

Thai Journal of Clinical Pharmacy

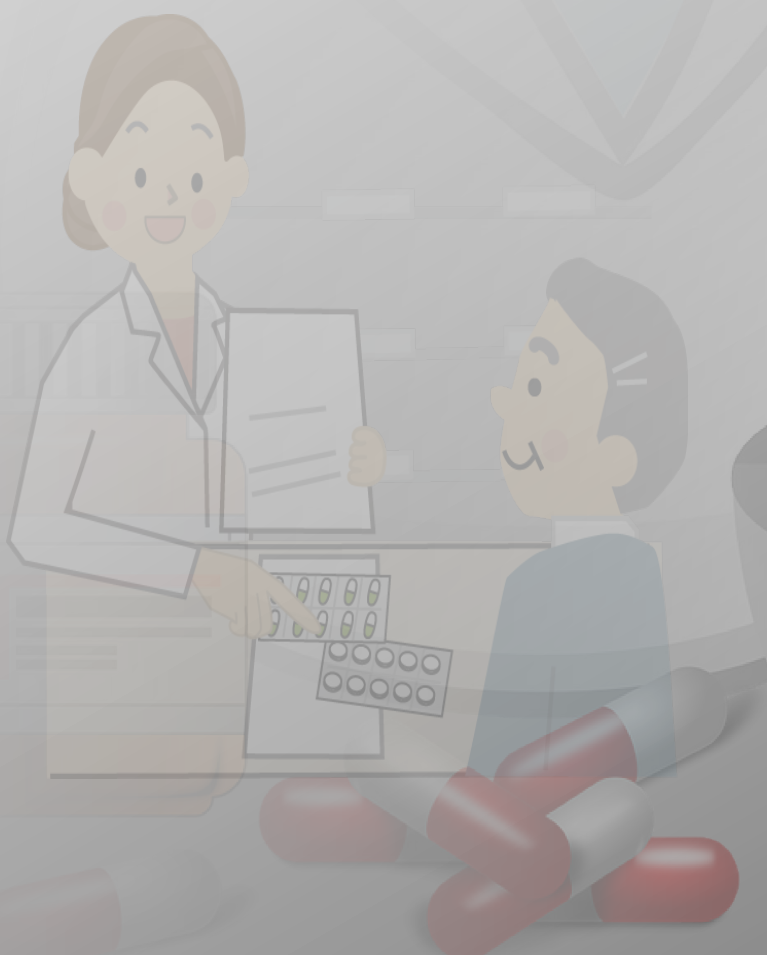


เภสัชกรรมคลินิก

Online ISSN 2774-0625

Vol 27 No 1 January - April 2021

ปีที่ 27 ฉบับที่ 1 มกราคม - เมษายน 2564



เภสัชกรรมคลินิก

วัตถุประสงค์

- เผยแพร่ผลงานวิชาการด้าน เภสัชกรรมคลินิก เภสัชกรรมโรงพยาบาลและเภสัชสาธารณสุข ของเภสัชกรกระทรวงสาธารณสุขและหน่วยงานต่าง ๆ
- เป็นสื่อกลางในการนำเสนอบทความวิชาการด้านเภสัชกรรมคลินิกและอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

เจ้าของ

กองบริหารการสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข และ ชมรมเภสัชกรโรงพยาบาลกระทรวงสาธารณสุข

ที่ปรึกษา

ผู้อำนวยการกองบริหารการสาธารณสุข

ศ.เกียรติคุณ ดร.ภก.สุมนต์ สกลไชย

รศ.ดร.ภญ.เฉลิมศรี ภูมิมางกูร

ผศ.ภญ.อภิฤดี เหมะจุทา

รศ.ภญ.อาภรณ์ ไชยาคำ

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

นายกสภามหาวิทยาลัยบูรพา

คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

คณะเภสัชกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บรรณาธิการ

ภก.ธงชัย วัลลภารกิจ

โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี

กองบรรณาธิการฝ่ายบริหาร

ภญ.วรรณดา ศรีสุพรรณ

ภญ.ไพฑิพย์ เหลืองเรืองรอง

ดร.ภญ.ชุดิมา อรรถสิทธิ์

ภญ.นุชน้อย ประภาโส

ภญ.ไพเราะ บุญญะฤทธิ

ภญ.รุจิพัทธ์ ยิ่งกิจวิวัฒน์

ภก.ชนวีร์ สุรชาตรี

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

กองบรรณาธิการฝ่ายวิชาการ

รศ.(พิเศษ) ภก.กิตติ พิทักษ์นิตินันท์

รศ.ภญ.วรรณดี แต่โสสถิตกุล

ผศ.ดร.ภญ.พรรณนิภา อภิษฎาภิจาติ

รศ.ดร.ภญ.โพยม วงศ์ภูวรักษ์

รศ.ดร.ภก.มนัส พงษ์ชัยเดชา

รศ.ดร.ภญ.จุฬารัตน์ ลิ้มวัฒนานนท์

อ.ดร.ภก.กิตติยศ ยศสมบัติ

ภก.อำนาจ พุกฤษฏาภักดิ์

ภญ.ภัทรอนงค์ จ่องศิริเลิศ

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเวสเทิร์น

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล(ประเทศไทย)

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

ฝ่ายเทคนิค (Technical support)

ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ

ฝ่ายศิลป์ (Graphic & Design)

ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ

ขอบเขตสาขาวิชา (Scope)

พิมพ์บทความวิชาการด้านเภสัชกรรมคลินิก ตลอดจนบทความด้านอื่นๆ ที่เป็นประโยชน์ต่อการพัฒนางานด้านเภสัชกรรมคลินิก

ประเภทบทความที่รับตีพิมพ์ (Type of Article)

บทความวิจัย (Research Article): เป็นบทความผลงานวิจัย หรือ นวัตกรรม ที่ดำเนินการอย่างมีแบบแผน และได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยแล้วโดยระบุเลขที่ของหนังสือรับรองที่ได้รับอนุญาตนั้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้ากระดาษ A4

รายงานผู้ป่วย (Case Report): เป็นบทความที่เขียนในรูปแบบรายงานผู้ป่วยที่เภสัชกรพบการเกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา เขียนเป็นภาษาไทย ยกเว้นชื่อยาและศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้

บทความปริทัศน์ (Review Article): เป็นบทความที่ให้ความรู้ใหม่หรือเรื่องที่น่าสนใจ ที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้

เภสัชสนเทศ (Drug Information): เป็นบทความข้อมูลด้านยา คำถาม-คำตอบ ของการสอบถามปัญหาด้านยาที่น่าสนใจพร้อมการสรุปเนื้อหา

กำหนดการตีพิมพ์เผยแพร่วารสารฯ (Publication Frequency)

วารสารมีกำหนดออก ตามเวลาที่กำหนด ปีละ 3 ฉบับ (ราย 4 เดือน)

ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม – เมษายน

ฉบับที่ 2 เดือน พฤษภาคม – สิงหาคม

ฉบับที่ 3 เดือน กันยายน – ธันวาคม

การส่งบทความลงในวารสารเภสัชกรรมคลินิก

สามารถดำเนินการและอ่านรายละเอียดคำแนะนำได้ที่เว็บไซต์ <https://thaidj.org/index.php/TJCP>

Thai Journal of Clinical Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมคลินิก

ISSN 2774-0625

ปีที่ 27 ฉบับที่ 1 มกราคม - เมษายน 2564

บทความวิจัย

การประหยัดต้นทุนของการปรับเปลี่ยนแนวทางการฉีดอิมมูโนโกลบูลินโรคพิษสุนัขบ้า..... 1
วาทีณี บุญญรัตน์

ประสิทธิผลของแคปซูลมะระขึ้นกต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในอาสาสมัครที่มีภาวะก่อนเบาหวาน.....15
สุภาภรณ์ ปิติพร, อำนาจ รักษางาน, ณัฐดนัย มุสิกวงศ์, ผกากรอง ขวัญข้าว

บทความปริทัศน์

การจัดการภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจากยา Amphotericin-B deoxycholate
: รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วย 1 ราย.....29
สุทธิเกียรติ สำเภา, รุจาภา สายบัว, ปิ่นประภา ชัชวาลยางกูร

การประหยัดต้นทุนของการปรับเปลี่ยนแนวทางการฉีดอิมมูโนโกลบูลินโรคพิษสุนัขบ้า

วาทีณี บุญญรัตน์ ภ.ม.

โรงพยาบาลหนองบัวลำภู

e-mail: watinee.byr@gmail.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: แนวทางการฉีดอิมมูโนโกลบูลินโรคพิษสุนัขบ้า (rabies immunoglobulin, RIG) ก่อนปี 2561 ให้ฉีดยาเข้าในบาดแผล และรอบ ๆ บาดแผลให้มากที่สุด ยาที่เหลือให้ฉีดทางกล้ามเนื้อ ต่อมาปี 2561 องค์การอนามัยโลก และกระทรวงสาธารณสุขไทยได้ปรับเปลี่ยนแนวทางการฉีด RIG โดยให้ฉีดยาเข้าในบาดแผล และรอบ ๆ บาดแผลให้มากที่สุด ขนาดสูงสุดไม่มากกว่าที่คำนวณตามน้ำหนัก ยกเลิกการฉีดยาที่เหลือเข้ากล้ามเนื้อ ส่งผลให้ขนาดและปริมาตรยาที่ฉีดตามแนวทางปัจจุบันจะแปรตามขนาดและจำนวนของบาดแผล จากเดิมขนาดและปริมาตรยาคำนวณตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย

วัตถุประสงค์: การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบต้นทุนของการฉีด RIG ตามแนวทางเดิมเทียบกับแนวทางปัจจุบัน โดยพิจารณาจากปริมาตรยาและต้นทุนยา

วิธีการวิจัย: ศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยล้มป่วยโรคพิษสุนัขบ้าที่ได้รับ RIG และเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกในปีงบประมาณ 2563 ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 821 ราย เมื่อเปรียบเทียบการใช้ RIG ระหว่างแนวทางเดิมและแนวทางปัจจุบัน

ผลการวิจัย: พบว่า ปริมาตรการใช้ RIG ตามแนวทางเดิมและแนวทางปัจจุบัน เท่ากับ 8,321.5 ml และ 1,873.1 ml ตามลำดับ ปริมาตรเฉลี่ยต่อรายลดลงจาก 10.1 ml เหลือ 2.3 ml ซึ่งลดลงร้อยละ 77.5 ตามแนวทางเดิม ต้นทุน RIG เท่ากับ 998,268.8 บาท แต่เมื่อใช้ตามแนวทางปัจจุบันต้นทุน RIG เหลือเพียง 236,252.4 บาท ต้นทุนต่อรายลดลงจาก 1,215.9 บาทเหลือ 287.7 บาท ซึ่งประหยัดได้ร้อยละ 76.3 พบว่าค่าเฉลี่ยปริมาตร RIG และค่าเฉลี่ยต้นทุนตามแนวทางปัจจุบันลดลงแตกต่างจากแนวทางเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรง 10 ราย (ร้อยละ 1.2) ไม่พบรายงาน anaphylaxis

สรุปผล: ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการปรับเปลี่ยนแนวทางการฉีด RIG เป็นแนวทางปัจจุบันสามารถลดปริมาตรยาและต้นทุนยาลงได้อย่างชัดเจน

คำสำคัญ: โรคพิษสุนัขบ้า อิมมูโนโกลบูลิน แนวทาง ต้นทุน RIG

Cost Savings from Revised Guideline of Rabies Immunoglobulin Administration

Watinee Bunyarath M.Pharm

Nongbualumphu hospital

e-mail: watinee.byr@gmail.com

Abstract

Background: Before 2018, the guideline of rabies immunoglobulin (RIG) administration was recommended to infiltrate RIG as much as possible into and around the wound if anatomically feasible. Any remaining volume was injected intramuscularly. In 2018 the World Health Organization (WHO) and the Ministry of Public Health of Thailand (Thai MOPH) revised the guideline by infiltrating of RIG into and around the wound only up to the maximum calculated volume, does not required to be injected intramuscularly. In the previous guideline, the dose and volume of rabies immunoglobulin was based on body weight while the current guideline based on size and numbers of the bite wounds.

Objective: To compare the cost of RIG vaccination between the previous and the current guideline according to volume and cost of RIG.

Method: Retrospective study on patients who were rabies exposures and received RIG at out-patients department (OPD) during fiscal year 2020.

Results: A total of 821 cases were included in the study. When comparing between the previous and the current guideline, it was found that the volume of RIG was used 8,321.5 ml and 1,873.1 ml, respectively. The average volume of RIG per case decreased from 10.1 ml to 2.3 ml (77.5%). The total cost of RIG was 998,268.8 baht according to the previous guideline while only 236,252.4 baht for the current guideline. The average cost per case was decreased from 1,215.9 to 287.7 baht, which saved 76.3%. The average volume and cost of RIG according to the current guideline were decreased significantly when compare to the previous guideline ($P < 0.01$). Ten cases (1.2%) were reported minor adverse events without anaphylaxis.

Conclusion: This study has shown that the current guideline of RIG administration reducing volume and cost of RIG obviously.

