

ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะยาฆ่าซึมออกนอกหลอดเลือด จากการใช้ยานอร์อิพิเนพรีน ในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลปัตตานี

วารุณี หวังเคียงแสง, ภ.ม.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลปัตตานี

e-mail: waruneehos@gmail.com

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2568;31(3):229-39.

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: การรั่วซึมของยาออกนอกหลอดเลือด (extravasation) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction; ADR) ที่พบได้จากการบริหาร norepinephrine ทางหลอดเลือดดำ เกิดได้จากหลายปัจจัย การค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิด extravasation สามารถนำไปสู่การวางระบบป้องกันและลดความรุนแรงจากอาการไม่พึงประสงค์ในโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยที่ทำให้เกิด extravasation จากการบริหาร norepinephrine ในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลปัตตานี

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิง explorative prognostic factor research รูปแบบ retrospective observational cohort design ในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลปัตตานี ที่ได้รับ norepinephrine ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 สืบค้นข้อมูลจากโปรแกรม HOSxP และบันทึกเวชระเบียน จำนวน 95 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่พบ ADR 23 ราย และกลุ่มที่ไม่พบ ADR 72 ราย เปรียบเทียบปัจจัยที่ทำให้เกิด ADR ด้วยสถิติ t-test, exact probability test และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วย odds ratio univariable และ multivariable logistic regression analysis

ผลการศึกษา: อัตราการให้ยา (median, IQR) ในกลุ่มที่พบ ADR 1.2 mg/hr (IQR 0.68-2.20) เปรียบเทียบกับ 0.4 mg/hr (IQR 0.20-0.54) ในกลุ่มที่ไม่พบ ADR (OR = 4.02; 95%CI: 1.6-10.2, p-value < 0.01) ระยะเวลาที่ได้รับยา (median, IQR) ในกลุ่มที่พบ ADR 4 วัน (IQR 2-8) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบ ADR 3 วัน (IQR 2-4) (OR = 1.29; 95%CI: 1.06-1.59, p-value < 0.05) และกลุ่มที่พบ ADR ได้รับยาร่วมกับ sodium bicarbonate 7.5% ชนิดฉีดร้อยละ 65.2 และร้อยละ 23.6 ในกลุ่มที่ไม่พบ ADR (OR = 9.41; 95%CI: 1.94-45.67, p-value < 0.01) ลักษณะทั้ง 3 อย่างเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด ADR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05)

สรุปผลการศึกษา: ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์ต่อการเกิด ADR ได้แก่ อัตราการให้ยาที่เพิ่มขึ้น ระยะเวลาการให้ยานานกว่า และการได้รับร่วมกับยาที่มีค่า osmolality สูง ส่งผลต่อการเกิด extravasation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05)

คำสำคัญ: การรั่วซึมของยาออกนอกหลอดเลือด; อาการไม่พึงประสงค์จากยา; ยานอร์อิพิเนพรีน

Risk Factors Associated with Extravasation from Norepinephrine Among Inpatients at Pattani Hospital

Warunee Wangkiangsaeng, M. Pharm.

Pharmacy Department, Pattani Hospital

e-mail: waruneehos@gmail.com

Thai J Clin Pharm. 2025;31(3):229-39.

Abstract

Background: Extravasation is an adverse drug reaction (ADR) that can occur following the intravenous administration of norepinephrine. These events may arise from various factors. Identifying potential risk factors associated with extravasation can provide risk indicators which may guide the development of hospital-level prevention systems and strategies to minimize the severity of such ADRs.

Objective: To analyze the factors associated with extravasation from norepinephrine use in inpatients at Pattani Hospital.

Methods: This was explorative prognostic factor research study employed a retrospective observational cohort design. The study include patients who were admitted to Pattani Hospital and received norepinephrine from October 1, 2020 to 31th December 2023. Data were extracted from the HOSxP program and medical records. A total of 95 patients were included, categorized into two groups: (1) patients with ADRs (23 patients) and (2) patients without ADRs (72 patients). Statistical analyses were performed using t-tests, exact probability tests, and odds ratios from univariable and multivariable logistic regression.

Results: The median norepinephrine rate in the ADR group was 1.2 mg/hr (IQR 0.68–2.20), compared to 0.4 mg/hr (IQR 0.20–0.54) in the non-ADR group (OR = 4.02; 95%CI: 1.6–10.2, p-value < 0.01). The median duration of norepinephrine administration was 4 days (IQR 2–8) in the ADR group versus 3 days (IQR 2–4) in the non-ADR group (OR = 1.29; 95%CI: 1.06–1.59, p-value < 0.05). Sodium bicarbonate 7.5% injection was used in 65.2% of the ADR group, compared to 23.6% of the non-ADR group (OR = 9.41; 95%CI: 1.94–45.67, p-value < 0.01). All three factors - higher dose, longer duration, and concomitant use of sodium bicarbonate - were significantly associated with an increased risk of ADRs (p-value < 0.05).

