

ORIGINAL ARTICLE

การติดเชื้อทุติยภูมิในผู้ป่วยปอดอักเสบจาก COVID-19 ที่ได้รับการรักษาด้วย Corticosteroid ในโรงพยาบาลสมุทรปราการ

Assessing Incidence of Patients with Secondary Infection in COVID-19 Pneumonia who was Received Corticosteroid Treatment in Samutprakarn Hospital

พรพิมล ปัญจพงษ์, พ.บ., ว.ว.อายุรศาสตร์

Pornpimol Panjapong, M.D., Dip.Thai board of Internal Medicine

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสมุทรปราการ

Internal Medicine Department, Samutprakarn Hospital

Received: September 6, 2023 Revised: November 27, 2023 Accepted: January 8, 2024

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: Corticosteroid เป็นยาลดการอักเสบที่มีบทบาทสำคัญในการรักษา และลดอัตราการตายในผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 อย่างไรก็ตาม Corticosteroid ทำให้เพิ่มโอกาสการติดเชื้อทุติยภูมิเนื่องจากภูมิคุ้มกันของร่างกายลดลง ดังนั้นการใช้ Corticosteroid เพื่อรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 จะมีผลต่ออัตราการติดเชื้อทุติยภูมิ และอัตราการตายของผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ในโรงพยาบาลสมุทรปราการอย่างไร

วัตถุประสงค์: เพื่อทราบถึงอัตราการติดเชื้อทุติยภูมิ อัตราการตาย รวมถึงปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่มีผลต่ออัตราการตายในผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่ได้รับ Corticosteroid ในโรงพยาบาลสมุทรปราการ และขนาดของ Corticosteroid ที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับในขนาดที่แตกต่างกันมีผลต่อการติดเชื้อทุติยภูมิและอัตราการเสียชีวิตหรือไม่

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยเลือกผู้ป่วยเข้าเกณฑ์และทบทวนข้อมูลจากบันทึกเวชระเบียนที่วินิจฉัยว่าปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ได้รับยา Corticosteroid จำนวน 675 คน เข้ารักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลสมุทรปราการตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2564 วิเคราะห์สถิติโดยเชิงพรรณนา Chi-square test, Univariable และ Multivariable logistic regression analysis

ผลการศึกษา: อัตราการติดเชื้อทุติยภูมิทั้งหมด ร้อยละ 26.8 พบการติดเชื้อทุติยภูมิระบบทางเดินหายใจมากที่สุดคือ ร้อยละ 22.5 อัตราตายร้อยละ 42.2 (95%CI, 38.5-46) ขนาด Corticosteroid 10 mg, 16 mg, 20 mg เกิดการติดเชื้อทุติยภูมิ ร้อยละ 5, 56.9, 38.1 ตามลำดับ ขนาดของ Corticosteroid 16 mg และ 20 mg มีการติดเชื้อทุติยภูมิมากขึ้นเมื่อเทียบกับขนาด 10 mg โดย $p=0.05$, 0.02 ตามลำดับ เมื่อเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิแล้วอัตราการตายจะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (aOR 3.01; 95%CI, 2.03-4.45) จากการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ อายุมากกว่า 60 ปี มีโรคหลอดเลือดสมอง และไตเสื่อมเรื้อรัง จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต

สรุป: จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่ได้รับ Corticosteroid อาจมีผลข้างเคียงทำให้เกิดการติดเชื้อทุติยภูมิและเมื่อเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิแล้วอัตราการตายสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ขนาดของ Corticosteroid 16 mg และ 20 mg เพิ่มโอกาสการติดเชื้อทุติยภูมิเมื่อเทียบกับขนาด 10 mg แต่อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันในขนาด Corticosteroid ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 พบมีขบวนการอักเสบอย่างรุนแรง Corticosteroid จึงยังคงมีบทบาทสำคัญที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19

คำสำคัญ: โควิด-19, คอर्टิโคสเตียรอยด์, ปอดอักเสบ, ติดเชื้อทุติยภูมิ

ABSTRACT

BACKGROUND: Corticosteroids are an anti-inflammatory drug that plays an important role in the treatment and reduced death rate of patients with severe pneumonia from COVID-19. However, corticosteroids increase the chance of secondary infection due to reduced immunity. Therefore, using corticosteroids to treat patients with severe pneumonia from COVID-19 could have affected the rate of secondary infection and the death rate of patients at Samut Prakarn Hospital.

OBJECTIVE: This study aimed to determine the rate of secondary infection, death rate, and important risk factors affecting the death rate in patients with severe pneumonia from COVID-19 who received corticosteroids at Samut Prakarn Hospital. A secondary objective was to assess whether the different doses of corticosteroids these patients received had any effect on secondary infections or death rates.

METHODS: This study utilized a retrospective approach (retrospective cohort study) by selecting patients who met the criteria and reviewing information from medical records of patients diagnosed with severe pneumonia from COVID-19 who received corticosteroid medication. A total of 675 patients were admitted to Samut Prakarn Hospital from 1 June to 30 September 2021. Statistical analysis included descriptive statistics, univariable and multivariable logistic regression analysis, and chi-square test.

