

# Is early-goal directed therapy dead ?

พ.ท. นพ. เพชร วัชรสินธุ์  
แผนกโรคปอดและเวชบำบัดวิกฤต  
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วย severe sepsis หรือ septic shock ซึ่งได้รับการ resuscitate ตามแนวทาง Early-Goal Directed Therapy (EGDT) มีผลการรักษาที่ดีกว่าวิธีการ resuscitate แบบทั่วไป หรือ “usual care” หรือไม่ คำถามนี้เกิดขึ้นและถูกตั้งข้อสงสัยมากขึ้นเรื่อย ๆ หลังจากที่มีการศึกษาในปี ค.ศ.2001 โดย Rivers และคณะ<sup>1</sup> ศึกษาในผู้ป่วย severe sepsis โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการ resuscitate ตามแนวทาง EGDT นั่นคือ resuscitate โดยให้มีค่า central venous pressure (CVP) อย่างน้อย 8-12 มม.ปรอท ค่า mean arterial pressure (MAP) 65-90 มม.ปรอท และค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในหลอดเลือดดำ (ScvO<sub>2</sub>) อย่างน้อยร้อยละ 70 ให้สำเร็จภายใน 6 ชม. โดยให้สารน้ำ เลือด ยาตีบหลอดเลือดหรือยาเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ เปรียบเทียบกับการ resuscitate โดยไม่ใช่ EGDT พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการ resuscitate โดยวิธี EGDT มีอัตราการเสียชีวิต ที่ 28 วัน และ 60 วัน น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ resuscitate โดยใช้ EGDT อย่างมีนัยสำคัญ

แม้การศึกษาดังกล่าวของ Rivers จะมีข้อจำกัด คือเป็นการศึกษาในโรงพยาบาลแห่งเดียว (single center) ในประเทศอเมริกา และกลุ่มผู้ป่วยที่จะทำ EGDT ทุกรายต้องได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ (central venous catheter) เพื่อตรวจค่า ScvO<sub>2</sub> อย่างต่อเนื่อง ซึ่งอาจเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำได้ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาของ Rivers

ก็ได้นำไปสู่แนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guideline) ในการรักษาผู้ป่วย severe sepsis หรือ septic shock โดย Surviving Sepsis Campaign<sup>2</sup> และพบว่าการปฏิบัติตามคำแนะนำดังกล่าว สามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลงได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>3</sup>

จนเมื่อไม่นานมานี้ ได้มีการศึกษาที่เป็นการศึกษาขนาดใหญ่ ชนิด multicenter ทั้งหมด 3 การศึกษา (trio of EGDT studies) ซึ่งมีจุดประสงค์เดียวกัน คือเพื่อทดสอบสมมติฐานว่า การ resuscitate ตามแนวทาง EGDT อาจไม่มีผลดีไปกว่าการ resuscitate แบบ usual care โดยการศึกษาแรก คือ การศึกษา ProCESS (Protocolized Care for Early Septic Shock) ศึกษาใน 31 centers ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยแบ่งผู้ป่วย septic shock เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ resuscitate โดยใช้ EGDT protocol, กลุ่มที่ใช้ standard protocol โดยไม่บังคับว่าจะต้องใส่สาย central venous catheter และกลุ่มที่ resuscitate แบบทั่วไป (usual care) ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม และยังคงพบว่า กลุ่มที่ได้รับการ resuscitate โดยใช้ EGDT มีอัตราการเข้าไอซียูมากกว่าผู้ป่วยอีก 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ<sup>4</sup>

การศึกษาต่อมา คือ การศึกษา ARISE (Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation)<sup>5</sup> ซึ่งทำการศึกษาใน 51 centers ของประเทศออสเตรเลียและนิวซีแลนด์

เปรียบเทียบผู้ป่วย septic shock ที่ resuscitate ด้วย EGDT กับ usual care ผลพบว่า อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน และพบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม EGDT มีระยะเวลาอยู่ที่ห้องฉุกเฉินสั้นกว่า และมีอัตราส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาตีบหลอดเลือดสูงกว่ากลุ่ม usual care อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ )

การศึกษาสุดท้าย คือ การศึกษา ProMISe (Protocolised Management In Sepsis) ซึ่งศึกษาใน 56 centers ในประเทศอังกฤษ เปรียบเทียบการ resuscitate ผู้ป่วย septic shock ด้วย EGDT กับ usual care<sup>6</sup> ผลการศึกษาค้นคว้ากับ 2 การศึกษาข้างต้น นั่นคือ ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม และพบว่ากลุ่มที่ได้ EGDT มีระยะเวลาการรักษาตัวในไอซียูนานกว่า และได้รับการให้สารน้ำ ยาตีบหลอดเลือด และ dobutamine ใน 6 ชม.แรก มากกว่ากลุ่มที่ได้ usual care อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีค่าใช้จ่ายจากการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่แตกต่างกัน

หลังจากที่การศึกษา ProCESS, PROMISE และ ARISE ทั้ง 3 ถูกตีพิมพ์ไม่นาน ก็มีงานวิจัยที่เป็น meta-analysis ออกมาเปรียบเทียบการ resuscitate โดยใช้ EGDT กับ usual care<sup>7</sup> ซึ่งผลการศึกษาก็ค้นพบว่า การใช้ EGDT ไม่ได้ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย เมื่อเทียบกับการรักษาแบบ usual care ซึ่งก็ไม่น่าแปลกใจนักเนื่องจากการศึกษานี้ได้นำเอาข้อมูลของการศึกษาขนาดใหญ่ทั้ง 3 การศึกษาเข้ามาวิเคราะห์ด้วย ทำให้ meta-analysis นี้สรุปผลการศึกษาว่า การใช้ EGDT ไม่มี

