotic ointment จะเพิ่มอัตราการติดเชื้อราและทำให้เชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะเร็วขึ้น ที่สำคัญการใช้ antibiotic ointment ไม่ช่วยลดอัตราการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวนหลอดเลือด
5. รักษาให้ catheter hub สะอาดที่สุด เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่มีโอกาสเกิด contamination สูงสุด
6. ไม่ควรกำหนดวันที่จะเปลี่ยนสายสวนเป็นจำนวนวันตายตัวเป็นกิจวัตร ให้พิจารณาผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป
7. รีบเอาสายสวนออกให้เร็วที่สุดทันทีที่ผู้ป่วยไม่มีความจำเป็นจะต้องใช้สายสวน เนื่องจากอัตราการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวนหลอดเลือดจะเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน หลังวันที่ 5-7
8. ถ้าเป็นไปได้ควรใช้ ultrasound ช่วยทุกครั้งเมื่อใส่สายสวนทางหลอดเลือดดำ internal jugular

Hemodynamic management strategies⁷

1. การให้สารน้ำ (fluid therapy)

เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าการให้สารน้ำเป็นการรักษาแรกของผู้ป่วยซึ่งมีภาวะ low perfusion ควรได้รับ⁸ ทรายเท่าที่มีหลักฐานทางการแพทย์ ในปัจจุบันยังไม่อาจสรุปได้ว่าการให้สารน้ำผู้ป่วยด้วย crystalloid หรือ colloid จะทำให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยมากกว่ากัน ดังนั้นการให้สารน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะ low perfusion จากโรคต่างๆ คงต้องพิจารณาผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป โดยทั่วไปเป้าหมายของการให้สารน้ำนั้นคือ ต้องการให้มี cardiac filling pressure ทั้ง 2 ข้างของหัวใจให้พอเหมาะ คือมีค่า CVP ประมาณ 8-14 mmHg, หรือมีค่า PCWP ประมาณ 14-18 mmHg ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการอ่านค่า CVP หรือ PCWP นั้นๆ ด้วย เช่น ventricular wall compliance, intrathoracic pressure, pulmonary vascular resistance เป็นต้น โดยฝ้าระวังการเกิด pulmonary congestion/edema ด้วยการฟัง breath sound หรือสังเกตค่า partial pressure ของ alveolar-arterial O₂ tension gradient พบว่าการให้สารน้ำโดยใช้ colloid-base จะใช้ปริมาณสารน้ำน้อยกว่าและใช้เวลาน้อยกว่าที่จะทำให้ถึง resuscitation target ทำให้ผู้ป่วยมี interstitial edema น้อยกว่าการให้สารน้ำโดยใช้ crystalloid เพียงอย่างเดียว

ในปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะใช้ long-term albumin infusion ในผู้ป่วยหนักใน ICU ลดลง เนื่องจากพบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น⁹ จึงมีแนวโน้มที่จะใช้ artificial colloid มากขึ้น ทำให้ต้องพิจารณาคุณสมบัติต่างๆ รวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ artificial colloid ชนิดต่างๆ เดิม colloid ในกลุ่ม hydroxyethyl starch (HES) ที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ (น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย 200 kDa) อาจทำให้การทำงานของไตลดลง เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับ osmotic nephrosis และ cellular dehydration ถ้าให้ free water ไม่เพียงพอ และรบกวนการทำงานของ coagulation factor VIII ทำให้เกิด coagulopathy ได้ถ้าให้ในปริมาณมาก ในปัจจุบันสามารถผลิต HES ที่มีโมเลกุลขนาดกลาง (น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย = 130 kDa) พบว่าแทบจะไม่มีผลต่อการทำงานของไตหรือรบกวนการแข็งตัวของเลือด และมีแนวโน้มที่จะมีฤทธิ์ลดการอักเสบในระดับ microvascular ขณะที่ acute inflammatory process เช่น ที่พบในผู้ป่วย trauma หรือ sepsis