RESULTS: The total secondary infection rate was 26.8%. The most common secondary infection was in the respiratory system, accounting for 22.5%. The mortality rate was 42.2% (95%CI=38.5-46%). Corticosteroid doses of 10 mg, 16 mg, and 20 mg resulted in secondary infection rates of 5%, 56.9%, and 38.1%, respectively. Corticosteroid doses of 16 mg and 20 mg were associated with higher rates of secondary infections compared to the 10 mg dose, with p -values of 0.049 and 0.021, respectively. When secondary infections occurred, the mortality rate was significantly higher, with an adjusted odds ratio of 3.01 (95%CI=2.03-4.45). From this study, it was found that patients with severe pneumonia from COVID-19 who had risk factors such as being over 60 years old, a history of stroke, and chronic kidney failure had an increased death rate.

CONCLUSION: This study found that patients with severe pneumonia from COVID-19 receiving corticosteroids may experience secondary infections as a side effect. Further, the mortality rate is significantly higher when secondary infections occur. In this study, corticosteroid doses of 16 mg and 20 mg increased the chance of secondary infection compared to the 10 mg dose. However, the death rate did not differ among the different corticosteroid doses. Despite the findings, corticosteroids play an important role in treating patients with severe pneumonia from COVID-19, given the severe inflammatory process observed in these patients.

KEYWORDS: COVID-19, corticosteroids, pneumonia, secondary infection

บทนำ

โรคโควิด-19 เกิดจากการติดเชื้อทางเดินหายใจจากไวรัสโคโรนา พบผู้ติดเชื้อและมีการระบาดครั้งแรกที่เมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน ในธันวาคม พ.ศ. 2562¹ ในช่วงกันยายน พ.ศ. 2566 พบจำนวนผู้ติดเชื้อทั่วโลกมากกว่า 770 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตมากกว่า 6.95 ล้านคน² จากโรคโควิด-19 ในประเทศไทยเริ่มมีการระบาดช่วงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 และมีการระบาดต่อมาอีกเป็นระลอกๆ จำนวนผู้ป่วยสะสมในกันยายน พ.ศ. 2566 มีผู้ติดเชื้อโควิด-19 มากกว่า 4.8 ล้านคน เสียชีวิตกว่า 35,000 คน³ โดยจำนวนผู้ป่วยตั้งแต่วันที่ 1 เมษายนจนถึงต้นธันวาคม พ.ศ. 2564 มีจำนวนมากถึง 2 ล้านคน⁴ ลักษณะอาการและอาการแสดงของโรคโควิด-19 มีได้หลากหลาย ตั้งแต่ไม่มีอาการหรืออาการเล็กน้อย อาการรุนแรงจนกระทั่งเสียชีวิต ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักพบในผู้ป่วยสูงอายุ⁵ หรือมีโรคประจำตัว ได้แก่ เบาหวาน ที่ควบคุมไม่ดี โรคปอดอุดกั้น โรคปอดเรื้อรัง โรคหลอดเลือดสมองและหัวใจ ตับแข็ง ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ทำให้ภูมิคุ้มกันต่ำ และโรคอ้วน พบว่า ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะมีปอดอักเสบที่ต้องใช้ออกซิเจนที่จมูกทางสาย (oxygen cannula) และในผู้ป่วยที่วิกฤตมี ARDS (Acute respiratory distress syndrome) ต้องใช้เครื่องควบคุมการให้ออกซิเจนอัตราการไหลสูง (High flow nasal cannula) จนกระทั่งใส่ท่อและเครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilator)

การศึกษา RECOVERY Clinical Trial.gov พบว่านอกจาก Standard care⁶ แล้วการใช้ Corticosteroid ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานจะช่วยลดอัตราการใส่เครื่องช่วยหายใจและลดอัตราการตายที่ 28 วัน ได้อย่างมีนัยสำคัญ^{6,7,8} ทั้งนี้อาการปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 เกิดจากขบวนการอักเสบอย่างรุนแรงเนื่องจากพบ Inflammatory marker ในปริมาณสูงมาก^{6,9-11} การใช้ยาลดการอักเสบจึงมีความสำคัญต่อการรักษา จากการศึกษาผลของการใช้ Corticosteroid ต่อการเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิ (secondary infection) และอัตราการตายในผู้ป่วยวิกฤตจากการติดเชื้อโควิด-19 พบว่า อัตราการเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิเป็นร้อยละ 63 ความสัมพันธ์ของการเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิที่เกิดจากการใช้ Corticosteroid ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.45, CI 0.75-2.82, $p=0.28$) และความสัมพันธ์ของการติดเชื้อทุติยภูมิและการเสียชีวิตที่ 28 วัน ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.66, CI 0.33-1.35,

$p=0.26$) และยังพบว่าการใช้ Corticosteroid ลดการเสียชีวิตที่ 28 วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.27, CI 0.10-0.72, $p=0.01$)¹² และจากทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิในผู้ป่วยโควิด-19 พบว่าการติดเชื้อทุติยภูมิในผู้ป่วยโควิด-19 พบได้บ่อยมักเป็นผู้ป่วยที่มีอาการวิกฤต เชื่อที่พบบ่อยเป็นเชื้อดื้อยาหลายขนานจนทำให้ผู้ป่วยอาการแย่ลงได้¹³

จากแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับล่าสุด มีคำแนะนำเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ Corticosteroid ในการดูแลผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 และจำเป็นต้องใช้ออกซิเจนในขนาดที่แตกต่างกัน ดังนี้

1. ในผู้ป่วยปอดอักเสบจากโควิด-19 ที่มีออกซิเจนในเลือดต่ำกว่าร้อยละ 94 หรือมีค่าออกซิเจนในเลือดขณะออกแรงลดลง มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 ของค่าที่วัดได้ครั้งแรกให้ Dexamethasone ขนาด 6 mg เป็นเวลา 7-10 วัน