Conclusion: Risk factors associated with the occurrence of ADRs included higher rates of drug administration, prolonged duration of administration, and co-administration with high-osmolality drugs. These factors were statistically significantly associated with occurrence extravasation (p-value < 0.05).

Keywords: extravasation; norepinephrine; adverse drug reaction (ADR)

บทนำ

การรั่วซึมของยาออกนอกหลอดเลือดและทำลายเนื้อเยื่อโดยรอบ (extravasation) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้จากการให้ยาหรือสารน้ำทางหลอดเลือด จัดเป็น serious adverse drug reaction (serious ADR)¹ เป็นเหตุให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลนานขึ้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ นำไปสู่การเสียชีวิตได้ มีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อน² ได้แก่ ปัจจัยด้านผู้ป่วย (อายุ ระดับความรู้สึกตัว โรคประจำตัว) ปัจจัยด้านเทคนิคการให้ยา³ (ตำแหน่งและระยะเวลาในการให้ยา ทักษะของผู้ให้ยา) ปัจจัยด้านคุณสมบัติของยา⁴ (ความเข้มข้นค่า pH หรือ osmolality) และปัจจัยด้านบุคลากร (ความรู้และการเฝ้าระวัง การประเมินอาการและจัดการกับการเกิด extravasation)

ข้อมูลรายงานผู้ป่วยเกิด extravasation ของโรงพยาบาลศรีนครินทร์⁵ พบว่า norepinephrine เป็นยาที่มีรายงาน extravasation สูงที่สุด (ร้อยละ 68) และสถิติของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ปี พ. ศ. 2559-2561⁶ พบการเกิด extravasation 0.76, 0.71 และ 0.77 ครั้งต่อ 1,000 วันที่ให้สารน้ำตามลำดับ ยาที่พบรายงานมากที่สุด ได้แก่ norepinephrine และ amiodarone อวัยวะที่พบบ่อยคือ ขา (ร้อยละ 69.35) รองลงมาคือแขน (ร้อยละ 30.64)

ในปีงบประมาณ 2561-2566 โรงพยาบาลปัตตานีพบรายงานการเกิด extravasation จำนวน 6, 3, 4, 6, 3, 5 ครั้งตามลำดับ ยาที่พบรายงานมากที่สุด คือ norepinephrine จำนวน 25 ครั้ง รองลงมาคือ nicardipine จำนวน 1 ครั้ง และ Kabiven® จำนวน 1 ครั้ง พบผู้ป่วย 2 รายลุกลามไปสู่ภาวะเนื้อเยื่อตาย (gangrene) เป็นเหตุให้ต้องนอนรักษานานขึ้น ทบทวนสาเหตุพบว่าปัญหาเกิดจากความเข้มข้นของยาหรือสารน้ำที่ไม่เหมาะสม ไม่มีการประเมินความเหมาะสมของตำแหน่งที่ให้ยา ไม่เปลี่ยนตำแหน่งการให้ยาตามระยะเวลาที่แนะนำ และลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยบางกลุ่มมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ extravasation

ในบริบทของโรงพยาบาลปัตตานี ยังไม่มีการศึกษา

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด extravasation จาก norepinephrine ดังนั้น ผู้วิจัยจึงวิเคราะห์พื้นฐานของสมมติฐานงานวิจัยว่าปัจจัยบางประการ เช่น อัตราการให้ยา ระยะเวลาในการให้ยา และคุณสมบัติของยาที่ใช้ร่วมกันมีความสัมพันธ์กับการเกิด extravasation ผลการวิจัยคาดว่าจะจะเป็นข้อมูลเชิงประจักษ์สำหรับการพัฒนาแนวทางการป้องกันและลดความรุนแรงของ ADR จากการใช้นorepinephrine ในโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิด extravasation จากการใช้นorepinephrine ในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลปัตตานี

นิยามศัพท์

การรั่วซึมยาออกนอกหลอดเลือด (extravasation)^{7,8} หมายถึง การรั่วของยาในขณะที่มีการบริหารยาทางหลอดเลือดดำแล้วทำลายเนื้อเยื่อในบริเวณที่ผู้ป่วยได้รับยา อาการแสบร้อน บวม เกิดเป็นแผล ส่งผลต่อระบบเส้นประสาท เส้นเอ็นและข้อต่อในบริเวณที่ผู้ป่วยได้รับยา