Keywords: rabies; immunoglobulin; RIG; guideline; cost

บทนำ

โรคพิษสุนัขบ้า (Rabies) เป็นโรคติดเชื้อของระบบประสาทที่ติดต่อจากสัตว์สู่คน (zoonosis) ที่มีอันตรายร้ายแรงมากและยังคงเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตของคนทั่วโลก โดยอัตราการเกิดโรคสูงที่สุดในทวีปเอเชีย โดยเฉพาะในอินเดีย¹⁻² สำหรับประเทศไทยโรคพิษสุนัขบ้ายังคงเป็นโรคที่ต้องให้ความสำคัญ เนื่องจากในระยะเวลากว่า 50 ปีที่ผ่านมาประเทศไทยพบผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้ามาตลอดต่อเนื่องทุกปี¹ ในปี พ.ศ. 2559, 2560 และ 2561 พบผู้ป่วย 13, 11 และ 11 รายตามลำดับ หลังจากนั้นผู้ป่วยมีจำนวนลดลงเหลือปีละ 3 ราย ในปี พ.ศ. 2562 และ 2563^{3,4} แม้ว่าปัจจุบันแนวโน้มของผู้ป่วยจะลดลง แต่ยังมีรายงานการตรวจพบสัตว์ที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้าอย่างต่อเนื่องอีกด้วย^{2,3}

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าไม่สามารถผ่านผิวหนังที่ปกติได้โดยตรง แต่จะเข้าสู่ร่างกายผ่านทางบาดแผลหรือการสัมผัสพื้นผิวเยื่อเมือก (mucosal surfaces) โดยตรงเมื่อเชื้อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะมีการแบ่งตัวในกล้ามเนื้อหรือเนื้อเยื่อบริเวณรอบ ๆ แล้วผ่านเข้าสู่ปลายประสาทที่ถ่ายทอดสัญญาณประสาทกับกล้ามเนื้อ (motor endplate) และผ่านเส้นใยประสาท (motor axon) เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) ต่อไป^{2,5} ดังนั้นเมื่อมีการสัมผัสโรคจากสัตว์ที่มีความเสี่ยงผู้สัมผัสควรได้รับการป้องกันด้วยการล้างแผลเช็ดแผลด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ รวมทั้งพิจารณาให้วัคซีน (rabies vaccine) และอิมมูโนโกลบูลิน (rabies immune globulin, RIG) ตามข้อบ่งชี้^{1,4,5}

การให้วัคซีนเป็นแนวทางการรักษาแบบ active immunization ภูมิคุ้มกันจะขึ้นระดับที่ป้องกันได้จะใช้เวลา 10-14 วัน แต่ในช่วงก่อนหน้านั้นการให้การรักษาแบบ passive immunization ด้วยการให้อิมมูโนโกลบูลิน โดยฉีดในและบริเวณรอบบาดแผลจะลบล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้า (neutralized rabies virus) ที่ปนเปื้อนบริเวณแผลได้อย่างรวดเร็ว⁶⁻⁸ พิจารณาให้ RIG ในผู้สัมผัสโรคที่ไม่เคยได้วัคซีนหรือเคยได้น้อยกว่า 3 ครั้ง และมีการสัมผัสโรคในกลุ่มที่ 3 คือ การสัมผัสที่มีโอกาส

ติดโรคสูง เช่น ถูกกัดโดยสัตว์แท่งทะลุผ่านผิวหนัง แผลเดี่ยวหรือหลายแผล และมีเลือดออก (laceration) ถูกข่วนจนผิวหนังขาดและมีเลือดออก ถูกเลียหรือน้ำลายสิ่งคัดหลั่ง ถูกเย็บของตา ปาก จมูก หรือแผลลึก แผลที่มีเลือดออก มีแผลที่ผิวหนัง เป็นต้น⁵

RIG แบ่งออกเป็นสองชนิด คือ RIG ที่ถูกผลิตจากซีรัมม้า และ RIG ที่ถูกผลิตจากซีรัมคน ชนิดแรกที่ถูกผลิตจากซีรัมม้า (ERIG: highly purified equine rabies immune globulin) ขนาดที่แนะนำ 40 IU/kg/dose (IU=international unit, kg=กิโลกรัม) จะพิจารณาการทำ intradermal skin test ก่อนฉีด ส่วนชนิดที่สอง RIG ที่ถูกผลิตจากซีรัมคน (HRIG: human rabies immune globulin) ขนาดที่แนะนำ 20 IU/kg/dose ซึ่งการให้ HRIG มักจะให้นิกรณินที่ intradermal skin test ของ ERIG เป็นผลบวก แนะนำให้ฉีดให้เร็วที่สุดในวันแรก พร้อมกับการให้วัคซีน แต่ไม่ควรให้หลังวันที่ 7 ของการได้รับวัคซีนครั้งแรก เนื่องจากร่างกายเริ่มมีภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้าแล้ว^{2,5}

อาการไม่พึงประสงค์จากการฉีด RIG เป็นแบบไม่รุนแรง เช่น ผื่นคัน ปวดเมื่อย ปวดบวม แดง ร้อน บริเวณที่ฉีด ซึ่งสามารถให้การรักษาตามอาการโดยไม่เกิดอาการแทรกซ้อน^{6,9} ค่าแนะนำขององค์การอนามัยโลกให้ระมัดระวังการเกิด compartment syndrome กรณีให้ RIG ปริมาตรสูง ในบริเวณพื้นที่ขนาดเล็กที่มีเนื้อเยื่ออ่อนจำกัด เช่น ปลายนิ้ว จมูก ใบหู¹⁰ แต่ยังไม่มียารายงานการเกิด compartment syndrome ของการฉีด RIG บริเวณเล็ก ๆ พื้นที่จำกัด เช่น นิ้วมือ นิ้วเท้า¹¹ ซึ่ง compartment syndrome คือ สภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของความดันภายในพื้นที่ของช่องกล้ามเนื้อที่มีอยู่อย่างจำกัด ความดันที่เพิ่มขึ้นส่งผลกระทบต่อระบบไหลเวียนเลือดและการทำงานของเนื้อเยื่ออ่อนภายในช่องกล้ามเนื้อนั้น ทำให้เซลล์บริเวณนั้นตายและเกิดการขาดเลือดเฉพาะที่ได้ ทั้งนี้การรั่วของน้ำเกลือหรือยาจากหลอดเลือดแทรกซึมในเนื้อเยื่ออ่อน (infiltrated infusion) ก็อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิด compartment syndrome ได้เช่นกัน

แนวทางเวชปฏิบัติเรื่องการบริหาร RIG มีการปรับเปลี่ยนตามข้อมูลวิชาการใหม่ ๆ ที่สนับสนุนอย่างต่อเนื่อง เดิมองค์การอนามัยโลกแนะนำให้ฉีด RIG ครึ่งหนึ่งของขนาดที่คำนวณได้ในบาดแผลและรอบบาดแผลที่เหลือให้ทางกล้ามเนื้อ ต่อมาเปลี่ยนคำแนะนำให้ฉีดในบาดแผลและรอบบาดแผลให้มากที่สุดที่เหลือฉีดทางกล้ามเนื้อในตำแหน่งที่ไกลจากจุดที่ฉีดวัคซีน⁶ และคำแนะนำล่าสุดในปี พ.ศ. 2561 ให้ RIG ในบาดแผลและรอบบาดแผลให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ ทั้งนี้ RIG ที่ฉีดต้องไม่ให้ขนาดสูงกว่าที่แนะนำ (คำนวณตามน้ำหนัก) ที่เหลือไม่ต้องฉีดเข้ากล้ามเนื้อ¹² ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลและการศึกษาต่าง ๆ ที่แสดงให้เห็นว่าการล้มเหลวของการรักษาจากการให้ RIG เฉพาะเข้ากล้ามเนื้ออย่างเดียวโดยไม่ฉีดรอบแผล หรือจากการฉีดในและรอบแผลแต่ไม่ครบทุกบาดแผล^{6,7,13} การศึกษาของ Barthi และคณะพบว่าการฉีด RIG เฉพาะในและรอบบาดแผลโดยไม่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ มีประสิทธิภาพในสร้างภูมิคุ้มกันแบบพาสซีฟ ไม่พบผู้ป่วยติดเชื้อพิษสุนัขบ้าทั้งที่มีบางรายสัมผัสกับสุนัขที่ติดเชื้อ ลดค่าใช้จ่ายได้มากถึงร้อยละ 88 เป็นผลให้การบริการเข้าถึงยาเพิ่มขึ้น⁶⁻⁸

จากแนวทางเวชปฏิบัติเรื่องการบริหาร RIG ขององค์การอนามัยโลกที่เปลี่ยนแปลง ทำให้กระทรวงสาธารณสุขได้ออกหนังสือเลขที่ สธ 0422.5/ว.259 ลงวันที่ 2 พฤษภาคม 2561 เรื่องการปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติการฉีดวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า วิธีการบริหาร RIG ที่เปลี่ยนจากเดิมคือ จากขนาดและปริมาตรยาคำนวณจากน้ำหนักแล้วบริหารยาโดยฉีดเข้าในบาดแผล และ รอบ ๆ บาดแผลให้มากที่สุด RIG ที่เหลือฉีดทางกล้ามเนื้อในตำแหน่งที่ไกลจากจุดที่ฉีดวัคซีน มาเป็น RIG ที่เหลือไม่จำเป็นต้องฉีดเข้าส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย และลดการสังเกตอาการหลังฉีด ERIG เหลือ 30 นาที^{5,14}

โรงพยาบาลหนองบัวลำภูเป็นโรงพยาบาลทั่วไปในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขขนาด 330 เตียง มีนโยบายการลดต้นทุนหน่วยบริการซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการเพิ่มประสิทธิภาพการบริหารจัดการด้านการเงินการคลัง ต้นทุนดังกล่าวรวมถึงต้นทุนยา เมื่อวิเคราะห์ต้นทุนการ

ใช้ RIG พบว่าปีงบประมาณ 2560-2562 มีมูลค่าการใช้ RIG เพื่อใช้การป้องกันและดูแลรักษาผู้ป่วยสัมผัสพิษสุนัขบ้าจำนวน 0.86, 1.20 และ 0.98 ล้านบาท ตามลำดับและอยู่ใน 20 ลำดับแรกเมื่อเปรียบเทียบกับมูลค่าการใช้ยารายการอื่น ๆ ของโรงพยาบาล ถึงแม้ในปัจจุบันสามารถจัดหา RIG ได้เพียงพอกับความต้องการของผู้ป่วย แต่ก็ยังเป็นยาที่มีมูลค่าสูง เช่น ผู้ป่วยรายหนึ่งถ้าน้ำหนัก 50 กิโลกรัม ต้นทุนค่ายา ERIG เท่ากับ 1,120-1,160 บาท หรือถ้าเป็น HRIG จะมีมูลค่าถึง 6,420 บาท ดังนั้นคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด จึงได้มีมติปรับเปลี่ยนแนวทางการฉีด RIG อ้างอิงหนังสือกระทรวงสาธารณสุขดังกล่าวข้างต้น ตั้งแต่กุมภาพันธ์ 2562 เป็นต้นมาโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นการลดต้นทุนยาเพิ่มประสิทธิภาพการบริหารจัดการด้านการเงินการคลังและนำต้นทุนที่ประหยัดได้ไปพัฒนาระบบบริการด้านอื่นต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบต้นทุนของการฉีด RIG ตามแนวทางเดิมเทียบกับแนวทางปัจจุบัน โดยพิจารณาจากปริมาตรยาและต้นทุนยารวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ของการฉีด RIG ตามแนวทางปัจจุบัน

นิยามศัพท์

1. แนวทางการฉีด RIG ตามแนวทางเดิม หมายถึง การฉีด RIG เข้าในบาดแผล และรอบ ๆ บาดแผลให้มากที่สุด ที่เหลือฉีดทางกล้ามเนื้อ
2. แนวทางการฉีด RIG ตามแนวทางปัจจุบัน หมายถึง การฉีด RIG เข้าในบาดแผลและรอบ ๆ บาดแผลให้มากที่สุด ที่เหลือไม่ต้องฉีดเข้าส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย ตามหนังสือกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติการฉีดวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า ปี 2561¹⁴ รายละเอียดของทั้ง 2 แนวทาง ดังแสดงในตารางที่ 1

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้ศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าที่ได้รับ RIG เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วย-

นอก ที่โรงพยาบาลหนองบัวลำภู ปีงบประมาณ 2563
ระหว่าง 1 ตุลาคม 2562 - 30 กันยายน 2563

ข้อมูลการศึกษารวบรวมมาจาก

1. โปรแกรมงานระบบสารสนเทศโรงพยาบาล
HOSxP โดยเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ชนิด
ของสัตว์ที่สัมผัส ตำแหน่งที่ถูกกัด ช่วงระยะเวลาที่ใช้ RIG
ปริมาตร RIG ที่ใช้

2. โปรแกรมบริหารเวชภัณฑ์ MMIS เก็บข้อมูล
บริษัทผู้ผลิต RIG และราคา

3. อาการไม่พึงประสงค์ ได้มาจากรายงานอาการ
ไม่พึงประสงค์จากหน่วยเภสัชกรรมคลินิก กลุ่มงานเภสัช-
กรรม