2. ในผู้ป่วยปอดอักเสบจากโควิด-19 ที่มีออกซิเจนในเลือด $\leq$ ร้อยละ 93 หรือต้องได้รับ O₂ supplement ≥ 3 ล./นาที่ ให้ Dexamethasone ไม่เกิน 20 มก./วัน ปรับลดลงอย่างน้อยไม่ต่ำกว่า 7 วัน

3. ในผู้ป่วยปอดอักเสบจากโควิด-19 ที่ต้องใช้ HFNC, NIV หรือเครื่องช่วยหายใจ ให้ Dexamethasone 20 มก./วัน อย่างน้อย 5 วัน เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ถ้าอาการแย่ลงให้ปรับขนาดสูงขึ้นโดยประเมินจากประโยชน์และความเสี่ยงจากการติดเชื้อแทรกซ้อน¹⁴

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงอัตราการติดเชื้อทุติยภูมิ อัตราการเสียชีวิต ในผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่ได้รับ Corticosteroid ในโรงพยาบาลสมุทรปราการซึ่งเป็นพื้นที่ที่มีการระบาดรุนแรงในประเทศไทย ตลอดทั้งศึกษาว่าปัจจัยเสี่ยงใดมีความสำคัญต่อการเสียชีวิต และขนาด Corticosteroid ที่แตกต่างกันมีผลต่ออัตราการติดเชื้อทุติยภูมิหรืออัตราการตายหรือไม่

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยงานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสมุทรปราการ เลขที่ Sh03664 ลงวันที่ 24

ธันวาคม พ.ศ. 2564

คำจำกัดความ

ผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 คือ ผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 ที่มีปอดอักเสบ ซึ่งต้องใช้เครื่องควบคุมการให้ออกซิเจนอัตราการไหลสูง (High flow nasal cannula) หรือเครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilator)

การติดเชื้อทุติยภูมิ คือ ผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ต่อมาเกิดการติดเชื้อชนิดอื่นในส่วนต่างๆ ของร่างกายในภายหลัง ซึ่งการศึกษานี้สนใจที่การติดเชื้อทุติยภูมิในทางเดินหายใจ กระแสเลือด และทางเดินปัสสาวะ วินิจฉัยโดย

การติดเชื้อทุติยภูมิทางเดินหายใจ พบเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่เชื้อประจำถิ่น (normal flora) จากเสมหะ หรือจาก Tracheal aspiration

การติดเชื้อทุติยภูมิในกระแสเลือด พบเชื้อแบคทีเรีย หรือราก่อโรคในเลือดจากการเพาะเชื้อ

การติดเชื้อทุติยภูมิในทางเดินปัสสาวะ พบเชื้อแบคทีเรียปริมาณมากกว่า 100,000 CFU จากปัสสาวะ

ผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่ได้รับ Corticosteroid หมายถึง ผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่ได้รับ Corticosteroid อย่างน้อย 48 ชั่วโมง

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

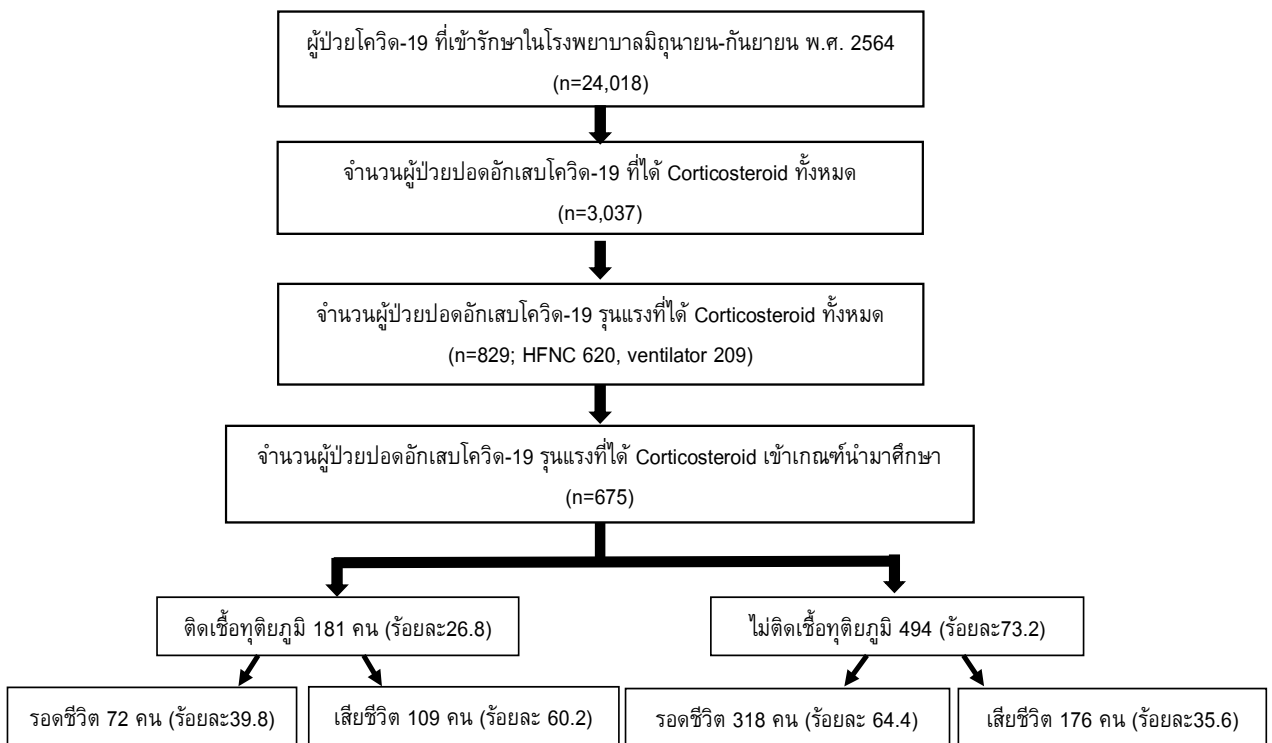
ผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่ได้รับ Corticosteroid เข้ารักษาในโรงพยาบาลสมุทรปราการทุกรายในช่วงวันที่ 1 มิถุนายน ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2564 โดยมี

