

TSCCM Journal Watch

Wearing a HAT for sepsis.

Should we?

พ.อ. นพ. เพชร วัชรสินธุ์

แผนกโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

แม้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย sepsis ในปัจจุบันมีแนวโน้มลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับในอดีต¹ แต่ sepsis ยังคงเป็นภาวะที่พบได้บ่อย นอกจากนั้น ผู้ป่วย sepsis มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าบางภาวะ เช่น ภาวะโรคหลอดเลือดสมอง หรือ กล้ามเนื้อหัวใจตาย² ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกจึงให้ความสำคัญกับภาวะ sepsis เป็นอันดับต้น ๆ³ ที่ผ่านมามีสมาคมแพทย์เวชบำบัดวิกฤตทั่วโลก ได้วางแนวทางการดูแลรักษา ผู้ป่วย sepsis มาโดยตลอด⁴ หนึ่งในแนวคิดใหม่ซึ่งถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย sepsis โดย Professor Paul Marik แพทย์เวชบำบัดวิกฤตเป็นผู้ริเริ่ม คือ การนำยา 3 ตัวมาใช้รักษา ผู้ป่วย sepsis ประกอบด้วย ยาที่ช่วยต่อต้านกระบวนการอักเสบ คือ ไฮโดรคอร์ติโซน (Hydrocortisone) และยาที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ⁵ ได้แก่ วิตามินซี (Ascorbic) และวิตามินบี (Thiamine) หรือ HAT หรือที่เรียกว่า Marik's cocktail โดยก่อนหน้านี้ Professor Paul Marik ศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วย sepsis พบว่า การให้ HAT ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย sepsis ลงได้เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบทั่วไป (usual care) (ร้อยละ 8.5 กับร้อยละ 40.4 ตามลำดับ)⁶ นอกจากนั้น ยังมีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะ sepsis จะพบภาวะ thiamine ต่ำได้ถึงร้อยละ 20⁷ จึงนำไปสู่แนวคิดในการให้ thiamine เสริมในผู้ป่วย sepsis อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างที่พิสูจน์ว่า HAT จะมีประโยชน์จริงหรือไม่ในผู้ป่วย sepsis⁸

เมื่อปีที่แล้วมีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างชื่อ CITRIS-

ALI⁹ ศึกษาในผู้ป่วย sepsis จำนวน 167 ราย ที่มีภาวะ acute respiratory distress syndrome (sepsis-induced ARDS) และเข้ารับการรักษาตัวในไอซียูประเทศอเมริกา โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้วิตามินซี 50 มก./กก. หยดทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชม. เป็นเวลา 4 วัน กับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลการศึกษา CITRIS-ALI พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้วิตามินซีมีผลลัพธ์ทางคลินิกต่อไปนี้ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก ไม่ว่าจะเป็นดัชนีที่บ่งถึงอวัยวะในร่างกายทำงานผิดปกติ (modified SOFA score) ดัชนีที่บ่งถึงการอักเสบ (C-reactive protein) หรือดัชนีที่บ่งถึงการบาดเจ็บของหลอดเลือด (thrombomodulin) เป็นต้น แต่ผลลัพธ์ทางคลินิกที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มจากการศึกษา CITRIS-ALI คือ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับวิตามินซีมีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันต่ำกว่า (ร้อยละ 30 กับร้อยละ 46, $p=0.03$) มีจำนวนวันที่ไม่ต้องนอนในไอซียู และจำนวนวันที่ไม่ต้องนอนในโรงพยาบาลมากกว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม ค่าทางสถิติที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญดังกล่าว ยังไม่ได้นำมาศึกษาโดยการควบคุมตัวแปรต่าง ๆ ที่อาจส่งผลต่อการศึกษา และวิเคราะห์ข้อมูลได้ ผลการศึกษานี้จึงสรุปว่ายังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันถึงประโยชน์ของการให้วิตามินซีในผู้ป่วย sepsis ต่อไป และเป็นที่มาของการศึกษา The Vitamin C, Hydrocortisone and Thiamine in patients with Septic shock (VITAMINS) ซึ่งถูกตีพิมพ์ลงในวารสาร JAMA เมื่อต้นปีนี้¹⁰



