



TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ผลของการดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรังต่อการดำเนินไปของโรคไต

Effect of care provided to diabetic patients with chronic kidney disease upon progression

of kidney disease 43

พณวัณย์ ศรีสุวรรณภพ

Medication Safety

กรณีศึกษา: ภาวะแอนาฟิแล็กซิสจากยาที่ใช้ในระหว่างการผ่าตัด

Case report: Drug-induced anaphylaxis during operation 59

ชลิตา วีระพงษ์

พิษวิทยา (Toxicology)

พิษวิทยาของสารกำจัดวัชพืชไกลโฟเสต

Toxicology of Glyphosate Herbicide 70

วุฒิเชษฐ รุ่งเรือง



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วัตถุประสงค์

: เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการวิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก

บรรณาธิการที่ปรึกษา
(Editorial Consultants)

: ญญ.ผศ.มณฑนา ภาณุมาภรณ์, ญญ.รศ.ธิดา นิงสานนท์, ญญ.ทัศนีย์ เขียวขจี ญญ.ปรานี ญญ.ไฉฉวยการ

บรรณาธิการ
(Editor)

: ญญ.รศ.ดร.บุษบา จินดาวิจักษณ์

รองบรรณาธิการ
(Vice-editor)

: ญญ.รศ.ดร.สุวัฒนา จุฬาววัฒนทล, ญญ.รศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์

กองบรรณาธิการ
(Editorial Board &
Peer Reviewers)

: ญญ.วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, ญญ.อ.ดร.กฤตติกา ตัญญาแสนสุข
ภก.ผศ.ดร.ปรีชา มณฑาทิคุล, ภก.รศ.ดร.ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ
ภก.รศ.ดร.เนติ สุขสมบูรณ์, ภก.อ.ดร.ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์,
ญญ.รศ.ดร.เพชรรัตน์ พงษ์เจริญสุข, ภก.อ.ดร.ศรัณย์ กอสนาน,
ภก.ผศ.ดร.แสง วัชรธนกิจ

ผู้จัดการวารสาร
(TJHP Manager)

: ญญ.จันทร์กานต์ เทียนเงิน

ผู้ช่วยผู้จัดการวารสาร
(TJHP Assistant Manager)

: ญญ.มยุรี องค์กรเจริญ

ฝ่ายศิลป์
(Graphic & Design)

: บริษัท ประชาชน จำกัด

สำนักพิมพ์
(Publisher)

: บริษัท ประชาชน จำกัด

เจ้าของ
(Owner)

: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

Website ของสมาคม

: <http://www.thaihp.org>

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ISSN 085-2939) เป็นวารสารอิเล็กทรอนิกส์ที่จัดทำโดย สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เลขที่ 3850/2 ถนนพระราม 4 แขวงพระโขนง เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110 โทรศัพท์ 02-2499333 โทรสาร 02-2499331 e-mail: hp@thaihp.org ปีละ 3 ฉบับ เผยแพร่สำหรับสมาชิกสมาคมฯ บนเว็บไซต์ www.thaihp.org

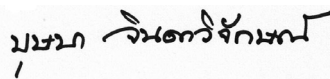
ลิขสิทธิ์ : บทความในวารสาร เป็นกรรมสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ห้ามนำบทความทั้งหมดหรือบางส่วนไปใช้ประโยชน์ เช่น พิมพ์ซ้ำ ถ่ายทอดหรือเก็บไว้เป็นข้อมูลในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งไม่ว่าโดยทางกายภาพทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือถ่ายสำเนา เว้นเสียแต่จะได้รับอนุญาตจากสมาคมฯ เป็นลายลักษณ์อักษร

คำชี้แจงจากบรรณาธิการ

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่สองของปี พ.ศ. 2558 มีบทความนิพนธ์ต้นฉบับเรื่อง ผลของการดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรังต่อการดำเนินไปของโรคไต ในบทความนี้ได้แสดงขั้นตอนการทำงานที่เภสัชกรมีส่วนร่วมในทีมสหวิชาชีพ ซึ่งก่อผลลัพธ์ที่ดีต่อผู้ป่วย ผู้อ่านสามารถศึกษาและใช้เป็นแนวทางการจัดให้ทีมงานบริหารทางเภสัชกรรมเช่นนี้ได้ ในโรงพยาบาลของตน

บทความ Medication Safety ในฉบับนี้น่าสนใจมาก เป็นเรื่องการเกิดภาวะแอนาฟิแล็กซิสจากยาที่ใช้ในระหว่างการผ่าตัด ผู้อ่านบทความจะได้ทราบว่าระหว่างการผ่าตัดมีการใช้ยาหลายชนิด และได้เรียนรู้กระบวนการวิธีคิดเพื่อประเมินความน่าจะเป็นของยาที่ก่อภาวะแอนาฟิแล็กซิสขึ้น

ในส่วนของบทความพิษวิทยา เป็นเรื่องของพิษจากสารกำจัดวัชพืชไกลโฟเสต โดยเป็นรายงานกรณีผู้ป่วยที่ได้รับไกลโฟเสตในปริมาณมากเข้าสู่ร่างกายทางปากด้วยความตั้งใจ และกว่าจะมีผู้พบผู้ป่วยและนำผู้ป่วยส่งโรงพยาบาลก็ผ่านไป 2 ชั่วโมง การช่วยเหลือผู้ป่วยทำได้เพียงการรักษาแบบประคับประคอง เนื่องจากไม่มียาต้านพิษจำเพาะ และผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุดซึ่งเป็นเวลา 20 ชั่วโมงหลังได้รับไกลโฟเสต นับเป็นอุทาหรณ์ที่ควรนำไปหาแนวทางป้องกันความเสี่ยงไม่ให้เกิดขึ้นกับเกษตรกรผู้ใช้สารนี้และประชาชนทั่วไป



(ภญ.รศ.ดร.บุษบา จินดาวิจักษณ์)

บรรณาธิการ

คำชี้แจงการส่งเรื่องพิมพ์

บทความที่ได้รับการพิจารณาให้ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล ประกอบด้วย บทนิพนธ์ต้นฉบับ (original research articles), บทความโรคและยาใหม่, บทความการวินิจฉัยทางเภสัชกรรม (pharmaceutical diagnosis), และบทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education;CPE) พิมพ์ด้วย Microsoft Word for Window ใช้ font Cordia New ขนาด 14 บนกระดาษ A4 หน้าเดียว

1. ชนิดของบทความ

- 1.1 **นิพนธ์ต้นฉบับ** : ประกอบด้วย บทนำ วัตถุประสงค์ วิธีวิจัย ผลการวิจัย/ทดลอง วิเคราะห์ผล/อภิปรายผล สรุปผล ข้อเสนอแนะ กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง รวมทั้งบทคัดย่อภาษาไทยและอังกฤษ พร้อมทั้งคำสำคัญและ key words ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้าพิมพ์กระดาษ A4
- 1.2 **บทพิษวิทยา** : เป็นข้อมูลการดำเนินงานด้านพิษวิทยา รวมทั้งกรณีศึกษา แนวทางการจัดการ และการรักษา พร้อมเอกสารอ้างอิง
- 1.3 **บทความ Medication Safety** : ประกอบด้วย บทความจากประสบการณ์และความรู้ที่เกี่ยวข้องกับ Medication Safety มี บทนำ เนื้อเรื่อง และบทสรุป พร้อมเอกสารอ้างอิง
- 1.4 **บทความการศึกษาต่อเนื่อง** : ประกอบด้วยบทคัดย่อ วัตถุประสงค์ เนื้อเรื่อง บทสรุป และเอกสารอ้างอิง พร้อม แบบทดสอบ 5 ตัวเลือกจำนวน 10 - 15 ข้อเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

2. **ชื่อบทความ** ไม่ว่าจะเป็นบทความชนิดใด ควรมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่ใส่ชื่อสถานที่ทำการวิจัย เช่น ชื่อโรงพยาบาล/จังหวัด ไว้ในชื่อเรื่องวิจัย

3. **ชื่อผู้พิมพ์** มีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งวุฒิการศึกษา และสถาบัน/ที่ทำงาน

4. **วิธีอ้างอิงในเนื้อเรื่อง** อ้างอิงด้วยตัวเลขยกขึ้น ตามลำดับเลขที่เอกสารอ้างอิง

5. เอกสารอ้างอิง (References)/บรรณานุกรม (Bibliography)

5.1 วารสาร เรียงตามลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์ (ถ้ามีมากกว่า 3 ชื่อ ใส่ 3 ชื่อแรก ก่อนเติม et al.) ชื่อบทความ ชื่อวารสาร (ใช้ชื่อย่อ) ปีที่พิมพ์ (year) ปีที่ (volume) และหน้า ดังตัวอย่าง

- ชื่อสกุล ชื่อตัว ชื่อกลาง(ย่อ)
1. Chancellor JV, Hill AM, Sabin CA, Simpson KN, et al. Modeling the cost effectiveness of lamivudine/Zidovudine combination therapy in HIV infection. Pharmacoeconomics 1997 ; 12 : 54-6

- ชื่อตัว ชื่อสกุล
2. ประทุม พฤกษ์รักษ์, ไพโรจน์. วารสารสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 2536 ; 3 : 71.

5.2 หนังสือตำรา เรียงตามลำดับดังนี้

ผู้พิมพ์ ถ้าเป็นบรรณาธิการให้ใส่คำว่าบรรณาธิการไว้ในวงเล็บ ชื่อหนังสือ ครั้งที่พิมพ์ (edition) เมือง/จังหวัดที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปีที่พิมพ์ และหน้า ดังตัวอย่าง

- ชื่อสกุล ชื่อตัว(ย่อ)ของผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง ชื่อหนังสือ เมือง
1. Maldon M, Hurley RW. Physical examination, In:Bohs(ed) Clinical Clerkship Manual. Vancouver: Applied Therapeutics Inc, 1992: 4-24
- ↓
สำนักพิมพ์

2. สุวัฒนา จุฬารัตนพัฒน์, การติดตามวัดระดับยาในเลือด, ใน:บุษบา จินดาวิจักษณ์,เนติ สุขสมบุญรณ์ (บรรณาธิการ).
เภสัชกรรมบำบัดในโรงพยาบาล, กรุงเทพมหานคร: ไทยมิตรการพิมพ์, 2539: 111-22

5.3 เว็บไซต์ เรียงตามลำดับดังนี้

หน่วยงาน (ชื่อผู้พิมพ์) ชื่อบทความ ชื่อเว็บไซต์ที่สืบค้น และวันที่เข้าไปสืบค้น ดังตัวอย่าง

1. Joint Commission on Accreditation of Health Organization. Revision to joint commission standards in support to patient safety and medical/health care error reduction. July 2001. Available at : www.JCAHO.org
Accessed August 17, 2001.

2. ปฏิกริยาต่อกันของยา micronazole oral gel และ warfarin. สืบค้นจาก : <http://www.fda.moph.go.th/fda-net/html/product/apr/about/Drug Bulletin 6-3 pdf>. วันที่เข้าไปสืบค้น 8 มิถุนายน 2547.

5.4 วิทยานิพนธ์ เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์ ชื่อวิทยานิพนธ์ ระดับปริญญา จังหวัด สถาบันการศึกษา ปีที่จัดพิมพ์ ดังตัวอย่าง

1. มังกร ประพันธ์วัฒนะ. การพัฒนาระบบความปลอดภัยด้านยาโดยการจัดการองค์ความรู้ : กรณีศึกษาโรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง. สารานุกรมสุขภาพศาสตร์ ดุษฎีบัณฑิต. กรุงเทพมหานคร.บัณฑิตมหาวิทยาลัย มหวิทยาลัยมหิดล,2547.

5.5 รายงาน เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อหน่วยงาน ชื่อรายงาน เดือน ปีที่รายงาน ดังตัวอย่าง

1. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). รายงานกิจกรรมประจำปี 2546. พฤษภาคม 2547.

6. บทคัดย่อ

- 6.1 ภาษาไทย (ไม่ต้องมีข้อความนำ และไม่ต้องมีหัวข้อย่อ) เริ่มต้นด้วย วัตถุประสงค์ วิธีวิจัยและสถิติที่ใช้ ผลการวิจัย สรุป และข้อเสนอแนะ รวมทั้งคำสำคัญได้บทคัดย่อ

- 6.2 ภาษาอังกฤษ เช่นเดียวกับบทคัดย่อภาษาไทย และแปลให้เนื้อเรื่องตรงกัน รวมทั้ง keywords

7. วิธีการส่งบทความ เลือกส่งได้ 2 ช่องทางคือ

- 7.1 ส่งทางไปรษณีย์ ส่งบทความที่พิมพ์ตามแบบที่กำหนดพร้อมเลขหน้ากำกับ 1 ชุด และแผ่น CD บันทึก ไฟล์บทความ รวมทั้งแบบฟอร์มส่งบทความที่มีรายละเอียดครบถ้วน วงเล็บมุมซองว่า “บทความวารสาร” ถึง ผู้จัดการวารสารเภสัชกรรม โรงพยาบาล สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 3850/2 ชั้น 16 โรงพยาบาลเทพธารินทร์ ถนนพระราม 4 เขตคลองเตย กทม.10110

- 7.2 ส่งทาง e-mail ส่งไฟล์บทความ (Microsoft Word) พร้อมแบบฟอร์มส่งบทความมาที่ TJHP@thaihp.org โดยใช้ชื่อ subject ว่า send article

แบบฟอร์มส่งบทความเพื่อพิจารณาลงวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....

ขอส่งบทความประเภท () นิพนธ์ต้นฉบับ () บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ชื่อเรื่อง (ไทย)

(อังกฤษ)

คำสำคัญ (Key words).....

ผู้นิพนธ์ (ไทย)

(อังกฤษ)

สถานภาพสมาชิกของผู้นิพนธ์ชื่อแรก () เป็น () ไม่เป็น

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

e-mail address

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า บทความนี้ () เป็นผลงานของข้าพเจ้าแต่เพียงผู้เดียว

() เป็นผลงานของข้าพเจ้าและผู้ร่วมงานตามชื่อที่ระบุในบทความจริง

โดยบทความนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์ในวารสารใดมาก่อน และจะไม่นำส่งไปเพื่อพิจารณาลงตีพิมพ์ในวารสาร
อื่นภายใน 60 วันนับจากวันที่ข้าพเจ้าได้ส่งบทความฉบับนี้ และได้จัดส่งต้นฉบับบทความที่มีรูปแบบการเขียน
ตามข้อกำหนดที่ชี้แจงไว้ในวารสารมาพร้อมกันนี้

ลงนาม

()

วัน/เดือน/ปี

บทความที่มีรูปแบบและคุณสมบัติครบถ้วนตามข้อกำหนด จะได้รับการตอบรับขั้นต้นภายใน 14 วัน





ใบสมัคร สมาชิก สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า ภก./ภญ. (ยศ).....นามสกุล.....

หมายเลขบัตรประชาชน.....

เกิดวันที่.....เดือน.....ปี พ.ศ..... อายุ.....ปี

จบการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต พ.ศ.จากมหาวิทยาลัย.....

ประเทศ.....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์.....

ที่อยู่ปัจจุบันเลขที่.....ตรอก/ซอย..... ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต..... จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์..... โทรศัพท์มือถือ.....

ที่ทำงาน/สังกัด.....

เลขที่.....ตรอก/ซอย..... ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต..... จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์..... โทรศัพท์..... โทรสาร.....

E-mail address.....

ตำแหน่งปัจจุบัน.....งานวิชาชีพที่สนใจ/ถนัด.....

ต้องการให้ส่งเอกสารที่ ☐ บ้าน ☐ ที่ทำงาน

ขอสมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ตั้งแต่วันที่.....

(สมาชิกตลอดชีพเสียค่าบำรุงครั้งเดียว 1,000.- บาท หนึ่งพันบาทถ้วน)

พร้อมกันนี้ได้ชำระค่าบำรุงสมาชิกเป็น ☐ เงินสด

☐ โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกรุงไทย สาขาสุขุมวิท 57

เลขที่ 046-2-73779-3 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

☐ โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกรุงเทพ สาขาลุมพินี

เลขที่ 124-4-32953-6 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมฯ ที่มีอยู่แล้วหรือที่จะมีต่อไป และจะปฏิบัติเพื่อประโยชน์ส่วนรวมแห่งความเจริญก้าวหน้าของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ทุกประการ

ลงชื่อ..... ผู้สมัคร

(.....) ตัวบรรจง

วันที่.....