เกณฑ์ในการคัดเข้าศึกษา (inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันติดเชื้อโควิด-19 จากผล PCR และสถานะจำหน่ายเป็นกลับบ้านหรือเสียชีวิต และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทุติยภูมิ ผู้ป่วยต้องได้รับ Corticosteroid อย่างน้อย 48 ชั่วโมงก่อนวินิจฉัยว่ามีติดเชื้อทุติยภูมิ ซึ่งการศึกษานี้สนใจที่การติดเชื้อทุติยภูมิในทางเดินหายใจ กระแสเลือด และทางเดินปัสสาวะ

เกณฑ์ในการคัดออก (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 48 ชั่วโมง หลังรับไว้ในโรงพยาบาล และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทุติยภูมิที่ได้รับ corticosteroid น้อยกว่า 48 ชั่วโมง

การวิเคราะห์ข้อมูล

รายงานเชิงพรรณนา ร่วมกับเชิงปริมาณในรูปแบบของร้อยละและวิเคราะห์ข้อมูลด้านปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อทุติยภูมิโดยใช้สถิติ Chi-square test, Univariable และ Multivariable logistic regression analysis



รูปที่ 1 แผนผังประชากรที่นำมาศึกษา

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโควิด-19 เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล สมุทรปราการช่วงระยะเวลาดังแต่มีกัญยาณ-กันยายน พ.ศ. 2564 มีจำนวนทั้งหมด 24,018 คน เสียชีวิตภายใน 48 ชั่วโมง 94 คน ได้ Corticosteroid ทั้งรูปแบบฉีด และ/หรือกิน จำนวน 3,037 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่ใส่เครื่องควบคุมการให้ออกซิเจนอัตราการไหลสูง และใช้เครื่องช่วยหายใจทั้งหมด 684 คน ได้รับ Corticosteroid 675 คน ซึ่งกลุ่มนี้เข้าเกณฑ์นำมาศึกษาทั้งหมด 675 คน ได้รับ Corticosteroid ในขนาดแตกต่างกันคือ 10, 16 และ 20 mg เป็นระยะเวลา 5 วันแรกของการรักษาและลดขนาด Corticosteroid ลงจนหยุดยา ระยะเวลาที่ได้รับ Corticosteroid ทั้งหมด 10-14 วัน (ขนาดและระยะเวลาที่ได้รับยา Corticosteroid ที่แตกต่างกันขึ้นกับการตัดสินใจโดยแพทย์ผู้รักษา)

พบว่าผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ทั้งหมดในการศึกษานี้ อายุเฉลี่ย 64.4 ± 14.2 ปี เพศชาย 333 คน (ร้อยละ 49.3) เพศหญิง 342 คน (ร้อยละ 50.7) ปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุดคือ อายุมากกว่า 60 ปี 439 คน (ร้อยละ 65) ปัจจัยที่พบรองลงมาคือ เบาหวาน และโรคไตเสื่อมเรื้อรัง 317 คน (ร้อยละ 47) และ 210 คน (ร้อยละ 31.1) ตามลำดับ ในผู้ป่วยหลายรายพบมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 1 ปัจจัย และในผู้ป่วยบางคนพบปัจจัยเสี่ยงเกิดโรครุนแรงมากที่สุดถึง 4 ปัจจัย จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับขนาดของ Corticosteroid มากที่สุดคือ 16 mg จำนวน 383 คน (ร้อยละ 56.7) อัตรา

ตายในผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่ได้รับ Corticosteroid ร้อยละ 42.2 (95%CI, 38.5-46) อัตราการติดเชื้อทุติยภูมิทั้งหมดร้อยละ 26.8 (95%CI, 23.6-30.3) พบการติดเชื้อทุติยภูมิระบบทางเดินหายใจมากที่สุดคือ ร้อยละ 22.5 (95%CI, 19.5-25.8) พบการติดเชื้อทุติยภูมิในกระแสเลือด และทางเดินปัสสาวะร้อยละ 4.7 (95%CI, 3.3-6.5), ร้อยละ 2.1 (95% CI, 1.2-3.4) ตามลำดับ