การศึกษา VITAMINS

เป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างในผู้ป่วย septic shock¹⁰ จำนวน 211 ราย ที่เข้ารับการรักษาทันทีในไอซียู 10 แห่ง ประเทศออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ และบราซิล การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ HAT (hydrocortisone 50 มก. ทุก 6 ชม., วิตามินซี 1.5 ก. ทุก 6 ชม., วิตามินบี 200 มก. ทุก 12 ชม.) ทางหลอดเลือดดำ และกลุ่มที่ได้รับเพียงไฮโดรคอร์ติโซนอย่างเดียว (ไม่ได้รับวิตามินอีก 2 ตัว) โดยดูผลลัพธ์หลัก คือ จำนวนวันที่รอดชีวิตโดยไม่ต้องใช้ยาตีบหลอดเลือด และผลลัพธ์รอง ได้แก่ จำนวนวันที่รอดชีวิตโดยไม่ต้องให้การรักษาระดับประคับประคอง เช่น การให้ยาตีบหลอดเลือด การใช้เครื่องช่วยหายใจ หรือการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไต เป็นต้น นอกจากผลการศึกษาวิตามินที่พบว่า ณ วันที่ 3 ของการให้ยา กลุ่มที่ได้ HAT มีการลดลงของ SOFA score มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (อย่างไรก็ดี ถ้าสังเกตจากลักษณะผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ HAT จะมีค่าเฉลี่ยในเลือดสูงกว่ากลุ่มควบคุมตั้งแต่เริ่มการศึกษา) ผลการศึกษาอื่น ๆ ของการศึกษา VITAMINS ไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์อื่น ๆ เลย ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่ว่าจะเป็นระยะเวลาที่รอดชีวิตโดยไม่ต้องใช้ยาตีบหลอดเลือด อัตราเสียชีวิตที่ 90 วัน จำนวนวันที่รอดชีวิตโดยไม่ต้องให้การรักษาระดับประคับประคอง หรือภาวะแทรกซ้อนรุนแรงต่าง ๆ จากยาที่ทำการศึกษา เป็นต้น การศึกษา VITAMINS มีจุดแข็ง ได้แก่ การนำผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock

เข้ามศึกษาภายในระยะเวลาไม่นาน (ไม่เกิน 24 ชั่วโมง) และเป็นการศึกษาแบบสหสถาบัน ซึ่งโรงพยาบาลที่เข้าร่วมทั้ง 10 แห่ง มีทั้งโรงพยาบาลในประเทศที่มีรายได้ปานกลางและโรงพยาบาลในประเทศที่มีรายได้สูง ผู้ร่วมวิจัยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาตาม protocol ที่กำหนดไว้ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัด ได้แก่ ขนาดประชากรที่นำมาศึกษาไม่เพียงพอที่จะนำมาใช้วิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้ นอกจากนั้น การศึกษานี้ไม่ได้ตรวจระดับของ thiamine ของผู้ป่วย ซึ่งการให้ thiamine เสริมในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีระดับ thiamine ต่ำอาจไม่เกิดประโยชน์ใด ๆ แก่ผู้ป่วยอีกด้วย นอกจากนั้น การศึกษานี้เป็นแบบ open-label ไม่ได้ปกปิดการให้ยาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ทำให้อาจมีผลต่อการให้การรักษและการแปลผลได้

บทสรุป

จากหลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบัน เมื่อเปรียบเทียบกับ การรับให้การรักษที่จำเป็น ที่พบแล้วว่าช่วยลดอัตราการเสียชีวิตลงได้จริงในผู้ป่วย sepsis นั่นคือ การให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมร่วมกับการทำ source control ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะสามารถทำได้ การให้ HAT ในผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock เพื่อหวังผลเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตยังคงไม่มีความเหมาะสมมากพอในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990 - 2017: analysis for the global burden of disease study. *Lancet* 2020; 395: 200 - 211.
2. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC. Severe sepsis in pre-hospital emergency care. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1264 - 1271.
3. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority - A WHO resolution. *N Engl J Med* 2017; 377: 414 - 417.
4. 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. *Crit Care Med* 2017; 45: 486 - 552.
5. Bulger EM, Maier RV. Antioxidants in critical illness. *Arch Surg* 2001; 136: 1201 - 1207.
6. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 2017; 151: 1229 - 1238.
7. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, Barbash I, Chase M, Joyce N, et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care* 2010; 25: 576 - 581.
8. Rubin R. Wide interest in a vitamin C drug cocktail for sepsis despite lagging evidence. *JAMA* 2019; 322: 291 - 293.
9. Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1261 - 1270.
10. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Easywood GM, French CJ, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock. The VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323: 423 - 431.