

RRT Tips and Tricks

Update in Blood Purification: EUPHRATES trial

อ. พญ. ญัฐฐา ล้าเลิศกุล

ผศ. นพ. ญัฐชัย ศรีสวัสดิ์

หน่วยโรคไต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

เอ็นโดท็อกซิน (Endotoxin) เป็นส่วนหนึ่งของ Lipid A epitope บน Lipopolysaccharide ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมลบ ซึ่ง endotoxin สามารถกระตุ้นการตอบสนองการอักเสบของโฮสต์ และทำให้เกิดอาการแสดงของภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดและเกิดอวัยวะล้มเหลว และเสียชีวิตได้ พบว่า endotoxin assay activity ที่สูง (EAA $\geq$ 0.6) สัมพันธ์กับภาวะอวัยวะล้มเหลว และอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด ตัวกรอง Polymyxin-B เป็นตัวกรองที่ใช้ในการฟอกเลือด มีใช้มากกว่า 20 ปี ภายในประกอบด้วยยาปฏิชีวนะ Polymyxin-B ที่จับอยู่กับไฟเบอร์ polystyrene-polypropylene เพื่อดูดซับ endotoxin การศึกษาโดยทีมผู้วิจัยพบว่า การใช้ Polymyxin-B ทำให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อภาวะ severe sepsis ในผู้ป่วยดีขึ้น¹ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานี้มีข้อจำกัดอย่างขนาดใหญ่ระดับนานาชาติยังให้ผลที่ขัดแย้งกัน เมื่อปลายปี พ.ศ. 2561 มีการศึกษา EUPHRATES ตีพิมพ์ในวารสาร J Am Med Assoc² ผู้วิจัยจึงขอสรุปการศึกษาไว้โดยย่อ ณ ที่นี้

EUPHRATES Trial

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างแบบมีกลุ่มควบคุมแบบพหุสถาบัน (randomized, blinded,

sham-controlled trial) ทำในโรงพยาบาล 55 แห่ง ณ ประเทศสหรัฐอเมริกาและแคนาดา ประชากรที่เข้ารวมการศึกษาต้องมีอายุน้อยกว่า 18 ปี ได้รับการวินิจฉัยมีภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (septic shock) และมีระดับ endotoxin assay activity (EAA) อย่างน้อย 0.6 โดยผู้ป่วยเหล่านี้ต้องได้รับการรักษาเบื้องต้นที่เหมาะสม ได้แก่ ได้รับยา norepinephrine หรือ equivalent vasopressor 0.05 $\mu\text{g/kg/min}$ หรือมากกว่า เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมงแต่ไม่เกิน 30 ชั่วโมง ได้รับยาปฏิชีวนะ ได้รับสารน้ำอย่างน้อย 30 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม และมีอวัยวะล้มเหลวอย่างน้อย 1 ระบบ ซึ่งจำนวนกลุ่มตัวอย่างแรกที่คำนวณได้ คือ 360 ราย (80% power) แต่ภายหลังการวิเคราะห์ interim ครั้งที่ 2 ได้มีการปรับเกณฑ์การคัดเข้า คือ ต้องมี multiple organ dysfunction score (MODS) มากกว่า 9 และได้เพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างเป็น 450 ราย

ประชากรที่มีเกณฑ์เข้าได้จะถูกสุ่มแยกเป็นกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ในอัตราส่วน 1:1 ในกลุ่มทดลอง ผู้ป่วยจะได้รับการฟอกเลือดโดยใช้คอลัมน์ Polymyxin-B ต่อกับเครื่องฟอกเลือดมาตรฐาน ใช้ความเร็วของเลือดที่ไหลผ่านตัวกรอง 100 มิลลิลิตรต่อนาที และทำทั้งหมด 2 ครั้งภายใน 24 ชั่วโมง ครั้งละ 2 ชั่วโมง ส่วนในกลุ่มควบคุม ทีมผู้ดูแลจะถูกปิดกั้นการรักษาโดยมีการทำ sham hemoperfusion คือ ใช้



สายฟอกเลือดวางบนตัวผู้ป่วย และปิดทับด้วยวัสดุทึบแสง และสายฟอกเลือดนี้จะถูกต่อกับวงจรเครื่องฟอกเลือดมาตรฐานที่มีการไหลวนของน้ำเกลือจนครบ 2 ชั่วโมง เพื่อจำลองการทำ hemoperfusion