เชื้อก่อโรคที่ทำให้เกิดการติดเชื้อทุติยภูมิ

ในการศึกษานี้พบเชื้อ MDR. *Acinetobacter baumannii* เป็นเชื้อที่ทำให้เกิดการติดเชื้อทุติยภูมิมากที่สุดทั้งในทางเดินหายใจและในกระแสเลือดร้อยละ 30.3 และ 4 ตามลำดับ เชื้อที่พบบ่อยอันดับ 2 จากระบบทางเดินหายใจและในกระแสเลือด คือ *Alpha hemolytic Streptococci* ร้อยละ 21.2, *Escherichai coli* ร้อยละ 3.5 ตามลำดับ อีกทั้งยังพบราก่อโรคได้แก่ *Candida albicans* และ *Candida nonalbicans* ในการติดเชื้อกระแสเลือดด้วย ส่วนเชื้อที่ทำให้เกิดการติดเชื้อทุติยภูมิในทางเดินปัสสาวะมากที่สุด ได้แก่ *Escherichai coli* ร้อยละ 3.5 และ *Enterococcus faecium* ร้อยละ 1.5 จะพบว่ากลุ่มเชื้อก่อโรคที่ทำให้เกิดการติดเชื้อทุติยภูมิในผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่ได้รับ Corticosteroid จากการศึกษาเป็นกลุ่มเชื้อก่อโรคที่พบได้ในโรงพยาบาล (hospital acquired infection) ซึ่งเป็นเชื้อดื้อยาหลายขนานคล้ายคลึงกับผู้ป่วยทั่วไปที่มีการติดเชื้อในโรงพยาบาล และต้องนึกถึงกลุ่มราก่อโรคด้วยเนื่องจากได้รับ Corticosteroid ในปริมาณที่สูงและเวลานาน

ตารางที่ 1 คุณลักษณะทั่วไปและปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการตายของผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่ได้รับยา Corticosteroid

	จำนวนคน (ร้อยละ)	เสียชีวิต คน (ร้อยละ)	รอดชีวิต คน (ร้อยละ)	p-value
เพศ				
ชาย	333 (49.3)	148 (51.9)	185 (47.4)	
หญิง	342 (50.7)	137 (48.1)	205 (52.6)	0.25
อายุ (ปี) mean $\pm$ SD	64.4 $\pm$ 14.2	70.5 $\pm$ 12.8	59.9 $\pm$ 13.6	<0.001
DM	317 (47)	151 (53)	166 (42.6)	0.007
Stroke	49 (7.3)	35 (12.3)	14 (3.6)	<0.001
Heart Disease	60 (8.9)	38 (13.3)	22 (5.6)	<0.001
Cirrhosis	5 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.3)	0.09
CA/Immunocompromised host	21 (3.1)	11 (3.9)	10 (2.6)	0.34
Chronic Lung disease	45 (6.7)	21 (7.4)	24 (6.2)	0.53

ตารางที่ 1 คุณลักษณะทั่วไปและปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการตายของผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่ได้รับยา Corticosteroid (ต่อ)

	จำนวนคน (ร้อยละ)	เสียชีวิต คน (ร้อยละ)	รอดชีวิต คน (ร้อยละ)	p-value
CKD≥3	210 (31.1)	144 (50.5)	66 (16.9)	<0.001
BMI>30	146 (21.6)	43 (15.1)	103 (26.4)	<0.001
Pregnancy	8 (1.2)	2 (0.7)	6 (1.5)	0.32
Age>60	439 (65)	229 (80.4)	210 (53.8)	<0.001
Dexamethasone (dose)				
10 mg	60 (8.9)	25 (8.8)	35 (9)	0.79
16 mg	383 (56.7)	166 (58.2)	217 (55.6)	
20 mg	232 (34.4)	94 (33)	138 (35.4)	
อัตราการเสียชีวิต				
รอดชีวิต	390 (57.8), (95%CI, 53.3-62.6)			
เสียชีวิต	285 (42.2), (95%CI, 38.5-46)			
อัตราการเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิ				
ไม่ติดเชื้อ	494 (73.2), (95%CI, 69.7-76.4)	176 (61.8)	318 (81.5)	<0.001
ติดเชื้อทั้งหมด	181 (26.8), (95%CI, 23.6-30.3)	109 (38.2)	72 (18.5)	
ติดเชื้อทางเดินหายใจ	152 (22.5), (95%CI, 19.5-25.8)	95 (33.3)	57 (14.6)	<0.001
ไม่พบการติดเชื้อในทางเดินหายใจ		190 (66.7)	333 (85.4)	
ติดเชื้อในกระแสเลือด	32 (4.7), (95%CI, 3.3-6.5)	18 (6.3)	14 (3.6)	0.1
ไม่พบการติดเชื้อในกระแสเลือด		267 (93.7)	376 (96.4)	
ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	14 (2.1), (95%CI, 1.2-3.4)	6 (2.1)	8 (2)	0.96
ไม่พบการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ		279 (97.9)	382 (97.9)	
จำนวนวันที่เกิดการติดเชื้อ		11.3±6.6	12.7±8.0	0.21

ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต

จากตารางที่ 1 พบว่า เพศชายและเพศหญิงเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน ($p=0.25$) ผู้ป่วยที่เสียชีวิตส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุโดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเสียชีวิตประมาณ 70 ปี ซึ่งอายุมากกว่าผู้รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) ส่วนปัจจัยที่พบว่าเพิ่มอัตราการเสียชีวิตคือ อายุมากกว่า 60 ปี โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดหัวใจ ไตเสื่อมเรื้อรัง (CKD≥3) ($p<0.001$) และเบาหวาน ($p=0.007$)

เมื่อผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 เกิดการ

ติดเชื้อทุติยภูมิแล้วอัตราการเสียชีวิตจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) โดยเฉพาะมีการติดเชื้อทุติยภูมิทางเดินหายใจอัตราการเสียชีวิตจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดติดเชื้อทุติยภูมิหลังจากเข้ารับการรักษาพบว่าเกิดในระยะเวลาใกล้เคียงกันและไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p=0.21$) โดยในกลุ่มผู้ป่วยเสียชีวิต 11.3 ± 6.6 วัน ในกลุ่มผู้ป่วยรอดชีวิต 12.7 ± 8.0 วัน