สูตรคำนวณปริมาตร RIG และต้นทุน

ปริมาตร RIG (ml) ตามแนวทางเดิมเป็นค่าคำนวณ
จากน้ำหนักผู้ป่วย ส่วนตามแนวทางปัจจุบันเป็นปริมาตร
จริงที่ใช้ตามขนาดและจำนวนบาดแผลที่ได้จากการ
รวบรวมข้อมูล ต้นทุนมาจากราคาซื้อจากผู้จำหน่าย รายละเอียด
แสดงในตารางที่ 2

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย แจกแจงความถี่ และนำเสนอ
ในรูปร้อยละ
2. เปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังการปรับเปลี่ยน
แนวทางการฉีด RIG โดยชุดข้อมูลการฉีดแนวทางเดิม
มาจากการใช้ข้อมูลน้ำหนักผู้ป่วยมาคำนวณปริมาตร

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบแนวทางการฉีด RIG ของโรงพยาบาลหนองบัวลำภูในปัจจุบันกับแนวทางเดิม

| | แนวทางเดิม | แนวทางปัจจุบัน |
|-----------------------|--|--|
| แนวทางการบริหาร RIG | <ul style="list-style-type: none"> • ขนาดยาสูงสุด ERIG 40 IU/kg/dose หรือ ขนาด HRIG 20 IU/kg/dose • ฉีดเข้าในบาดแผล และรอบ ๆ บาดแผลให้มากที่สุด ที่เหลือฉีดทางกล้ามเนื้อ | <ul style="list-style-type: none"> • ขนาดยาสูงสุด ERIG 40 IU/kg/dose หรือ ขนาด HRIG 20 IU/kg/dose • ฉีดเข้าในบาดแผล และรอบ ๆ บาดแผลให้มากที่สุด ตามขนาดและปริมาณของบาดแผล หากมีขนาดยาจากการคำนวณเหลืออยู่ ไม่ต้องฉีดเข้ากล้ามเนื้อ |
| กรณีฉีด ERIG | skin test | skin test ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ |
| การสังเกตอาการหลังฉีด | 60 นาที | 30 นาที |

ตารางที่ 2 สูตรคำนวณปริมาตร RIG และต้นทุน ตามแนวทางเดิมและปัจจุบัน

| | แนวทางเดิม | แนวทางปัจจุบัน |
|------------------|---|--|
| ปริมาตร RIG (ml) | $ERIG^* = (BW \times 40) \times (5/1,000)$ $HRIG^{**} = (BW \times 20) \times (2/300)$ | ข้อมูลจากโปรแกรมงานระบบสารสนเทศ โรงพยาบาล HOSxP |
| ต้นทุน (บาท) | $ERIG^* = \text{ปริมาตร (ml)} \times (580/5)$ $HRIG^{**} = \text{ปริมาตร (ml)} \times (1,926/2)$ | |

BW = น้ำหนักตัวหน่วยกิโลกรัม; ml = มิลลิลิตร

*ERIG: TRCS ERIC® 1000 IU / 5 ml (สถานเสาวภา สภากาชาดไทย) ราคา 580 บาท / 5 ml

**HRIG: Berirab P® 300 IU / 2 ml (CSL Behring, Germany) ราคา 1,926 บาท / 2 ml

การใช้ RIG⁵ ส่วนชุดข้อมูลการฉีดแนวทางปัจจุบันได้
มาจากการเก็บรวบรวมข้อมูลในระหว่างการศึกษา

2.1 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยต้นทุนและปริมาณ RIG โดย
ใช้ paired T test กำหนดให้ผลการศึกษามีนัย-
สำคัญทางสถิติที่ 0.01

2.2 การเปลี่ยนแปลงต้นทุนและปริมาณ RIG ที่ลดลง
นำเสนอในรูปร้อยละ

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาคณะกรรมการ
จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลหนองบัวลำภูตาม
แนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เลขที่ 12/2564
อนุมัติวันที่ 30 เมษายน 2564

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับ RIG ทั้งหมดจากโปรแกรมงาน
ระบบสารสนเทศโรงพยาบาล 826 ราย มีรายการที่ไม่ได้
บันทึกขนาดและปริมาณที่แน่นอนจำนวน 5 ราย จึงเหลือ
ในการศึกษานี้จำนวน 821 ราย

ผู้ป่วย 821 รายที่ใช้ศึกษาครั้งนี้เป็นเพศชายมาก-
กว่าเพศหญิง ช่วงอายุมากที่สุดคือมากกว่า 15 ปี ร้อยละ
69.4 อายุเฉลี่ย 35.9±24.10 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 50.8±21.0
กิโลกรัม สัตว์ที่สัมผัสมากที่สุดคือสุนัข รองลงมาคือแมว
ร้อยละ 83.2 และ 13.5 ตามลำดับ เช่นเดียวกับการ
รายงานของกรมควบคุมโรคที่พบว่าสัตว์ที่กัด/ข่วนมาก
ที่สุดคือสุนัขและแมว⁵ ตำแหน่งที่พบบาดแผลมากที่สุด
คือที่ขา รองลงมาคือมือและเท้า ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดได้รับ
RIG ในวันเดียวกับที่ได้รับวัคซีนเข็มแรกมีเพียง 2 รายได้
วัคซีนที่สถานพยาบาลอื่น วันที่สองหลังฉีดวัคซีนจึงได้รับ
RIG ที่โรงพยาบาลหนองบัวลำภู ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ
ERIG ร้อยละ 99.4 ที่เหลือเป็น HRIG ดังแสดงในตาราง
ที่ 3

2. การประเมินปริมาณ และต้นทุน RIG

ผู้ป่วยทั้งหมด 821 ราย ถ้าฉีด RIG ตามแนวทาง
เดิมขนาดและปริมาณของ RIG จะขึ้นกับน้ำหนักตัวของ
ผู้ป่วย ซึ่งในการศึกษานี้ประมาณการใช้ RIG เท่ากับ
8,321.5 ml เปรียบเทียบกับการฉีด RIG ตามแนวทาง

ตารางที่ 3 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

| ข้อมูลทั่วไป | จำนวน (ร้อยละ) |
|---|-------------------|
| เพศ | |
| ชาย | 423 (51.5) |
| หญิง | 398 (48.5) |
| อายุ | |
| < 5 ปี | 99 (12.1) |
| 6-10 ปี | 102 (12.4) |
| 11-15 ปี | 50 (6.1) |
| >15 ปี | 570 (69.4) |
| อายุเฉลี่ย (ปี) ± SD | 35.9±24.1 |
| น้ำหนักเฉลี่ย (kg) ± SD | 50.8±21.0 |
| ชนิดสัตว์ที่สัมผัส | |
| สุนัข | 683 (83.2) |
| แมว | 111 (13.5) |
| หนู | 11 (1.4) |
| อื่น ๆ เช่น ลิง หมู กระจ่าง | 16 (1.9) |
| ตำแหน่งบาดแผล | |
| ขา | 388 (47.2) |
| มือ/เท้า | 228 (27.8) |
| แขน | 72 (8.8) |
| หน้า/ศีรษะ | 67 (8.2) |
| นิ้วมือ/นิ้วเท้า | 42 (5.1) |
| ลำตัว/หน้าอก/ท้อง/ก้น | 24 (2.9) |
| ระยะเวลาได้รับ RIG หลังได้วัคซีน เข็มแรก | |
| วันเดียวกับวัคซีน | 819 (99.8) |
| หลังจากได้วัคซีน 1 วัน | 2 (0.2) |
| ชนิดของ RIG | |
| ERIG | 816 (99.4) |
| HRIG | 5 (0.6) |

ปัจจุบันปริมาณ RIG เท่ากับ 1,873.1 ml และเมื่อพิจารณาปริมาณเฉลี่ยต่อรายพบว่ามีการใช้ลดลงจาก 10.1 ml เหลือ 2.3 ml ซึ่งลดลงร้อยละ 77.5 ดังแสดงในตารางที่ 4

เมื่อพิจารณาเรื่องต้นทุนยาพบว่าเป็นไปในทิศทางเดียวกัน ถ้าฉีด RIG ตามแนวทางเดิม ต้นทุน RIG เท่ากับ 998,268.8 บาท แต่เมื่อใช้ตามแนวทางปัจจุบันต้นทุน RIG เหลือเพียง 236,252.4 บาท ต้นทุนต่อรายลดลงจาก

1,215.9 เหลือ 287.7 บาท ซึ่งประหยัดได้ร้อยละ 76.3 ดังแสดงในตารางที่ 5

ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณ RIG และค่าเฉลี่ยต้นทุนระหว่างแนวทางเดิมและแนวทางปัจจุบันโดยวิธีทางสถิติ paired T test พบว่าค่าเฉลี่ยปริมาณ RIG และค่าเฉลี่ยต้นทุนตามแนวทางปัจจุบันลดลง แตกต่างจากแนวทางเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 4 ปริมาณการใช้ RIG (N= 821 ราย)

| | ปริมาณ RIG แนวทางเดิม (ml) | ปริมาณ RIG แนวทางปัจจุบัน (ml) | ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของปริมาณ |
|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| ERIG | 8282.58 | 1,850.7 | -77.7 |
| HRIG | 38.9 | 22.4 | -42.5 |
| รวม | 8,321.5 | 1,873.1 | -77.5 |
| ปริมาณเฉลี่ยต่อราย | 10.1 | 2.3 | -77.5 |

ตารางที่ 5 ต้นทุน RIG (N= 821 คน)

| | แนวทางเดิม (บาท) | แนวทางปัจจุบัน (บาท) | ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของต้นทุน |
|--------------------|------------------|----------------------|-------------------------------|
| ERIG | 960,779.3 | 214,681.2 | -77.7 |
| HRIG | 37,489.6 | 21,571.2 | -42.5 |
| รวม | 998,268.8 | 236,252.4 | -76.3 |
| ต้นทุนเฉลี่ยต่อราย | 1,215.9 | 287.8 | -76.3 |

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณ RIG และต้นทุน ระหว่างแนวทางทางเดิมและแนวทางปัจจุบัน

| | n | Mean | S.D. | t | p |
|------------------------|-----|---------|--------|--------|----------|
| ปริมาณ RIG (ml) | | | | | |
| แนวทางทางเดิม | 821 | 10.14 | 4.20 | -52.88 | < 0.001* |
| แนวทางปัจจุบัน | 821 | 2.28 | 2.42 | | |
| ต้นทุน (บาท) | | | | | |
| แนวทางทางเดิม | 821 | 1215.92 | 720.84 | -44.20 | < 0.001* |
| แนวทางปัจจุบัน | 821 | 287.76 | 492.27 | | |

* $p < 0.01$

บาดแผลที่เกิดจากสุนัขใช้ปริมาณ RIG เฉลี่ยมากที่สุด 2.4 ml แต่บาดแผลจากหนูทำให้ประหยัด RIG ได้มากที่สุดเท่ากับร้อยละ 91.6 โดยการฉีด ERIG ในและรอบบาดแผลที่เกิดจากหนูใช้ปริมาณ ERIG เท่ากับ 8.4/100 ของปริมาณที่คำนวณตามน้ำหนัก หรือหากต้องฉีด ERIG 10 IU ตามแนวทางเดิมจะฉีด ERIG เพียง 0.84 IU ตามแนวทางปัจจุบัน เมื่อพิจารณาตำแหน่งที่ฉีด ขาเป็นตำแหน่งที่พบบาดแผลมากที่สุดและใช้ปริมาณเฉลี่ย RIG ต่อรายมากที่สุด 2.9 ml ตำแหน่ง นิ้วมือ/นิ้วเท้าเป็นตำแหน่งที่ใช้ปริมาณ RIG เฉลี่ยต่อรายน้อยที่สุดคือ 1.0 ml ปริมาณ ERIG ระหว่าง 0.1-3.0 ml (20-600 IU) ซึ่งสามารถประหยัดต้นทุนได้ร้อยละ 91.1 เมื่อเปลี่ยนมาใช้ตามแนวทางปัจจุบัน ดังแสดงในตารางที่ 7

การกระจายปริมาณ RIG ในผู้ป่วย 821 ราย ปริมาณ RIG ที่ใช้อยู่ระหว่าง 0.1-13.2 ml (20-2,640 IU) เฉลี่ย 2.3 ml (455 IU) ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 (748/821) ได้รับ RIG \leq 5 ml และร้อยละ 54 ใช้ RIG

\leq 1.0 ml น้อยกว่า ¼ ขวดของ ERIG พบผู้ป่วย 14 ราย ได้ RIG ขนาดสูงสุดตามน้ำหนักของแต่ละรายระหว่าง 3.20-13.20 ml จากการถูกสุนัขกัด ไม่มีรายใดได้รับเกินขนาด รายที่ได้รับ RIG สูงสุดในการศึกษานี้เท่ากับ 13.20 ml (2,640 IU) บันทึกระบุว่าถูกสุนัขคลุ้มคลั่งกัด มีบาดแผลฉีกขาดขนาดใหญ่หลายแห่ง และ RIG ถูกเจือจางด้วยน้ำเกลือไอโซโอสโมล ดังแสดงในภาพที่ 1