หมายเหตุ : ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงชื่อ/ที่อยู่ของสมาชิก โปรดแจ้งสมาคมฯ โทร. 0-2249-9333 Fax. 0-2249-9331



ผลของการดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรังต่อการดำเนินไปของโรคไต Effect of care provided to diabetic patients with chronic kidney disease upon progression of kidney disease

พนาวัลย์ ศรีสุวรรณภพ, ภ.ม.*

พนาวัลย์ ศรีสุวรรณภพ. ผลของการดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรังต่อการดำเนินไปของโรคไต. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2558; 25(2): 43-57.

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการดำเนินไปของโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรังของโรงพยาบาลชุมชนแห่งหนึ่งภายหลังการได้รับการดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่ประยุกต์มาจากแนวคิดของการบริหารจัดการโรค ทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 2 ปี ตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2554 ถึงเดือนพฤษภาคม 2556 ในผู้ป่วยกลุ่มเดียว โดยติดตามระดับ estimated glomerular filtration rate (eGFR) และผลลัพธ์ทางคลินิกอื่นๆ ได้แก่ ระดับความดันโลหิต ระดับน้ำตาลก่อนอาหาร ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด และระดับไขมันชนิด low-density lipoprotein (LDL) ในเลือด ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 171 คน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาคงเหลือผู้ป่วยจำนวน 152 คน อายุเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 60.76 ± 10.79 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 66.45) ผลการติดตามระดับ eGFR ที่เปลี่ยนแปลงไปต่อเดือนของผู้ป่วยก่อนและภายหลังการดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้นในเดือนที่ 12 และ 24 พบว่ามีค่าเฉลี่ย (ค่ามัธยฐาน) เท่ากับ 0.00 (-0.18) และ 0.12 (0.44) มิลลิลิตร/นาที/เดือน ตามลำดับ และความเปลี่ยนแปลงนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0001$) ผู้ป่วยมีผลลัพธ์ทางคลินิกด้านอื่นๆ ได้แก่ ระดับความดันโลหิต ระดับน้ำตาลก่อนอาหาร ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด และระดับไขมันชนิด LDL ในเลือด มีค่าใกล้เคียงกับค่าเป้าหมาย โดยสรุป การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรังตามแนวทางปฏิบัติที่พัฒนาขึ้น สามารถชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยได้

คำสำคัญ: โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง การดำเนินไปของโรคไต

Panawan Srisuwannaphop. Effect of care provided to diabetic patients with chronic kidney disease upon progression of kidney disease. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2015; 25(2): 43-57.

The purpose of this study was to determine the progression of kidney disease in diabetic patients having chronic kidney disease at a community hospital after receiving a care as stated in a guideline modified from disease management concept. A single group of patients was evaluated during 2 years from June 2011 to May 2013 for changes in the level of estimated glomerular filtration rate (eGFR) and other clinical outcomes including blood pressure (BP), fasting plasma glucose (FPG), glycated hemoglobin (HbA1c), and low-density lipoprotein (LDL). The 171 patients were included into the study, but only 152 patients participated till at the end of study. Most of the study patients were female (66.45%) with the average $\pm$ SD age of 60.76 $\pm$ 10.79 years. Mean (median) changes of eGFR per month before and after intervention at 12 and 24 months were 0.00 (-0.18) and 0.12 (0.44) mL/min/month, respectively. Other clinical outcomes of patients including BP, FPG, HbA1c, and LDL were close to the target level. In conclusion, the study showed that the implementation of care developed for diabetic patients with chronic kidney disease was able to slow the impairment of the kidney.

Keyword: diabetic patients, chronic kidney disease, progression rate of kidney disease

บทนำ

ผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่มักจะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้แก่ ความผิดปกติที่เกิดจากระบบไหลเวียนโลหิต ตั้งแต่หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่หรือขนาดกลาง (macrovascular complication) จนถึงเส้นเลือดขนาดเล็ก (microvascular complication) และพบภาวะแทรกซ้อนทางไตซึ่งเป็นความผิดปกติของเส้นเลือดขนาดเล็กมากที่สุดในผู้ป่วยโรคเบาหวาน^{1,2} นอกจากนี้ยังพบว่าโรคไตจากเบาหวาน เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของไตวายระยะสุดท้าย (end stage renal disease; ESRD)³⁻⁵

การเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานเป็นโรคแทรกซ้อนสำคัญ ที่ทำให้ผู้ป่วยเบาหวานมีคุณภาพ

ชีวิตที่ลดลงและเสียชีวิต อีกทั้งยังมีโอกาสที่จะพบโรคร่วมได้หลายประการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular complication)^{6,7} ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงมาก โดยเฉพาะเมื่อเข้าสู่โรคไตวายระยะสุดท้ายซึ่งจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy)⁸⁻¹¹

การดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอย่างเหมาะสมจะช่วยป้องกันหรือชะลอการเสื่อมของไต เพื่อไม่ให้เกิดโรคไตวายระยะสุดท้าย และป้องกันหรือควบคุมความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคหัวใจและหลอดเลือดที่อาจเกิดขึ้นไม่ให้รุนแรงจนเป็น

อันตรายต่อสุขภาพของผู้ป่วย ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยเบาหวานมีคุณภาพชีวิตที่ดี และมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น รวมถึงลดภาระทางเศรษฐกิจจากการบำบัดทดแทนไต ซึ่งเป็นการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูง

จากการทบทวนการศึกษาที่เกี่ยวข้องพบว่า การดูแลผู้ป่วยให้บรรลุถึงเป้าหมายของโปรแกรมที่กำหนดขึ้น ได้แก่ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ระดับความดันโลหิต ระดับไขมันในเลือด การใช้ยาป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด การปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับการทำงานของไต และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำรงชีวิตของผู้ป่วย สามารถช่วยลดอัตราเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายหรือไตวาย และการเสียชีวิตลงได้¹²⁻¹⁸

ดังนั้น ผู้วิจัยจึงได้ร่วมกับทีมสหวิชาชีพของโรงพยาบาล ทบทวนระบบการดูแลผู้ป่วย และพัฒนารูปแบบการดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรังขึ้น และติดตามการดำเนินไปของโรคไตในผู้ป่วยภายหลังจากการได้รับการดูแลตามแนวทางที่กำหนดขึ้น

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาการดำเนินไปของโรคไต ในผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรัง ภายหลังได้รับการดูแลด้วยรูปแบบที่กำหนดขึ้น

วิธีการวิจัย

รูปแบบการศึกษา: การวิจัยเชิงทดลองในผู้ป่วยกลุ่มเดียว โดยให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลตามรูปแบบที่กำหนดขึ้น และติดตามผลลัพธ์ทางคลินิกเป็นระยะเวลา 2 ปี

ประชากร: ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ในคลินิกเบาหวานของโรงพยาบาลชุมชนแห่งหนึ่ง ที่ได้รับการดูแลตามรูปแบบที่กำหนดขึ้น ในระหว่างเดือนมิถุนายน 2554 ถึงเดือนพฤษภาคม 2556 โดยมีเกณฑ์การคัดผู้ป่วย

เข้าและออกของการศึกษา ดังนี้

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้า (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไตเรื้อรังในคลินิกเบาหวาน
2. ผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไตเรื้อรัง แต่มีความผิดปกติของไต (kidney damage) เป็นเวลานานติดต่อกันตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป อย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้

2.1 ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) ด้วยการตรวจ protein dipstick อย่างน้อย 2 ครั้ง ในระยะเวลา 3-6 เดือน หรือ การตรวจพบโปรตีนชนิดอัลบูมิน (albuminuria) ด้วยการตรวจ micro-albumin dipstick อย่างน้อย 2 ครั้ง ในระยะเวลา 3-6 เดือน

2.2 ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (hematuria)

2.3 ตรวจพบความผิดปกติทางรังสีวิทยา หรือตรวจพบความผิดปกติทางโครงสร้างหรือพยาธิสภาพ

2.4 ผู้ป่วยมีสมรรถภาพการทำงานของไต ซึ่งวัดโดยการประมาณค่าการทำงานของไต (estimation of glomerular filtration rate; eGFR) ด้วยการตรวจระดับ serum creatinine (SCr) จากนั้นคำนวณด้วยสมการของ Cockcroft and Gault ได้ค่าน้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออก (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจอัลตราซาวด์ (ultrasonographic) พบการอุดตันทางเดินปัสสาวะ (uropathy)
2. ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 5 (eGFR ต่ำกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)
3. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

วิธีการศึกษา:

1. บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเบาหวานแต่ละรายที่ผ่านเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษา โดยบันทึกข้อมูลก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับดูแลด้วยรูปแบบที่กำหนดขึ้น (intervention)

2. กำหนดแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรังโดยการนำแนวคิดการบริหารจัดการโรค (disease management) มาประยุกต์เพื่อให้เหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาลได้เป็นรูปแบบการดูแลที่กำหนดขึ้น ดังต่อไปนี้¹⁹

2.1 การคัดกรองผู้ป่วยที่มีภาวะไตเรื้อรัง ในคลินิกโรคเบาหวาน (population identification processes) โดยเป็น ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ตรวจคัดกรองเมื่อวินิจฉัยเป็นโรคเบาหวานตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป หรือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตรวจคัดกรองตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยโรค และหลังจากนั้นควรตรวจตามแพทย์แนะนำ หรือปีละหนึ่งครั้ง เกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็นโรคไตเรื้อรังคือ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไต (kidney damage) มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน ได้แก่ผู้ป่วยที่มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งในต่อไปนี้

2.1.1 การตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) ด้วยการตรวจ protein dipstick อย่างน้อย 2 ครั้ง ในระยะเวลา 3-6 เดือน หรือ การตรวจพบโปรตีนชนิดอัลบูมิน (albuminuria) ด้วยการตรวจ microalbumin dipstick อย่างน้อย 2 ครั้ง ในระยะเวลา 3-6 เดือน

2.1.2 การตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (hematuria)

2.1.3 การตรวจพบความผิดปกติทางรังสีวิทยา หรือการตรวจพบความผิดปกติทางโครงสร้างหรือพยาธิสภาพ

2.1.4 ผู้ป่วยมีสมรรถภาพการทำงานของไต (glomerular filtration rate; GFR) ต่ำกว่า 60

มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร โดยการประมาณค่าการทำงานของไต (estimated GFR; eGFR) ด้วยการตรวจระดับ SCr จากนั้นคำนวณ eGFR ด้วยสมการของ Cockcroft and Gault

2.2 การร่วมกันกำหนดแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในคลินิกเบาหวานของโรงพยาบาล โดยอิงแนวทางปฏิบัติทางคลินิกตามหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence-based practice guidelines) ได้แก่

2.2.1 การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยมีเป้าหมายการรักษาได้แก่ ระดับน้ำตาลก่อนอาหาร (FPG) 90-130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด (HbA1c) น้อยกว่าร้อยละ 7 ทั้งนี้มีหลักในการเลือกใช้อายควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ดังนี้

- กลุ่ม biguanide ได้แก่ metformin (Metformin GPO®) ไม่แนะนำให้ใช้ ถ้ามีค่า SCr มากกว่า 1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในผู้ชาย หรือมากกว่า 1.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในผู้หญิง

- กลุ่ม sulfonylurea ได้แก่ glibenclamide (Glibenclamide GPO®) และ glipizide (GPZide®) โดยไม่แนะนำให้ใช้ glibenclamide (Glibenclamide GPO®) ถ้า eGFR น้อยกว่า 30 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ส่วน glipizide (GPZide®) สามารถใช้ได้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยไม่ต้องปรับขนาดยา แต่ต้องระวังในผู้ป่วยที่ eGFR น้อยกว่า 10 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร

- กลุ่ม thiazolidinedione ได้แก่ pioglitazone (Utmos®) สามารถใช้ได้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยไม่ต้องปรับขนาดยา แต่ต้องระวังภาวะบวมและหัวใจวายจากการที่มีเกลือและน้ำคั่ง

- อินซูลินเป็นยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะเมื่อการทำงานของไตลดลงอย่าง

มาก

2.2.2 การควบคุมระดับความดันโลหิต โดยมีเป้าหมายการรักษาได้แก่ ระดับความดันโลหิตต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท ทั้งนี้มีหลักในการเลือกใช้ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยหรือไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง ดังนี้

2.2.2.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง (หมายถึงผู้ที่มีค่าความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 130/80 มิลลิเมตรปรอท) มีหลักในการเลือกใช้ยาควบคุมระดับความดันโลหิต ดังนี้

- ควรเลือกใช้ยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme Inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blockers (ARBs) เป็นยาตัวแรกถ้าไม่มีข้อห้ามใช้ โดยแนะนำให้ใช้ ACEIs ก่อน และใช้ ARBs เมื่อไม่สามารถใช้ ACEIs ได้ โดยใช้ขนาดปานกลางจนถึงขนาดสูงสุด และอาจพิจารณาให้ร่วมกันได้ หากความดันโลหิตยังไม่ถึงเป้าหมาย ควรเลือกยาขับปัสสาวะก่อน ต่อมาจึงเลือกยากกลุ่ม beta-blockers (BBs) หรือ calcium channel blockers (CCBs)

- ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นอยู่แล้ว ควรเพิ่มยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs เข้าไปแทน โดยลดขนาดยาเดิมหรือยกเลิกยาเดิม

- ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs อยู่แล้ว ควรเพิ่มขนาดยาขึ้นและลดขนาดยาหรือยกเลิกยากกลุ่มอื่นไป การเพิ่มขนาดยา ACEIs หรือ ARBs สามารถให้ในขนาดปานกลางหรือสูง (ตาราง 1) โดยเพิ่มได้ทุก 4 สัปดาห์หรือมากกว่า

- ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ควรได้รับการติดตามระดับ SCr และระดับโพแทสเซียมในซีรัม (serum K⁺) เป็นระยะตามความเหมาะสม (ตาราง 2) และยังคงใช้ยาดังกล่าวต่อไปได้ในกรณีที่มีการเพิ่มขึ้นของ SCr ไม่เกินร้อยละ 30 จาก

ค่าพื้นฐานในระยะเวลา 4 เดือน หรือ โพแทสเซียมในซีรัมมีค่าน้อยกว่า 5.5 มิลลิโมล/ลิตร

- แนะนำผู้ป่วย เรื่องกล้ามเนื้ออ่อนแรง อ่อนเพลีย ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับ serum K⁺ ต่ำ และอาการใจสั่น ซึ่งอาจเกี่ยวกับระดับ serum K⁺ สูง

2.2.2.2 ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง (หมายถึงผู้ที่มีค่าความดันโลหิตน้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท) จำเป็นต้องใช้ยาควบคุมระดับความดันโลหิตด้วย โดยมีหลักในการเลือกใช้ ดังนี้

- ผู้ป่วยมีผลการตรวจปัสสาวะ พบอัลบูมินชนิด macroalbuminuria หรือ microalbuminuria จากการยืนยัน 2 ครั้งใน 3 ครั้ง ภายใน 3-6 เดือน ให้เริ่มยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs เพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) ที่หวังผลชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดจากเบาหวาน โดยเพิ่มขนาดยา ACEIs หรือ ARBs ที่สามารถให้ในขนาดปานกลางหรือสูง (ตาราง 1) โดยเพิ่มได้ทุก 4 สัปดาห์หรือมากกว่า ซึ่งควรติดตามระดับ SCr และ ระดับ serum K⁺ เป็นระยะตามความเหมาะสม (ตาราง 2) และยังคงใช้ยาดังกล่าวต่อไปได้ในกรณีที่มีการเพิ่มขึ้นของ SCr ไม่เกินร้อยละ 30 จากค่าพื้นฐานในระยะเวลา 4 เดือน หรือ serum K⁺ น้อยกว่า 5.5 มิลลิโมล/ลิตร แนะนำผู้ป่วยเรื่องกล้ามเนื้ออ่อนแรง อ่อนเพลีย ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับระดับ serum K⁺ ต่ำ และอาการใจสั่น ซึ่งอาจเกี่ยวกับระดับ serum K⁺ ในเลือดสูง

- ผู้ป่วยมีผลการตรวจปัสสาวะ ที่พบระดับ microalbuminuria ปกติ จากการยืนยัน 2 ครั้งใน 3 ครั้ง ภายใน 3-6 เดือน ยังไม่ต้องให้ยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs

2.2.3 การควบคุมระดับไขมัน โดยมีเป้าหมายการรักษา ได้แก่ ระดับ LDL น้อยกว่าหรือเท่า

ตาราง 1 ขนาดยา ACEIs และ ARBs ที่ใช้ควบคุมระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังซึ่งเป็นเบาหวาน

