



## Steroid for Sepsis: Friend or Foe?

พ.อ. นพ. เพชร วัชรสินธุ์

แผนกโรคทางระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต  
กองอายุรกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก โดยเฉพาะผู้ป่วย sepsis มักมีภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือ Critical-Illness Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI)<sup>1</sup> เกิดจากกลไกต่าง ๆ ได้แก่ Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis dysfunction, cytokine-induced HPA axis activation และ adrenal cortisol synthesis impairment ต่อมาจึงมีแนวคิดในการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เพื่อรักษาภาวะ CIRCI ในผู้ป่วย septic shock โดยเชื่อว่าสเตียรอยด์อาจช่วยลดกระบวนการอักเสบได้ และเพิ่มความไวของหลอดเลือดต่อการให้ยาตีบหลอดเลือด (vascular reactivity) ได้ ปัจจุบันสมาคมเวชบำบัดวิกฤตของสหรัฐอเมริกาและยุโรป แนะนำว่า ควรให้สเตียรอยด์เฉพาะในผู้ป่วย septic shock ที่ได้รับสารน้ำมากพอแล้ว แต่ยังมีคามดันโลหิตต่ำอยู่จนต้องให้ยาตีบหลอดเลือด เพื่อรักษาความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ และมีแนวโน้มว่าจะต้องเพิ่มขนาดยาตีบหลอดเลือดมากขึ้นเรื่อย ๆ (refractory septic shock)<sup>2</sup> อย่างไรก็ตาม การให้ยาในกลุ่มสเตียรอยด์อาจเกิดผลข้างเคียงขึ้นได้ ได้แก่ การติดเชื้อใหม่ (new infection) การมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ระดับโซเดียมในเลือดสูง (hypermnatremia) หรือภาวะกล้ามเนื้อ

อ่อนแรง (neuromuscular weakness) เป็นต้น ประโยชน์ที่แท้จริงของการให้สเตียรอยด์ในผู้ป่วย sepsis จึงยังเป็นที่ถกเถียงกันมาตลอด<sup>3</sup>

ในปี พ.ศ. 2545 มีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่าง โดย Annane และคณะ<sup>4</sup> ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 300 ราย ที่มีภาวะ septic shock เปรียบเทียบการให้ hydrocortisone ทางหลอดเลือดดำขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 6 ชม. ร่วมกับให้ fludrocortisone ผ่านสายยางทางจมูก เข้าสู่กระเพาะอาหาร ในขนาด 50 ไมโครกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน กับการให้ยาหลอก พบว่า กลุ่มผู้ป่วย septic shock ที่ได้รับยา hydrocortisone ร่วมกับให้ fludrocortisone มีอัตราการรอดชีวิตภายในระยะเวลา 28 วัน สูงกว่า และสามารถหยุดยาตีบหลอดเลือดได้เร็วกว่า กลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติม พบว่า ผลการศึกษาเป็นเช่นเดียวกันในผู้ป่วย septic shock ที่มีภาวะ relative adrenal insufficiency (คือ ไม่ตอบสนองต่อการทำ short corticotropin test) ในขณะที่ผู้ป่วยซึ่งไม่มีภาวะ relative adrenal insufficiency มีอัตราการรอดชีวิต และระยะเวลาที่สามารถหยุดยาตีบหลอดเลือด ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ hydrocortisone กับ fludrocortisone เปรียบเทียบกับ

กลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยที่อัตราการติดเชื้อใหม่ไม่แตกต่างกัน (ยกเว้นกลุ่มที่ได้ยาหลอก พบว่า มีอัตราการเกิดแผลผ่าตัดติดเชื้อสูงกว่ากลุ่มที่ได้สเตียรอยด์) จุดที่น่าสังเกตของการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้มีความรุนแรงของโรคที่สูง (อัตราการเสียชีวิตของกลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 69) ต่อมาในปี พ.ศ. 2551 Sprung และคณะ ทำการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่าง Corticosteroid Therapy of Septic Shock (CORTICUS)<sup>5</sup> ในผู้ป่วย septic shock ทั้งหมด 499 ราย ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่รักษาโดยการให้ยา hydrocortisone ทางหลอดเลือดดำ 50 มิลลิกรัม ทุก 6 ชม. เป็นเวลา 5 วัน (การศึกษานี้ไม่ได้ให้ fludrocortisone) กับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลการศึกษาค้นคว้ากับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Annane<sup>4</sup> คือ พบว่า การให้ hydrocortisone ช่วยลดระยะเวลาในการให้ vasopressor ลงได้ แต่แตกต่างกันตรงที่การศึกษา CORTICUS พบว่า การให้ hydrocortisone ไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย septic shock ทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีภาวะ relative adrenal insufficiency ก็ตาม โดยผู้ป่วยในการศึกษา CORTICUS มีความรุนแรงของโรคต่ำกว่า (อัตราการเสียชีวิตของกลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 41) การศึกษาก่อนหน้านี้ของ Annane และคณะ<sup>4</sup> ซึ่งอาจทำให้ประโยชน์ของการให้สเตียรอยด์ในแง่ของการลดอัตราการเสียชีวิตอาจไม่ชัดเจนเท่าการศึกษาของ Annane และคณะ<sup>4</sup> ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย septic shock ที่มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่ามาก