ตารางที่ 2 ขนาดของยา Corticosteroid ที่แตกต่างกันกับการติดเชื้อทุติยภูมิ

ขนาดยา Corticosteroid (mg)	จำนวน (คน)	พบการติดเชื้อ ทุติยภูมิ	พบการติดเชื้อ ในกระแสเลือด	พบการติดเชื้อ ในทางเดินปัสสาวะ	พบการติดเชื้อ ในทางเดินหายใจ
10 mg (คน ร้อยละ)	60	9 (5)	1 (3.1)	1 (7.1)	7 (4.6)
16 mg (คน ร้อยละ)	383	103 (56.9)	16 (50)	9 (64.3)	87 (57.2)
20 mg (คน ร้อยละ)	232	69 (38.1)	15 (46.9)	4 (28.6)	58 (38.2)
p-value (10 vs 16 vs 20 mg)		0.07	0.22	0.85	0.09
10 mg vs. 16 mg		<0.05	0.35	0.74	0.05
10 mg vs. 20 mg		0.02	0.15	0.98	0.03

ขนาดของยา Corticosteroid ที่แตกต่างกันกับการติดเชื้อทุติยภูมิ

เมื่อนำยาทั้ง 3 ขนาดมาเปรียบเทียบกัน พบว่าขนาดของ Corticosteroid ที่สูงขึ้นไม่มีผลต่อการติดเชื้อทุติยภูมิที่เพิ่มขึ้นโดยขนาดของ Corticosteroid 10 mg เกิดการติดเชื้อทุติยภูมิ ร้อยละ 5 Corticosteroid 16 mg เกิดการติดเชื้อทุติยภูมิ ร้อยละ 56.9 Corticosteroid

20 mg เกิดการติดเชื้อทุติยภูมิ ร้อยละ 38.1 ($p=0.07$) (ตารางที่ 2) แต่เมื่อนำขนาด 10 mg กับขนาด 16 mg ($p<0.05$) และขนาด 10 mg กับ 20 mg ($p=0.02$) มาเปรียบเทียบกันพบว่าขนาด Corticosteroid ที่สูงขึ้นเพิ่มการติดเชื้อทุติยภูมิอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าขนาดยา 20 mg มีการติดเชื้อทุติยภูมิทางเดินหายใจมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.03$) เมื่อเทียบกับขนาด 10 mg

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตของกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษา

	Univariable		Multivariable	
	OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR	p-value
เพศ				
male	1.2 (0.88, 1.63)	0.25	1.13 (0.79, 1.62)	0.51
female	Reference	1	Reference	1
DM	1.52 (1.12, 2.07)	0.008	1.28 (0.9, 1.82)	0.17
Stroke	3.76 (1.98, 7.13)	<0.001	2.17 (1.07, 4.42)	0.03
Heart Dis	2.57 (1.49, 4.46)	0.001	1.35 (0.73, 2.48)	0.34
Cirrhosis	5.54 (0.62, 49.81)	0.13	4.29 (0.43, 42.58)	0.21
CA/Immunocompromised host	1.53 (0.64, 3.64)	0.34	0.84 (0.29, 2.44)	0.74
Chronic Lung Disease	1.21 (0.66, 2.23)	0.53	1.56 (0.79, 3.12)	0.20
CKD $\geq$ 3	5.01 (3.53, 7.13)	<0.001	4.14 (2.82, 6.09)	<0.001
BMI>30	0.5 (0.33, 0.73)	<0.001	0.6 (0.38, 0.93)	0.02
Pregnancy	0.45 (0.09, 2.26)	0.33	1.43 (0.25, 8.08)	0.69
Age>60	3.51 (2.46, 4.99)	<0.001	2.13 (1.43, 3.17)	<0.001
Dexa(dose)				
10 mg	Reference	1	Reference	1
16 mg	1.07 (0.62, 1.86)	0.81	1.26 (0.67, 2.37)	0.47
20 mg	0.95 (0.54, 1.7)	0.87	1.19 (0.61, 2.3)	0.61
มีการติดเชื้อทุติยภูมิ				
ไม่พบ	Reference	1	Reference	1
ตรวจพบ	2.74 (1.93, 3.88)	<0.001	3.01 (2.03, 4.45)	<0.001

เมื่อนำข้อมูลเพศ ปัจจัยเสี่ยงเกิดโรครุนแรง การติดเชื้อทุติยภูมิ และขนาดยา Corticosteroid เข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเอกอนามและเชิงพหุพบว่า เพศชายมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าเพศหญิง (OR 1.2; 95%CI, 0.88-1.63) และ (aOR 1.13; 95% CI, 0.79-1.62) เท่าตามลำดับแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรครุนแรงและเพิ่มการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ปัจจัยอายุมากกว่า 60 ปี มีโอกาสเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 2.13 เท่า (aOR 2.13; 95%CI, 1.43-3.17) ซึ่งเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ และมักมีโรคประจำตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้โรคโควิด-19 มีอาการรุนแรงรวมถึงแต่ละคนอาจมีหลายปัจจัยเสี่ยงจึง