Drug Name (Trade Name)	Starting Dose	Goal dose
ACEIs		
Enalapril (Anapril®)	5 มิลลิกรัม/วัน	10-40 มิลลิกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง
Captopril (Remedica®)	6.25-25 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	25-150 มิลลิกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2- 3 ครั้ง
ARBs		
Losartan (Losartan GPO®)	25-50 มิลลิกรัม/วัน	25-100 มิลลิกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง

ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers

ตาราง 2 ช่วงเวลาที่แนะนำในการติดตามค่าความดันโลหิต (blood pressure, BP), ค่าประมาณการทำงานของไต (estimated GFR; eGFR) และ serum K⁺ เพื่อเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนของยา ACEIs (angiotensin converting enzyme Inhibitors) หรือ ARBs (angiotensin receptor blockers) ตามค่าที่วัดได้¹⁸

รายการ	ค่าที่วัดได้		
Systolic blood pressure; SBP (มิลลิเมตรปรอท)	≥ 120	110 - 119	< 110
eGFR (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)	≥ 60	30 - 59	< 30
eGFR ที่ลดลงในช่วงแรก (ร้อยละ)	< 15	15 - 30	> 30
serum K ⁺ (มิลลิโมล/ลิตร)	≤ 4.5	4.6 - 5.0	> 5
การติดตาม	ช่วงเวลาที่แนะนำ		
หลังจากเริ่มใช้ยา หรือเพิ่มขนาดยา	4-12 สัปดาห์	2-4 สัปดาห์	< 2 สัปดาห์
หลังจาก BP ถึงเป้าหมายและขนาดยาคงที่	6-12 เดือน	3-6 เดือน	1-3 เดือน

กับ 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือ 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในผู้ป่วยซึ่งมีหลักฐานว่ามีโรคหลอดเลือดหัวใจหรือสมอง ระดับ TG (triglyceride) น้อยกว่า 150 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ระดับ HDL (high density lipoprotein) มากกว่า 45 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในผู้ชาย และ มากกว่า 55 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในผู้หญิง ทั้งนี้มีหลักในการเลือกใช้ยาควบคุมระดับไขมัน คือ พิจารณาให้ยากลุ่ม statin ได้แก่ simvastatin (Zimva®) เมื่อการควบคุมอาหารไม่ได้ผลตามเป้าหมาย โดย LDL ยังคงมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

2.2.4 การใช้ยาป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นการทำให้ primary prevention ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ผู้ชายอายุมากกว่า 50 ปี และผู้หญิงอายุมากกว่า 60 ปี ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงข้อใดข้อหนึ่ง

ดังต่อไปนี้ ประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด (family history of cardiovascular diseases) โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) สูบบุหรี่ (smoking) ไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) อ้วนเกินไป (albuminuria) และเป็นการทำ secondary prevention ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases) แนะนำให้ใช้ยา aspirin (Ascot 81®) 75-162 มิลลิกรัม/วัน กรณีแพ้ยา aspirin แนะนำให้ใช้ clopidogrel (Clopidogrel GPO®) 75 มิลลิกรัม/วัน

2.2.5 การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การให้ข้อมูลกับผู้ป่วยในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่สามารถชะลอการดำเนินของโรคไต รวมทั้งการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากโรคหลอดเลือดหัวใจ ดังต่อไปนี้

- การควบคุมปริมาณโปรตีนในอาหาร (restriction of protein intake) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระดับ 1-4 ควรได้รับโปรตีน 0.8 กรัม/กิโลกรัม/วัน

- การลดน้ำหนัก ให้ระดับดัชนีมวลกาย (Body Mass Index, BMI) น้อยกว่า 25 กิโลกรัม/ตารางเมตร

- การจำกัดเกลือ (dietary sodium intake) ลดปริมาณโซเดียมให้น้อยกว่า 2.4 กรัมต่อวัน หรือ 6 กรัมเกลือแกงต่อวัน

- การหยุดสูบบุหรี่ เพื่อชะลอการเสื่อมของไต และลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด

- การดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่เหมาะสม โดยจำกัดการดื่มแอลกอฮอล์สำหรับผู้ชายไม่เกิน 2 drinks ต่อวัน ผู้หญิงและผู้ที่มีน้ำหนักน้อย ไม่เกิน 1 drink ต่อวัน (1 drink = 1/2 ออนซ์ หรือ 15 มิลลิลิตร) เช่น เบียร์ 12 ออนซ์ ไวน์ 5 ออนซ์ วิสกี้ 1.5 ออนซ์ เป็นต้น ลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด

- การรับประทานอาหารประเภทผัก ผลไม้ ปลาในสัดส่วนที่สูงขึ้น และลดปริมาณอาหารประเภทไขมันอิ่มตัว และอาหารที่มีโคเลสเตอรอลสูง (dietary approach to stop hypertension: DASH) เพื่อช่วยลดความดันโลหิต

2.2.6 การส่งต่อผู้ป่วย เมื่อไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (eGFR น้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)

2.3 การนำแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยไตเรื้อรัง ลงสู่การปฏิบัติ (collaborative practice models to include physician and support-service providers) โดยกำหนดบทบาทหน้าที่ของทีมงานสหวิชาชีพ ดังต่อไปนี้

- แพทย์: ตรวจรักษาผู้ป่วยและสั่งตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ

- พยาบาล: ชักประวัติ ให้ความรู้ในการ

ปฏิบัติตัวเกี่ยวกับโรค ประเมินสภาพปัญหา นัดติดตามผู้ป่วย

- นักเทคนิคการแพทย์: เจาะเลือด รายงานผลค่าทางห้องปฏิบัติการและผลทางห้องปฏิบัติการวิกฤต

- เกสซกร: ทบทวนแนวทางการรักษาของแพทย์ ผลการตรวจร่างกาย ค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย รวมถึงการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับสภาพการทำงานของไตของผู้ป่วยแต่ละราย และการติดตามอาการพิษของยาอันเกิดเนื่องจากการสะสมยาหรือ metabolites ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง รวมถึงการประเมินและส่งเสริมความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (adherence) หากพบปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยาหรือพบปัญหาข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ จะปรึกษาร่วมกับแพทย์เพื่อแก้ไขปัญหาต่อไป โดยใช้เวลาประมาณ 15 นาที

2.4 การให้ข้อมูลผู้ป่วยเกี่ยวกับโรค ยา และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (patient self-management education) เพื่อช่วยชะลอการดำเนินของโรคไตเรื้อรัง รวมทั้งการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากโรคหลอดเลือดหัวใจ (รายละเอียดในข้อ 2.2) โดยพยาบาลและเกสซกร

2.5 การวัดผลลัพธ์และประเมินผลลัพธ์ในการรักษาเพื่อให้บรรลุถึงเป้าหมายในการรักษา (process and outcomes measurement, evaluation and management) โดยกำหนดเป้าหมายของการรักษา (target treatment) (รายละเอียดในข้อ 2.2)

2.6 การเก็บรวบรวมข้อมูลเพื่อประเมินผลลัพธ์ของการจัดการในด้านคลินิก (routine reporting/feedback loop)

3. ติดตามผลลัพธ์ที่เกิดกับผู้ป่วยแต่ละราย ภายหลังได้รับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนด (รายละเอียดในข้อ 2) ในเดือนที่ 12

และ 24 โดยค่าที่ติดตาม ได้แก่ SCr, eGFR, FPG, BP, HbA1c และ LDL ตลอดจนการส่งจ่ายยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs, statin และ aspirin

วิเคราะห์และประเมินผล:

ทำการวิเคราะห์และประเมินผล ดังนี้

1. วิเคราะห์และประเมินผลเปรียบเทียบข้อมูลด้านการทำงานของไตก่อนและภายหลังการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดในเดือนที่ 12 และ 24 ได้แก่ SCr, eGFR และนำค่า eGFR ที่คำนวณด้วยสมการของ Cockcroft and Gault ไปคำนวณอัตราการดำเนินไปของโรคไต (rate of progression of renal failure) ซึ่งคำนวณโดยนำค่า eGFR ของผู้ป่วยแต่ละคนเฉลี่ยทั้งปี (หลังการศึกษาเดือนที่ 12 หรือ 24) ลบด้วย eGFR ก่อนการศึกษาหารด้วยจำนวนเดือน เช่น

$$\begin{array}{l} \text{Rate of progression} \\ \text{of renal failure} \\ \text{เดือนที่ 12} \\ \text{(มิลลิลิตร/นาที่/เดือน)} \end{array} = \frac{\text{eGFR หลังการศึกษา} \\ \text{เดือนที่ 12- eGFR} \\ \text{ก่อนการศึกษา} \\ \text{จำนวนเดือน}}{\quad}$$

2. วิเคราะห์และประเมินผลเปรียบเทียบข้อมูลทางคลินิกอื่นๆ ก่อนและภายหลังการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดในเดือนที่ 12 และ 24 ได้แก่ FPG, BP, HbA1c, LDL, การส่งจ่ายยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs, statin, aspirin

3. วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยด้วยสถิติเชิงพรรณนาแสดงผลในรูปจำนวนและร้อยละ

4. การเปรียบเทียบข้อมูลผลลัพธ์ ก่อนและภายหลังการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดในเดือนที่ 12 และ 24 ของผู้ป่วย ทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติ repeated ANOVA ถ้าข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ หรือใช้สถิติ Friedman test ถ้า

ข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ กำหนดระดับนัยสำคัญ (α) ที่ 0.05

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา มีจำนวน 171 คน เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 24 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยคงเหลือจำนวน 152 คน (ร้อยละ 88.89) ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 101 คน (ร้อยละ 66.45) อายุเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 60.76±10.79 ปี (ตาราง 3) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามผลมีจำนวน 19 คน (ร้อยละ 11.11) เนื่องจากผู้ป่วยไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล 5 คน รับการรักษาที่โรงพยาบาลศูนย์จำนวน 1 คน คลินิกยารวาร์ฟาริน 2 คน เสียชีวิต 6 คน และไม่สามารถติดตามผลการรักษาได้ (loss follow up) 5 คน

ผลลัพธ์ทางคลินิก

ระดับ SCr, eGFR, และอัตราการดำเนินไปของโรคไต (rate of progression of renal disease) แสดงในตาราง 4 พบความเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางที่ดีขึ้นกว่าก่อนการกำหนดแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในคลินิกเบาหวาน

เมื่อติดตามระดับ BP, FPG, HbA1c และ LDL พบความเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางที่ดีขึ้นเช่นเดียวกัน (ตาราง 5)

การได้รับยาเพื่อชะลอการเสื่อมของไตของผู้ป่วย และยาป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs, aspirin และ statin พบว่ามีจำนวนมากขึ้นกว่าก่อนการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางที่กำหนด (ตาราง 6)

ตาราง 3 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในคลินิกโรคเบาหวาน

ข้อมูล	ผล
อายุ, ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ปี)	60.76±10.79
ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน, ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ปี)	8.02±4.80
ระยะเวลาการเป็นโรคไตเรื้อรัง, ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ปี)	1.03±1.76
โรคเรื้อรังร่วมอื่นๆ	
โรคเรื้อรังที่ส่งผลต่อการทำงานของไตโดยตรง	
โรคความดันโลหิตสูง, จำนวนคน (ร้อยละ)	23 (15.13)
ไขมันในเลือดสูง, จำนวนคน (ร้อยละ)	34 (22.37)
โรคความดันโลหิตสูง ร่วมกับไขมันในเลือดสูง, จำนวนคน (ร้อยละ)	74 (48.68)
โรคเรื้อรังอื่นๆ* ได้แก่ โรคเกาต์ โรคทาลัสซีเมีย, จำนวนคน (ร้อยละ)	21 (13.82)
อาการแทรกซ้อน	
ตามัวหรือต้อกระจก, จำนวนคน (ร้อยละ)	48 (31.58)
ชาตามปลายมือปลายเท้า, จำนวนคน (ร้อยละ)	12 (7.89)
ชาตามปลายมือปลายเท้าร่วมกับตามัวหรือต้อกระจก, จำนวนคน (ร้อยละ)	14 (9.21)
ตามัวหรือต้อกระจกร่วมกับโรคทางหลอดเลือดหัวใจ, จำนวนคน (ร้อยละ)	7 (4.61)

*ผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังอื่นๆ เป็นโรคที่พบร่วมกับโรคความดันโลหิตสูงและ/หรือไขมันสูง

ตาราง 4 ผลลัพธ์การทำงานของไต แสดงด้วยค่า serum creatinine (SCr), estimated glomerular filtration rate (eGFR) และอัตราการดำเนินไปของโรคไต ก่อนและหลังการดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนด ในเดือนที่ 12 และเดือนที่ 24

รายการ (N=152)	ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย (median (IQR))			p-value*
	[min, max]			
	ก่อน***	หลัง***		
		เดือนที่ 12	เดือนที่ 24	
Serum creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	1.40 (0.88) [0.6, 4.4]	1.40 (0.80) [0.6, 5.9]	1.30 (0.88) [0.5, 10.7]	0.0001
Estimated glomerular filtration rate ** (มิลลิลิตร/นาที)	36.01 (25.50) [11.91, 115.56]	34.85 (22.64) [9.49, 115.51]	37.88 (30.37) [4.56, 125.08]	0.0001
Rate of progression of renal failure** (มิลลิลิตร/นาที/เดือน)	-0.59 (-1.46) [-24.39, 4.41]	0.00 (-0.18) [-3.07, 3.21]	0.12 (0.44) [-2.22, 4.07]	0.0001

*Friedman test, **Cockcroft and Gault formula, ***ค่าเฉลี่ยทั้งปี, IQR = interquartile range

ตาราง 5 ผลลัพธ์ทางคลินิกอื่นๆ แสดงด้วยค่าความดันโลหิต fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin A1c (HbA1c) และ low-density lipoprotein cholesterol (LDL) ก่อนและหลังการดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนด ในเดือนที่ 12 และเดือนที่ 24

รายการ (N=152)	ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย (median (IQR))			p-value*
	[min, max]			
	ก่อน***	หลัง***		
		เดือนที่ 12	เดือนที่ 24	
Systolic blood pressure (SBP) (มิลลิเมตรปรอท)	124.00 (10.00) [100, 186]	118.88 (20.00) [90, 160]	121.33 (20.00) [97, 160]	0.014
Diastolic blood pressure (DBP) (มิลลิเมตรปรอท)	78.66 (0.00) [60, 120]	76.40 (10.00) [60, 90]	75.47 (10.00) [53, 90]	0.001
Fasting plasma glucose (FPG) (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	144.96 (38.50) [77, 430]	132.62 (37.00) [65, 384]	137.04 (43.00) [14, 381]	0.025
Hemoglobin A1c (HbA1c)** (ร้อยละ)	9.22 (3.2) [4.9, 16.6]	8.05 (2.8) [4.5, 16.0]	7.79 (2.2) [4.8, 16.3]	0.001
Low-density lipoprotein cholesterol (LDL)*** (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	113.11 (45) [44, 264]	114.28 (21) [56, 192]	100.82 (39) [29, 194]	0.001

*Friedman test, **N=143, *** N=141, ****ค่าเฉลี่ยทั้งปี, IQR = interquartile range

ตาราง 6 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)/ angiotensin receptor blockers (ARBs), aspirin หรือ clopidogrel, statin ก่อน และภายหลังการดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดในเดือนที่ 12 และ เดือนที่ 24

รายการ (N=152)	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา (ร้อยละ)		
	ก่อน	หลัง	
		เดือนที่ 12	เดือนที่ 24
ยา ACEIs/ARBs	64 (42.11)	117 (76.97)	113 (74.34)
ยา aspirin หรือ clopidogrel	107 (70.39)	139 (91.45)	143 (94.08)
ยา statins	60 (39.47)	95 (62.50)	108 (71.05)

วิจารณ์ผล/อภิปรายผล

การดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรังตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้น และติดตามการดำเนินไปของโรคไตในผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่าก่อนการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางที่กำหนด ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์) [median (interquartile range: IQR)] ของ SCr มีค่า 1.4

(0.88) มิลลิกรัม/เดซิลิตร และภายหลังการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดเดือนที่ 12 และเดือนที่ 24 มีค่า 1.4 (0.80) และ 1.3 (0.88) มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ (p=0.001) ซึ่งพบว่าระดับ SCr มีแนวโน้มลดลง ทั้งนี้เมื่อนำค่า SCr ไปคำนวณค่า eGFR โดยใช้สูตร Cockcroft and Gault พบค่า median (IQR) ของ eGFR ก่อนการศึกษามี