นอกจากนั้น ยังพบว่า ผู้ป่วยในการศึกษา CORTICUS นั้นผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis และตรวจพบเชื้อก่อโรคจากผลเพาะเชื้อ (culture-positive sepsis) ไม่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมสูงถึงร้อยละ 24 ซึ่งเป็นที่ทราบกันว่าความเร็วในการให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม มีผลโดยตรงต่ออัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย sepsis<sup>6</sup> และอาจทำให้ปัจจัยดังกล่าว

มีผลต่อการแปลผลการศึกษา CORTICUS ได้อีกด้วย

ต่อมาในปี พ.ศ. 2559 มีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่าง Hydrocortisone for Prevention of Septic Shock (Hypress)<sup>7</sup> ในผู้ป่วย sepsis ที่ยังไม่มีการเกิด septic shock จากหออภิบาลผู้ป่วยทั้งหมด 34 แห่งในประเทศเยอรมัน โดยมีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 380 คน มาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยให้ hydrocortisone ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน ทางหลอดเลือดดำแบบหยดต่อเนื่องเป็นเวลา 5 วัน กับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลการศึกษา พบว่า การให้ hydrocortisone นอกจากจะไม่สามารถช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะ septic shock และไม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตทั้งในหออภิบาลผู้ป่วย และอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลแล้ว ยังทำให้มีอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญด้วย การศึกษานี้จึงไม่สนับสนุนการให้ hydrocortisone ในผู้ป่วย sepsis ที่ยังไม่มีการเกิด septic shock

ล่าสุดในปีนี้มีการศึกษาขนาดใหญ่ 2 การศึกษา คือ การศึกษา Adjunctive Corticosteroid Treatment in Critically Ill Patients with Septic Shock (ADRENAL)<sup>8</sup> และการศึกษา Activated Protein C and Corticosteroids for Human Septic Shock (APROCCHSS)<sup>9</sup> ทั้ง 2 การศึกษานี้มีจุดประสงค์เหมือนกัน คือ ต้องการศึกษาผลของการให้ยาสเตียรอยด์ต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย septic shock ในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤต โดยการศึกษาแรก คือ การศึกษา ADRENAL แบ่งผู้ป่วย septic shock ที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจทั้งหมดจำนวน 3,800 คน ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ hydrocortisone 200 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 7 วัน (หรือสั้นกว่าหากผู้ป่วยเสียชีวิตก่อน หรือออกจากหออภิบาลผู้ป่วยหนักก่อนครบ 7 วัน) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน และ 90 วัน ไม่แตกต่างกัน