เนื้อตายเน่า (gangrene)^{9,10} คือภาวะซึ่งเกิดขึ้นเมื่อเนื้อเยื่อบางส่วนของร่างกายตายไปเป็นปริมาณมาก จนเป็นภาวะซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการขาดเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อส่วนนั้น ๆ ทำให้เซลล์ตาย

Adverse drug reaction (ADR)¹¹ คืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นอาการที่สามารถพบได้เมื่อมีการใช้ยาเพื่อการบำบัดรักษา บางเหตุการณ์สามารถป้องกันได้ หรือเกี่ยวข้องกับความปลอดภัยของยาที่เกิดขึ้นในส่วนของการกระบวนการสั่งใช้ยา จ่ายยา หรือบริหารยา สำหรับงานวิจัยนี้กล่าวถึง ADR ประเภท extravasation จากการใช้นorepinephrine เท่านั้น

ระเบียบวิธีวิจัย

เป็นงานวิจัยเชิงวิเคราะห์เกี่ยวกับการพยากรณ์หา

สาเหตุของปัจจัยที่ทำให้เกิด extravasation (explorative prognostic factor research) รูปแบบ retrospective observational cohort design ประชากรที่ศึกษาเป็นผู้ป่วยใน โรงพยาบาลปัตตานีที่ได้รับ norepinephrine ระหว่าง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2563 – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566

เกณฑ์การคัดเข้า

1. ผู้ป่วยในที่ได้รับ norepinephrine โดยวิธีฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

2. ผู้ป่วยในที่ได้รับ norepinephrine ≥ 24 ชั่วโมง

เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในโปรแกรมบันทึกข้อมูลผู้ป่วย โรงพยาบาลปัตตานี (โปรแกรม HOSxP) ไม่ครบถ้วน

2. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน

กลุ่มศึกษา

จำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตามผลลัพธ์ที่เกิดขึ้น (outcome-based classification) คือ

1. กลุ่มเกิด extravasation: ผู้ป่วยที่มีบันทึกหรือรายงานการเกิด extravasation จาก norepinephrine

2. กลุ่มไม่เกิด extravasation: ผู้ป่วยที่ไม่มีบันทึกหรือไม่พบรายงานการเกิด extravasation ตลอดระยะเวลาการได้รับ norepinephrine

การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง¹²

เพื่อศึกษาปัจจัยที่ทำให้เกิด extravasation จากการใช้ norepinephrine ในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลปัตตานี ภายใต้สมมติฐานการทำ pilot study ว่าผู้ป่วยที่พบอุบัติการณ์การเกิด extravasation มีอัตราเร็วการให้ยาอยู่ในช่วง 1.85 ± 1.03 มิลลิกรัม/ชั่วโมง และมีการใช้ยาร่วมกับสารน้ำที่มีค่า osmolality สูงกว่า 600 mOsm/L ร้อยละ 66.67 โดยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ norepinephrine แต่ไม่เกิด extravasation มีอัตราเร็วการให้ยาอยู่ในช่วง 0.42 ± 0.24 มิลลิกรัม/ชั่วโมง และมีการใช้ยาร่วมกับสารน้ำที่มีค่า osmolality สูงกว่า 600 mOsm/L ร้อยละ 27.78

กำหนดการทดสอบเป็น two-sample side กำหนดระดับนัยสำคัญ (significant) หรือความคลาดเคลื่อน

ชนิดที่หนึ่งที่ 0.05 และกำหนด power ที่ 0.80 กำหนดให้สองกลุ่มมีจำนวนตัวอย่างในสัดส่วนของ $n_2/n_1 = 4/1$ คำนวณจากจำนวนผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง 18 ราย และกลุ่มควบคุม 72 ราย ซึ่ง sample size นี้ครอบคลุมทุกปัจจัยที่ศึกษา ได้แก่ เพศ อายุ โรคร่วม ระดับ albumin ค่าอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ผลการวินิจฉัยขณะ admit อัตราเร็วการให้ยา (มิลลิกรัม/ชั่วโมง) จำนวนวันที่ผู้ป่วยใช้ยา ยาที่ใช้ร่วมและมีค่า pH เป็นกรดหรือด่างสูง สารน้ำที่ใช้ร่วม และมีค่า osmolality สูงกว่า 600 mOsm/L และแบบบันทึกการติดตามการเกิด extravasation ในเวชระเบียนผู้ป่วย

การเก็บรวบรวมข้อมูล

สืบค้นข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วย โปรแกรมบันทึกข้อมูลผู้ป่วย โรงพยาบาลปัตตานี (โปรแกรม HOSxP) แบบบันทึก ADR รูปแบบ spontaneous โปรแกรมความเสี่ยง โรงพยาบาลปัตตานี บันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล (case record form) ดังนี้

– ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ โรคร่วม ค่า eGFR ระดับอัลบูมินในเลือด