ค่า 36.01 (25.50) มิลลิลิตร/นาที่ เพิ่มขึ้นในเดือนที่ 24 เป็น 37.88 (30.37) มิลลิลิตร/นาที่ แสดงถึงผู้ป่วยมีแนวโน้มการทำงานของไตที่ดีขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของกฤษฎา ศิริชัยสิทธิ์¹⁶ ที่ทำการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนาภายหลังจากดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดเป็นระยะเวลา 2 ปี (การออกตรวจผู้ป่วยที่สถานีอนามัยใกล้บ้าน และการให้ความรู้ทางด้านสุขภาพศึกษาจากทีมแพทย์ พยาบาล เภสัชกร นักกายภาพบำบัด และนักโภชนาการ) พบว่าผู้ป่วยมีระดับ eGFR มากขึ้นกว่าก่อนการดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้น (60.9 และ 55.5 มิลลิลิตร/นาที่ ตามลำดับ, $p < 0.001$) ทั้งนี้ในการศึกษาของกฤษฎา พบว่าผู้ป่วยมีแนวโน้มการทำงานของไตเพิ่มขึ้นชัดเจนมากกว่า อาจเนื่องจากผู้ป่วยมีจำนวนมากกว่าคือ 580 คน เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาซึ่งมีผู้ป่วยเพียง 152 คน การศึกษาในต่างประเทศโดย Joss N และคณะ¹⁵ ซึ่งทำการศึกษาร่วมกันในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน 2 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยกลุ่มที่ดูแลแบบดั้งเดิม และผู้ป่วยกลุ่มที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้น (การดูแลผู้ป่วยโดยทีมแพทย์ พยาบาล และนักโภชนาการ การกำหนดเป้าหมายการรักษา การให้ยา ACEIs/ARBs การนัดตรวจติดตาม และการแนะนำการเปลี่ยนแปลงการดำรงชีวิต ได้แก่ การออกกำลังกาย การหยุดสูบบุหรี่ การจำกัดปริมาณอาหารที่ชัดเจนโดยนักโภชนาการ) ได้แก่ กลืนน้อยกว่า 120 มิลลิกรัม/วัน และโปรตีน 0.7-1 กรัม/กิโลกรัม/วัน) จากนั้นติดตามค่า eGFR ทุก 3 เดือนเป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ดูแลแบบดั้งเดิมมีการดำเนินไปของโรคไตที่แสดงด้วยค่า eGFR จาก 54 เป็น 42 มิลลิลิตร/นาที่ และกลุ่มที่ผู้ป่วยที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้นมีการดำเนินไปของโรคไตที่แสดงด้วยค่า eGFR จาก 56 เป็น 47 มิลลิลิตร/นาที่ ซึ่งเห็นได้ชัดว่าค่า eGFR ของ

ผู้ป่วยที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้น มีค่า eGFR ลดลงน้อยกว่ากลุ่มที่ดูแลแบบดั้งเดิม การศึกษาของ Joss N และคณะ มีความแตกต่างจากการศึกษานี้ที่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบได้ว่า การดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้น ดีกว่าการดูแลผู้ป่วยแบบดั้งเดิมได้ในระยะเวลาเดียวกันและเมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 2 ปีเท่ากัน การศึกษานี้พบว่า eGFR ก่อนเข้าการศึกษาเท่ากับ 36.01 มิลลิลิตร/นาที่ ลดลงภายหลังการศึกษาในเดือนที่ 12 เป็น 34.85 มิลลิลิตร/นาที่ และกลับเพิ่มขึ้นในเดือนที่ 24 เป็น 37.88 มิลลิลิตร/นาที่ ซึ่ง eGFR ที่ลดลงในเดือน 12 เนื่องจากผู้ป่วยบางคนมีภาวะคีโตนินในเลือดสูงขึ้นภายหลังจากการได้รับการเพิ่ม (add-on) ยา ACEIs/ARBs หรือได้รับการปรับขนาดยา (titration) ที่เหมาะสม ถึงแม้ว่าค่า SCr จากตารางที่ 4 มีค่าเฉลี่ยไม่แตกต่างกัน โดยก่อนการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดมีค่า 1.40 (0.88) มิลลิกรัม/เดซิลิตร และภายหลังการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางที่กำหนดเดือนที่ 12 มีค่า 1.40 (0.80) มิลลิกรัม/เดซิลิตร แต่เมื่อพิจารณาจากระดับ SCr สูงสุด (max) ของผู้ป่วยเดือนที่ 12 มีค่ามากกว่า ดังนั้นผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะคีโตนินสูงขึ้นส่งผลให้ eGFR ลดลงได้ และภายหลังจากการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้นในเดือนที่ 24 พบว่าผู้ป่วยกลับมีค่า eGFR เพิ่มขึ้นอาจเป็นผลมาจากผู้ป่วยได้รับยา ACEIs/ARBs มากกว่าก่อนการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนด ซึ่งมีความแตกต่างจากการศึกษาของ Joss N และคณะ ที่พบว่า eGFR ลดลงในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ทั้งนี้พบว่าการศึกษาของ Joss N และคณะ มีการใช้ยา ACEIs/ARBs มากขึ้นทั้งสองกลุ่ม แต่กลุ่มที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติไม่ได้มีการใช้ยากลับนี้มากกว่ากลุ่มที่ดูแลแบบดั้งเดิม จึงทำให้ผล

การศึกษาแตกต่างจากการศึกษานี้ ซึ่งมีการศึกษาที่พบว่ายาในกลุ่ม ACEIs/ ARBs สามารถลดการเพิ่มขึ้นของระดับ SCr เป็นสองเท่าได้²⁰⁻²²

การเปรียบเทียบการดำเนินไปของโรคไต โดยดูจากระดับ eGFR ต่อเดือน พบว่าก่อนการศึกษา มีระดับ eGFR ต่อเดือนเท่ากับ -0.59 (-1.46) มิลลิลิตร/นาที่/เดือน และภายหลังการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติเพิ่มขึ้นเป็น 0.00 (-0.18) และ 0.12 (0.44) มิลลิลิตร/นาที่/เดือน ในเดือนที่ 12 และ 24 ตามลำดับ ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Joss N และคณะ¹⁵ ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ดูแลแบบดั้งเดิมมีการดำเนินไปของโรคไตเฉลี่ยจาก 0.49 เป็น 0.53 มิลลิลิตร/นาที่/เดือน และกลุ่มที่ผู้ป่วยที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่พัฒนาขึ้นมีการดำเนินไปของโรคไตเฉลี่ยจาก 0.44 เป็น 0.14 มิลลิลิตร/นาที่/เดือน ($p=0.04$) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่พัฒนาขึ้นมีการดำเนินไปของโรคไตช้ากว่าการดูแลผู้ป่วยแบบดั้งเดิม เช่นเดียวกับการศึกษานี้ ภายหลังการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้นในเดือนที่ 12 การดำเนินไปของโรคไตลดลงช้ากว่าก่อนการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางที่กำหนดขึ้น และในเดือนที่ 24 การศึกษานี้พบว่าการดำเนินไปของโรคไตกลับเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลตรงกันข้ามกับการศึกษาของ Joss N และคณะ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะผู้ป่วยจากการศึกษานี้ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs มากกว่าก่อนการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนด ในขณะที่การศึกษาของ Joss N และคณะ ไม่มีความแตกต่างในการใช้ยาในกลุ่มนี้ระหว่างก่อนและภายหลังการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางที่กำหนด

Leung WY และคณะ¹⁴ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยแบบดั้งเดิม และกลุ่มผู้ป่วยที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่พัฒนาขึ้น (การดูแลผู้ป่วยโดย

ทีมงานประกอบด้วย แพทย์ พยาบาล และเภสัชกร การกำหนดเป้าหมายการรักษา การให้ยา ACEIs/ARBs, statins รวมถึงการให้คำแนะนำในการเปลี่ยนแปลงการดำรงชีวิต การนัดตรวจติดตามผู้ป่วยให้มาพบบุคลากรทางการแพทย์ และบทบาทของเภสัชกรในการประเมินและส่งเสริมความร่วมมือในการใช้ยา แนะนำการเปลี่ยนแปลงการดำรงชีวิต ทบทวนแผนการรักษา และติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ และสื่อสารกับแพทย์) จากนั้นติดตามการดำเนินไปของโรคไตเป็นระยะเวลา 22 ± 7 เดือน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ดูแลแบบดั้งเดิมมีการดำเนินไปของโรคไต 0.08 มิลลิลิตร/นาที่/เดือน และผู้ป่วยที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่พัฒนาขึ้นมีการดำเนินไปของโรคไต 0.03 มิลลิลิตร/นาที่/เดือน ($p=0.32$) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่พัฒนาขึ้นมีผลทำให้การดำเนินไปของโรคไตมีอัตราช้ากว่าการดูแลผู้ป่วยแบบดั้งเดิม เช่นเดียวกับการศึกษานี้

การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต¹⁵ ที่ไม่ได้กำหนดบทบาทหน้าที่ของเภสัชกรที่ชัดเจน ทำให้พบปัญหาความไม่ร่วมมือในการรักษา (non-adherence) ซึ่งได้ให้ข้อเสนอว่าคำแนะนำของเภสัชกรและทีมสหสาขาวิชาชีพสามารถเพิ่มความร่วมมือในการรักษา (adherence) ของผู้ป่วยได้ ทั้งนี้ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug events) มากกว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง และพบว่าผู้ป่วยมีการใช้ยาหลายขนาน ทั้งยาโรคไตเรื้อรัง ยาโรคเบาหวาน ยาเกี่ยวกับโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำให้พบปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (nonadherence)²³ ดังนั้นเภสัชกรเป็นหนึ่งในทีมสหวิชาชีพที่มีบทบาทในการดูแลผู้ป่วยดังกล่าว^{13,14}

การศึกษานี้มีเภสัชกรร่วมอยู่ในทีมสหวิชาชีพในการดูแลผู้ป่วย โดยเภสัชกรมีบทบาทในการประเมินและส่งเสริมความร่วมมือในการใช้ยา ร่วมประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ ทบทวนแผนการรักษา และสื่อสารกับแพทย์เมื่อพบปัญหา เภสัชกรสัมภาษณ์ผู้ป่วยทุกครั้ง que ผู้ป่วยมาตรวจตามนัด (fol-low up) พบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 152 คน ได้รับการตรวจติดตามจำนวน 1,680 ครั้ง มีจำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาตามสั่ง 103 คน (ร้อยละ 67.76) ซึ่งได้รับการตรวจติดตามจำนวน 1,478 ครั้ง (ร้อยละ 87.97) ซึ่งถือว่าผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยาตามสั่ง (medication adherence) อย่างไรก็ตาม แม้ว่าผู้ป่วยจะรับประทานยาถูกต้อง สม่ำเสมอ และต่อเนื่องมากกว่าร้อยละ 80²⁴ ก็ยังพบปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาตามสั่งของผู้ป่วย โดยปัญหาที่พบมากที่สุดได้แก่ การใช้ยาผิดขนาด มากกว่าหรือน้อยกว่าแพทย์สั่ง รองลงมาเป็น ผู้ป่วยใช้ยาจำนวนครั้งต่อวันต่างไปจากที่แพทย์สั่ง เนื่องจากผู้ป่วยไม่อ่านฉลากยาก่อนรับประทานยาเมื่อแพทย์สั่งเปลี่ยนขนาดยา การศึกษานี้พบปัญหาด้านคำแนะนำที่ให้กับผู้ป่วยได้แก่ การควบคุมปริมาณโปรตีนในอาหาร การจำกัดเกลือในอาหาร หรือการลดน้ำหนัก เป็นเพียงการให้คำแนะนำในการบริโภคเท่านั้น ไม่ได้จำกัดปริมาณการรับประทานที่แน่นอน ดังนั้นอาจต้องมีการโภชนาการเข้ามามีบทบาทในทีม

สำหรับผลลัพธ์ทางคลินิกด้านอื่นๆ ได้แก่ ระดับ FPG, HbA1c, LDL เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่า มีแนวโน้มใกล้เคียงกับเป้าหมายการรักษา (ตาราง 5) โดยผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับความดันโลหิต (SBP/DBP) ให้อยู่ในเป้าหมายได้ตั้งแต่ก่อนการศึกษา เช่นเดียวกับการศึกษาของ Chan และคณะ¹³ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต 2 กลุ่มได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ดูแลแบบดั้งเดิม

และกลุ่มผู้ป่วยที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่พัฒนาขึ้น จากนั้นติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่าความดันโลหิตของผู้ป่วยที่ดูแลแบบดั้งเดิมมีค่า 137/71 มิลลิเมตรปรอท และผู้ป่วยที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่พัฒนาขึ้นมีค่า 135/68 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งไม่แตกต่างกัน ระดับ HbA1c ในกลุ่มผู้ป่วยที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดขึ้นมีค่าใกล้เคียงเป้าหมายมากกว่ากลุ่มที่ดูแลแบบดั้งเดิม คือร้อยละ 7.3 และ 8.0 ตามลำดับ การศึกษาของ Joss N และคณะ¹⁵ พบว่าผู้ป่วยที่ดูแลแบบดั้งเดิมมีค่าความดันโลหิตเท่ากับ 164/82 มิลลิเมตรปรอท และผู้ป่วยที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่พัฒนาขึ้นมีค่าความดันโลหิตใกล้เคียงกับเป้าหมายมากกว่าคือ 143/73 มิลลิเมตรปรอท เช่นเดียวกับการศึกษาของ Leung และคณะ¹⁴ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ดูแลแบบดั้งเดิมมีค่าความดันโลหิตเท่ากับ 148/71 มิลลิเมตรปรอท ระดับ LDL 109 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และผู้ป่วยที่ดูแลตามแนวทางปฏิบัติที่พัฒนาขึ้นมีความดันโลหิต 139/67 มิลลิเมตรปรอท ระดับ LDL 89 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ซึ่งมีค่าใกล้เคียงเป้าหมายการรักษามากกว่า

การดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไตเรื้อรัง พบว่าการได้รับยา ACEIs/ARBs มีบทบาทในการชะลอการเสื่อมถอยของการทำงานของไต โดยสามารถลดระดับอัลบูมินในปัสสาวะ²⁰⁻²¹ รวมถึงลดความเสี่ยงในการดำเนินไปของโรคจาก microalbuminuria ไปเป็น macroalbuminuria และลดความเสี่ยงจาก macroalbuminuria ไปเป็น end stage renal disease (ESRD) รวมถึงสามารถลดการเพิ่มขึ้นของระดับ SCr เป็นสองเท่าได้²⁰⁻²² การศึกษานี้พบว่าการส่งจ่ายยา กลุ่ม ACEIs/ARBs มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น (ตาราง 6) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศที่พบการส่งจ่ายยา ACEIs/ARBs เพิ่มขึ้นร้อยละ 22-34¹²⁻¹⁴ แต่การศึกษานี้พบว่าการได้รับยา กลุ่ม ACEIs/

ARBs ในเดือนที่ 24 ลดลงกว่าเดือนที่ 12 เนื่องจากผู้ป่วยเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้แก่ผู้ป่วยมีภาวะครีเอตินินในเลือดสูงเฉียบพลัน ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง จำเป็นต้องหยุดยา หรือเปลี่ยนเป็นยากลุ่มอื่น

การได้รับยา aspirin ในผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรัง และการได้รับยา statins ในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยได้ ภายหลังติดตามผู้ป่วยพบว่าการส่งจ่ายยากลุ่มดังกล่าวให้ผู้ป่วยมากขึ้น (ตาราง 6) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศที่พบว่าภายหลังการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางปฏิบัติที่พัฒนาขึ้น มีการส่งจ่าย aspirin เพิ่มขึ้นร้อยละ 14¹² และส่งจ่ายยากลุ่ม statins เพิ่มขึ้นร้อยละ 10-33^{12,14}

ทั้งนี้การส่งจ่ายยา ACEIs/ARBs, aspirin, statins อาจเนื่องจากการร่วมกันพัฒนาระบบของทีมสหวิชาชีพของโรงพยาบาล ตั้งแต่การพัฒนาแนวทางปฏิบัติร่วมกัน การกำหนดบทบาทหน้าที่ของแต่ละวิชาชีพ ซึ่งทำให้วิชาชีพต่างๆ ตระหนักและเข้าใจถึงแนวทางปฏิบัติที่อิงมาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ เพื่อให้สามารถชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ อีกทั้งเภสัชกรยังมีบทบาทในการให้คำแนะนำแก่แพทย์เพื่อพิจารณาเลือกยาที่เหมาะสม และแก้ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาของผู้ป่วยแต่ละราย

ข้อจำกัดของการศึกษาและข้อเสนอแนะ

1. การวัดระดับ HbA1c และ LDL ไม่ได้วัด

บรรณานุกรม

1. American Association of Clinical Endocrinologists. State of diabetes complications in America report 2007. Available at: <http://multivu.pnnewswire.com>. Accessed on April 15, 2010.

ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากมีแนวทางในการวัดเมื่อผู้ป่วยได้ระดับ FPG ตามเป้าหมายแล้วเท่านั้น และผู้ป่วยบางรายไม่มีภาวะเสี่ยงในโรคไขมันหลอดเลือด

2. การศึกษานี้พบปัญหาด้านคำแนะนำที่ให้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำรงชีวิต เป็นเพียงการให้คำแนะนำในการบริโภคเท่านั้น เช่น ปริมาณโปรตีนในอาหาร การจำกัดเกลือในอาหาร ไม่ได้กำหนดปริมาณการรับประทานที่แน่นอน ทั้งนี้มีการศึกษาว่าการจำกัดปริมาณโปรตีน สามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ ดังนั้นอาจต้องมีนักโภชนาการเข้ามามีบทบาทในทีม รวมถึงพฤติกรรมการดื่มสุรา สูบบุหรี่ การลดน้ำหนัก เป็นเพียงการให้คำแนะนำเท่านั้น ดังนั้นควรมีเจ้าหน้าที่ด้านอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องเข้ามามีบทบาทในการให้คำปรึกษาผู้ป่วยร่วมด้วย

สรุปผลการศึกษา

ผลการศึกษาในครั้งนี้ พบว่าภายหลังการดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรังตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนด สามารถชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยได้ ผู้ป่วยมีผลลัพธ์ทางคลินิกอื่นๆ ได้แก่ ระดับ SBP, DBP, FPG, HbA1C และ LDL ดีขึ้น รวมถึงการส่งยา ACEIs/ARBs, aspirin มากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลชาติตระการ และ เจ้าหน้าที่คลินิกเบาหวาน โรงพยาบาลชาติตระการ ที่ได้ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยจนสำเร็จ

2. Rawdaree P, Ngarmukos C, Deerochanawong C, et al. Thailand diabetes registry (TDR) project: clinical status and long term vascular complications in diabetic patients. J Med Assoc Thai 2006;89:S1-9.

3. The United State Renal Data System. International comparisons of ESRD, USRDS annual data report 2010. Available at: <http://www.usrds.org>. Accessed on January 10, 2010.
4. Meichelboeck W. ESRD: differences in treatment a world-wide overview 2004. Available at: <http://www.sfav.org>. Accessed on April 15, 2010.
5. คณะอนุกรรมการลงทะเบียนการทดแทนไตในประเทศไทย สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. การลงทะเบียนการรักษาทดแทนไตในประเทศไทย รายงานปี 2540-2546. วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย 2546;9: 210-25.
6. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
7. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.
8. Thai Renal Replacement Therapy (TRT) Committee. Report of the Thailand renal replacement therapy 2010. Available at: <http://www.nephrothai.org>. Accessed on January 10, 2010.
9. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, et al. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2587-93.
10. The United State Renal Data System. Cost of end-stage renal disease, USRDS annual data report 2010. Available at: <http://www.usrds.org>. Accessed on January 10, 2010.
11. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. คู่มือบริหารงบประมาณหลักประกันสุขภาพแห่งชาติปีงบประมาณ 2554 เล่มที่ 3 การบริหารงบบริการสุขภาพผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง. กรุงเทพมหานคร: ศรีเมืองการพิมพ์. 2553:1-147.
12. Kelly CG, Booth G. Pharmacist-led structured care for patients with diabetic nephropathy. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2008;8:86-8.
13. Chan JC, So WY, Yeung CY, et al. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care* 2009;32:977-82.
14. Leung WY, So WY, Tong PC, et al. Effects of structured care by a pharmacist-diabetes specialist team in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med* 2005;118:1414.e21-7.
15. Joss N, Ferguson C, Brown C, et al. Intensified treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *QJM* 2004;97:219-27.
16. กฤษฎา ศิริชัยสิทธิ์. ประสิทธิภาพของรูปแบบการจัดคลินิกบริการผู้ป่วยเบาหวานในการลดภาวะแทรกซ้อนทางไตโรงพยาบาลบึงกาฬ. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข 2551;2:1432-8.
17. ทีมสหวิชาชีพโรงพยาบาลชาติตระการ. แนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง ในรพ.ชาติตระการ. รหัสเอกสาร WI.PCT.008. 2554:1-9.
18. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. แนวทางปฏิบัติสำหรับโรคไตเรื้อรัง ก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2552. กรุงเทพมหานคร: เบอริงเกอร์ อินเทลไลม์. 2552:1-46.
19. National kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1-290.
20. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. Meta-analysis: Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.
21. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, et al. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000;35:695-707.
22. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD006257.

23. Cavanaugh KL. Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease. Clin Diabetes 2007;25:90-7.
24. รัชฎาภิษฐ์ สติรเสถียร. ประสิทธิภาพการให้คำปรึกษา

บุคคลที่มีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาตามสั่งของผู้ป่วยเบาหวาน ในโรงพยาบาลแก่งคอย. วิทยานิพนธ์หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร, 2545.

Medication Safety

คอลัมน์นี้นำเสนอบทความจากประสบการณ์และความรู้ที่ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช นำมาแบ่งปันแก่เภสัชกรโรงพยาบาลและบุคลากรที่สนใจ เพื่อให้เกิดการขยายความรู้ด้านต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับ Medication Safety และยินดีเปิดรับบทความจากเภสัชกรโรงพยาบาลอื่นๆ ที่สนใจส่งเข้าร่วมแบ่งปันด้วย โดยมุ่งหวังที่จะส่งเสริมให้เภสัชกรมีบทบาทในการทำให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ยาได้กว้างขวางยิ่งขึ้น

กรณีศึกษา: ภาวะแอนาฟิแล็กซิสจากยาที่ใช้ในระหว่างการผ่าตัด Case report: Drug-induced anaphylaxis during operation

ชลิสา วีระพงษ์, ภ.บ. (บริบาลเภสัชกรรม)*

บทนำ

อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ใช้ในระหว่างการผ่าตัดเป็นอีกสาเหตุหนึ่งของการเสียชีวิต โดยอุบัติการณ์ของการเสียชีวิตจากยาในห้องผ่าตัดพบได้ถึง 1 ใน 10,000 - 20,000 ราย¹ โดยยากที่จะแยกได้ว่าอาการที่เกิดขึ้นนั้นเป็นผลที่เกิดจากยาใด เนื่องจากระหว่างที่ผู้ป่วยรับการผ่าตัดจะได้รับยาหลายชนิดในเวลาใกล้เคียงกัน ทั้ง ยานำสลบ ยาแก้ปวด ยาคลายกล้ามเนื้อ หรือ สีที่ใช้ในการวินิจฉัย เป็นต้น โดยพบว่ายาเหล่านี้ก่อให้เกิดอาการแพ้ที่รุนแรง เช่น anaphylactic reaction และ anaphylactoid reaction เป็นต้น โดยทั้งสองกลไกมีอาการแสดงทางคลินิกที่เหมือนกัน จึงทำให้ไม่สามารถแยกได้ว่าอาการที่เกิดขึ้นเป็นจากกลไกใด ยิ่งไปกว่านั้นยังให้การรักษาที่เหมือนกันด้วย จึงเรียกรวมเป็นภาวะแอนาฟิแล็กซิส (anaphylaxis) แทน

Anaphylactic reaction เป็นกลุ่มอาการรุนแรง อันตรายถึงชีวิต ซึ่งเกิดขึ้นภายหลังจากที่เคย

สัมผัสสารที่แพ้มาก่อนและได้รับสารนั้นซ้ำแล้วก่อให้เกิดอาการขึ้นได้อย่างรวดเร็ว ภายในเวลาตั้งแต่วินาทีจนถึงชั่วโมง² โดยเกิดผ่านปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของร่างกายจากการสร้าง IgE ทำให้เกิดอาการต่อร่างกายชนิด immediate type I hypersensitivity เช่น ผื่นลมพิษ ตาบวม ปากบวม ความดันโลหิตลดลงต่ำลง เป็นต้น โดย World Allergy Organization (WAO) ได้ให้นิยามของการเกิด anaphylactic ไว้ใน 3 ลักษณะดังนี้³

1. กลุ่มอาการที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (ภายในนาทีถึงชั่วโมง) เกิดอาการที่ระบบผิวหนังหรือเยื่อเมือก หรือทั้งสองระบบ (เช่น ผื่นลมพิษ คัน ลิ้นบวม เป็นต้น) ร่วมกับมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

1.1 อาการทางระบบทางเดินหายใจ เช่น หายใจลำบาก ไอ หายใจมีเสียงวี๊ด เป็นต้น

1.2 ความดันโลหิตลดลงอย่างรวดเร็ว หรือมีอาการที่เกิดจากอวัยวะทำงานผิดปกติไป

* หน่วยแพทย์ งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

2. กลุ่มอาการที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยมีมากกว่าหรือเท่ากับ 2 กลุ่มอาการต่อไปนี้

2.1 อาการทางระบบผิวหนังหรือเยื่อเมือก เช่น ผื่นลมพิษ คัน ลึ้นบวม เป็นต้น

2.2 อาการทางระบบทางเดินหายใจ เช่น หายใจลำบาก ไอ หายใจมีเสียงวี๊ด เป็นต้น

2.3 ความดันโลหิตลดลงอย่างรวดเร็ว หรือมีอาการที่เกิดจากอวัยวะทำงานผิดปกติไป

2.4 อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ เป็นต้น

3. ความดันโลหิตลดลงอย่างรวดเร็ว ดังนี้

ในเด็กและทารก ที่มีความดันซิสโตลิกลดลงต่ำกว่าค่าปกติ หรือลดลงมากกว่าร้อยละ 30

ในผู้ใหญ่ที่มีความดันซิสโตลิกลดลงต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท หรือลดลงมากกว่าร้อยละ 20 ของความดันปกติ

ส่วน anaphylactoid reaction นั้นจะมีลักษณะอาการแสดงทางคลินิกเช่นเดียวกับ anaphylactic reaction เพียงแต่กลไกการเกิดไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยอาจเกิดขึ้นได้จากการกระตุ้นให้เกิดการหลั่งฮิสตามีนโดยตรง (direct histamine release) จากการทำให้ mast cell แตก เช่น ยาในกลุ่มสารทึบรังสี ยาแก้ปวดในกลุ่ม opioids เป็นต้น³

อุบัติการณ์การเกิดอาการแบบ immediate hypersensitivity จากยาที่ใช้ในห้องผ่าตัดโดยผ่านกลไกของ IgE antibody-mediated ในประเทศฝรั่งเศสตั้งแต่ปี ค.ศ.1997-2004 พบถึงร้อยละ 60-70 โดยพบการเสียชีวิตจากการเกิด anaphylactic reaction สูงถึงร้อยละ 3-9 และยาที่เป็นสาเหตุของการเกิด anaphylactic reaction มากที่สุดคือ neuromuscular blocking drugs รองลงมาคือ สารจำ

พวก latex, ยาปฏิชีวนะ ยานำสลบ และยาในกลุ่ม opioids ตามลำดับ⁴

ยากลุ่ม neuromuscular blocking drugs (NMBDs)⁴⁻⁶

ยากลุ่ม NMBDs เป็นยาที่มีผลต่อการส่งกระแสประสาทที่ neuromuscular end plate และส่งผลให้ไม่เกิดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ยากลุ่มนี้ถูกนำมาใช้ในห้องผ่าตัด ตัวอย่างยากลุ่มนี้เช่น atracurium, cisatracurium, pancuronium, rocuronium, vecuronium เป็นต้น

ยากลุ่มนี้เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการเกิด anaphylaxis ในห้องผ่าตัดโดยอุบัติการณ์การเกิด anaphylaxis นั้นพบ 1 เหตุการณ์ใน 1,000-20,000 เหตุการณ์ ซึ่งสามารถเกิดจากกลไกทั้งที่ผ่านภูมิคุ้มกันของร่างกาย (anaphylactic reaction) และกลไกที่เกิดโดยไม่ผ่านภูมิคุ้มกันของร่างกาย (anaphylactoid reaction)

ยากลุ่ม general anesthetics^{7,8}

ยากลุ่ม general anesthetics (ยานำสลบ) เป็นยาอีกกลุ่มหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ในห้องผ่าตัด เนื่องจากยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ทำให้ผู้ป่วยหมดสติ สูญเสียความทรงจำรวมถึงยับยั้งการเกิด sensory และ autonomic reflexes ยากลุ่มนี้แบ่งโดยวิธีการให้ยาออกเป็น 2 กลุ่มคือ ยานำสลบโดยการสูดดม (inhaled anesthetics) เช่น isoflurane, desflurane และ sevoflurane เป็นต้น ส่วนยานำสลบโดยการให้ทางหลอดเลือดดำ (intravenous anesthetics) เช่น thiopental, midazolam, propofol และ etomidate เป็นต้น

อุบัติการณ์การเกิด anaphylactic จากยากลุ่มนี้พบ 1 เหตุการณ์ จาก 4,500-20,000 เหตุการณ์

ของการใช้ยาในกลุ่มนี้ซึ่งกลไกในการเกิดยังไม่สามารถระบุได้ชัดเจนว่าเกิดผ่าน anaphylactic reaction หรือ anaphylactoid reaction

ยากลุ่ม opioid analgesic^{9,10}

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการจับที่ opioid receptor ซึ่งเป็น G protein-coupled receptors ที่อยู่ในสมองและไขสันหลัง ส่งผลยับยั้งการส่งกระแสประสาท ทำให้ความรู้สึกเจ็บปวดลดลง ยากลุ่มนี้จึงถูกนำมาใช้ในหอนผ่าตัด ตัวอย่างยากลุ่มนี้ เช่น morphine, pethidine และ fentanyl เป็นต้น

ยากลุ่มนี้พบว่าเป็นสาเหตุกลุ่มหายๆ ในการเกิดอาการแพ้แบบ immediate hypersensitivity โดยอาการที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นผลจากฮีสตามีนเนื่องจากยากลุ่ม opioid นี้ เช่น morphine, pethidine, codeine มีคุณสมบัติในการทำให้มีการหลั่งฮีสตามีนได้โดยตรง

สีที่ใช้ในการวินิจฉัย⁴

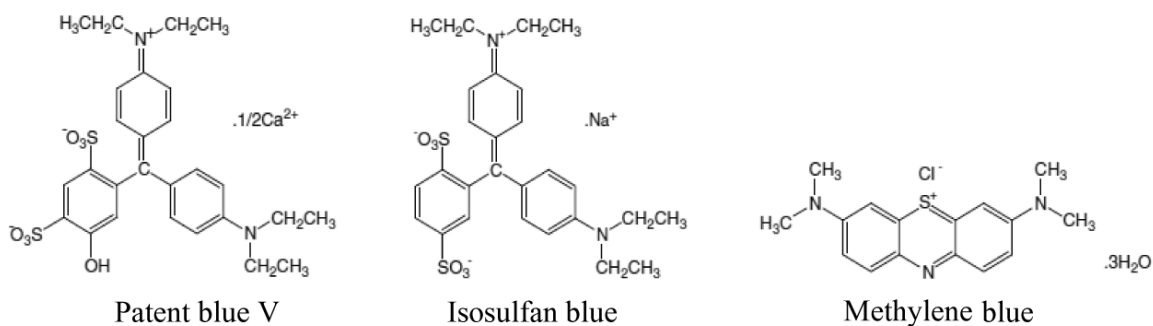
สีน้ำเงินที่ละลายน้ำได้ เช่น patent blue V, isosulfan blue และ methylene blue โดย patent blue V และ isosulfan blue ซึ่งมีโครงสร้างของ triarylmethane dyes ส่วน methylene blue นั้นมี

โครงสร้างของ thiazine ซึ่งจะมีโครงสร้างที่ไม่เหมือนกับ patent blue V และ isosulfan blue (รูป 1)