ในผู้ป่วย trauma¹⁰ เมื่อพิจารณาจาก pathophysiology แล้วมีผู้แนะนำให้จำกัดสารน้ำที่มี sodium และ chloride สูง เนื่องจากการให้สารน้ำที่มี sodium และ chloride สูง พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด interstitial edema และการเสียเลือดมากขึ้น โดยเฉพาะเมื่อมีภาวะ hyperchloremic metabolic acidosis ร่วมด้วย แนะนำให้สารน้ำประมาณ 2 ลิตรแรกเป็นสารน้ำ isotonic crystalloid ที่อุ่น ในกรณีที่มีแนวโน้มต้องให้สารน้ำปริมาณมาก พิจารณาให้สารน้ำ HES โมเลกุลขนาดกลางประมาณ 1 ใน 3 ของปริมาณสารน้ำทั้งหมด (ไม่รวมเลือด)

การให้ hypertonic solution ในผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุที่ศีรษะเฉพาะในระยะแรกในปริมาณจำกัด อาจช่วยลดความดันในช่องกะโหลกศีรษะ เพิ่ม cerebral perfusion pressure เมื่อเทียบกับการให้สารน้ำ isotonic crystalloid อย่างเดียว

อย่างไรก็ตามการให้ hypertonic solution เพื่อรักษา hypovolemic shock พบว่าไม่ได้ช่วยลดอัตราการเกิด morbidity และ mortality แต่อย่างใด

2. Vasopressors และ Inotropic Therapy

การใช้ dopamine และ epinephrine มีแนวโน้มที่จะเกิด tachycardia, arrhythmia ได้มากกว่าการใช้ norepinephrine และ phenylephrine ในปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะใช้ norepinephrine ในการรักษาภาวะ vasodilatory shock (distributive shock) เช่น ที่พบในผู้ป่วย sepsis หรือ ผู้ป่วยที่ได้รับ cardiopulmonary bypass เป็นเวลานานในการผ่าตัดหัวใจ เนื่องจากมีข้อดี คือ ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมี tachycardia อยู่แล้ว การให้ norepinephrine มักจะไม่ทำให้หัวใจเต้นเร็วมากขึ้นไปอีก และมีโอกาสเกิด dysrhythmia น้อยกว่า และไม่มีผลต่อ hypothalamic pituitary axis นอกจากนี้การใช้ norepinephrine ใน sepsis shock อาจช่วยเพิ่ม cardiac output, renal blood flow และ urine output การศึกษาแบบสังเกตการณ์ (observational study) พบว่าการใช้ norepinephrine ในผู้ป่วย septic shock ช่วยให้มีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ dopamine และ epinephrine ขนาดของ norepinephrine ที่ใช้ในทางคลินิก คือ 0.2-1.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ โดยมีขนาดสูงสุดคือ 3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ และขณะให้ norepinephrine ต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่สำคัญของการเกิด peripheral ischemia

Vasopressin เป็น endogenous hormone ซึ่งร่างกายปล่อยเข้าสู่กระแสเลือด เมื่อมี plasma osmolality เพิ่มขึ้นหรือมี baroreflex response จากความดันลดลงหรือปริมาณเลือดลดลง ในผู้ป่วยที่มีความดันปกติ การให้ vasopressin จะไม่ทำให้ผู้ป่วยมีความดันสูง แต่ในภาวะ shock การให้ vasopressin ขนาดต่ำจะกระตุ้น vascular V_1 receptor ทำให้เกิด vasoconstriction ที่เส้นเลือดเล็กๆ บริเวณผิวหนัง กล้ามเนื้อลาย โดยสามารถรักษาปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ สมอง และไตได้ vasopressin ยังมีฤทธิ์กระตุ้น adrenergic receptor ที่หลอดเลือดให้ไวต่อการถูกกระตุ้นโดย catecholamine ในขณะที่ฤทธิ์ antidiuretic ของ vasopressin จะออกฤทธิ์ผ่านทาง V_2 receptor¹¹