แต่กลุ่มที่ได้ hydrocortisone มีระยะเวลาของการมีภาวะช็อคสั้นกว่า ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจสั้นกว่า และอัตราการรักษาโดยการให้เลือดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างกันของจำนวนวันที่รอดชีวิตได้โดยไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ อัตราการเกิดช็อคซ้ำ อัตราการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) และอัตราการเกิดภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย หรือเชื้อราในเลือดระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ส่วนการศึกษาที่ 2 คือ การศึกษา APROCCHSS ทำการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างในผู้ป่วย septic shock โดยช่วงแรกที่ทำการศึกษา ผู้วิจัยต้องการเปรียบเทียบผู้ป่วย 4 กลุ่ม ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่ได้ยา hydrocortisone กับ fludrocortisone, 2) ผู้ป่วยที่ได้ Activated Protein C (APC), 3) ผู้ป่วยที่ได้ทั้งยา hydrocortisone fludrocortisone และ APC, และ 4) ผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก แต่ภายหลังที่ APC ถูกยกเลิกให้ใช้ในผู้ป่วย septic shock การศึกษานี้จึงทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบผู้ป่วยเพียง 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ hydrocortisone (50 มิลลิกรัม ทุก 6 ชม.) ร่วมกับ fludrocortisone (50 ไมโครกรัม ผ่านสายยางทางจมูกเข้าสู่กระเพาะอาหารวันละครั้ง) เป็นเวลา 7 วันแล้วจึงหยุดให้ยาโดยไม่ปรับลดขนาดยา เปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ hydrocortisone ร่วมกับ fludrocortisone มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่า และมีจำนวนวันที่รอดชีวิตโดยไม่ต้องใช้ยาตีบหลอดเลือด (vasopressor-free days) และจำนวนวันที่รอดชีวิตโดยไม่มีอวัยวะทำงานล้มเหลว (organ-failure free days) มากกว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ พบว่า กลุ่มที่ได้สเตียรอยด์มีอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ คำถามสำคัญต่อไป คือ ทำไมการศึกษา APROCCHSS จึงได้ผลที่แตกต่างจากการศึกษา ADRENAL (ที่พบว่า

การให้ยาสเตียรอยด์ไม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย septic shock) ส่วนนี้อาจอธิบายจากความรุนแรงของโรค และลักษณะของผู้ป่วยที่นำมาศึกษา ซึ่งแตกต่างกัน โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกของการศึกษา APROCCHSS มีอัตราการเสียชีวิตที่ 90 วันสูงกว่า (ร้อยละ 49) การศึกษา ADRENAL (ร้อยละ 29) มาก นอกจากนั้น ผู้ป่วยในการศึกษา ADRENAL มีอัตราส่วนของผู้ป่วยศัลยกรรม (surgical admission) และอัตราส่วนผู้ป่วยติดเชื้อในช่องท้องสูงกว่า แต่มีอัตราส่วนของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด, ติดเชื้อในทางเดินหายใจ และติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะต่ำกว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา APROCCHSS ดังนั้น การศึกษาต่อไปในอนาคตที่น่าจะมีประโยชน์ คือ การศึกษาวิเคราะห์การให้สเตียรอยด์ตามระดับความรุนแรงของผู้ป่วย (patient-level analysis of outcome adjusted for illness severity) เพื่อยืนยันถึงประโยชน์ของการให้สเตียรอยด์ในแง่ของการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย septic shock ที่มีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะเสียชีวิต อีกประเด็นที่สำคัญ คือ การให้ยา fludrocortisone ร่วมด้วยในการศึกษา APROCCHSS ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า ยา fludrocortisone มี mineralocorticoid effect ที่มากกว่า hydrocortisone ซึ่งอาจมีส่วนช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ hydrocortisone ทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม สมมุติฐานนี้คงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันต่อไป

## บทสรุป

จากการศึกษาต่าง ๆ ในอดีตจนถึงปัจจุบันค่อนข้างเป็นที่ชัดเจนแล้วว่า การให้สเตียรอยด์ใน refractory septic shock ช่วยลดระยะเวลาในการให้ยาตีบหลอดเลือดลงได้ ส่วนการให้ hydrocortisone ทางหลอดเลือดดำร่วมกับ fludrocortisone ทางเดินอาหารในผู้ป่วย septic shock ที่มีอัตรา

การเสียชีวิตสูงอาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ ในขณะที่การให้สเตียรอยด์ในผู้ป่วย sepsis ซึ่งยังไม่มีภาวะ septic shock นั้นไม่ควรให้ เพราะนอกจากจะไม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตแล้ว ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อใหม่ และภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

อีกด้วย ดังนั้น ทุกครั้งที่พิจารณาให้สเตียรอยด์ในผู้ป่วย septic shock ควรคำนึงถึงผลดีและผลเสียที่ได้ ครอบงำก่อนเสมอ เพื่อประโยชน์และความปลอดภัยสูงสุดของผู้ป่วย

#### เอกสารอ้างอิง

1. Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med* 2017;45:2089-98.
2. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med* 2017;43:1751-63.
3. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD002243. 3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-77.
4. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François 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.
5. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
6. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235-44.
7. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis. The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:1775-1785.
8. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018;378:797-808.
9. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018;378:809-18.