ทั้ง patent blue V และ isosulfan blue ถูกนำมาใช้ในการวินิจฉัยการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งรังไข่ เป็นต้น โดย isosulfan blue มีรายงานอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้ ในประเทศสหรัฐอเมริกาถึง 119 คน ในประชากร 8,372 คน (ร้อยละ 1.42) โดยพบว่าเกิดอาการที่รุนแรงถึงร้อยละ 0.44 การแพ้สามารถเกิดขึ้นได้แม้ในครั้งแรกที่ใช้ isosulfan blue เนื่องจากผู้ป่วยอาจจะเคยสัมผัสสารจำพวก triarylmethane dyes มาก่อน (sensitization) โดย triarylmethane dyes เป็นสารที่ใช้ในอุตสาหกรรมทั่วไปที่มนุษย์ใช้ในชีวิตประจำวัน

การวินิจฉัยของปฏิกิริยาการแพ้แบบ immediate hypersensitivity reactions

การวินิจฉัยอาการแพ้แบบ immediate hypersensitivity reaction สามารถตรวจได้หลายวิธี เช่น skin tests, serum tryptase, การตรวจหาระดับฮีสตามีนในกระแสเลือด และการตรวจหา specific IgE assays



รูป 1 โครงสร้างทางเคมีของ patent blue V, isosulfan blue และ methylene blue⁴

Skin tests^{11,12} เป็นวิธีการตรวจทางผิวหนัง สามารถตรวจได้หลังจากเกิดอาการแพ้ประมาณ 4-6 สัปดาห์ ซึ่งการตรวจอาการแพ้แบบ immediate hypersensitivity reaction เช่น ผื่นลมพิษ ตาบวม ปากบวม หรือ anaphylactic reaction จะใช้การตรวจแบบ skin prick tests และ intradermal tests

Tryptase¹¹ เป็นเอนไซม์ที่หลั่งเมื่อเกิดการอักเสบขึ้นจากการที่ mast cell ถูกกระตุ้น เมื่อมีการแพ้แบบ type I IgE เกิดขึ้น โดย tryptase มีทั้งหมด 4 ชนิดคือ α , β , γ และ δ ซึ่งทั้ง γ และ δ -tryptase จะไม่พบในเลือด ส่วน α และ β -tryptase จะสัมพันธ์กับการเกิด anaphylactic reaction

ในภาวะปกติที่ mast cell ไม่ถูกกระตุ้น ระดับ total tryptase จะอยู่ในภาวะ inactive โดยจะพบ β -protryptase มากกว่า ส่วนภาวะที่ mast cell ถูกกระตุ้น จะส่งผลให้มีการหลั่ง mature tryptase ซึ่งจะพบ β -tryptase เป็นหลัก โดยระดับของ mature tryptase นี้เองที่จะแสดงถึงภาวะที่ mast cell ถูกกระตุ้น

ค่าปกติของระดับ total tryptase เท่ากับ 1-15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วนภาวะที่ mast cell ถูกกระตุ้น ระดับ total tryptase จะเพิ่มสูงมากกว่า 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หลังเกิดอาการประมาณ 15 นาทีถึง 3 ชั่วโมง และระดับจะกลับสู่ปกติเมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 12 ถึง 14 ชั่วโมง ส่วนค่าปกติของ mature tryptase ในเลือดจะมีค่าน้อยกว่า 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แต่หากภาวะที่ mast cell ถูกกระตุ้น

ค่าจะมากกว่าหรือเท่ากับ 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยระดับจะกลับสู่ปกติหลังเกิด anaphylactic reaction แล้ว 3-4 ชั่วโมง

เมื่อเกิด anaphylactic reaction พบว่าสัดส่วนของ total tryptase ต่อ mature tryptase จะมีค่าน้อยกว่า 10 ในขณะที่หากเกิดการแตกของ mast cell จะพบค่าสัดส่วนนี้มากกว่า 20 ดังตาราง 1

จากการที่เมื่อ mast cell ถูกกระตุ้น ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ tryptase ดังนั้นการวัดระดับ tryptase จึงถูกนำมาใช้กำหนดและเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัย anaphylactic reaction แต่อาจไม่สามารถแยกปฏิกิริยา anaphylactic กับ anaphylactoid reaction ได้เสมอไป โดยจากการศึกษาของ Laroche D และคณะ¹³ ได้ทำการศึกษเปรียบเทียบระดับฮีสตามีนและ tryptase ในเลือดของผู้ป่วยที่มีการแพ้แบบ anaphylactic reaction ในห้องผ่าตัด พบว่าความไวในการวิเคราะห์ (sensitivity) และความจำเพาะของการวิเคราะห์ (specificity) ของ tryptase ที่ระดับต่างๆ ดังนี้ ระดับความเข้มข้นที่ 7.35 ไมโครกรัมต่อลิตร (ค่าร้อยละ 92 , ร้อยละ 92), ระดับความเข้มข้นที่ 12.5 ไมโครกรัมต่อลิตร (ค่าร้อยละ 82.7, ร้อยละ 96.0) และที่ระดับความเข้มข้น 25 ไมโครกรัมต่อลิตร (ค่าร้อยละ 68.0, ร้อยละ 100.0) ตามลำดับ

การตรวจระดับฮีสตามีนในกระแสเลือด¹¹ ฮีสตามีนหลั่งมาจาก leucocytes แต่ในสภาวะปกติ นั้นการตรวจหาระดับความเข้มข้นของฮีสตามีนใน

ตาราง 1 ระดับ total และ mature tryptase ในภาวะปกติ ภาวะ anaphylactic และภาวะที่ mast cell แตก

ภาวะ	Total tryptase (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)	Mature tryptase (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)	สัดส่วน ของ total /mature
ปกติ	1-15	น้อยกว่า 1	-
Acute systemic anaphylactic	มากกว่าค่าปกติ	มากกว่า 1	น้อยกว่า 10
Nonacute systemic mastocytosis	มากกว่า 20	น้อยกว่า 1	มากกว่า 20

สารคัดหลั่งในร่างกายนพบได้ค่อนข้างต่ำ เนื่องจากฮีสตามีนมีค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดค่อนข้างสั้น (ประมาณ 1-2 นาที) และเกิดการทำลายอย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงไม่นิยมตรวจในทางปฏิบัติ

การตรวจหา specific IgE assays¹¹ เป็นอีกวิธีหนึ่งที่ช่วยวินิจฉัยอาการแพ้ยาได้อย่างแม่นยำจากการตรวจหา IgE antibodies ที่จำเพาะต่อยาที่แพ้โดยวิธีการตรวจจะใช้ radioallergosorbent test (RAST) ในการตรวจหา IgE antibodies (รูป 2)

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 39 ปี เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล เมื่อวันที่ 15 สิงหาคม พ.ศ.2555 เนื่องจากเมื่อ 2 เดือนที่ผ่านมา ผู้ป่วยคลำเจอก้อนที่เต้านมข้างซ้าย

ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน

2 เดือนที่ผ่านมาผู้ป่วยคลำเจอก้อนขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 2 เซนติเมตร บริเวณเต้านมข้างซ้าย ไม่รู้สึกเจ็บ ไม่มีก้อนที่อื่น

ผลการตรวจ mammograms/ultrasound

วันที่ 14 สิงหาคม พ.ศ. 2555 ตรวจพบ spiculated mass ที่ upper inner quadrant with Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADs): 4C

ผลการตรวจ fine needle aspiration เมื่อวันที่ 14 สิงหาคม พ.ศ. 2555 ตรวจพบ ductal carcinoma Gr. II

ประวัติการเจ็บป่วยในอดีตและยาที่ใช้

ผู้ป่วยปฏิเสธโรคประจำตัว

1 ปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยเคยรับประทานยากุมกานีดไม่ทราบชนิดเพื่อรักษาสิวเป็นเวลาประมาณ 2-3 เดือน ขณะนี้หยุดแล้ว

ประวัติครอบครัว

ปฏิเสธประวัติการเจ็บป่วยของคนในครอบครัว

ประวัติทางสังคม

ปฏิเสธประวัติการดื่มสุราหรือสูบบุหรี่

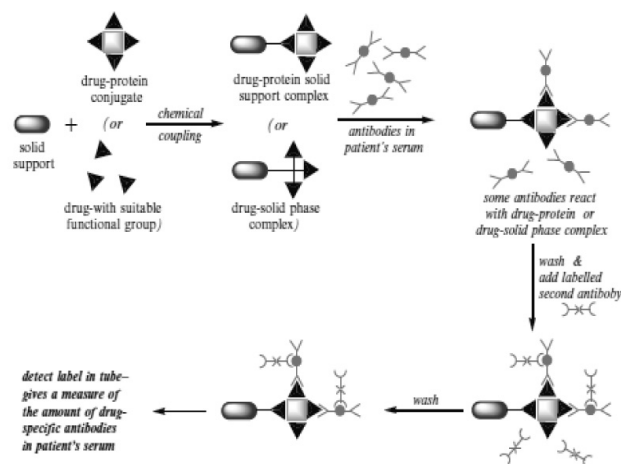
ประวัติการแพ้ยา

ปฏิเสธการแพ้ยาและอาหาร

ผลการตรวจร่างกาย

Vital sign: BP 112/82 mmHg, P 94 /min,

RR 20 /min, T 37.5 c



รูป 2 การตรวจหา IgE antibodies ต่อยา ด้วยวิธี solid phase immunoassay¹¹

General appearance: good consciousness, not pale, no jaundice, no dyspnea

HEENT: no conjunctival injection, no oral ulcer

Skin: normal

Lung: clear

Abd: soft not tender

Heart: normal S_1S_2 , no murmur

การวินิจฉัย

Left breast cancer

Plan: lumpectomy with sentinel lymph node biopsy (SLNBx)

Hospital course

15 สิงหาคม 2555

16.30 น. เข้าห้องผ่าตัด lumpectomy with SLNBx ผู้ป่วยได้รับยาดังแสดงในรูป 3

16.30 - 18.15 น. ผู้ป่วยได้รับยานำสลบ sevoflurane พร้อมกับ isoflurane

16.30 น. ได้รับยา thiopental 250 มิลลิกรัม

16.40 น. ยาฉีด morphine 6 มิลลิกรัมและ

ยาฉีด atracurium 30 มิลลิกรัม

16.50 น. (เหตุการณ์ที่ 1) หลังจากใส่ท่อช่วยหายใจ แพทย์สังเกตเห็น ผื่นแดงตามตัว สัญญาณชีพคงที่ แพทย์จึงให้ ยาฉีด chlorpheniramine 10 มิลลิกรัมและยาฉีด dexamethasone 5 มิลลิกรัม หลังจากผื่นลดลง แพทย์จึงดำเนินการผ่าตัดต่อไป

17.11 น. ฉีดสี isosulfan blue 5 มิลลิลิตร

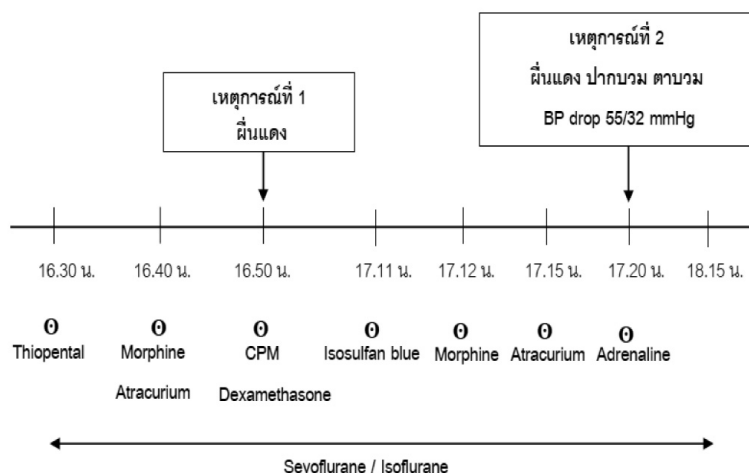
17.12 น. ฉีดยา morphine 2 มิลลิกรัม

17.15 น. ฉีดยา atracurium 10 มิลลิกรัม

17.20 น. (เหตุการณ์ที่ 2) ผู้ป่วยมีผื่นแดงทั่วตัว ตาบวม ปากบวม ร่วมกับความดันโลหิต 55/32 มิลลิเมตรปรอท และอัตราการเต้นของหัวใจ 59 ครั้งต่อนาที แพทย์ให้ยาฉีด adrenaline 10 ไมโครกรัม จากนั้นความดันโลหิตเพิ่มขึ้นเป็น 108/59 มิลลิเมตรปรอท และอัตราการเต้นหัวใจ 70 ครั้งต่อนาที

18.35 น. ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเสร็จสมบูรณ์ โดยไม่มีอาการแทรกซ้อนใดๆ และย้ายออกจากห้องผ่าตัดไปเฝ้าสังเกตอาการต่อที่ห้อง recovery room

20.00 น. พยาบาลบันทึกว่า ผู้ป่วยมีผื่นยุบลง อาการตาบวม ปากบวมยุบลง สัญญาณชีพคงที่



รูป 3 Time line ของการได้รับยาในห้องผ่าตัดและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

(CPM = chlorpheniramine)

16 สิงหาคม 2555

ผู้ป่วยไม่มีผื่น อาการตาบวมลดลง สัญญาณชีพคงที่

จากอาการทั้งสองครั้งและยาที่ผู้ป่วยได้รับนั้น แพทย์สงสัยว่าเกิดจากการแพ้ยามากที่สุด เมื่อประเมินจากเวลาของการได้รับยาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เหตุการณ์ที่ 1 สงสัยว่าจะมีสาเหตุจาก atracurium และ morphine ส่วนเหตุการณ์ที่ 2 สงสัยว่าจะมีสาเหตุจาก atracurium, morphine และ isosulfan blue เกสซกรประเมินระดับความน่าจะเป็นของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวจากยาที่สงสัยโดยใช้ Naranjo's algorithm ตามตาราง 2 พบว่า atracurium อยู่ในระดับ possible ADR และ isosulfan blue อยู่ในระดับ possible ADR เช่นกันพร้อมทั้งบันทึกข้อมูลทั้งในแฟ้มข้อมูลประวัติของผู้ป่วย และในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล เพื่อแจ้งเตือนบุคลากรทางการแพทย์รวมถึงออกบัตรแพ้ยาและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย

อภิปรายผล

จากกรณีศึกษาที่เกิดขึ้นสามารถคิดถึงได้ว่าภายในห้องผ่าตัดผู้ป่วยเกิดอาการผื่นปฏิกิริยาขึ้น

เหตุการณ์ที่ 1: 16.50 น. ผื่นแดงตามตัว

เหตุการณ์ที่ 2: 17.20 น. ผื่นแดงทั่วตัว ตาบวมปากบวมร่วมกับมีความดันโลหิตต่ำคือ 55/32 มิลลิเมตรปรอท และอัตราการเต้นของหัวใจ P 59 ครั้งต่อนาที

จากอาการผื่นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยในห้องผ่าตัดนั้นสามารถแยกคิดได้ 2 กรณี คือ

กรณีที่ 1: เหตุการณ์ที่ 1 และ เหตุการณ์ที่ 2 เป็นคนละเหตุการณ์กัน

กรณีที่ 2: เหตุการณ์ที่ 1 และ เหตุการณ์ที่ 2 เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นต่อเนื่องกัน

กรณีที่ 1 สามารถคิดได้ว่า เหตุการณ์ที่ 1 ที่

ผู้ป่วยมีอาการผื่นแดงตามตัวนั้นน่าจะเกิดขึ้นโดยไม่ผ่านปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการเกิดขึ้นทันทีหลังจากได้รับยาที่ใช้ในห้องผ่าตัด ซึ่งผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัวและไม่เคยได้รับการผ่าตัดมาก่อน ดังนั้นผู้ป่วยน่าจะยังไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม anesthetics เช่น sevoflurane, isoflurane, thiopental, atracurium และ morphine มาก่อน โดยยาที่สงสัยว่าจะเป็นสาเหตุของอาการดังกล่าวได้แก่ atracurium, thiopental และ morphine ซึ่งเป็นยาที่ผู้ป่วยได้รับในเวลาใกล้เคียงกัน พิจารณาแต่ละชนิดของยา ดังนี้

Thiopental คิดถึงน้อยเนื่องจากพบอุบัติการณ์การเกิด anaphylactic reaction เพียง 1 รายในผู้ป่วยทั้งหมด 22,000 ราย⁴ ร่วมกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจาก thiopental จะกระตุ้นให้ฮีสตามีนหลั่ง ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ทางผิวหนัง⁸

ส่วน sevoflurane ที่ได้รับสลับกับ isoflurane ไม่คิดถึงเนื่องจากเป็นยาที่ผู้ป่วยได้รับอย่างต่อเนื่องจนกระทั่งผ่าตัดเสร็จ แต่ผู้ป่วยไม่มีอาการผื่นปฏิกิริยาขึ้นซ้ำอีก