การศึกษาในระยะหลังพบว่า vasopressin ช่วยเพิ่มความดันในผู้ป่วยที่มี vasodilatory shock เช่น ผู้ป่วย septic shock อย่างไรก็ตามการให้ vasopressin ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับสารน้ำให้เพียงพอ อาจทำให้อวัยวะขาดเลือด ที่สำคัญคือ เลือดไปเลี้ยงลำไส้และไตลดลง ถ้า vasopressin รั่วออกนอกเส้นเลือดขณะบริหารยา อาจทำให้เกิด local severe vasoconstriction, tissue necrosis และ gangrene ได้ ดังนั้นแนะนำให้พิจารณาใช้ vasopressin ในผู้ป่วย septic shock ซึ่งได้รับ vasopressor อื่นๆ ขนาดสูงอยู่แล้ว โดยให้ vasopressin ขนาดต่ำ

คือ 0.01-0.04 unit/นาที่ เนื่องจากขนาดที่สูงกว่านี้อาจทำให้เกิด splanchnic และ myocardial ischemia ซึ่งเป็นผลให้ cardiac output ลดลงได้

มีการศึกษาให้ terlipressin¹² ซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะกับ vascular V₁ receptor มากกว่า vasopressin (V_{1a}/V₂ receptor ratio เทียบกับ vasopressin = 2.2 : 1) ใน septic animal model พบว่าช่วยให้ hemodynamic, splanchnic และ microcirculation ในลำไส้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบันยังไม่มี randomized prospective controlled clinical trial ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ vasopressin กับอัตราการลด morbidity, mortality ในมนุษย์

3. Steroid in Septic Shock

ผู้ป่วย septic shock กลุ่มหนึ่งจะมีภาวะ relative adrenal insufficiency ซึ่งประเมินได้จากการที่ผู้ป่วยไม่สามารถเพิ่มระดับ cortisol หลังจากได้รับการกระตุ้นด้วย ACTH เรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า “non-responder” การศึกษาพบว่า การให้ steroid ขนาดต่ำในกลุ่ม non-responder นี้ช่วยลดปริมาณของ vasopressor ที่ใช้รวมทั้งลดอัตราการตาย ในขณะที่ผู้ป่วย septic shock ในกลุ่ม “responder” จะไม่ได้ประโยชน์จากการได้รับ steroid

มีผู้แนะนำให้ hydrocortisone และ fludrocortisone ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ septic shock ภายใน 8 ชั่วโมงแรก และได้รับ vasopressor ขนาดสูง อย่างไรก็ตามไม่มีหลักฐานทางการแพทย์ที่พบว่า การให้ steroid ในผู้ป่วย septic shock จะลดอัตราการตายที่ 28 วัน

4. Early Goal-Directed Therapy

การดูแลผู้ป่วยหนักที่มีปัญหาทาง hemodynamic ควรริเริ่มรักษาตั้งแต่ระยะแรกและมีเป้าหมายของ hemodynamic parameter ต่างๆ ที่ชัดเจน การศึกษาเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วย septic shock ตั้งแต่ในห้องฉุกเฉินภายใน 6 ชั่วโมงแรก โดยมีเป้าหมายให้ได้รับสารน้ำให้เพียงพอ (รักษาระดับ CVP ประมาณ 8-12 mmHg) เพื่อให้มี mean arterial pressure ไม่ต่ำกว่า 65 mmHg และมี mixed central venous O₂ saturation (S_vO₂) ไม่ต่ำกว่า 70% (early goal-directed therapy group) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ early goal-directed therapy จะมีอัตราการตายลดลงถึง 16%¹³ การรักษาแบบ goal-directed therapy นี้เพื่อต้องการให้ผู้ป่วย septic shock มี O₂ delivery ที่เพียงพอโดยพิจารณาจากความสัมพันธ์ของ O₂ supply และ O₂ demand โดยดูจาก S_vO₂ เป็นหลัก ซึ่งแตกต่างจากความพยายามให้ผู้ป่วยมี supra-normal O₂ delivery การศึกษาแบบ meta-analysis แสดงให้เห็นว่าความพยายามให้ผู้ป่วยมี supra-normal O₂ delivery ไม่ได้ทำให้เกิดประโยชน์ในผู้ป่วยที่เริ่มมี organ failure แล้ว¹⁴ การให้ hemodynamic optimization จึงต้องริเริ่มทำตั้งแต่ระยะแรกก่อนที่จะมี definite organ failure จึงจะช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วยหนักได้