3. รายงานอาการไม่พึงประสงค์

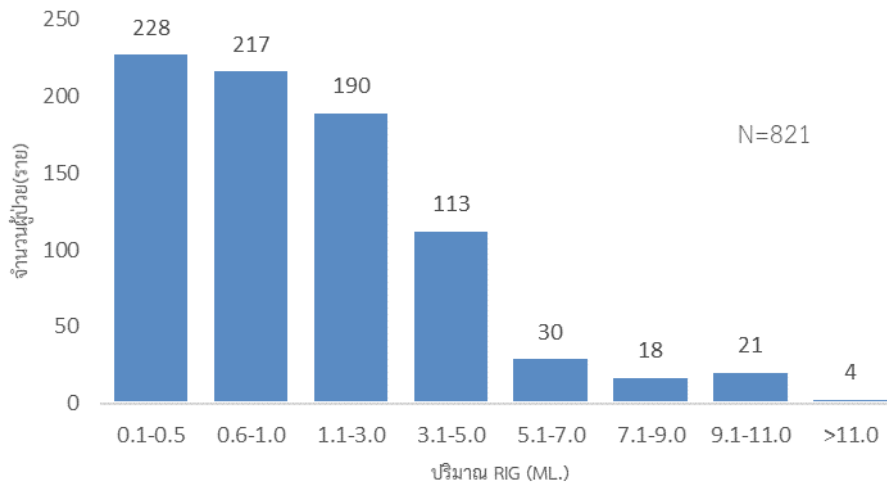
จากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ไม่พบรายงาน anaphylaxis มีรายงานอาการไม่รุนแรง 10 ราย (ร้อยละ 1.2) ได้แก่ urticaria (ร้อยละ 0.5) swelling (ร้อยละ 0.2) itching (ร้อยละ 0.2) redness (ร้อยละ 0.2) และ angioedema (ร้อยละ 0.1) และไม่พบรายงาน serum sickness ดังแสดงในตารางที่ 8

อภิปรายผลการศึกษา

การปรับเปลี่ยนแนวทางเวชปฏิบัติการฉีด RIG

ตารางที่ 7 ร้อยละที่ลดลงของปริมาณ RIG แยกตามชนิดสัตว์ที่สัมผัส ตำแหน่งบาดแผล (N= 821 คน)

| | จำนวนผู้ป่วย (ราย) | ปริมาณ RIG เฉลี่ย (ml) | ร้อยละที่ลดลงของปริมาณ |
|---------------------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| ชนิดสัตว์ที่สัมผัส | | | |
| สุนัข | 683 | 2.4 | 74.6 |
| แมว | 111 | 1.8 | 83.5 |
| กระต่าย | 8 | 0.5 | 89.4 |
| หนู | 11 | 0.9 | 91.6 |
| อื่นๆ เช่น ลิง หมู | 8 | 1.8 | 83.7 |
| ตำแหน่งบาดแผล | | | |
| หน้า/ศีรษะ | 67 | 1.3 | 80.9 |
| นิ้วมือ/นิ้วเท้า | 42 | 1.0 | 91.2 |
| มือ/เท้า | 228 | 1.8 | 82.4 |
| แขน | 72 | 2.2 | 73.2 |
| ขา | 388 | 2.9 | 71.3 |
| ลำตัว/หน้าอก/ท้อง/ก้น | 24 | 1.6 | 78.1 |



ภาพที่ 1 การกระจายปริมาตรของ RIG ในผู้ป่วย 821 ราย

ตารางที่ 8 รายงานอาการไม่พึงประสงค์

| อาการ | ระดับความน่าจะเป็น* | | | |
|------------|---------------------|----------|----------|----------|
| | defenite | propable | possible | doubtful |
| Angioedema | - | - | 1 | - |
| Urticaria | - | - | 4 | - |
| Swelling | - | 2 | - | - |
| Itching | - | - | 2 | - |
| Redness | - | 2 | - | - |

*การประเมิน Naranjo's algorithm (>9= defenite; 5-8= propable; 1-4=possible; 0=doubtful)

ตามหนังสือกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการปรับปรุงแนว-
ทางเวชปฏิบัติการฉีดวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า ปี 2561¹⁴ โดย
ให้ฉีด RIG เข้าในบาดแผลและรอบ ๆ บาดแผลอย่างทั่วถึง
และมากที่สุดและไม่ต้องฉีด RIG ที่เหลือเข้าส่วนอื่น ๆ ของ
ร่างกาย ตามมติของคณะกรรมการเภสัชกรรมและการ-
บำบัด ให้เริ่มปฏิบัติตั้งแต่กุมภาพันธ์ 2562 เป็นต้นมา
แต่เนื่องจากปริมาตร RIG แปรตามขนาดและจำนวน
บาดแผล ผู้ป่วยบางรายใช้ยาเพียงเล็กน้อยเมื่อเปรียบ
เทียบกับแนวทางเดิม ทำให้บุคลากรผู้บริหรยาเกิดความ
กังวลไม่มั่นใจเป็นเหตุให้ยังคงปฏิบัติตามแนวทางเดิม

การทำความเข้าใจสร้างความมั่นใจต่อผู้ป่วยปฏิบัติ เช่น จัด
ให้มีการประชุมเพื่อเพิ่มพูนความรู้ ให้ข้อมูลในด้านต่าง ๆ
เป็นระยะๆทำให้มีการปฏิบัติตามแนวทางปัจจุบันเพิ่มขึ้น
อย่างต่อเนื่อง

ในการศึกษานี้พิจารณาในมุมมองของการลดต้นทุน
จากการปรับเปลี่ยนแนวทางเวชปฏิบัติโดยไม่ทำให้
ผลลัพธ์ทางคลินิกลดลง ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการ
ปรับเปลี่ยนแนวทางเวชปฏิบัติจากแนวทางเดิม มาเป็น
แนวทางปัจจุบันมีผลทำให้ปริมาตรการใช้ RIG และต้น-
ทุน RIG ต่อรายลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$)

ปริมาณ RIG เฉลี่ยถ้าคำนวณตามน้ำหนักตัวตามแนวทางเดิมจะเท่ากับ 10.1 ml (1.6-26.8 ml) แต่ค่าเฉลี่ยตามแนวทางปัจจุบันเท่ากับ 2.3 ml ซึ่งประหยัดต้นทุนได้ร้อยละ 76.3 จะเห็นว่าหากใช้แนวทางปฏิบัติเดิมจะใช้ ERIG เฉลี่ย 2 ขวดต่อราย ขณะที่แนวทางปัจจุบันใช้ ERIG เพียง 0.5 ขวดต่อราย ยาที่เหลือสามารถนำไปบริหารให้กับผู้ป่วยรายอื่นในวันเดียวกันโดยไม่เหลือทิ้ง เช่นเดียวกับการแบ่งฉีดวัคซีนพิษสุนัขบ้าแบบเข้าในผิวหนัง (intradermal) ให้กับผู้ป่วยรายอื่นที่ได้ดำเนินการมาก่อนหน้านี้ เป็นผลให้ต้นทุนของวัคซีนลดลงเช่นเดียวกัน⁸ การศึกษานี้เหมือนกับการศึกษาในอินเดียที่แสดงให้เห็นว่าการฉีด RIG เข้าในบาดแผลและรอบ ๆ บาดแผลโดยไม่จำเป็นต้องฉีด RIG เข้ากล้ามเนื้อ ทำให้ใช้ปริมาณ RIG น้อยลง ค่าใช้จ่ายลดลง มียาเพียงพอสำหรับให้บริการผู้ป่วยมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าการบริหาร RIG รูปแบบดังกล่าวร่วมกับให้วัคซีนตามสูตรสภากาชาดไทยหลังการติดตามเป็นเวลา 9 เดือน ผู้ป่วยปลอดภัยไม่ติดเชื้อพิษสุนัขบ้าทั้งที่มีผู้ป่วยบางรายได้รับการยืนยันว่าถูกสุนัขที่มีเชื้อพิษสุนัขบ้ากัด⁶⁻⁸ สำหรับการศึกษา¹ ถึงแม้ไม่ได้ติดตามผลการรักษาผู้ป่วยแต่ละระหว่าง 1 ตุลาคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2563 ยังไม่พบรายงานผู้ติดเชื้อพิษสุนัขบ้าในพื้นที่จังหวัดหนองบัวลำภู³ โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้รับวัคซีนพิษสุนัขบ้าและได้รับ RIG ภายใน 7 วันหลังได้รับวัคซีนเข็มแรกตามแนวทาง^{2,5,13,14}

ปริมาณยาที่ได้รับเพียงพอตามขนาดและจำนวนบาดแผลของผู้ป่วยแต่ละราย จากการศึกษาพบว่าบาดแผลจากสัตว์ขนาดเล็ก เช่น หนู ปริมาณการใช้ RIG น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับบาดแผลจากสุนัข เฉลี่ย 0.9 และ 2.4 ml ตามลำดับ ทำให้ประหยัดต้นทุนได้มากกว่าอวัยวะที่ถูกกัดขนาดเล็ก เช่น ตำแหน่งนิ้วมือ/นิ้วเท้า ใช้ปริมาณ RIG น้อยกว่าตำแหน่ง แขน และขา โดยปริมาณเฉลี่ยเท่ากับ 1.1, 2.2, และ 2.9 ml ตามลำดับ เมื่อพิจารณาการกระจายปริมาณ ERIG พบว่า ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50.0 ได้รับ RIG \leq 1.0 ml (ERIG \leq 200 IU ต้นทุน \leq 116.0 บาท) และมีเพียงร้อยละ 0.02 ที่ได้รับ RIG ในขนาดสูงสุดตามน้ำหนักตัวของแต่ละราย แต่

เปรียบเทียบจากการศึกษาของ Bharti OK, Thakur B และ Rao R พบว่าผู้ป่วยได้รับ ERIG ในขนาดที่น้อยกว่าเฉลี่ยต่อราย 0.5 ml (20 IU) และน้อยกว่าร้อยละ 70.0 ได้รับ ERIG $<$ 0.5 ml ผู้ป่วย 66 ราย ได้รับ ERIG เพียง 0.025 ml ซึ่งเป็นบาดแผลขนาดเล็กที่เกิดจากเล็บของสัตว์⁸

เทคนิคในการฉีด RIG ต้องทำอย่างระมัดระวัง โดยใช้เข็มแทงที่ขอบแผลด้านนอก และเคลื่อนเข็มผ่านใต้กันแผลจนถึงขอบแผลอีกด้านให้ครอบคลุมทุก ๆ บาดแผล มีการศึกษาที่แสดงว่าหากบุคลากรผู้บริหรายามีประสบการณ์ มีความเชี่ยวชาญ และความมั่นใจมากขึ้น จะมีผลทำให้การใช้ RIG ลดลง⁹ ดังนั้นหากเพิ่มระยะเวลาการศึกษาที่นานขึ้น จะทำให้เห็นแนวโน้มและรูปแบบการใช้ RIG ได้ชัดเจนมากขึ้น ข้อมูลที่ได้สามารถนำมาวางแผนเรื่องการบริหารต้นทุนได้แม่นยำขึ้น

การศึกษานี้ไม่พบรายงาน anaphylaxis ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรง แต่พบอาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรงร้อยละ 1.2 (10/821 ราย) และไม่พบรายงานการเกิด serum sickness มีผู้ป่วยเพียง 3 รายพบอาการระหว่างรอสังเกตอาการหลังฉีดยา 30 นาที ผู้ป่วยอีก 7 รายให้ประวัติอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นในวันที่มาฉีดวัคซีนพิษสุนัขบ้าเข็มถัดมา โดยในกลุ่มนี้ได้รับยาแก้แพ้เพื่อรักษาอาการจากร้านขายยา 2 ราย รายงานส่วนใหญ่มาจากการให้ประวัติของผู้ป่วยซึ่งอาจไม่ได้แจ้งข้อมูลในกรณีมีอาการนั้นไม่รุนแรง เกิดชั่วคราวและไม่ต้องการการรักษาที่พิเศษ เปรียบเทียบกับการศึกษาของ Bharti OK และคณะ พบว่า เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรงเพียงร้อยละ 0.41 และ 0.20 ในปี 2559 และ 2560 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบจากการฉีดแบบเดิมคือตามน้ำหนัก อาการไม่พึงประสงค์เกิดลดลง 15 เท่า⁶ คำแนะนำขององค์การอนามัยโลกให้ระมัดระวังการเกิด compartment syndrome กรณีให้ RIG ปริมาณสูง ในบริเวณพื้นที่ขนาดเล็กที่มีเนื้อเยื่ออ่อนจำกัด เช่น ปลายนิ้ว จมูก ใบหู¹⁰ การศึกษาของ TR Behera และคณะ พบว่าการฉีด RIG 0.77 ± 0.38 ml ที่นิ้วมือ และ 0.44 ± 0.15 ml ที่นิ้วเท้า ไม่พบ compart-

ment syndrome¹¹ จากการศึกษาในแมวว่าบริเวณนิ้วมือ/นิ้วเท้ามีการให้ RIG ปริมาตรมากกว่า 1 ml ก็ไม่มีรายงานการเกิดภาวะดังกล่าวเช่นเดียวกัน