Morphine สามารถทำให้มีการหลั่งฮีสตามีนได้โดยตรง ทั้งนี้พบว่าการฉีด morphine ในขนาดสูงมีผลต่อการหลั่งฮีสตามีนที่จำเพาะต่อ mast cell ที่ผิวหนัง มากกว่าที่ปอด ทางเดินอาหาร หรือที่หัวใจ จึงเป็นเหตุผลที่พบการเกิดอาการแพ้ในหลายระบบของร่างกายอันจะนำไปสู่ anaphylaxis จาก morphine ได้ค่อนข้างต่ำ¹⁰ ส่งผลให้อาการผื่นแดงที่เกิดขึ้นนั้นสามารถคิดถึงสาเหตุว่ามาจาก morphine ได้และเมื่อพิจารณาขนาด morphine ที่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับคือ 6 มิลลิกรัมคิดเป็น 0.12 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แต่จากการศึกษา¹⁴ พบว่า morphine 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม สามารถทำให้มีการหลั่งฮีสตามีน

ได้ ซึ่งขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่ำกว่ามาก จึงคิดถึงสาเหตุว่ามาจาก morphine ลดลง

Atracurium เป็นยาในกลุ่ม NMBDs สามารถทำให้มีการหลั่งฮีสตามีนได้โดยตรง^{5,15} ทั้งนี้พบว่าอัตราการบริหารยาและความเข้มข้นมีผลในการทำให้ฮีสตามีนหลั่งได้¹⁵ Paul Michel และคณะ¹⁶ ได้ทำการศึกษาแบบ randomized multicenter trial โดยศึกษาการได้รับยาในกลุ่ม NMBDs ในระดับความเข้มข้นต่างๆ กับการทำให้เกิดรอยนูนแดง (wheal) ผลการศึกษาพบว่า atracurium ในความเข้มข้น 10^{-4} M ซึ่งเป็นความเข้มข้นต่ำสุดสามารถทำให้เกิดรอยนูนแดงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการศึกษาจะเห็นได้ว่าความเข้มข้นของยามีความเกี่ยวข้องกับการทำให้ฮีสตามีนหลั่ง ซึ่งไม่ได้ผ่านปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกาย ดังนั้นจึงอาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีผื่นแดง (เหตุการณ์ที่ 1) ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าขนาดยาเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ฮีสตามีนหลั่งได้เช่นกัน¹⁶ โดยพบว่าการให้ atracurium ในขนาดสูงจะทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำและอาจพบอาการแสดงทางผิวหนังได้ ซึ่งขนาดของ atracurium ที่แนะนำในช่วงเริ่มต้นคือ 0.4-0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม¹⁷ แต่ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับจริงคือ 30 มิลลิกรัม คิดเป็น 0.57 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม อีกทั้งอุบัติการณ์ของอาการทางผิวหนังที่เกิดจากการกระตุ้นการหลั่งฮีสตามีนจากการได้รับ atracurium ในขนาด 0.5 และ 0.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เท่ากับ ร้อยละ 33 และพบสูงขึ้นได้ถึง ร้อยละ 73 เมื่อได้รับยาในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม⁸ จากรายงานอุบัติการณ์ข้างต้นร่วมกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับนี้อาจจะเป็นปัจจัยหนึ่งที่กระตุ้นให้มีการหลั่งฮีสตามีน แล้วทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา atracurium ในผู้ป่วยรายนี้ได้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยสามารถเกิดอาการแพ้ยาในกลุ่ม NMBDs โดยผ่าน IgE

antibody mediated ได้ตั้งแต่ครั้งแรกที่ได้รับยา^{12,18} เนื่องจากมีสมมติฐานว่าผู้ป่วยอาจจะเคยถูกกระตุ้น (sensitized) ให้มีการสร้าง IgE antibody จากการสัมผัสสารต่างๆ ในชีวิตประจำวันที่มีโครงสร้างของ quaternary ammonium เช่นเดียวกับยากลุ่มนี้ เช่น ยาย้อมผม เครื่องสำอาง หรือผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดห้องน้ำ เป็นต้น^{12,18} ดังนั้นเหตุการณ์ที่ 1 จึงอาจคิดถึงอาการจาก atracurium ได้ถึงแม้ผู้ป่วยจะได้รับเป็นครั้งแรกเนื่องจาก atracurium เป็นสารที่มีส่วนประกอบของ quaternary ammonium เช่นกัน

ส่วนเหตุการณ์ที่ 2 ที่ผู้ป่วยมีผื่นแดงทั่วตัว ตาบวม ปากบวม ร่วมกับมีความดันโลหิตเท่ากับ 55/32 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นหัวใจ 59 ครั้งต่อนาที น่าจะเป็นอาการที่สามารถเกิดขึ้นโดยไม่สามารถแยกได้ว่าเกิด anaphylactoid reaction หรือ anaphylactic reaction ซึ่งหากพิจารณาการเกิด anaphylactoid อาจคิดถึงสาเหตุได้จากยา atracurium และ morphine ดังเหตุผลข้างต้นที่ได้กล่าวในเหตุการณ์ที่ 1 แต่ถ้าหากคิดถึงการเกิด anaphylactic reaction ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่เกิดผ่านภูมิคุ้มกันของร่างกายแล้ว ยาที่สงสัยว่าจะเป็นสาเหตุได้แก่ isosulfan blue, atracurium และ morphine ซึ่งเป็นยาที่พบว่าสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ลักษณะนี้ได้ร่วมกับเป็นยาที่ผู้ป่วยได้รับในเวลาใกล้เคียงกับการเกิดอาการผิดปกติของผู้ป่วยมากที่สุด แต่เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัวและไม่เคยได้รับการผ่าตัดมาก่อนที่จะมาผ่าตัดครั้งนี้ผู้ป่วยน่าจะยังไม่เคยได้รับ morphine จึงไม่คิดถึงปฏิกิริยาผ่านภูมิคุ้มกันของร่างกายจากยา ดังนั้นในเหตุการณ์ที่ 2 นี้จึงคิดถึงสาเหตุจาก atracurium และ isosulfan blue มากกว่า เนื่องจาก atracurium สามารถทำให้เกิดอาการแพ้ตั้งแต่ได้รับยาเป็นครั้งแรกโดยผู้ป่วยอาจจะเคยถูกกระตุ้น (sensitized) ให้มีการสร้าง IgE antibody จาก

การสัมผัสสารต่างๆ ในชีวิตประจำวันที่มีโครงสร้างของแอมโมเนียมไอออนเช่นเดียวกับเหตุผลข้างต้นที่ได้กล่าวมาแล้ว

ส่วน isosulfan blue¹⁹ คือ triphenylmethane dye ซึ่งเป็นสารที่เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ทางอุตสาหกรรมทั่วไป เช่น เครื่องสำอาง สารซักล้าง สีวาดรูปและสีย้อมผ้า ซึ่งผู้ป่วยอาจจะเคยได้รับหรือสัมผัสมาก่อน ดังนั้นการเกิดอาการ anaphylactic reaction ในเหตุการณ์ที่ 2 นี้ ระยะเวลาการเกิด (timing) เข้าได้กับ second sensitization ของ immediate hypersensitivity ร่วมกับมีรายงานการเกิด anaphylactic reaction²⁰ ดังนั้นอาการผื่นแดง ตาบวม ปากบวม ภาวะความดันโลหิตต่ำของผู้ป่วยรายนี้ในเหตุการณ์ที่ 2 จึงคาดว่าอาจจะเป็นผลของ anaphylactic reaction จากการได้รับ isosulfan blue และ atracurium ได้

จากเหตุการณ์ที่ 1 ประเมิน atracurium ว่าเป็นสาเหตุในการทำให้เกิดอาการผื่นแดงได้ เป็นระดับ possible ADR ส่วนเหตุการณ์ที่ 2 ประเมิน isosulfan blue และ atracurium ในการทำให้เกิดอาการ anaphylactic ADR เป็นระดับ possible ADR เช่นกัน (ตาราง 2)

กรณีที่ 2 สามารถคิดได้ว่า เหตุการณ์ที่ 1 ที่ผู้ป่วยมีอาการผื่นแดงตามตัวนั้น ยาที่น่าสงสัยมากที่สุดคือ atracurium ดังเหตุผลเช่นเดียวกับที่ได้อธิบายไว้ในกรณีที่ 1 ข้างต้น ส่วนเหตุการณ์ที่ 2 นั้นผู้ป่วยมีความรุนแรงของอาการที่เพิ่มขึ้น ซึ่งน่าจะเกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับยา atracurium เข้า โดยเฉพาะขนาดยา atracurium ที่แนะนำในช่วง maintenance คือ 0.08-0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม¹⁷ แต่ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับจริงคือ 10 มิลลิกรัม คิดเป็น 0.19 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม จากขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับนี้ อาจจะเป็น

ปัจจัยหนึ่งที่กระตุ้นให้ฮีสตามีนหลั่ง ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการที่รุนแรงกว่าเดิม รวมถึงหากคิดในกรณีของการเกิด anaphylactic reaction โดยผ่าน IgE mediated นั้นสามารถพิจารณาได้จากการที่ผู้ป่วยได้รับ atracurium เข้าทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการรุนแรงมากขึ้นได้ด้วยเช่นกัน ส่วน isosulfan blue ผู้ป่วยไม่ได้รับสารนี้ตั้งแต่แรกก่อนที่จะเกิดผื่นแดงตามตัว ดังนั้นจึงไม่น่าจะเกี่ยวข้อง

จากกรณีที่ 2 ประเมิน atracurium ในการทำให้เกิดอาการผื่นแดง และหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเข้าแล้วมี anaphylactic reaction จึงประเมิน atracurium ว่าเป็นสาเหตุในการทำให้เกิดอาการผื่นแดงได้ และเป็นระดับ possible ADR ตามตาราง 2

เนื่องจากอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ serum tryptase หรือ การตรวจหา specific IgE ซึ่งเป็นการตรวจที่ช่วยบ่งชี้การเกิด immediate hypersensitivity ดังนั้นจึงไม่สามารถยืนยันได้ว่าอาการที่เกิดขึ้นนั้นเป็นไปตามกรณีที่ 1 หรือ กรณีที่ 2 ส่งผลให้ไม่สามารถแยกได้ว่าอาการต่างๆ ที่เกิดขึ้นเป็นผลจากยาตัวใด ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ atracurium และ isosulfan blue จะเป็นสาเหตุให้เกิดอาการผิดปกติในผู้ป่วยรายนี้ได้

ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้จึงมีความจำเป็นที่จะมีการทำประวัติของยาทั้งสองตัว และให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเพื่อระมัดระวังการใช้ยาสำหรับการผ่าตัดในอนาคตและเนื่องจากผู้ป่วยมีอาการแพ้ที่รุนแรงหากในอนาคตผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ atracurium หรือ isosulfan blue แนะนำให้ปรึกษาแพทย์เฉพาะทางสาขาโรคภูมิแพ้และอิมมูโนวิทยาเพื่อพิจารณาวิธีการใช้ยาได้อย่างปลอดภัย และหากผู้ป่วยสามารถใช้ยาตัวใดได้จะต้องมีการปรับเปลี่ยนข้อมูลให้เป็นปัจจุบันต่อไป

ตาราง 2 ผลการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาและอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้ Naranjo's algorithm

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	ยา atracurium	ยา isosulfan blue
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการเกิดปฏิกิริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	+1	+1
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	+2	+2
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้น เมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาด้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	+1	+1
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อเริ่มให้ยาใหม่ซ้ำหรือไม่	+2	-1	0	0	0
5. ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	-1	-1
6. ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอก (placebo) หรือไม่	-1	+1	0	0	0
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาในเลือด (หรือของเหลวอื่น) โดยพบปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	0	0
8. ปฏิกิริยารุนแรงขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	0	0
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้เมื่อได้รับยานี้ในครั้งก่อนๆ หรือไม่	+1	0	0	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	+1	+1
รวมคะแนน				4	4

>9 = Definite ADR, 5-8 = Probable ADR, 1-4 = Possible ADR, 0 = Doubtful ADR

เอกสารอ้างอิง

- Aronson JK. General anesthetics. In: Aronson JK (editor). Meyler's side effects of drugs used in anesthesia 15th ed. Amsterdam: Elsevier science. 2006:1-11.
- Baldo BA, Pham NH. Classification and descriptions of allergic reactions to drugs, In: Baldo BA, Pham NH (editors). Drug allergy: clinical aspects, diagnosis, mechanism, structure-activity relationships. New York: Springer, 2013:15-34.
- Simons RF, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. World Allergy Organ J 2011;4(2):13-37.
- Baldo BA, Pham NH. Drugs and other agents used in anesthesia and surgery. In: Baldo BA, Pham NH (editors). Drug allergy: clinical aspects, diagnosis, mechanism, structure-activity relationships. New York: Springer, 2013:91-125.
- Aronson JK. Neuromuscular blocking drugs and muscle relaxants. In: Aronson JK (editor). Meyler's side effects of drugs used in anesthesia. Amsterdam: Elsevier Science, 2006:180-7.
- White PF, Katzung BG. Skeletal muscle relaxants. In: Katzung BG, Master SB, Trevor AJ (editors). Basic & Clinical Pharmacology. New York: McGraw Hill, 2009:451-61.
- White PF, Trevor AJ. General Anesthetics. In: Katzung BG, Master SB, Trevor AJ (editors). Basic & Clinical Pharmacology. New York: McGraw Hill, 2009:423-37.
- Aronson JK. Thiopental. In: Aronson JK (editor). Meyler's side effects of drugs used in anesthesia. Amsterdam: Elsevier Science, 2006:49-51.
- Schumacher MA, Basbaum AI. Opioid anesthetics & antagonists. In: Katzung BG, Master SB, Trevor

- AJ (editors). *Basic & Clinical Pharmacology*. New York: McGraw Hill, 2009;531-49.
10. Baldo BA, Pham NH. Opioid analgesic drugs. In: Baldo BA, Pham NH (editors). *Drug allergy: clinical aspects, diagnosis, mechanism, structure-activity relationships*. New York: Springer, 2013: 295-317.
11. Baldo BA, Pham NH. Diagnosis of allergic reactions to drugs. In: Baldo BA, Pham NH (editors). *Drug allergy: clinical aspects, diagnosis, mechanism, structure-activity relationships*. New York: Springer, 2013;91-127.
12. Michel MP, Pascal D, Rodolphe S. Allergy to anesthetic agents. Available at: http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/anaesthetic_agents. Accessed on December 18, 2014.
13. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, et al. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. *Anesthesiology* 2014;121: 272-9.
14. Rosow CE, Moss J, Philbin DM, et al. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1982;56:93-6.
15. Doenicke A, Moss J, Lorenz W, et al. Are hypotension and rash after atracurium really caused by histamine release?. *Anesth Analg* 1994;78: 967-72.
16. Mertes PM, Moneret DA, Leynadier F, et al. Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agent injections: a randomized multicenter trial in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007;107:245-52.
17. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Atracurium. *Drug information handbook 2008-2009*, International. 17th ed. Ohio: Lexicomp, 2008: 277-9.
18. Claudius C, Garvey H, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2009;64(Suppl.1):10-21.
19. Sprung J, Tully MJ, Ziser A. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel node lymphadenectomy for breast cancer. *Anesth Analg* 2003;96:1051-3.
20. Lyew MA, Gamblin TC, Ayoub M. Systemic anaphylaxis associated with intramammary isosulfan blue injection used for sentinel node detection under general anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:1145-6.