– ข้อมูลผู้ป่วยขณะนอนโรงพยาบาล ได้แก่ ระยะเวลาอนโรงพยาบาล สถานะการติดเชื้อขณะนอนโรงพยาบาล ประเมินระดับความรู้สึกตัว (neuro sign) โดยใช้ Glasgow Coma Score (ระดับความรู้สึกตัวดีหรือระดับความรู้สึกตัวน้อยถึงปานกลาง) สถานะของผู้ป่วยเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (improved, not improved, disable และ dead)

– ข้อมูล norepinephrine ที่ได้รับ ได้แก่ อัตราการให้ยา (มิลลิกรัม/ชั่วโมง) ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)

– ชนิดยาหรือสารน้ำที่ใช้ร่วมด้วย ที่มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงการเกิด extravasation ได้แก่ ยาฉีดที่มีค่า pH เป็นกรดหรือด่างสูง (amiodarone, ceftriaxone, meropenem, fentanyl, adrenaline, dobutamine และ dopamine) ยาฉีดที่มีค่า osmolality สูง (calcium gluconate, glucose, potassium chloride, sodium bicarbonate และ magnesium sulfate)

– ข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (ADR) ประเภท extravasation ประเมิน ADR โดยใช้เกณฑ์ Naranjo' algorithm

การวิเคราะห์ผล

เปรียบเทียบปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ในกลุ่มที่ได้รับ norepinephrine และกลุ่มที่ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์คือ t-test, Fisher's exact test และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วย odds ratio จาก logistic regression analysis โดยใช้โปรแกรม STATA

จริยธรรมการวิจัย

ผ่านการรับรองจริยธรรมวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลปัตตานี หมายเลขรับรอง PTN-003-2567 วันที่รับรอง 23 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2567

ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไป

ผู้ป่วยที่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับ norepinephrine ประเภทผู้ป่วยใน โรงพยาบาลปัตตานี จำนวน 95 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่พบ ADR จำนวน 23 ราย และกลุ่มที่ไม่พบ ADR จำนวน 72 ราย จากการเปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเบาหวานมีความเสี่ยงสัมพันธ์กับการเกิด ADR มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} \leq 0.05$) ทั้งนี้ลักษณะทั่วไปอื่น ๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

ข้อมูลการใช้ norepinephrine และวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิด ADR

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบแยกทีละปัจจัย พบว่าปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด ADR เมื่อใช้ norepinephrine ได้แก่ อัตราการให้ยาที่แตกต่างกัน จำนวนวันที่ผู้ป่วยใช้ยา และการได้รับยาหรือสารน้ำที่ใช้ร่วมกันมีความเสี่ยงสัมพันธ์กับการเกิด ADR ซึ่งผลการศึกษาพบว่าการใช้ ceftriaxone, adrenaline, potassium chloride และ sodium bicarbonate 7.5% รูปแบบฉีด

ส่งผลต่อการเกิด ADR ที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ norepinephrine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} \leq 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทุกตัวแปรร่วมกัน พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด ADR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} \leq 0.05$) ได้แก่ อัตราการให้ยา จำนวนวันที่ได้รับยา และการได้รับ sodium bicarbonate 7.5% รูปแบบฉีด ทั้งนี้การใช้ยาร่วมกับ adrenaline และ potassium chloride มีความเสี่ยงสัมพันธ์กับการเกิด ADR ได้ 9.58 เท่า และ 7.54 เท่าตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3

อภิปรายผล

งานวิจัยนี้ศึกษาวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ประเภท extravasation จากการใช้นorepinephrine ในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลปัตตานี เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ใช้ norepinephrine ที่เกิด ADR และ ไม่เกิด ADR พบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเบาหวานมีความสัมพันธ์ต่อการเกิด ADR ได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} \leq 0.05$) ซึ่งสอดคล้องกับ National Health Service, 2017 และการศึกษาของ นพรัตน์ คล้ายแสง, 2560 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่ผนังหลอดเลือดเปราะบาง ความยืดหยุ่นลดลง มีโอกาสเกิดการฉีกขาดได้ง่าย จึงมีแนวโน้มในการเกิด extravasation ได้ง่าย ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบแยกทีละปัจจัย พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์ต่อการเกิด ADR ประเภท extravasation เมื่อผู้ป่วยได้รับ norepinephrine ได้แก่

1. อัตราการให้ยาแตกต่างกันระหว่างกลุ่มศึกษา มีความเสี่ยงต่อการเกิด ADR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.001$) สอดคล้องกับงานวิจัยของ Van der Wal G, 2013 ที่พบว่าอัตราการให้นorepinephrine จะมีความสัมพันธ์กับการเกิด extravasation โดยอัตราการให้ยาที่แนะนำในผู้ใหญ่เท่ากับ 0.48-1.8 มิลลิกรัม/ชั่วโมง¹³