ทำให้โอกาสเสียชีวิตสูงตามไปด้วย ปัจจัยโรคหลอดเลือดสมองโอกาสเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 2.17 เท่า (aOR 2.17; 95%CI, 1.07-4.42) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการรุนแรงเนื่องจากเป็นผู้ป่วยติดเตียง ช่วยเหลือตัวเองได้น้อยมาก ปัจจัยโรคไตเสื่อมเรื้อรังเพิ่มโอกาสเสียชีวิต 4.14 เท่า (aOR 4.14; 95%CI, 2.82-6.09) เนื่องจากในผู้ป่วยที่มีโรคไตเสื่อมเรื้อรังมีทั้งไตเสื่อมเรื้อรังระยะ 3 และ 4 ขณะเข้ารับการรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการวิกฤตพบมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วยต้องล้างไตด้วยการฟอกเลือดรวมถึงผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ล้างไตด้วยการฟอกเลือดเป็นประจำ การพบการติดเชื้อทุติยภูมิเพิ่มโอกาสการเสียชีวิต 3.01 เท่า (aOR 3.01; 95%CI, 2.03-

4.45) และพบว่าขนาดของ Corticosteroid ที่สูงขึ้นไม่ทำให้เพิ่มอัตราการเสียชีวิต กล่าวคือ ในขนาดยา 16 mg (aOR 1.26; 95%CI, 0.67-2.37) และ 20 mg (aOR 1.19; 95%CI=0.61-2.3) แม้ว่าขนาดของ Corticosteroid ที่มากกว่า 10 mg ในการศึกษาครั้งนี้คือ ขนาด 16 mg และ 20 mg จะเพิ่มโอกาสการติดเชื้อทุติยภูมิก็ตาม

เป็นที่น่าสังเกตว่าปัจจัย BMI>30 ในการศึกษาไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เสียชีวิตเพิ่มขึ้นนั้น อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่มี BMI>30 ในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี และไม่มีโรคประจำตัวอื่นที่เป็นปัจจัยทำให้เกิดโรคโควิด-19 รุนแรงจึงทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิต 103 คน มากกว่าผู้ป่วยเสียชีวิต 43 คน (ตารางที่ 1) เมื่อนำมาเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเอกนามและเชิงพหุจึงทำให้ค่า OR และ aOR น้อยกว่า 1 กล่าวคือค่า (OR 0.5; 95%CI, 0.33-0.73) และ (aOR 0.6; 95%CI, 0.38-0.93) ส่วนปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยตับแข็ง มะเร็งหรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และปอดเรื้อรัง จากการศึกษาไม่เพิ่มการเสียชีวิต อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จากการศึกษานี้มีจำนวนน้อยจึงอาจทำให้ค่าสถิติไม่มีนัยสำคัญ

อภิปรายผล

ในผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ที่ได้รับ Corticosteroid จากการศึกษาพบว่าอัตราการติดเชื้อทุติยภูมิลดลง 26.8 (95%CI, 23.6-30.3) ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของก่อนหน้าที่พบอุบัติการณ์การติดเชื้อทุติยภูมิลดลง 63¹² คาดว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาแรกได้รับอาการวิกฤตมากตั้งแต่แรกจึงเสียชีวิตก่อนพบการติดเชื้อทุติยภูมิ ทำให้มีอัตราการติดเชื้อทุติยภูมิไม่สูงนัก แต่พบอัตราการเสียชีวิตสูง กล่าวคืออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ในกลุ่มศึกษาร้อยละ 42.2 (95%CI, 38.5-46) ซึ่งสูงกว่าการศึกษา COVID STEROID 2 Trial Group พบมีอัตราตายที่ 28 วัน ร้อยละ 27.1 ในกลุ่มที่ได้ Corticosteroid 12 mg และอัตราตายที่ 28 วัน ร้อยละ 32.3 ในกลุ่มที่ได้ Corticosteroid 6 mg¹⁵ อัตราการติดเชื้อปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ในเพศชายและหญิงไม่แตกต่างกัน แต่เพศชายมีแนวโน้มเสียชีวิตมากกว่าเพศหญิง 1.2 เท่า (แต่ไม่มีนัยสำคัญ) เป็นที่ทราบกันดีในผู้ป่วยสูงอายุมักมีโรคประจำตัวหลายอย่าง ได้แก่ เบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง และไตวายเรื้อรัง โรคดังกล่าว

มีความสัมพันธ์กับภาวะ Atherosclerosis จึงทำให้ผู้ป่วยสูงอายุมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคโควิด-19 รุนแรงร่วมกันหลายปัจจัยเมื่อมีการติดเชื้อโควิด-19 จึงมีโอกาสเกิดปอดอักเสบรุนแรง โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคหลอดเลือดสมองในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยติดเตียง ช่วยเหลือตัวเองและขยับตัวได้น้อย ไม่มีแรงไอ จึงมีโอกาสเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิที่ทางเดินหายใจ และเพิ่มโอกาสการเสียชีวิต

Corticosteroid ขนาดสูงคือ 16 และ 20 mg จะเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิสูงกว่าขนาด 10 mg อย่างมีนัยสำคัญ คล้ายกับการศึกษาของ RECOVERY Collaborative Group¹⁶ และเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิทางเดินหายใจมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญใน Corticosteroid 20 mg แต่เมื่อศึกษาขนาดของ Corticosteroid ต่ออัตราการเสียชีวิตพบว่าขนาดของยาที่ 16 mg และ 20 mg มีอัตราการตายไม่แตกต่างกับขนาดยา 10 mg จากการศึกษาเมื่อพบการติดเชื้อทุติยภูมิผู้ป่วยเสียชีวิตเพิ่มขึ้นถึง 3.01 เท่า

จากแนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับปรับปรุงวันที่ 18 เมษายน พ.ศ. 2566 ของกรมควบคุมโรค¹⁴ การใช้ยา Corticosteroid ในผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากโควิด-19 ในขนาดยา 20 mg หรือมากกว่า 10 mg เพื่อลดขบวนการอักเสบรุนแรงนั้น แพทย์ควรเฝ้าระวังและป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อทุติยภูมิ เมื่อวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อทุติยภูมิแล้วควรให้ยาปฏิชีวนะตามเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาลนั้นๆ อย่างรวดเร็วที่สุด ประกอบกับความร่วมมือจากทีมสหสาขาในการพยาบาล โภชนาบำบัดและฟื้นฟูผู้ป่วยเพื่อลดการเสียชีวิต อีกทั้งยังควรให้ความรู้กับประชาชนกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเสียชีวิตให้ทราบถึง เมื่อมีอาการที่คิดถึงโรคโควิด-19 ควรตรวจ ATK เพื่อวินิจฉัยและรีบมารับยาต้านไวรัสโควิด เพื่อลดอาการรุนแรงของปอดอักเสบจากโควิด-19

จุดเด่นของงานวิจัย ได้แก่ การเก็บข้อมูลในช่วงที่มีการระบาดของโควิด-19 ในจังหวัดสมุทรปราการซึ่งเป็นพื้นที่ที่มีการระบาดค่อนข้างรุนแรง และเป็นข้อมูลศึกษาผู้ป่วยปอดอักเสบโควิด-19 รุนแรงของประชากรไทย และจากแนวทางการรักษาการติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ของกรมควบคุมโรค¹⁴ ใช้ยา Corticosteroid ขนาด 20 mg ในผู้ป่วยรุนแรง

ซึ่งขนาดเท่ากับยา Corticosteroid จากการศึกษา¹ อาจใช้ข้อมูลจากการศึกษานี้เพื่อทำนาย ตำแหน่งการติดเชื้อทุติยภูมิ และเชื่อก่อนโรคเมื่อเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิและพยายามป้องกันการเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิในทางเดินหายใจให้น้อยที่สุดเพื่อลดการเสียชีวิต ส่วนจุดด้อยของงานวิจัย คือ เป็นศึกษาเก็บแบบข้อมูลย้อนหลังและเป็นการสังเกต ข้อมูลที่เก็บได้อาจไม่สมบูรณ์ ถูกต้องทั้งหมดเนื่องจากขึ้นกับผู้บันทึกในเวลานั้นเก็บข้อมูลใดบ้าง และใช้ช่วงเวลาในการเก็บข้อมูล (มิถุนายน-กันยายน พ.ศ. 2564) ไม่ได้คำนวณจำนวนตัวอย่าง และข้อมูลการติดเชื้อทุติยภูมิและเสียชีวิตอาจคลาดเคลื่อนบ้าง เนื่องจากผู้ป่วยปอดอักเสบจากโควิด-19 รุนแรง 18 คน ต้องคัดออกตามเกณฑ์เนื่องจากจำหน่ายเป็นส่งต่อ ซึ่งช่วงมิถุนายน และกรกฎาคม พ.ศ. 2564 ที่มีการระบาดรุนแรงทางโรงพยาบาลสมุทรปราการไม่สามารถรับผู้ป่วยหนักที่ใช้เครื่องช่วยหายใจเพิ่มได้จึงต้องส่งต่อผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นและสามารถเคลื่อนย้ายได้ไปรักษาในจังหวัดใกล้เคียงในเขตสุขภาพที่ 6

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. COVID-19 questions and answers [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.emro.who.int/health-topics/coronavirus/covid-19-questions-and-answers.html>
- World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep30]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
- Worldometer. Coronavirus cases in Thailand [Internet]. 2023 [updated 2024 Jan 4; [cited 2023 Sep 30]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/thailand>
- Department of Disease Control. Coronaviruses 2019 situation in Thailand [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://public.tableau.com/views/SATCOVIDDashboard/1-dash-tiles?:showVizHome=no>
- Centers of Disease Control and Prevention. Managing COVID-19 Patients [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care.html>
- The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
- Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020;324:1298-306.
- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1307-16.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Correction to: clinical predictors of mortality due to covid-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:1294-7.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473-4.
- Ritter LA, Britton N, Heil EL, Teeter WA, Murthi SB, Chow JH, et al. the impact of corticosteroids on secondary infection and mortality in critically ill COVID-19 patients. *J Intensive Care Med* 2021;36:1201-8.
- Grasselli G, Cattaneo E, Florio G. Secondary infections in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care [Internet]*. 2021 [cited 2023 Aug 22];25(1):317. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8405344/pdf/13054_2021_Article_3672.pdf
- Department of disease control. Medical practice guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of nosocomial infections in the case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 22]. Available from: [https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_Flle/Bandner_\(Big\)/Attach/25660418150440PM_CPG_COVID-19_v.27_n_18042023.pdf](https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_Flle/Bandner_(Big)/Attach/25660418150440PM_CPG_COVID-19_v.27_n_18042023.pdf)
- COVID STEROID 2 Trial Group;Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Benfield T, et al. effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with covid-19 and severe hypoxemia: the COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA* 2021;326:1807-17.
- RECOVERY Collaborative Group.Higher dose corticosteroids in patients admitted to hospital with COVID-19 who are hypoxic but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2023;401:1499-507.