การนำข้อมูลในการศึกษานี้ไปใช้อ้างอิงควรพิจารณาในเรื่องข้อจำกัดบางประการของการศึกษานี้ ประการแรกข้อมูลที่บันทึกและค้นหาได้มีเพียงบริเวณที่ถูกกัด สัตว์ที่สัมผัส ปริมาตร RIG ที่ใช้ การบันทึกข้อมูลไม่ได้ระบุขนาดของบาดแผล และจำนวนของบาดแผลอย่างละเอียด ทำให้ไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่าง ปริมาตร RIG กับขนาดของบาดแผลได้ ประการที่สอง ปริมาตร RIG ที่ใช้ขึ้นกับบุคลากรผู้ฉีดตามลักษณะของบาดแผลโดยฉีดให้มากที่สุดเท่าที่จะมากได้แต่ไม่เกิน ปริมาตรที่คำนวณจากน้ำหนัก ซึ่งจะแตกต่างกันตามเทคนิคของแต่ละบุคคล ดังนั้นหากมีการศึกษาที่ใหญ่ขึ้น จำนวนประชากรที่มากพอ และมีการวิเคราะห์ขนาดของบาดแผลกับปริมาตรที่ใช้อย่างมีระบบ อาจนำไปสู่แนวทางปฏิบัติในการกำหนดปริมาตรการใช้ RIG โดยสัมพันธ์กับชนิดและตำแหน่งของบาดแผล เช่นเดียวกับบางประเทศที่ได้ดำเนินการแล้ว เช่น ประเทศเนเธอร์แลนด์ กำหนดปริมาตร HRIG บริเวณมือ/เท้า เท่ากับ 2-4 ml นิ้วมือ/นิ้วเท้า เท่ากับ 2 ml¹⁵ หรือการศึกษาของ A Agarwal และคณะ นำผลการศึกษามาสร้างสูตรคำนวณ ปริมาตร RIG ตามขนาดของบาดแผลเพื่อเพิ่มความแม่นยำ

เอกสารอ้างอิง

1. พักต์เพ็ญ สิริคุตต์. โรคพิษสุนัขบ้าในประเทศไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 10 ตุลาคม 2563]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.pidst.or.th/A659.html>
2. ชาญเกียรติ เพียรชนะ. แนวทางการป้องกันและการดูแลรักษาผู้ที่สัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 10 มกราคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=929
3. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสา-

ยาให้แก่ผู้สงสัยเช่น ปริมาตร RIG (ml) ที่ควรได้รับเท่ากับ $0.6x + 0.3$ (x = ความยาวของแผล) เป็นต้น¹⁶

สรุปผล

การปรับเปลี่ยนแนวทางเวชปฏิบัติการฉีด RIG ตามหนังสือกระทรวงสาธารณสุขเรื่องการปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติการฉีดวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า ปี 2561¹⁴ โดยให้ฉีด RIG เข้าในบาดแผลและรอบ ๆ บาดแผลอย่างทั่วถึงและมากที่สุดโดยไม่จำเป็นต้องฉีด RIG ที่เหลือเข้าส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย ทำให้ปริมาตรการใช้ RIG ลดลงร้อยละ 77.5 จาก 8,321.5 ml เหลือ 1,873.1 ml ต้นทุนลดลงร้อยละ 76.3 จาก 998,268.80 บาทเหลือ 236,252.40 บาท ซึ่งประหยัดได้ประมาณ 760,000 บาท เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาตร RIG และค่าเฉลี่ยต้นทุนพบว่า ลดลงแตกต่างจากแนวทางเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) โดยไม่พบรายการอาการไม่พึงประสงค์แบบ anaphylaxis

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ แพทย์ พยาบาล งานผู้ป่วยนอก เจ้าหน้าที่งานสารสนเทศ ที่ให้ความช่วยเหลือเรื่องความสมบูรณ์ของข้อมูล ขอขอบคุณ ดร.ภก.นพดล ชลอธรรม ที่ให้คำแนะนำเรื่องการเขียนและสถิติของงานวิจัยนี้

4. ธารณสุข. Rabies ข้อมูลย้อนหลัง สรุปสถานการณ์รายปี. [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 5 มกราคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/disease.php?dcontent=old&ds=42>
4. กรมควบคุมโรค สำนักโรคติดต่อทั่วไป. แนวทางการดำเนินงานป้องกันควบคุมโรคพิษสุนัขบ้า [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2560 [เข้าถึงเมื่อ 2 มกราคม 2564]. 266. เข้าถึงได้จาก:

al_744.pdf

5. กรมควบคุมโรค สำนักโรคติดต่อทั่วไป. แนวทางเวชปฏิบัติโรคพิษสุนัขบ้าและคำถามที่พบบ่อย [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: กลุ่มโรคติดต่อระหว่างสัตว์และคน สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2559 [เข้าถึงเมื่อ 14 กันยายน 2563]. 90. เข้าถึงได้จาก: <http://r36.ddc.moph.go.th/r36/uploads/document/584adb73e3d0f.pdf>
6. Bharti OK, Madhusudana SN, Gaunta PL, Belludi AY. Local infiltration of rabies immunoglobulins without systemic intramuscular administration: An alternative cost effective approach for passive immunization against rabies. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(3):837-42.
7. Bharti OK, Madhusudana SN, Wilde H. Injecting rabies immunoglobulin (RIG) into wounds only: A significant saving of lives and costly RIG. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(4):762-5.
8. Bharti OK, Thakur B, Rao R. Wound-only injection of rabies immunoglobulin (RIG) saves lives and costs less than a dollar per patient by “pooling strategy”. *Vaccine* 2019;37(Suppl 1):A128-31.
9. Ravish HS, Kumari N, Ramya MP, Surendran J. Safety of rabies immunoglobulin (RIG)/rabies monoclonal antibody (RMAb) for post-exposure prophylaxis in patients with potential rabies exposure. *APCRI Journal* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 2];21(1):22-27. Available from: http://apcrijournal.com/MainPageArticles/VOL.%20XXI%20ISSUE%20I-Article_4.pdf
10. World Health Organization. Frequently asked questions about rabies for clinicians [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 2]. Available from: https://www.who.int/rabies/Rabies_Clinicians_FAQs_21Sep2018.pdf
11. Behera TR, Satapathy DM, Sahu T, Pratap AK. Safety of equine rabies immunoglobulin injection into fingers and toes. *Asian Biomedicine* [Internet]. 2012 [cited 2020 Oct 17];6(3):429-432. Available from: <https://sciendo.com/pdf/10.5372/1905-7415.0603.139>
12. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies, third report [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2020 Oct 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. Hwang GS, Rizk E, Bui LN, Iso T, Sartain EI, Tran AT, Swan JT. Adherence to guideline recommendations for human rabies immune globulin patient selection, dosing, timing, and anatomical site of administration in rabies postexposure prophylaxis. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(1):51-60. doi: 10.1080/21645515.2019.1632680.
14. กระทรวงสาธารณสุข กรมควบคุมโรค สำนักโรคติดต่อทั่วไป. การปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า. [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 20 กันยายน 2563]. เข้าถึงได้จาก: <http://r36.ddc.moph.go.th/r36/content/view/6/129/>
15. Schreuder I, Pijper CD, Kessel RV, Visser L, Kerkhof HVD. Abandon of intramuscular administration of rabies immunoglobulin for post-exposure prophylaxis in the revised guidelines in the Netherlands in 2018: cost and volume

savings. Euro Surveill 2020;25(38):1-5.
16. Agarwal A, Kumar P, Mathur SB, Khan AM.
Estimating the volume of equine rabies
immunoglobulin (eRIG) required for local

infiltration in soft tissue animal bites in chil-
dren using a wound size-based approach. J
Trop Pediatr [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct
10];67(4). Doi: 10.1093/tropej/fmab082.



๑ ปลาร้าพั้นห่อควาย ไบคา
 ไบก็เห้มนคารปลา คละคลุ้ง
 คือคนหมูไปหา คบเพื่อน พาลณา
 ได้แต่ร้ายร้ายฟัง เฟื่องให้เลียพงค์ ฯ๑๓

โคลงโลกนิติ กรมสมเด็จพระเดชาดิศร



ประสิทธิผลของแคปซูลมะระขึ้นกต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ในอาสาสมัครที่มีภาวะก่อนเบาหวาน

สุภาภรณ์ ปิติพร ปร.ด.¹อานาจ รักชันงาน พ.บ.²ณัฐดนัย มุสิกวงศ์ ภ.บ.¹ผกากรอง ขวัญข้าว ปร.ด.^{1*}¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร²กลุ่มภารกิจด้านบริการปฐมภูมิ โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร

*Corresponding author e-mail: pakakrong2@gmail.com

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของแคปซูลมะระขึ้นกในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน

วิธีการวิจัย: รูปแบบการวิจัยเป็นการทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมชนิดปกปิด 2 ทาง ในอาสาสมัคร 193 คนที่ได้รับมะระขึ้นก หรือยาหลอกขนาด 2 กรัม/วัน เป็นเวลา 6 เดือน ซึ่งในทุกเดือนทำการประเมินผลลัพธ์หลักคือ ระดับน้ำตาลในเลือดด้วยค่า fasting plasma glucose (FPG) และค่า glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) รวมถึงประเมินความปลอดภัยต่อตับและไตด้วยค่าทางห้องปฏิบัติการและการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ส่วนผลลัพธ์รองคือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 รายใหม่ที่พบ

ผลการวิจัย: ลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (n=96 ในกลุ่มมะระขึ้นก n=97 ในกลุ่มยาหลอก) โดยอาสาสมัครมีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.24 kg/m² ในกลุ่มมะระขึ้นกแคปซูล และ 25.99 kg/m² ในกลุ่มยาหลอก ในเดือนที่ 6 กลุ่มที่ได้รับมะระขึ้นกแคปซูลมีค่า FPG ลดลงอย่างมีนัยสำคัญสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนใช้ (p<0.05) แต่ FPG ในแต่ละเดือนไม่แตกต่างจากยาหลอก (p=0.487) นอกจากนั้นยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับมะระขึ้นกมีแนวโน้มการเพิ่มของค่า HbA_{1c} ต่อเดือนน้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.035) เมื่อสิ้นสุดการวิจัยไม่พบผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 รายใหม่แต่พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่ไม่มีอาการในทั้ง 2 กลุ่ม ๆ ละ 1 ราย และพบว่าค่า HDL ในกลุ่มที่ได้รับมะระขึ้นกมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.014)

สรุปผล: การศึกษานี้สรุปได้ว่า ในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน การใช้มะระขึ้นกแคปซูลขนาด 2 กรัม/วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีแนวโน้มควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอาสาสมัครที่มีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 kg/m²

คำสำคัญ: มะระขึ้นก ภาวะก่อนเบาหวาน เบาหวานชนิดที่ 2 ระดับน้ำตาลในเลือด

Effectiveness of *Momordica charantia* L. Capsules on Glycemic Control in Subjects with Prediabetes

Supaporn Pitiporn Ph.D¹

Amnart Ruks-ngan M.D.²

Natdanai Musigavong B.Pharm¹

Pakakrong Kwankhao Ph.D^{1*}

¹Department of pharmacy, Chao Phya Abhaibhubejhr hospital

²Primary health care division, Chao Phya Abhaibhubejhr hospital

*Corresponding author e-mail: pakakrong2@gmail.com

Abstract

Objective: This study investigated the effectiveness and safety of *Momordica charantia* L. capsules (MC) on glycemic control in volunteers with subjects.

Method: A double-blind, randomized controlled trial was conducted, volunteers were randomly assigned to receive either MC or a placebo treatment 2 g/d for six months. Every month, subjects were assessed primary outcomes; fasting plasma glucose (FPG) and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), including liver function and renal function tests by laboratory parameters and adverse drug reactions and secondary outcome, which was newly diagnosed diabetes type 2.

Results: Basic characteristics among 2 groups were not different (MC 2 g/d [n=96] vs placebo [n=97]). The average body mass index of volunteers was 26.24 kg/m² and 25.99 kg/m² in MC and placebo groups, respectively. In the sixth month, the FPG level decreased significantly from baseline ($p < 0.05$) in the MC group. However, monthly FPG did not differ between MC and placebo groups ($p = 0.487$). Moreover, HbA_{1c} increased slowly in MC treatment as compared to the placebo group ($p = 0.035$). During the study, there were no cases of DM type 2. One case of asymptomatic hypoglycemia was reported in each group. There were no within-group changes in safety parameters except a significant decrease of high-density lipoprotein (HDL) in the MC group ($p = 0.014$).

Conclusion: Consumption of MC 2 g/day may be beneficial in glycemic control. Further studies are needed to be done on prediabetes with high risks.