2. จำนวนวันที่ได้รับยาระหว่างกลุ่มที่พบ ADR และ

กลุ่มที่ไม่พบ ADR มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} \leq 0.01$) ทั้งนี้การได้รับยาต่อเนื่องเป็นเวลานานควรมีการเปลี่ยนตำแหน่งของเข็มหรือบริเวณที่ให้ยา แต่จากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้พบว่า การเปลี่ยนตำแหน่งที่ให้ยาไม่มีความแตกต่างกันต่อการเกิด

ADR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากการบันทึกทางการพยาบาลเกี่ยวกับการเปลี่ยนตำแหน่งให้ยาแสดงไม่ครบถ้วน (under report)

3. จากการศึกษา การใช้ norepinephrine ร่วมกับยาฉีดที่มีค่า pH ความเป็นกรดหรือด่างสูง ได้แก่ ceftria-

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะที่ศึกษา	จำนวน (ร้อยละ)		p-value
	ADR (n=23)	No ADR (n=72)	
เพศหญิง	17 (73.91)	40 (55.56)	0.146
อายุ (ปี); mean $\pm$ SD	59.71 $\pm$ 11.37	62.34 $\pm$ 18.27	0.520
ระยะเวลาอนโรงพยาบาล (วัน); median (IQR)	17 (9-34)	10.5 (5-21.5)	0.098
โรคร่วม			
เบาหวาน	8 (34.78)	8 (11.11)	0.021
ความดัน	3 (13.04)	24 (33.33)	0.068
หัวใจวาย	8 (34.78)	26 (36.11)	1.000
ไตวายเรื้อรัง	0 (0)	9 (12.50)	0.108
มะเร็ง	4 (17.39)	4 (5.56)	0.094
หอบหืด/ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	0 (0)	6 (8.33)	0.330
โรคตับ	0 (0)	5 (7.04)	0.329
สภาวะผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย	10 (43.48)	25 (34.72)	0.466
ประเมินอาการทางระบบประสาท ความรู้สึกตัวแรกเริ่มของผู้ป่วย (neurological signs)			0.635
รู้สึกตัวดี	12 (52.17)	42 (58.33)	
รู้สึกตัวระดับน้อยถึงปานกลาง	11 (47.83)	30 (41.67)	
สถานะจำหน่ายผู้ป่วยเมื่อออกจากโรงพยาบาล			0.269
Improve	6 (26.09)	29 (40.28)	
Not improve	8 (34.78)	14 (19.44)	
Disable	1 (4.35)	1 (1.39)	
Dead	8 (34.78)	28 (38.89)	

ADR = adverse drug reaction (extravasation)

mean $\pm$ SD = ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

median IQR = ค่ามัธยฐาน (ช่วงควอไทล์)

ตารางที่ 2 วิเคราะห์ข้อมูลการใช้ norepinephrine

ลักษณะที่ศึกษา	จำนวน (ร้อยละ)		p-value
	ADR (n=23)	No ADR (n=72)	
อัตราการให้ยา (มิลลิกรัม/ชั่วโมง); median (IQR)	1.2 (0.68-2.2)	0.4 (0.2-0.54)	< 0.001
จำนวนวันที่ใช้ norepinephrine (วัน); median (IQR)	4 (2-8)	3 (2-4)	0.012
ยาที่ใช้ร่วมด้วยซึ่งมีค่า pH เป็นกรดหรือด่างสูง			
Amiodarone	4 (17.39)	10 (13.89)	0.738
Ceftriaxone	12 (52.17)	19 (26.39)	0.039
Meropenem	6 (26.09)	20 (27.78)	1.000
Fentanyl	7 (30.43)	9 (12.50)	0.058
Adrenaline	4 (17.39)	1 (1.39)	0.012
Dobutamine	4 (17.39)	4 (5.56)	0.094
Dopamine	4 (17.39)	7 (9.72)	0.453
สารน้ำที่ใช้ร่วมด้วยซึ่งมีค่า osmolarity สูง			
Calcium gluconate	1 (4.35)	3 (4.17)	1.000
Glucose solution	2 (8.70)	3 (4.17)	0.592
Potassium chloride 20 mEq/15 ml	5 (21.74)	2 (2.78)	0.008
Sodium bicarbonate 7.5%	15 (65.22)	17 (23.61)	0.001
Magnesium sulfate 50%	1 (4.55)	5 (6.94)	1.000
การเปลี่ยนตำแหน่งให้ยา			0.803
ไม่พบการบันทึกเปลี่ยนตำแหน่งให้ยา	15 (65.22)	49 (68.06)	
เปลี่ยนตำแหน่งการให้ยา	8 (34.78)	23 (31.94)	
บันทึกข้อมูลการติดตาม extravasation ในแบบบันทึกการให้ยาของพยาบาล			0.076
ไม่พบการบันทึก	7 (30.43)	24 (33.80)	
บันทึกไม่สม่ำเสมอ	11 (47.83)	17 (23.94)	
บันทึกสม่ำเสมอทุกวัน	5 (21.74)	30 (42.25)	