ผลลัพธ์ปฐมภูมิ คือ อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน และจะได้มีการวิเคราะห์แยกกลุ่มสำหรับผู้ป่วยที่มี MODS มากกว่า 9 ผลลัพธ์ทุติยภูมิ ได้แก่ Time to death, การเปลี่ยนแปลงของ MODS, การเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต ปัสสาวะ และการเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินินภายใน 72 ชั่วโมง

ผลการศึกษาและอภิปราย

มีผู้ป่วยจำนวน 450 รายที่เข้าร่วมการศึกษา แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 224 ราย และกลุ่มควบคุมจำนวน 226 ราย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษา คือ 59 ปี และมี APACHE II score เฉลี่ย 29 คุณสมบัติพื้นฐานอื่น ๆ ของทั้งสองกลุ่มและ MODS ไม่มีความแตกต่างกันจากการวิเคราะห์แบบ Intention-to-treat ไม่มีความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน (ร้อยละ 37.7 และ 34.5 ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ตามลำดับ) เมื่อวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มที่มี MODS มากกว่า 9 อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ได้แก่ ร้อยละ 44.5 และ 43.9 ตามลำดับ ในส่วนของผลลัพธ์ทุติยภูมิ และการวิเคราะห์เพิ่มเติมแบบ per-protocol พบว่า ไม่มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ EAA ในกลุ่มทดลองในวันที่ 2 และ 3 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น และไม่มี ความแตกต่างของอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมเช่นกัน

การศึกษานี้มีจุดเด่นตรงที่เป็นการศึกษาขนาดใหญ่ที่สุดของการใช้ polymyxin B hemoperfusion มีการใช้เกณฑ์ของ EAA เพื่อคัดผู้ป่วยที่มีความรุนแรง

ของโรคที่อาจได้ประโยชน์จากการรักษา และใช้เกณฑ์ MODS เพื่อคัดผู้ป่วยที่มีการล้มเหลวของหลายอวัยวะ นอกจากนี้ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ใช้ sham hemoperfusion เพื่อจำลองการรักษาและทำให้การปกปิดกลุ่มการรักษามีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบว่า การทำ polymyxin B hemoperfusion สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย septic shock ที่มีความรุนแรงได้ ซึ่งอาจอธิบายได้จากการระยะเวลาในการตัดสินใจเริ่มใช้ polymyxin B ว่าอาจช้าเกินไป นอกจากนี้ รูปแบบในการบริหารตัวกรอง กล่าวคือ การคัดเลือดผู้ป่วย ระยะเวลาที่ควรเริ่มใช้จำนวนครั้ง ระยะเวลาในการใช้ตัวกรองในแต่ละครั้ง อาจยังไม่เหมาะสมและต้องการการศึกษาเพิ่มเติม อีกทั้ง post-hoc analysis ของการศึกษานี้ที่คัดเฉพาะในผู้ป่วยที่มี EAA 0.6-0.9 และ MODS > 9 พบว่า polymyxin B hemoperfusion ลดอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ได้ร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม³ ดังนั้น เป็นไปได้ว่าในผู้ป่วยที่มี endotoxin burden มากเกินไป เกินความสามารถในการดูดซับ endotoxin ของตัวกรอง ทำให้มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และควรนำมาเป็นเกณฑ์คัดออกของการเลือกใช้ตัวกรองนี้

บทสรุป

จากการศึกษา EUPHRATES พบว่า การใช้คอลัมน์ polymyxin-B ในการฟอกเลือดผู้ป่วยที่มีภาวะช็อคจากติดเชื้อในกระแสเลือดไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตาม มีสัญญาณที่ดีจาก post-hoc analysis ว่า มีผู้ป่วยบางกลุ่มที่อาจได้ประโยชน์จากการรักษานี้ ในปัจจุบันการรักษาด้วย polymyxin-B จึงยังเป็นหัวข้อในการศึกษาวิจัยที่ควรค้นคว้าต่อว่า มีผู้ป่วยกลุ่มใดที่เหมาะสม และควรมีการบริหารการรักษาอย่างไรเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Srisawat N, Tungsa S, Lumlertgul N, Komaenthammasophon C, Peerapornratana S, Thamrongsat N, et al. The effect of polymyxin B hemoperfusion on modulation of human leukocyte antigen DR in severe sepsis patients. Crit Care. 2018 Oct 26; 22(1): 279.
2. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshal JC, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock and Elevated Endotoxin Level. JAMA. 2018;320(14): 1455 - 1463.
3. Iba T and Fowler L. Is Polymyxin B-immobilized Fiber Column Ineffective for Septic Shock? Discussion on the Press Release for EUPHRATES Trial. J Intensive Care. 2017; 5:40.