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีเภสัชกรอยู่ประจำตลอด 24 ชั่วโมง

พิษวิทยาของสารกำจัดวัชพืชไกลโฟเสต

Toxicology of Glyphosate Herbicide

วุฒิเชษฐ รุ่งเรือง, ภ.บ., ว.ม. (การจัดการการสื่อสารองค์กร)*

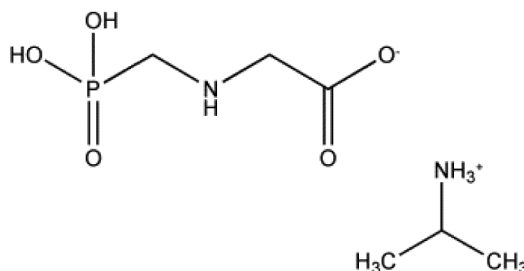
บทนำ¹⁻⁴

ไกลโฟเสต (glyphosate) เป็นสารกำจัดวัชพืชที่ออกฤทธิ์แบบไม่เจาะจง (non-selective herbicides) มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศไทย ซึ่งจากข้อมูลของสำนักควบคุมพืชและวัสดุการเกษตร กรมวิชาการเกษตร พบว่า ไกลโฟเสตเป็นสารกำจัดวัชพืชที่มีการนำเข้าสูงสุด 10 อันดับแรก ในปี พ.ศ. 2550-2555 โดยเป็นไกลโฟเสตในรูปเกลือไอโซโพรพิลแอมโมเนียม (isopropylammonium) มีชื่อการค้า เช่น ราวด์อัฟ (Roundup®), มาร์เก็ต (Marker®), ไกลโฟเซต 48 (Glyphosate 48®) เป็นต้น การได้รับพิษจากไกลโฟเสตอาจเกิดขึ้นโดยตั้งใจและไม่ตั้งใจ ทั้งนี้จากรายงานผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากไกลโฟ

เสตของศูนย์พิษวิทยาศิริราช พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่รับประทานไกลโฟเสตโดยตั้งใจ

คุณสมบัติทางเคมี^{2,4,5}

ไกลโฟเสต เป็นสารกำจัดวัชพืชกลุ่มฟอสโฟโนไกลซีน (phosphonoglycines) มีชื่อทางเคมีว่า N-phosphonomethyl glycine โดยมีสูตรเคมีคือ $C_3H_8NO_5P$ และโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูป 1 สารนี้เป็นผงผลึกไม่มีสีจนถึงสีขาว (colorless to white crystalline powder), ไม่มีกลิ่น (odorless), มีหมู่ฟังก์ชันเป็นหมู่อะมิโน 1 หมู่ และเป็นกรดที่แตกตัวได้ 3 หมู่ มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 169.07 ละลายในน้ำ แต่ไม่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์



รูป 1 โครงสร้างทางเคมีของไกลโฟเสต ไอโซโพรพิลแอมโมเนียม⁵

*หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ผลิตภัณฑ์ไกลโฟเสตมีลักษณะทางกายภาพเป็นสารละลายสีเหลืองอ่อนจนถึงสีน้ำตาล และมีความเข้มข้นของไกลโฟเสต 48 % w/v

พิษจลนศาสตร์^{1,4,6,8}

ไกลโฟเสตถูกดูดซึมผ่านผิวหนังและระบบทางเดินอาหารได้ไม่ดี มีระดับในพลาสมาสูงสุดภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับไกลโฟเสตทางปาก เมื่อสารนี้เข้าสู่ร่างกายแล้วจะไม่เกิดการสะสมในชั้นเนื้อเยื่อ และส่วนใหญ่ (เกือบร้อยละ 100) ถูกขับออกในรูปเดิมทางปัสสาวะ ทั้งนี้มีการศึกษาหนึ่งระบุว่า ไกลโฟเสตบางส่วนถูกเปลี่ยนรูปเป็น aminomethylphosphonic acid (AMPA) ซึ่งมีพิษน้อยกว่าร่างกาย (LD_{50} เมื่อได้รับ AMPA ทางปาก มีค่า 8,300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) โดยมีอัตราส่วนของระดับไกลโฟเสตในเลือดต่อระดับ AMPA ในเลือดที่ 8 ชั่วโมงหลังได้รับไกลโฟเสตทางปาก เท่ากับ 128 : 1 นอกจากนี้ ไกลโฟเสตมีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดออก (elimination half-life) น้อยกว่า 4 ชั่วโมง

กลไกการเกิดพิษ^{1,4,6,7}

โดยทั่วไป ผู้ป่วยไม่ได้รับพิษจากไกลโฟเสตโดยตรง แต่ได้รับพิษจากสารลดแรงตึงผิว (surfactant) หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้พบว่า ไกลโฟเสตเมื่อได้รับเข้าทางปาก มีค่า LD_{50} มากกว่า 5,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ซึ่งจัดว่ามีความเป็นพิษน้อย (low order of toxicity) ส่วนสารลดแรงตึงผิวที่มักพบเป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์ไกลโฟเสตคือ polyoxyethyleneamine (POEA) สารนี้มีความเป็นพิษมากกว่าไกลโฟเสต โดยสารลดแรงตึงผิวดังกล่าว เมื่อได้รับเข้าทางปาก มีค่า LD_{50} เท่ากับ 1,200 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และออกฤทธิ์รบกวนการทำงานของเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย จึงนำไปสู่การเกิด

อาการและอาการแสดงได้ในทุกระบบอวัยวะ อาจทำให้ความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ (cardiac contractility) ลดลง และความต้านทานในการไหลของเลือดในปอด (pulmonary vascular resistance) สูงขึ้น

ขนาดที่ทำให้เกิดพิษ^{1,7}

มีรายงานอาการอาเจียน และท้องเสียในผู้ป่วยที่รับประทานผลิตภัณฑ์ไกลโฟเสต (ประกอบด้วย ไกลโฟเสต 41% w/v และ polyoxyethyleneamine 15% w/v) 30-240 มิลลิลิตร ทั้งนี้ไม่มีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตจากการรับประทานผลิตภัณฑ์ไกลโฟเสตน้อยกว่า 150 มิลลิลิตร แต่พบว่ามีความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตมากขึ้นในกรณีที่รับประทานผลิตภัณฑ์ไกลโฟเสตมากกว่า 200 มิลลิลิตร

อย่างไรก็ตาม การรับประทานผลิตภัณฑ์ไกลโฟเสตตั้งแต่ 85 มิลลิลิตรขึ้นไป ถือว่าเป็นปริมาณที่ทำให้เกิดพิษในผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ

อาการและอาการแสดง^{1,4}

ความเป็นพิษที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate toxicity) เนื่องจากไกลโฟเสตทำให้เกิดการระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร จึงเกิดอาการ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย เจ็บในช่องปากและลำคอ ซึ่งอาการเหล่านี้มักจะดีขึ้นและหายได้เองภายใน 24 ชั่วโมง

ความเป็นพิษที่มีความรุนแรงมาก (severe toxicity) การได้รับไกลโฟเสตทางปากในปริมาณมาก จะทำให้ผู้ป่วยมีแผลหรือรอยไหม้ในระบบทางเดินอาหาร ความดันโลหิตต่ำ เม็ดเลือดขาวมีจำนวนเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ (leukocytosis), เกิดภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis), ระบบการทำงานของหัวใจ ตับ และไตล้มเหลว ภาวะโปตัสเซียมใน

เลือดสูง, pulmonary edema, coma, ชัก และระบบทางเดินหายใจล้มเหลว (respiratory failure) ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต

นอกจากนี้ ยังมีความเป็นพิษจากการสัมผัสไกลโฟเสตผ่านทางผิวหนัง โดยส่วนมากจะทำให้เกิดการระคายเคือง มีบางรายซึ่งพบน้อยมากมีอาการผิวหนังไหม้

ในขณะที่พ่นสารกำจัดวัชพืช ก็มีโอกาสสัมผัสไกลโฟเสตผ่านระบบทางเดินหายใจและเยื่อตา อาจทำให้เกิดการระคายเคืองในช่องปากและจมูก บางรายพบเยื่อตาอักเสบ (conjunctivitis)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการเฝ้าระวังอาการของผู้ป่วย^{1,7}

ค่าความเข้มข้นของไกลโฟเสตทั้งในเลือดและในปัสสาวะ แม้จะตรวจวัดได้ก็ไม่มีประโยชน์ในทางคลินิก ดังนั้นการประเมินผู้ป่วย จึงมุ่งเน้นการดูแลอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงจากการสัมผัสสารกำจัดวัชพืชไกลโฟเสต ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC, BUN, serum creatinine, liver enzymes, electrolytes และถ่ายภาพรังสีทรวงอก (chest X-ray) ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงอย่างมีนัยสำคัญ (significant symptoms) ควรได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) และวัด pulse oximetry ด้วย

การดูแลรักษาผู้ป่วย^{6,7}

1. การช่วยเหลือฉุกเฉินและการรักษาประคับประคอง (emergency and supportive measures)

ผู้ป่วยที่มีการสำลักอาจทำให้ผู้ป่วยมีการหายใจที่ผิดปกติ จำเป็นต้องให้ความช่วยเหลือทาง

ด้านการหายใจ หรือผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำ การให้สารน้ำที่เหมาะสม จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้ รวมถึงการรักษาอาการเจ็บในทางเดินอาหารและอาการกลืนลำบากในรายที่เกิดการระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร หากสงสัยว่าเกิดภาวะกักต่อนเนื้อเยื่อในทางเดินอาหาร ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหาร (gastroenterologist) เพื่อพิจารณาความเป็นไปได้ในการส่องกล้อง (endoscopy)

2. การชำระสิ่งปนเปื้อน (decontamination)

โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ทำ decontamination ทั้งนี้การทำ decontamination โดยการสวนล้างกระเพาะอาหาร (gastric lavage) ร่วมกับการให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) นั้น ควรพิจารณาในกรณีที่ผู้ป่วยรับประทานไกลโฟเสตในปริมาณมาก (ปริมาณที่ทำให้เกิดพิษในผู้ใหญ่อย่างมีนัยสำคัญดังที่กล่าวไว้แล้วในหัวข้อ “ขนาดที่ทำให้เกิดพิษ”) ก่อนมาถึงโรงพยาบาลไม่เกิน 1 ชั่วโมง

3. การรักษาจำเพาะด้วยยาต้านพิษ (specific therapy)

ไม่มียาต้านพิษจำเพาะ (specific antidote)

4. การเร่งการขับออก (enhanced elimination)

การเร่งการขับออกไม่มีบทบาทในกรณีผู้ป่วยรับประทานไกลโฟเสต หากผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) อาจพิจารณาทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis)

กรณีศึกษาจากโรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่งในเขตกรุงเทพมหานคร

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 54 ปี ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

อาการสำคัญ: ตั้งใจรับประทานสารกำจัด

วัชพืชไกลโฟเสต ประมาณ 250 มิลลิลิตร 2 ชั่วโมง ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ตั้งใจรับประทานสารกำจัดวัชพืชไกลโฟเสต ประมาณ 250 มิลลิลิตร เพื่อฆ่าตัวตาย หลังรับประทานมีอาการคลื่นไส้อาเจียน 3-4 ครั้ง มีอาการเจ็บปากและคอ ปวดท้อง

ประวัติในอดีต: ไม่มีโรคประจำตัวและไม่มีประวัติแพ้ยา

ตรวจร่างกายแรกพบ: ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี, BP 120/70 มิลลิเมตรปรอท, HR 110 ครั้งต่อนาที, RR 15 ครั้งต่อนาที, T 37 °C, เสียงปอดปกติ พบรอยแดงในปากและคอ

การรักษา:

- ผู้ป่วยไม่ได้รับการสวนล้างกระเพาะอาหาร (gastric lavage) และไม่ได้รับประทานผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal)
- เปิดเส้นเลือด และให้ NSS 1,000 mL IV drip 100 mL/hr
- ผู้ป่วยได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) และถ่ายภาพรังสีทรวงอก (chest X-ray)
- เก็บเลือดผู้ป่วยส่งตรวจ CBC, BUN, serum creatinine, liver enzymes, electrolytes
- ติดตามอาการของผู้ป่วยและดูแลรักษาตามอาการ

การดำเนินโรค:

20 ชั่วโมงหลังรับประทานไกลโฟเสต ผู้ป่วยเสียชีวิตจากระบบทางเดินหายใจล้มเหลว

อภิปราย:^{1,6}

หากพิจารณาจากปริมาณของไกลโฟเสตที่ผู้ป่วยรับประทาน ในเบื้องต้นถือได้ว่า ปริมาณที่

มากกว่า 200 มิลลิลิตร เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่รุนแรง แพทย์ไม่ได้สวนล้างกระเพาะอาหาร (gastric lavage) และไม่ให้ผู้ป่วยรับประทานผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) เป็นการตัดสินใจที่ถูกต้อง เนื่องจากผู้ป่วยรับประทานไกลโฟเสตมานานเกิน 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาลและมีอาการเจ็บปากและคอ ซึ่งแสดงถึงฤทธิ์กัดกร่อน (corrosive effect) ของสารกำจัดวัชพืชไกลโฟเสตที่มีสารลดแรงตึงผิว (surfactant) เป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์

ไม่มียาต้านพิษจำเพาะ (specific antidote) สำหรับไกลโฟเสต การรักษาประคับประคองตามอาการจึงมีความสำคัญมาก โดยต้องเฝ้าระวังอาการตามระบบต่างๆ ที่อาจพบได้ เช่น ความดันโลหิตต่ำ ภาวะเลือดเป็นกรด ภาวะไตวาย ภาวะหายใจลำบาก ปอดบวม ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และชัก ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสม

อย่างไรก็ตามในที่สุดผู้ป่วยรายนี้ก็เสียชีวิตจากระบบทางเดินหายใจล้มเหลว โดยมีสาเหตุหลักคือการรับประทานสารกำจัดวัชพืชไกลโฟเสตในปริมาณมาก

จากรายงานการศึกษาวิจัยเชิงสังเกตแบบไปข้างหน้า (prospective observational study) ในผู้ป่วย 601 คนที่รับประทานสารกำจัดวัชพืชไกลโฟเสต พบว่า มีผู้ป่วยที่เสียชีวิต 19 คน ซึ่งเป็นผู้ที่รับประทานในปริมาณที่มากกว่า 190 มิลลิลิตร อาการทางคลินิกที่มีรายงานในผู้ป่วยที่เสียชีวิต ได้แก่ อาการที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร ภาวะหายใจลำบาก ภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว (altered level of consciousness) และปัสสาวะน้อย (oliguria) โดยการรักษาที่สำคัญและมีประสิทธิภาพ คือ การรักษาประคับประคอง

บทสรุป

สารกำจัดวัชพืชไกลโฟเสตมีลักษณะทางกายภาพเป็นสารละลายสีเหลืองอ่อนจนถึงสีน้ำตาล ซึ่งมีความแตกต่างอย่างชัดเจนกับสารกำจัดวัชพืชชนิดอื่นๆ เช่น พาราควอตซึ่งเป็นสารละลายสีน้ำเงินเขียว การชักประวัติผู้ป่วยถึงลักษณะของสารที่ได้รับจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ทราบชื่อของสารกำจัดวัชพืช ในทางปฏิบัติไม่มีผลการตรวจ

ทางห้องปฏิบัติการใดที่ช่วยยืนยันการวินิจฉัย ดังนั้นการวินิจฉัยผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากสารกำจัดวัชพืชไกลโฟเสต จึงต้องอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายเป็นหลัก ในส่วนการดูแลรักษาผู้ป่วยนั้น การดูแลระดับประคองและการรักษาตามอาการ รวมถึงการติดตามอาการอย่างเหมาะสม จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยสูงสุดและมีภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ น้อยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Klasco RK (ed): POISINDEX® System. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [9/2015]).
2. Klasco RK (ed): TOMES® System. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [9/2015]).
3. หน่วยข้อสนเทศวัตถุอันตรายและความปลอดภัย ศูนย์ความเป็นเลิศแห่งชาติด้านการจัดการสิ่งแวดล้อมและของเสียอันตราย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. ข้อมูลสารเคมีชื่อสาร: Glyphosate. สืบค้นจาก: <http://www.chemtrack.org>. วันที่เข้าไปสืบค้น 1 เมษายน 2558.
4. รัตนา ทรัพย์บำเรอ. สารเคมีกำจัดวัชพืช: ผลกระทบต่อสุขภาพ, ใน: รัตนา ทรัพย์บำเรอ (บรรณาธิการ). สารเคมีป้องกันกำจัดศัตรูพืชและผลกระทบต่อสุขภาพ, กรุงเทพฯ: โอเดียนสโตร์, 2557: 139-70.
5. Pesticide Action Network. Glyphosate, isopropylamine salt. สืบค้นจาก: <http://www.pesticideinfo.org>. วันที่เข้าไปสืบค้น 1 เมษายน 2558.
6. Roberts DM. Herbicides, In: Nelson LS, Hoffman RS, Lewin NA, Goldfrank LR, Howland MA (editors). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2015: 1389-1406.
7. Smollin C. Glyphosate, In: Olson KR (editor). Poisoning & Drug Overdose. 6th ed. San Francisco: McGraw-Hill, 2012: 229-31.
8. Agriculture and Consumer Protection. Glyphosate. สืบค้นจาก: <http://www.fao.org/docrep/w8141e/w8141e0u.htm>. วันที่เข้าไปสืบค้น 1 เมษายน 2558.