ADR = adverse drug reaction ในงานวิจัยนี้กล่าวถึง extravasation

median (IQR) = ค่ามัธยฐาน (ช่วงควอไทล์)

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิด ADR

ปัจจัยที่ศึกษา	Crude OR		Adjusted OR	
	OR	p-value	OR	p-value
อัตราการให้ norepinephrine (มิลลิกรัม/ชั่วโมง)	1.69	<0.001	4.01	0.004*
จำนวนวันที่ใช้ norepinephrine (วัน)	1.08	<0.001	1.29	0.013*
ยาที่ใช้ร่วมด้วยซึ่งมีค่า pH เป็นกรดหรือด่างสูง				
Ceftriaxone	30.40	0.025	3.68	0.120
Adrenaline	14.95	0.018	9.58	0.097
สารน้ำชนิดฉีดที่ใช้ร่วมด้วยซึ่งมีค่า osmolality สูง				
Sodium bicarbonate 7.5%	6.07	0.001	9.41	0.005*
Potassium chloride 20 mEq/15 ml	9.72	0.010	7.57	0.105

* p-value < 0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติ

OR = odds ratio

Crude OR = ผลการวิเคราะห์แบบ univariable

Adjusted OR = ผลการวิเคราะห์แบบ multivariable

xone, adrenaline มีความเสี่ยงต่อการเกิด ADR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจาก pH มีค่าแตกต่างกับเลือดมาก ส่งผลให้หลอดเลือดเกิดการระคายเคืองได้ง่าย¹⁵

4. ในการศึกษา การใช้ norepinephrine ร่วมกับยาที่มีค่า osmolality สูง ได้แก่ potassium chloride (20 mEq/10 mL), sodium bicarbonate 7.5% รูปแบบฉีด มีความเสี่ยงต่อการเกิด ADR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} \leq 0.05$) เนื่องจากสารละลาย hypertonic หากมีการรั่วซึมออกนอกหลอดเลือด จะทำให้เซลล์เนื้อเยื่อภายนอกหลอดเลือดที่สัมผัสกับยานั้นเหี่ยวจากการถูกดึงน้ำออกจากเซลล์ ส่งผลให้เนื้อเยื่อตาย ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่ศึกษามีการใช้ sodium bicarbonate 7.5% ร่วมกับ norepinephrine เป็นจำนวนมากเมื่อเทียบกับการใช้ norepinephrine ร่วมกับยาตัวอื่น

5. การบันทึกข้อมูลการติดตาม extravasation ในแบบบันทึกการให้ยาของพยาบาล กลุ่มที่เกิด ADR ไม่พบการบันทึกการติดตามร้อยละ 30.43 บันทึกไม่สม่ำเสมอ

ร้อยละ 47.83 และบันทึกสม่ำเสมอทุกวันร้อยละ 21.74 กลุ่มที่ไม่เกิด ADR ไม่พบการบันทึกการติดตามร้อยละ 33.80 บันทึกไม่สม่ำเสมอร้อยละ 23.94 และ บันทึกสม่ำเสมอทุกวันร้อยละ 42.25 มีแนวโน้มที่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.076$) ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางป้องกันการเกิด extravasation หากมีการติดตามอย่างสม่ำเสมอสามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงได้¹⁴

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์เมื่อพิจารณาทุกลักษณะพร้อมกันในสมการเดียวกัน พบตัวแปรที่ส่งผลต่อปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มความเสี่ยงการเกิด extravasation ในผู้ป่วยที่ได้รับ norepinephrine ดังนี้

1. อัตราการให้ยาที่แตกต่างกัน พบว่าผลของอัตราการให้ยาที่เพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัม/ชั่วโมง มีความเสี่ยงต่อการเกิด ADR เพิ่มขึ้น 4.01 เท่า ($p\text{-value} \leq 0.01$) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของโรงพยาบาลสิงห์บุรี¹⁵ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาอัตราการให้ยามากกว่า 1.0 มิลลิกรัม/

ชั่วโมง พบการเกิด extravasation ร้อยละ 66.67 มากที่สุดเมื่อเทียบกับอัตราการให้ยาที่ต่ำกว่า 1.0 มิลลิกรัม/ชั่วโมง