ประโยชน์มากกว่าการทำ usual care และไม่แนะนำให้ใช้ EGDT มาเป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วย severe sepsis หรือ septic shock

หากถามว่า EGDT ไม่มีประโยชน์จริงหรือในอดีตอาจกล่าวได้ว่า EGDT มีประโยชน์อย่างมาก เพราะ EGDT เป็นการ resuscitate ผู้ป่วย severe sepsis ที่มีแบบแผน มีกรอบเวลา และมีเป้าหมายที่ชัดเจน ซึ่งในอดีตยังไม่มีรูปแบบการ resuscitate ดังกล่าว การศึกษาของ Rivers ในอดีตยังแสดงให้เห็นว่า EGDT ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลงได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ทำไมการศึกษา trio ทั้ง 3 การศึกษา ซึ่งถูกตีพิมพ์เมื่อไม่นานมานี้ จึงไม่พบว่า EGDT มีประโยชน์ เมื่อเปรียบเทียบกับ usual care คำตอบอาจอธิบายจากที่การศึกษา trio มีหลายปัจจัยที่แตกต่างจากการศึกษาของ Rivers ทำให้การนำผลลัพธ์ของการศึกษาดังกล่าวมาเปรียบเทียบกัน อาจทำได้ยาก ตัวอย่างเช่น

1. ผู้ป่วย septic shock ที่ถูกนำมาศึกษาในการศึกษาของ Rivers มีความรุนแรงของโรครุนแรงกว่า (APACHE II score) และมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าผู้ป่วยในการศึกษา ARISE, ProCESS และ ProMISe โดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็น control (ตารางที่ 1)
2. ผู้ป่วยกลุ่ม usual care ในการศึกษา ProMISe เกินครึ่งหนึ่งได้รับการใส่สาย central venous catheter
3. การศึกษา trio ทั้ง 3 การศึกษา ผู้ป่วยได้รับการให้สารน้ำและยาปฏิชีวนะที่รวดเร็ว ตั้งแต่ก่อนที่ผู้ป่วยจะถูกส่งเข้ามาในการศึกษา

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่ม usual care ของการศึกษาทั้ง 4 การศึกษา

Parameters	Rivers และคณะ	ProCESS	ARISE	ProMISe
Baseline APACHE II score	20.4	20.7	15.8	18
Baseline SAPS II score	48.8	NA	NA	NA
อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน (%)	49.2	NA	15.9	24.5
อัตราการเสียชีวิตที่ 60 วัน (%)	56.9	18.9	NA	NA
อัตราการเสียชีวิตที่ 90 วัน (%)	NA	NA	18.8	NA

(NA : not applicable)

4. วิธีการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เปลี่ยนไปจากอดีต ได้แก่ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดโดยไม่ใช้วิธีที่เข้มงวดเกินไป (tight glucose control) การยอมรับการให้เลือดเมื่อมีระดับฮีโมโกลบินที่ต่ำกว่า 7 กรัม/ดล. หรือการช่วยหายใจผู้ป่วย sepsis ที่มีภาวะ ARDS โดยใช้แนวทาง lung protective strategies วิธีต่าง ๆ ดังกล่าวในปัจจุบันพบว่า มีประโยชน์ในผู้ป่วย sepsis แต่วิธีดังกล่าว ยังไม่ได้ใช้กันอย่างแพร่หลายในอดีต

5. การใช้แนวทาง EGDT ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001 จนเกิดความเคยชิน อาจทำให้การประเมินผู้ป่วยในกลุ่มที่เป็น “usual care” ได้รับการประเมินแบบ EGDT ไปโดยไม่รู้ตัว (เช่น การใส่ central venous catheter เพื่อดูค่า CVP หรือการประเมิน MAP ให้มากกว่า 65 มม.ปรอท เป็นต้น) ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่ม “usual care” ไม่ใช่ผู้ป่วยที่ได้รับการ resuscitate แบบ usual care เหมือนในอดีต

## สรุป

ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน การรักษาและดูแลผู้ป่วย septic shock ได้มีการพัฒนาและปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตที่ลดลง หากคำว่า “usual care” ในปัจจุบันหมายถึง การที่แพทย์และพยาบาลสามารถตรวจพบภาวะ sepsis ได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น (early detection) สามารถให้การรักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะ/ทำ source control ได้อย่างเหมาะสมและรวดเร็ว ร่วมกับการประคับประคองระบบไหลเวียนโลหิต และระบบหายใจให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ เพื่อให้มีออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ของร่างกายอย่างเพียงพอ การใช้แนวทาง resuscitate โดยใช้ EGDT อาจจะไม่มีประโยชน์มากไปกว่าการ resuscitate แบบ “usual care”

### เอกสารอ้างอิง

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muezzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345 : 1368-77.
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guideline for management of severe sepsis and septic shock : 2012. *Crit Care Med* 2013; 41 : 580-637.
3. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome : results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 2015; 41 : 1620-8.
4. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370 : 1683-93.
5. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellow R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371 : 1496-506.
6. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372 : 1301-11.
7. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellow R, Chong CR, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe Investigators. *Intensive Care Med* 2015; 41 : 1549-60.