5. Activated Protein C

Drotrecogin alfa (recombinant activated protein C) เป็นยาชนิดแรกที่มีหลักฐานทางการแพทย์สนับสนุนว่าได้ประโยชน์ในผู้ป่วย septic shock เนื่องจาก Drotrecogin alfa มีฤทธิ์ทั้ง anticoagulation & profibrinolytic effect ซึ่งจะช่วยให้ consumptive coagulopathy ในผู้ป่วย septic shock ดีขึ้น แต่อาจทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิด abnormal bleeding ด้วยเช่นกัน และยังมี anti-inflammatory effect ซึ่งจะลดการเปลี่ยนแปลงที่ endothelium ทำให้มี inflammatory response ลดลง

การศึกษาแบบ randomized, double-blinded, placebo-controlled, international, multi-center trial (PROWESS : Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis)¹⁵ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Drotrecogin alfa มีอัตราการตายโดยรวมลดลงถึง 6.3% โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีอาการรุนแรงมาก (APACHE II score \geq 25) สามารถลดอัตราการตายลงได้ถึง 13%¹⁵ อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับการวิเคราะห์ cost-benefit^{16,17} พบว่าการรักษา septic shock ด้วย Drotrecogin alfa จะมี cost-benefit ที่ดีในกลุ่มที่มี APACHE II Score \geq 25 เท่านั้น ปัจจุบันกำลังมีการศึกษาการใช้ Drotrecogin alfa ในผู้ป่วยระยะแรกของ severe sepsis ทั้งในแง่ของประสิทธิผลของยาและ cost-benefit (ADDRESS : ADministration of DRotrecogin alfa (activated) in Early stage Severe Sepsis)

เอกสารอ้างอิง

1. Chaney JC, Derdak S. Minimally invasive hemodynamic monitoring for the intensivist: current and emerging technology. Crit Care Med 2002;30:2338-45.
2. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with the use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med 1970;283:447-51.
3. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. JAMA 1996;276:889-97.
4. deBoisblanc BP, Pellett A, Johnson R. Estimation of pulmonary artery occlusion pressure by an artificial neural network. Crit Care Med 2003;31:261-6.
5. Sandham JD, Hull RD, Brant RF. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. N Engl J Med 2003;348:5-14.
6. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. N Engl J Med 2003;358:1123-33.
7. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. Crit Care Med 2003;31:946-55.
8. Oliver JA. Patient with a sudden drop in blood pressure. Crit Care Med 2003;31:326-7.
9. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomized trials. BMJ 1998;316:961-4.
10. Gosling P. Salt of the earth or a drop in the ocean? A pathophysiologic approach to fluid resuscitation. Emerg Med J 2003;20:306-15.
11. Buck ML. Low-dose vasopressin infusions for vasodilatory shock. Pediatr Pharm 2003;9.
12. Asfar P, Pierrot M, Veal N. Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. Crit Care Med 2003;31:215-20.
13. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368
14. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. Crit Care Med 2002;30:1686-92.
15. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699-709.
16. Manns BJ, Lee H, Doig CJ. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. N Engl J Med 2002;347:993-1000.
17. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. Crit Care Med 2003;31:1-11.