2. ระยะเวลาที่ได้รับยาที่แตกต่างกัน พบว่าการใช้ยาเพิ่มขึ้นทุก 1 วัน มีความเสี่ยงต่อการเกิด ADR เพิ่มขึ้น 1.29 เท่า ($p\text{-value} < 0.05$) ซึ่งมีความมากกว่างานวิจัยของ Karimee D และคณะ¹⁶ ที่ศึกษาในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลศิริราช ที่ได้รับ norepinephrine พบ extravasation 3 ราย ในผู้ป่วยที่ใช้เวลาในการให้ยามีค่าเฉลี่ย 1.62 วัน

3. การใช้ norepinephrine ร่วมกับยาที่มีค่า osmolality สูงหรือมีค่าความเป็นกรด-ด่างสูง ได้แก่ sodium bicarbonate 7.5% รูปแบบฉีดมีค่า osmolality เท่ากับ 1790 mOsm/L มีความเสี่ยงต่อการเกิด ADR เพิ่มขึ้น 9.41 เท่า ($p\text{-value} \leq 0.01$) สำหรับการใช้ยา ร่วมกับ potassium chloride (20 mEq/10 mL) ซึ่งมีค่า osmolality เท่ากับ 4000 mOsm/L มีความเสี่ยงต่อการเกิด ADR เพิ่มขึ้น 7.57 เท่า ($p\text{-value} = 0.105$) และการใช้ยาร่วมกับ adrenaline ที่มีฤทธิ์เป็นกรด (pH 2.2-5) มีความเสี่ยงต่อการเกิด ADR เพิ่มขึ้น 9.58 เท่า ($p\text{-value} = 0.097$) มีแนวโน้มที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัด คือ ปัจจัยที่มีผลต่อความสัมพันธ์กับการเกิด extravasation ยังไม่ครบถ้วนทุกปัจจัย ได้แก่ ความรู้หรือทักษะในการบริหารยาของบุคลากรเฉพาะราย ข้อมูลตำแหน่งในการให้ยา เนื่องจากไม่มีการบันทึกในเวชระเบียน ทักษะการเลือกขนาดของเข็มที่ใช้ ทักษะการแทงเข็ม เป็นต้น เนื่องจากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจึงไม่สามารถเก็บข้อมูลทุกปัจจัยได้ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาจากงานวิจัยนี้ สามารถนำมาใช้ในการพิจารณากำหนดแนวทางเพื่อป้องกันการเกิด extravasa-

tion จากการใช้นorepinephrine และควรศึกษาเพิ่มเติมในปัจจัยข้างต้นอื่นที่ยังไม่ได้ศึกษาในการศึกษารั้งนี้

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

จากผลการศึกษาวิจัยดังกล่าว สามารถนำไปออกแบบกำหนดแนวทาง (standard protocol) สำหรับการบริหาร norepinephrine โดยบูรณาการทั้งระบบการเฝ้าระวัง การบันทึก การอบรมบุคลากรในการให้ยาอย่างเหมาะสม และการติดตาม ADR อย่างสม่ำเสมอ เพื่อป้องกันและลดความรุนแรงของการเกิด extravasation ในโรงพยาบาล

สรุปผลการวิจัย

ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิด extravasation จากการใช้นorepinephrine ได้แก่ อัตราการให้ยาที่แตกต่างกัน ระยะเวลาที่ผู้ป่วยใช้ยา และการใช้ร่วมกับยาที่มีค่า osmolality สูง (sodium bicarbonate 7.5% รูปแบบฉีด potassium chloride 20 mEq/10 mL) หรือมีค่าความเป็นกรด-ด่าง สูง (adrenaline pH 2.2-5) ทั้งนี้สามารถนำผลการวิจัยไปใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการวางระบบเฝ้าระวังและป้องกันการเกิด ADR จากการใช้นorepinephrine หรือยาอื่น ๆ ที่มีความเสี่ยงในการเกิด extravasation ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ศ.ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ที่ให้คำปรึกษาและคำแนะนำในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ และขอขอบคุณโรงพยาบาลปัตตานี ที่ให้โอกาสผู้วิจัยเข้ารับการอบรมหลักสูตร diploma in clinical research

เอกสารอ้างอิง

1. ภาสกร รัตนเดชสกุล, จันทรจารึก รัตนเดชสกุล. ลดความเสี่ยงจากการใช้ยาด้วยข้อมูล ADR (adverse drug reaction) [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การ

ศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2560 [สืบค้นเมื่อ 3 พ.ค. 2567]. สืบค้นจาก: <https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=arti>

cle_detail&subpage=article_detail&id=312

2. West Midlands Expert Advisory Group for Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT). Guideline for management of extravasation of systemic anticancer therapy including cytotoxic agents [Internet]. West Midlands: National Health Service; 2017 [cited 2024 Apr 27]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/04/management-extravasation-of-a-systemic-anti-cancer-therapy-including-cytotoxic-agents.pdf>
3. พิพัฒน์ เกษแก้ว. ประสิทธิภาพของแนวปฏิบัติป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำส่วนปลายอักเสบจากการใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงในงานห้องผู้ป่วยหนัก 2 โรงพยาบาลลำพูน วารสารสาธารณสุขและสุขภาพศึกษา [อินเทอร์เน็ต]. 2567 [สืบค้นเมื่อ 30 เม.ย. 2567];4(1): e266990. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/tjphe/article/view/266990>
4. O'Grady NP, Alexandar M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis. 2011;52(9): e162-93. doi: 10.1093/cid/cir257.
5. ลำดวน มีภาพ, อนันตพงษ์ พันธุ์มณี, คำพล สัตยวาทย์, จิตรัตน์ เกษแก้วกาญจน์, นลัทพร สืบสาละ, ประกายรุ่ง ต้นทัพไทย, และคณะ. ผลการทดสอบปฏิบัติการพยาบาลเพื่อจัดการอาการของการรั่วซึมของยาและสารละลายทางหลอดเลือดดำส่วนปลาย ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์. วารสารโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยขอนแก่น [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 25 มี.ค. 2567];1(4):228-303. สืบค้นจาก: <https://www.kkuhj.com/files/2021/5ca961a7417d458fbf77cab4027bbad2.pdf>
6. จริณา คงพันธุ์, ผกากรอง พันธุ์โพธิ์โรจน์. ผลของการใช้แนวปฏิบัติการให้ยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการปฏิบัติ
- การพยาบาลและอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดดำส่วนปลายอักเสบ ในหอผู้ป่วยกึ่งวิกฤตอายุรกรรม โรงพยาบาลสงขลา. วารสารวิทยาลัยพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 25 มี.ค. 2567];4(1):156-69. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/pck/article/view/246931>
7. Extravasation Information. Extravasation injury definition [Internet]. n.p.: Extravasation Information 2016-2023; 2023 [cited 29 May 2024]. Available from: <http://www.extravasation.org.uk>
8. Brooks N. Intravenous therapy administration: a practical guide [Internet]. Keswick (England): M&K Update Ltd.; 2017 [cited 30 Jun 2024]. Available from: <https://www.mkupdate.co.uk/book/100091-intravenous-therapy-administration-a-practical-guide>
9. Royal College of Nursing. Standards for infusion therapy, 4th ed. [Internet]. London: Royal College of Nursing; 2016 [cited 18 Mar 2024]. Available from: <https://www.rcn.org.uk/clinical-topics/Infection-prevention-and-control-advice/Standards-for-infusion-therapy>
10. Dougherty L. IV therapy: recognizing the differences between infiltration and extravasation. Br J Nurs. 2008;17(14):896, 898-901. doi: 10.12968/bjon.2008.17.14.30656.
11. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. ใน: กรอบงานพื้นฐานระบบยา [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2563 [สืบค้นเมื่อ 18 มี.ค. 2564]. หน้า 23-27. สืบค้นจาก: <https://www.thaihp.org/wp-content/uploads/2022/06/หนังสือกรอบงานพื้นฐาน.pdf>
12. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR,

- Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-9. doi:10.1016/s0895-4356(96)00236-3.
13. Van der Wal G, Janssen JC, Spronk PE. Extravasation injury by norepinephrine: a case report and description of treatment options. *Neth J Crit Care* [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 27];17(3):15-7. Available from: <https://de-intensivist.nl/wp-content/uploads/2022/06/V17-NO3-Extravasation-injury-by-norepinephrine-a-case-report-and-description-of-treatment-options.pdf>
14. ปภัสรา วรรณทอง. Phlebitis และ extravasation จากยา non-cytotoxic: อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่เภสัชกรควรรู้ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2563 [สืบค้นเมื่อ 30 เม.ย. 2567]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=824
15. ปาริชาติ ลิ้มเจริญ, ทองเปลว ชมจันทร์. การศึกษาการเกิดภาวะรั่วซึมของยาออกนอกหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่ได้รับยานอร์อิปีเนพรีนทางหลอดเลือดดำส่วนปลาย. *วารสารโรงพยาบาลสิงห์บุรี* [อินเทอร์เน็ต]. 2566 [สืบค้นเมื่อ 25 มี.ค. 2567];32(2):B92-110. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/shj/article/view/263285>
16. Karimee D, Buakhong M, Lertvipapath P, Limsuwat C. Incidence of extravasation during norepinephrine administration via peripheral venous catheter in emergency patients. *J Health Sci Med Res.* 2024;42(4):e20241039. doi: 10.31584/jhsmr.20241039.