Keywords: bitter melon; prediabetes; type 2 diabetes mellitus; HbA_{1c}

ความเป็นมา (Background)

เบาหวานนับเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย ในปี 2557 พบประชากรไทยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน 8.8 คนใน 100 คน และในปี พ.ศ. 2560 พบผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทยจำนวน 4.4 ล้านคน โดยคิดเป็นประมาณ 8.9% ของประชากร¹ กลุ่มที่มีภาวะก่อนเบาหวานจะเปลี่ยนเป็นกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวาน เฉลี่ยปีละ 5-10% ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดขนาดใหญ่และหลอดเลือดเล็ก และนำไปสู่โรคภาวะแทรกซ้อนอาจเกิดขึ้นที่จอตา (diabetic retinopathy) ไต (diabetic nephropathy) เส้นประสาท (diabetic neuropathy) และโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด² แต่หากได้รับการดูแลอย่างถูกต้อง คนกลุ่มนี้จะมีโอกาสลดระดับน้ำตาลในเลือดได้กลับมาสู่ระดับปกติได้เช่นเดียวกัน³

การดูแลผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน เป็นสิ่งที่บุคลากรทางการแพทย์ให้ความสำคัญ โดยมุ่งเป้าที่การลดความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับภาวะก่อนเบาหวาน ป้องกันและชะลอการเกิดโรคเบาหวาน ปัจจุบันมีแนวทางการรักษาทั้งการใช้โปรแกรมการปรับพฤติกรรมในการดำเนินชีวิตประจำวัน และการใช้ยา การใช้โปรแกรมการปรับพฤติกรรมในการดำเนินชีวิตประจำวันนั้นสามารถลดการเกิดเบาหวานได้ถึง 58%⁴ อย่างไรก็ตาม ในบริบทการทำงานจริงนั้นสามารถทำให้เกิดประสิทธิผลได้ยากเนื่องจากปัจจัยหลาย ๆ อย่าง เช่น การขาดซึ่งบุคลากรทางการแพทย์ ระดับการศึกษาของกลุ่มเป้าหมาย วัฒนธรรมการใช้ชีวิต เป็นต้น ส่วนยาที่ใช้รักษาเบาหวานแผนปัจจุบันมีข้อมูลการใช้เพื่อป้องกันภาวะเบาหวานแต่เป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (off-label drug use) ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพดีสำหรับผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน ทั้งในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ลดดัชนีมวลกาย ลดระดับไขมันเลวเพิ่มไขมันดี และลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน^{5,6}

ในส่วนของสมุนไพรนั้น มะระขึ้นก (*Momordica charantia* L.) ยามะระขึ้นก เป็นยาสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งใช้ แก้วไข แก้วร้อนใน กระจายน้ำขนาดรับประทานครั้งละ 0.5-1 กรัม วันละ 3 ครั้ง ก่อน

อาหาร⁷ แต่โดยส่วนใหญ่มะระขึ้นกถูกนำมาใช้ในระบบบริการสุขภาพแบบนอกข้อบ่งใช้ เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งมีงานวิจัยอยู่จำนวนหนึ่งที่น่าเชื่อถือการใช้มะระขึ้นกสำหรับผู้ป่วยเบาหวานมาประเมินผลพบว่ามะระขึ้นกมีแนวโน้มว่าจะมีผลช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁸⁻¹⁰ ผู้ป่วยบางรายนำมามะระขึ้นกใช้ในการป้องกันเบาหวาน ซึ่งปัจจุบันมีงานวิจัยของมะระขึ้นกในภาวะก่อนเบาหวาน พบว่าการรับประทานผงมะระขึ้นกขนาด 2.5 กรัม/วัน เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ มีผลลดค่า fasting plasma glucose (FPG) เฉลี่ย -3.6 ± 10.81 mg/dL ในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน ซึ่งแตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ¹¹

สารพฤษเคมีในมะระขึ้นกที่อาจมีส่วนช่วยในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือด ได้แก่ charantin, momocharin และ momordicin เนื่องจากพฤษเคมีทั้ง 3 ชนิดนี้มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับอินซูลิน จึงคาดว่าน่าจะเป็นสารออกฤทธิ์¹² โดยคาดว่า charantin มีฤทธิ์แรงที่สุดในบรรดาสารทั้ง 3 ชนิด¹³ กลไกที่สนับสนุนการนำมาใช้ในเบาหวาน ได้แก่ ยับยั้งกระบวนการสร้างกลูโคส¹² การกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน^{14,15} เพิ่มความไวในการตอบสนองต่ออินซูลิน^{16,17} ลดการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่ลำไส้เล็ก^{18,19} และฤทธิ์ปกป้องตับอ่อน²⁰

จากการทบทวนวรรณกรรมทำให้เห็นถึงศักยภาพของมะระขึ้นกในการนำมาใช้ป้องกันเบาหวานในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้หากไม่ได้รับการดูแลสุขภาพที่เหมาะสม จะมีโอกาสที่คนกลุ่มนี้จะพัฒนาไปเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ประกอบกับข้อจำกัดในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพที่ทำได้ยากในชีวิตประจำวัน การศึกษาวิจัยในเรื่องนี้อาจช่วยให้มีทางเลือกให้กับผู้บริโภค รวมทั้งเป็นประโยชน์ต่อวงการอุตสาหกรรมสมุนไพรด้วย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของมะระขึ้นกแคปซูลในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ที่มี

ภาวะก่อนเบาหวาน

2. เพื่อศึกษาผลการชะลอการเป็นเบาหวานเบื้องต้นของแคปซูลมะระขี้นก

ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิด 2 ทาง (double-blind randomized controlled trial) ดำเนินการระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ 2559 ถึงมกราคม 2561 ในกลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะก่อนเบาหวาน 220 คน โดยขนาดตัวอย่างในการวิจัยคำนวณจากงานวิจัยของ Fuangchan A, 2011²¹ ด้วยโปรแกรม G*Power version ได้อาสาสมัครกลุ่มละ 93 คน รวมกับ 15% drop out rate ทำให้ควรมีอาสาสมัครอย่างน้อย 110 คน/กลุ่มเพื่อให้เห็นผลความแตกต่างของกลุ่มรักษากับกลุ่มควบคุมที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ด้วยอำนาจการทดสอบ 80%

วิธีวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย

การศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้ เป็นการทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมชนิดปกปิด 2 ทาง

2. กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

กลุ่มตัวอย่าง คือผู้ที่ยินดีที่จะเข้าร่วมโครงการและมีภาวะก่อนเบาหวาน ทั้งเพศชายและเพศหญิง และ

- มีระดับน้ำตาลในเลือด fasting plasma glucose (FPG) 100-125 mg/dL หรือ glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) 5.7-6.4%

- มีอายุ 30-60 ปี

โดยมีเกณฑ์คัดออก คือ

- serum creatinine สูงกว่า 1.8 mg/dL
- serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin หรือ alkaline phosphatase สูงเกิน 2.5 เท่าของค่าปกติ
- hemoglobin <10 g/dL
- มีประวัติโรคหัวใจ (angina, heart failure with left ventricular hypertrophy (LVH))

- ตั้งครรภ์และให้นมบุตร

- ผู้ที่เคยใช้ยากกลุ่ม sulfonylureas, metformin, thiazolidinediones, glitinides, alphaglucoSIDase inhibitors

- เคยฉีดยา insulin มาก่อนเข้าโครงการ

- เข้าร่วมโครงการวิจัยอื่นก่อนหน้านี้น้อยกว่า 30 วัน

3. เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

3.1 เครื่องมือที่ใช้ในการทำวิจัย ได้แก่ แผ่นพับ ความรู้เกี่ยวกับการปรับพฤติกรรมสุขภาพ

3.2 เครื่องมือที่ใช้รวบรวมข้อมูล คือ ทะเบียนประวัติผู้ป่วย

4. วิธีการศึกษา

4.1 ขออนุมัติคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข โดยมีเลขที่โครงการที่ได้รับอนุมัติ 07-2558

4.2 ประชาสัมพันธ์โครงการวิจัยให้อาสาสมัครได้ทราบ

4.3 ผู้ช่วยวิจัยสอบถามความยินยอมโดยสมัครใจ หากอาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมโครงการ จะขอให้ลงนามในใบยินยอมด้วยความสมัครใจที่จัดเตรียมไว้

4.4 แพทย์ทำการคัดกรองอาสาสมัครตามเกณฑ์ที่กำหนดขึ้น

4.5 สุ่มอาสาสมัครเข้ากลุ่ม

ตัวอย่างที่ได้รับการคัดเลือกจะถูกสุ่มด้วยวิธี randomization เป็น 2 กลุ่ม คือ

- **กลุ่มที่ 1** 110 คน มะระขี้นกแคปซูล 500 mg ที่มี charantin 0.04% รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร เข้า ยืน เป็นเวลา 6 เดือน อาสาสมัครได้รับคนละ 840 แคปซูล โดยแบ่งให้เดือนละ 140 แคปซูล (อาสาสมัครสามารถมาหลังนัดได้ไม่เกิน 5 วัน)

- **กลุ่มที่ 2** 110 คน จะได้รับยาหลอก 500 mg รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร เข้า ยืน เป็นเวลา 6 เดือน อาสาสมัครได้รับคนละ 840

แคปซูล โดยแบ่งให้เดือนละ 140 แคปซูล (อาสาสมัครสามารถมาหลังนัดได้ไม่เกิน 5 วัน)

การเตรียมอาสาสมัครก่อนเข้ารับการศึกษา

– อาสาสมัครจะได้รับการนัดหมายให้มารับคำแนะนำปรึกษาเกี่ยวกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายตามโปรแกรมจนสามารถผ่านการทดสอบเพื่อประเมินความรู้ความเข้าใจ ประมาณ 3 ครั้ง

– นัดหมายอาสาสมัครให้มาติดตามผล และรับมะระขึ้นแคปซูล หรือยาหลอกทุก 1 เดือน

– อาสาสมัครจะต้องงดอาหารและน้ำ หลังจาก 20.00 น. ก่อนวันนัด

– อาสาสมัครจะต้องบันทึกรายการอาหารที่รับประทาน ก่อนวันนัด 3 วัน

4.6 นัดครั้งที่ 1 (baseline) เมื่ออาสาสมัครมาถึงโรงพยาบาลให้ไปเจาะเลือดที่ห้องปฏิบัติการ เพื่อตรวจ HbA_{1c}, fasting plasma glucose (FPG), liver function test ได้แก่ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT), renal function test ได้แก่ serum creatinine, lipid profile ได้แก่ low-density lipoprotein (LDL), cholesterol (TC), triglyceride (TG) และ high density lipoprotein (HDL), cell blood count, hemoglobin โดยจะเจาะเลือดของอาสาสมัคร 6 ml หลังจากนั้นจึงรับมะระขึ้นแคปซูลหรือยาหลอก

4.7 นัดครั้งที่ 2-7 ห่างจากครั้งแรก และห่างกันครั้งละ 1 เดือน เมื่ออาสาสมัครมาถึงโรงพยาบาลให้ไปเจาะเลือดที่ห้องปฏิบัติการ ตามข้อ 4.6 และบันทึกผลการตรวจร่างกายไว้ในบันทึกประจำวัน และทะเบียนประวัติผู้ป่วย พบแพทย์เพื่อตรวจร่างกายทั่วไป รับมะระขึ้นแคปซูลหรือยาหลอก

4.8 การนับจำนวนอาสาสมัครที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานระหว่างการวิจัย โดยแพทย์จะเป็นผู้วินิจฉัยและบันทึกในแบบบันทึกของอาสาสมัครโดยใช้เกณฑ์ FPG ≥ 126 mg/dL ไม่เกิน 180 mg/dL หรือ HbA_{1c} $\geq 6.5\%$

5. การวิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผล

สำหรับตัวแปรต่อเนื่องใช้สถิติ two-tailed student *t* test ในการวิเคราะห์ ส่วนตัวแปรกลุ่มใช้สถิติ Chi-square ในการวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ ต่อผลลัพธ์ใช้ multilevel mixed effect linear regression model

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย

อาสาสมัครที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 464 คน ทำการคัดออก 244 คน เนื่องจากไม่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าและปฏิเสธเข้าร่วมโครงการ จึงเหลืออาสาสมัครทั้งหมด 220 คน สุ่มแบ่งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับมะระขึ้นแคปซูลและยาหลอก ในการนัดครั้งที่ 1 มีอาสาสมัครจำนวน 14 และ 13 คนในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูลและยาหลอกปฏิเสธการเข้าร่วมการศึกษาด้วยเหตุผลส่วนตัวจำนวนอาสาสมัครที่อยู่จนครบการประเมินเป็นระยะเวลา 6 เดือน ทั้งหมด 185 คน แบ่งได้เป็นกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล จำนวน 93 คน และกลุ่มยาหลอก จำนวน 92 คน มี 3 คนในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล และจำนวน 5 คน ในกลุ่มยาหลอกขาดการมาติดตามผลด้วยเหตุผลส่วนตัว (ในจำนวนนี้มีกลุ่มละ 1 คนที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ)

อาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง กล่าวคือ 71.88% ในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล และ 80.41% ในกลุ่มยาหลอก อายุเฉลี่ย 47.81 ปี และ 49.26 ปี (อาสาสมัครอายุน้อยที่สุด 31 ปี และอายุสูงสุด 60 ปี) ในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูลและยาหลอกตามลำดับ ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.24 kg/m² ในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล และ 25.99 kg/m² ในกลุ่มยาหลอก เส้นรอบเอวเฉลี่ย 96.95 เซนติเมตร และ 100.45 เซนติเมตร ตามลำดับ ซึ่งทั้ง 2 กลุ่มอยู่ในเกณฑ์น้ำหนักเกิน (overweight) ตามเกณฑ์ของ WHO 2004^{22,23} ค่าความดันโลหิตเฉลี่ย 120.72 / 82.74 mmHg ในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล และ 115.01 / 80.86 mmHg ในกลุ่มยาหลอก ซึ่งถือว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ²⁴ ค่า FPG แรกเริ่มเข้าโครงการเฉลี่ย 98.38 mg/dL ในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล

แคปซูลและ 97.24 mg/dL ในกลุ่มยาหลอก ค่า HbA_{1c} 5.97% และ 6.06% ตามลำดับ ทั้ง 2 กลุ่มเข้าเกณฑ์ภาวะก่อนเบาหวาน²⁵

ค่าระดับไขมันในเลือดหลังอดอาหาร ได้แก่ TC, TG, HDL, LDL พบว่า แรกเริ่มเข้าโครงการเฉลี่ย 209.60, 209.44 mg/dL, 149.32, 150.69 mg/dL, 52.90, 55.14 mg/dL, 127.25, 125.22 mg/dL ในกลุ่มมะเร็งขึ้นแคปซูลและกลุ่มยาหลอก ตามลำดับ จากเกณฑ์ของ AACE 2017 Guidelines ระดับไขมันทั้ง 2 กลุ่มอยู่ในภาวะ borderline-high²⁶ ค่าทางห้องปฏิบัติการ AST และ ALT เพื่อประเมินการทำงานของตับในอาสาสมัครพบว่าอยู่ในระดับปกติ โดยเริ่มเข้าโครงการเฉลี่ย 26.21,

26.99 U/L และ 27.22, 27.94 U/L ในกลุ่มมะเร็งขึ้นแคปซูลและกลุ่มยาหลอกตามลำดับ²⁷ ค่าทางห้องปฏิบัติการ estimated glomerular filtration rate (eGFR) และ creatinine เพื่อประเมินการทำงานของไตในอาสาสมัคร พบว่าอยู่ในระดับปกติ โดยเริ่มเข้าโครงการเฉลี่ย 106.03, 106.12 ml/min/1.73 m² และ 0.7, 0.67 mg/dL ในกลุ่มมะเร็งขึ้นแคปซูลและกลุ่มยาหลอกตามลำดับ²⁸ รายละเอียดดังตารางที่ 1

2. ผลลัพธ์การศึกษา

2.1 ผลลัพธ์หลัก

ที่เดือน 6 พบว่า ค่าเฉลี่ย FPG ในกลุ่มมะเร็งขึ้นแคปซูลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 98.38 (SD

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานอาสาสมัคร

| | MC (n = 96) | Placebo (n = 97) | p-value |
|--|-----------------|---------------------|---------|
| เพศ | | | |
| ชาย (%) | 27 (28.13) | 19 (19.59) | 0.164 |
| หญิง (%) | 69 (71.88) | 78 (80.41) | |
| อายุ (ปี) | 47.81 ± 7.52 | 49.26 ± 7.31 | 0.177 |
| ดัชนีมวลกาย (kg/m ²) | 26.24 ± 4.15 | 25.99 ± 4.03 | 0.665 |
| รอบเอว (cm) | 96.95 ± 18.33 | 100.45 ± 21.13 | 0.227 |
| ความดันโลหิตตัวบน (mmHg) | 120.72 ± 29.41 | 115.01 ± 29.05 | 0.180 |
| ความดันโลหิตตัวล่าง (mmHg) | 82.74 ± 11.07 | 80.86 ± 9.80 | 0.218 |
| Total cholesterol (mg/dL) | 209.60 ± 37.74 | 209.44 ± 47.95 | 0.979 |
| Triglycerides (mg/dL) | 149.32 ± 115.71 | 150.69 ± 92.73 | 0.928 |
| HDL cholesterol (mg/dL) | 52.90 ± 12.87 | 55.14 ± 13.61 | 0.240 |
| LDL cholesterol (mg/dL) | 127.25 ± 33.70 | 125.22 ± 40.05 | 0.703 |
| AST (U/L) | 26.21 ± 9.00 | 26.99 ± 9.83 | 0.566 |
| ALT (U/L) | 27.22 ± 13.86 | 27.94 ± 14.28 | 0.723 |
| Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m ²) | 106.03 ± 10.20 | 106.12 ± 8.40 | 0.949 |
| Creatinine (mg/dL) | 0.70 ± 0.12 | 0.67 ± 0.15 | 0.153 |

หมายเหตุ: ข้อมูลแสดงในรูป means ± standard deviation ค่า p > 0.05 แสดงให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานในทั้ง 2 กลุ่ม

13.51) ลดลงเหลือ 94.30 (SD 11.66) ค่าเฉลี่ย FPG ดีขึ้น -4.07 mg/dL [95%CI $-7.70, -0.45$; $p=0.028$] ในกลุ่มยาหลอกค่าเฉลี่ย FPG ลดลง จาก 97.24 (SD 13.82) ลดลงเหลือ 94.68 (SD 20.40) ค่าเฉลี่ย FPG ดีขึ้น -2.55 mg/dL [95%CI $-7.53, 2.43$; $p=0.318$] พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในกลุ่มยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย FPG ระหว่างอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p=0.876$) และเมื่อนำค่าเฉลี่ยของความต่างของ FPG ระหว่างกลุ่มมะระขึ้นแคปซูลกับยาหลอกก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ค่าเฉลี่ยของระดับ HbA_{1c} ในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล พบว่าจาก 5.97 (SD 0.48) ที่เริ่มต้น เพิ่มขึ้นเป็น 6.07 (SD 0.75) ที่เดือน 6 (ค่าเฉลี่ย HbA_{1c} เพิ่มขึ้น 0.05 (-0.11, 0.22) [95%CI $-0.11, 0.22$; $p=0.529$]) ในกลุ่มยาหลอกค่าเฉลี่ย HbA_{1c} เพิ่มขึ้น จาก 6.06 (SD 0.48) ที่เริ่มต้น เพิ่มขึ้นเป็น 6.22 (SD 0.48) ที่เดือน 6 (ค่าเฉลี่ย HbA_{1c} เพิ่มขึ้น 0.15 [95%CI $-0.05, 0.36$; $p=0.141$]) เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย HbA_{1c} ระหว่างอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p=0.097$) แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของ HbA_{1c} ระหว่างกลุ่มมะระขึ้นแคปซูลกับยาหลอก คือ -0.22% [95%CI $-0.40, -0.03$; $p=0.022$] พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

ในการทำ post hoc analysis พบว่า กลุ่มมะระขึ้นแคปซูล ค่า FPG มีแนวโน้มลดลงเฉลี่ย -0.67 mg/dL ต่อเดือน [95%CI $-1.00, -0.34$] กลุ่มยาหลอกค่า FPG มีแนวโน้มลดลงเฉลี่ย -0.25 mg/dL ต่อเดือน [95%CI $-0.58, 0.08$] เมื่อเปรียบเทียบค่าความชันของค่า FPG ที่ลดลงระหว่าง 2 กลุ่มแล้วพบว่า ไม่แตกต่างกันทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่มมะระขึ้นแคปซูล ค่า HbA_{1c} มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.03% ต่อเดือน [95%CI 0.01, 0.04] กลุ่มยาหลอกค่า HbA_{1c} มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.05% ต่อเดือน [95%CI 0.03, 0.06] เมื่อเปรียบเทียบค่าความชันของค่า HbA_{1c} ที่เพิ่มขึ้นระหว่าง 2 กลุ่มแล้วพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.035$) ดัง

ตารางที่ 3

ในด้านความปลอดภัย ที่เดือน 6 พบว่า อาสาสมัคร ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความผิดปกติในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ยกเว้น ค่า HDL กลุ่มมะระขึ้นแคปซูลลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล ได้แก่ hypoglycemia 1 ราย ส่วนกลุ่มยาหลอกพบ มีผื่นขึ้น 2 ราย คันที่ผิวหนัง 2 ราย ท้องผูก 1 ราย hypoglycemia 1 ราย

2.2 ผลลัพธ์รอง

ในระหว่างการศึกษาไม่พบอาสาสมัครรายใดได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน (FPG ≥ 126 mg/dL หรือ HbA_{1c} $\geq 6.5\%$)²⁹

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่นำมะระขึ้นแคปซูลที่มีการควบคุมสารสำคัญมาใช้ในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มของมะระขึ้นในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร และระดับน้ำตาลในเลือดสะสม กล่าวคือกลุ่มที่ได้รับมะระขึ้นก็มีค่า FPG ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน ถึงแม้การลดลงของ FPG นี้จะไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม อีกทั้งกลุ่มที่ได้รับมะระขึ้นก็ยังมีการเพิ่มขึ้นของ HbA_{1c} ช้ากว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้มีผลลัพธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับงานวิจัยที่ทำในแทนซาเนีย ที่เป็นการศึกษาแบบ crossover study เพื่อลด interpersonal variation ซึ่งพบว่าผงมะระขึ้นขนาด 2.5 กรัม/วัน ให้เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน มีผลลดค่า FPG เฉลี่ย 5.6 mg/dL ซึ่งแตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ¹¹ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้กลุ่มที่รับประทานมะระขึ้นแคปซูล 2 กรัม/วัน มีผลลดค่าเฉลี่ย FPG ได้ประมาณ 4.07 mg/dL ซึ่งระดับน้ำตาลในเลือดเริ่มต้นอาสาสมัครชาวแทนซาเนียก็อยู่ในระดับ 90-97 mg/dL ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของเรา สาเหตุอาจเนื่องมาจาก ขนาดของการรับประทานยาในการศึกษานี้มีขนาดต่ำกว่าการ

ตารางที่ 2 ผลของมะระขึ้นกและยาหลอกต่อระดับน้ำตาลในเลือดและน้ำตาลสะสมในเลือดแยกรายเดือน

| ค่าพื้นฐาน | เดือนที่ 1 | เดือนที่ 2 | เดือนที่ 3 | เดือนที่ 4 | เดือนที่ 5 | เดือนที่ 6 | |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| ระดับน้ำตาลในเลือด (mg/dL) | | | | | | | |
| MC | 98.38 ± 13.51 | 96.66 ± 11.19 | 94.17 ± 12.30 | 95.03 ± 10.95 | 95.23 ± 11.57 | 93.40 ± 10.24 | 94.30 ± 11.66* |
| Placebo | 97.24 ± 13.82 | 97.53 ± 13.25 | 94.40 ± 14.99 | 95.18 ± 16.27 | 95.47 ± 17.76 | 95.44 ± 27.67 | 94.68 ± 20.40 |
| ความแตกต่างของระดับน้ำตาล | -0.87 | -0.36 | -0.28 | -0.28 | -2.39 | -1.56 | |
| ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด (%) | | | | | | | |
| MC | 5.97 ± 0.48 | 5.97 ± 0.48 | 5.90 ± 0.51 | 5.99 ± 0.59 | 6.28 ± 0.55 | 6.07 ± 0.75 | 6.03 ± 0.65 |
| Placebo | 6.06 ± 0.48 | 6.00 ± 0.60 | 6.06 ± 0.63 | 6.13 ± 0.75 | 6.42 ± 0.67 | 6.21 ± 0.91 | 6.22 ± 0.89 |
| ความแตกต่างของระดับน้ำตาลสะสม | -0.04 | -0.15 | -0.13 | -0.13 | -0.15 | -0.15 | -0.22* |

ข้อมูลจัดแสดงในรูป mean ± standard deviation

* ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน

ตารางที่ 3 Post hoc analysis การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดและระดับน้ำตาลสะสมระหว่างกลุ่มที่ได้รับ

| มะระขึ้นกและยาหลอก | กลุ่มมะระขึ้นก | กลุ่มยาหลอก | p-value |
|----------------------------|----------------|---------------|---------|
| ระดับน้ำตาลในเลือด (mg/dL) | -0.67 | -0.25 | 0.053 |
| 95% confidence interval | (-1.00, -0.34) | (-0.58, 0.08) | |
| ระดับน้ำตาลในเลือดสะสม (%) | 0.03* | 0.05 | 0.035 |
| 95% confidence interval | (0.01, 0.04) | (0.03, 0.06) | |

การวิเคราะห์นี้ใช้ multilevel mixed effect linear regression model

* ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน

ศึกษาที่ผ่านมารวมทั้งการควบคุมสารสำคัญในมะระขึ้นก (งานวิจัยในแขนงนี้ไม่ได้ระบุวิธีการควบคุมสารสำคัญ) และการปรับพฤติกรรมสุขภาพที่ส่งผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดอาสาสมัคร

นอกจากนั้นแล้ว 2 ปีวิจัยที่อาจมีผลทำให้ผลของมะระขึ้นกในการควบคุมระดับน้ำตาลนี้ไม่ชัดเจน คือ การคัดกรองอาสาสมัคร จากการศึกษาของ Krawinkela et al.¹¹ และ Chuengsamarn et al.³⁰ ซึ่งได้ทำการศึกษาในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวานนั้น มีการคัดเลือกอาสาสมัครด้วยการตรวจยืนยันระดับน้ำตาลในเลือด 2 ครั้ง และทั้ง 2 ครั้งเป็นการตรวจคนละวัน แต่ในการศึกษานี้ใช้การตรวจเพียงครั้งเดียวเพื่อยืนยันว่ามีภาวะก่อนเบาหวาน จึงอาจมีความเป็นไปได้ว่าอาสาสมัครที่เลือกเข้ามา บางรายอาจไม่ใช่ผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน และดัชนีมวลกายอาสาสมัครในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ที่มีภาวะอ้วนระดับ 1 คือ มีดัชนีมวลกายที่มากกว่า 25 kg/m² แต่การศึกษาในแขนงนี้อาสาสมัครมีค่าดัชนีมวลกายอยู่ที่ 29-30 kg/m² การศึกษาในไต้หวันใช้ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีดัชนีมวลกายประมาณ 30 kg/m² ซึ่งจัดเป็นคนอ้วนระดับ 2³¹ เนื่องจากคนกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินได้ง่าย³² ซึ่งมะระขึ้นกมีกลไกเพิ่มความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitivity)^{16,17} รวมถึง American Diabetes Association 2021³³ ได้แนะนำให้ใช้ metformin ในการป้องกันเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 35 kg/m² ดังนั้นการศึกษาในอนาคตอาจคัดเลือกอาสาสมัครที่มีค่าดัชนีมวลกาย

ตั้งแต่ 30 kg/m²

สรุปผลการวิจัย

การใช้มะระขึ้นกแคปซูลที่มี charantin 0.04% ขนาด 2 กรัม/วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีแนวโน้มในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด รวมทั้งมีความปลอดภัยต่อการทำงานของตับและไต แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ในอนาคตควรมีการคัดเลือกอาสาสมัครที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 kg/m² เข้ามาศึกษาเพื่อให้เห็นผลของมะระขึ้นกที่ชัดเจน รวมทั้งติดตามการปรับพฤติกรรมสุขภาพของอาสาสมัครตลอดการศึกษา

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยชิ้นนี้ได้รับทุนวิจัยจากสำนักงานพัฒนาการวิจัยการเกษตร (องค์การมหาชน)

คณะผู้วิจัย ขอขอบพระคุณ นพ.จรัญ บุญฤทธิการ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร คุณมุกดา จันทร์เกษม นส.นรกมล สุขเจริญ ญญ.วชิราภรณ์ ทองอ่อน พท.ป.นภัชญา เกษรา และ พท.ป.ปวีสร่า คัมภีระธัม ที่ได้ช่วยเก็บข้อมูล คุณยดิษฐ์พล มั่นธรรม นักวิชาการเวชสถิติ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี และ นพ.ดลสุข พงษ์นิกร รองผู้อำนวยการด้านการแพทย์ โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง ที่ให้คำปรึกษาและดำเนินการใช้สถิติขั้นสูงเพื่อการวิเคราะห์ข้อมูล รวมถึงนักเทคนิคการแพทย์ และแผนกเวชระเบียน โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร

เอกสารอ้างอิง

1. Aekplakorn W, Tantayotai V, Numsangkul S, Tatsato N, Luckanajantachote P, Himathongkam T. Evaluation of a community-based diabetes prevention program in Thailand: A cluster randomized controlled trial. *J Prim Care Community Health* [Internet]. 2019 Jan

1 [cited 2021 Oct 20];10:2150132719847374. Available from: <https://doi.org/10.1177/2150132719847374>

2. Wilson ML. Prediabetes: Beyond the borderline. *Nursing Clinics of North America* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Oct 25];52(4):665-77. Available from: <https://www.science>

- direct.com/science/article/pii/S0029646517300877
3. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. *Lancet* [Internet]. 2012 Jun 16 [cited 2021 Oct 19];379(9833):2279–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891203>
 4. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2021 Oct 25];25(12):2165–71. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/25/12/2165>
 5. Kamenova P. Therapeutic potential of metformin in normal glucose tolerant persons with metabolic syndrome. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Oct 19];34(1):30–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1711184>
 6. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Canadian Journal of Diabetes* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Oct 25];42:S88–103. Available from: [https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671\(17\)30845-6/fulltext](https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671(17)30845-6/fulltext)
 7. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2555 ประกาศ ณ วันที่ 29 มีนาคม พ.ศ. 2555. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 129 ตอนพิเศษ 85ง หน้า 17 (ลงวันที่ 25 พฤษภาคม 2555).
 8. Fuangchan A, Seubnukarn T, Jungpattana-wadee D, Sonthisombat P, Ingkaninan K, Plianbangchang P, et al. Retrospective study on the use of bitter melon for type 2 diabetes at Dansai Crown Prince Hospital, Thailand. *Srinagarind Medical Journal* [Internet]. 2009 [cited 2021 Oct 19];24(4):332–8. Available from: <https://li01.tci-thaijo.org/index.php/SRIMEDJ/article/view/13043>
 9. Punikhom P, Tiyaworanant S, Suriyakrai S. The glucose-lowering effects of the powder of *Momordica charantia* L. fruits on type 2 diabetic patients. *Journal of Thai Traditional and Alternative Medicine* [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct 25];14(1):46–58. Available from: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/JTTAM/article/download/101908/78916>
 10. Ployluan J. Efficacy of an add-on treatment with *Momordica charantia* (bitter melon) capsules in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Thai Traditional and Alternative Medicine* [Internet]. 2020 Aug 31 [cited 2021 Oct 20];18(2):313–25. Available from: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JTTAM/article/view/238983>
 11. Krawinkel MB, Ludwig C, Swai ME, Yang R, Chun KP, Habicht SD. Bitter gourd reduces elevated fasting plasma glucose levels in an intervention study among prediabetics in Tanzania. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2018 Apr 24 [cited 2021 Oct 25];216:1–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874117334840>
 12. Singh J, Cumming E, Manoharan G, Kalasz H, Adeghate E. Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of *Momordica Charan-*

- tia*: Active constituents and modes of actions. *Open Med Chem J* [Internet]. 2011 Sep 9 [cited 2021 Oct 25];5:70–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174519>
13. Baby Joseph DJ. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Oct 20];3(2):93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4027280>
 14. Cummings E, Hundal HS, Wackerhage H, Hope M, Belle M, Adeghate E, et al. *Momordica charantia* fruit juice stimulates glucose and amino acid uptakes in L6 myotubes. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2021 Oct 25];261(1):99–104. Available from: <https://doi.org/10.1023/B:MCBI.0000028738.95518.90>
 15. Ahmed I, Adeghate E, Cummings E, Sharma AK, Singh J. Beneficial effects and mechanism of action of *Momordica charantia* juice in the treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rat. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2021 Oct 25];261(1):63–70. Available from: <https://doi.org/10.1023/B:MCBI.0000028738.95518.90>
 16. Sridhar MG, Vinayagamoorthi R, Suyambunathan VA, Bobby Z, Selvaraj N. Bitter gourd (*Momordica charantia*) improves insulin sensitivity by increasing skeletal muscle insulin-stimulated IRS-1 tyrosine phosphorylation in high-fat-fed rats. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2008 Apr [cited 2021 Oct 25];99(4):806–12. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/bitter-gourd-momordica-charantia-improves-insulin-sensitivity-by-increasing-skeletal-muscle-insulin-stimulated-irs1-tyrosine-phosphorylation-in-highfatfed-rats/D470BE4EB472C23CA-D3626673E8A4230#>
 17. Abdollahi M, Abu Bakar MZ, Goh Y, Noordin MM, Rezaeizadeh A. The effects of *Momordica charantia* on the liver in streptozotocin-induced diabetes in neonatal rats. *African Journal of Biotechnology* [Internet]. 2010 Aug 2;9:5004–12. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/92121>
 18. Ahmad Z, Zamhuri KF, Yaacob A, Siong CH, Selvarajah M, Ismail A, et al. *In vitro* anti-diabetic activities and chemical analysis of polypeptide-k and oil isolated from seeds of *Momordica charantia* (bitter gourd). *Molecules* [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 Oct 26];17(8):9631–40. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/17/8/9631>
 19. Uebanso T, Arai H, Taketani Y, Fukaya M, Yamamoto H, Mizuno A, et al. Extracts of *Momordica charantia* suppress postprandial hyperglycemia in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* [Internet]. 2007 Dec;53(6):482–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18202535>
 20. Sitasawad SL, Shewade Y, Bhonde R. Role of bittergourd fruit juice in stz-induced diabetic state in vivo and in vitro. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2000 Nov;73(1–2):71–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025141>
 21. Fuangchan A, Sonthisombat P, Seubnukarn

- T, Chanouan R, Chotchaisuwat P, Sirigulsatien V, et al. Hypoglycemic effect of bitter melon compared with metformin in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2011 Mar 24 [cited 2021 Oct 20];134(2):422–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21211558>
22. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* [Internet]. 2004 Jan 10;363(9403):157–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14726171>
23. Zhou B. Predictive values of body mass index and waist circumference to risk factors of related diseases in Chinese adult population. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* [Internet]. 2002 Feb;23(1):5–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12015100>
24. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Oct 20];71(6):e13–115. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>
25. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes* [Internet]. 2015 Mar 15 [cited 2021 Oct 20];6(2):296–303. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360422/>
26. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Oct 20];23:1–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530891X20429593>
27. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Official journal of the American College of Gastroenterology* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 Oct 20];112(1):18–35. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/01000/ACG_Clinical_Guideline__Evaluation_of_Abnormal.13.aspx
28. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Oct 20];70(6):737–51. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638617308983>
29. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Jan;42(Suppl 1):S13–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559228>

30. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechhapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Oct 20];35(11):2121–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3476912>
31. Tsai C-H, Chen EC-F, Tsay H-S, Huang C. Wild bitter gourd improves metabolic syndrome: A preliminary dietary supplementation trial. *Nutr J* [Internet]. 2012 Jan 13 [cited 2021 Oct 20];11:4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3311063/>
32. Baldwa VS, Bhandari CM, Pangaria A, Goyal RK. Clinical trial in patients with diabetes mellitus of an insulin-like compound obtained from plant source. *Upsala Journal of Medical Sciences* [Internet]. 1977 Jan 1 [cited 2021 Oct 20];82(1):39–41. Available from: <https://doi.org/10.3109/03009737709179057>
33. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Jan; 44(Suppl 1):S100–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298419>



๑ ไบพ้อพันท้อหุ้ม กฤษณา
 หอมระรวยรลพา เพริศด้วย
 คือคนเสพเสนา นกปราชญ์
 ความสุขซาบถาม้วย คุงไม่กลืนหอม ๗๕๐

โคลงโลกนิติ กรมสมเด็จพระเดชาดิศร



การจัดการภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจากยา Amphotericin-B deoxycholate : รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วย 1 ราย

สุทธิเกียรติ สำเนา ภ.บ.^{1*}

รุจาภา สายบัว²

ปิ่นประภา ชัชวาลยางกูร²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

²นักศึกษาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

*ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: adr.dis.npr@gmail.com

บทคัดย่อ

Amphotericin B deoxycholate (AmB-d) เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อราคริปโตคอคคัส (cryptococcal meningitis) ทั้งในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติหรือภูมิคุ้มกันบกพร่อง อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury) และอิเล็กโทรไลต์ไม่สมดุลโดยเฉพาะภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) ซึ่งสามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงได้ด้วยการให้สารน้ำและอิเล็กโทรไลต์อย่างเพียงพอ โพแทสเซียมในเลือดต่ำอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงต่อระบบหัวใจและกล้ามเนื้อ ปี พ.ศ. 2561 องค์การอนามัยโลกแนะนำการให้สารน้ำ (prehydration) ก่อนบริหารยา AmB-d และการทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่วางแผนของบริหารยา AmB-d แต่การศึกษาทางคลินิกของการทดแทนโพแทสเซียมในช่วงแรกของการให้ AmB-d ยังมีอยู่จำกัดจึงยังไม่เป็นที่ยอมรับในวงกว้าง รายงานฉบับนี้แสดงกรณีศึกษาผู้ป่วยชายไทย อายุ 46 ปี มาโรงพยาบาลด้วยอาการปวดไม่ชัด ปวดศีรษะ เห็นภาพซ้อน ไม่ได้ประสบอุบัติเหตุ ปฏิเสธโรคประจำตัว ทำงานอยู่ในโรงเลื่อยไม้เป็นเวลา 10 ปี ผลสแกนสมองไม่มีหลักฐานของภาวะเส้นเลือดในสมองตีบหรือเลือดออกในสมอง ผลตรวจ cryptococcal antigen titer เป็นบวก แพทย์วินิจฉัยการติดเชื้อราคริปโตคอคคัสในเยื่อหุ้มสมอง จึงเริ่มรักษาด้วย AmB-d ร่วมกับ flucytosine ผู้ป่วยได้รับโพแทสเซียมรูปแบบรับประทานเสริมตั้งแต่วางแผนของการใช้ยา AmB-d ต่อเนื่องจนกระทั่งระดับโพแทสเซียมเป็นปกติ

คำสำคัญ: เชื้อราคริปโตคอคคัส โพแทสเซียมในเลือดต่ำ การทดแทนโพแทสเซียม

Management of Amphotericin-B deoxycholate-Induced Hypokalemia : A Case Report

Suttikiet Sampao Pharm.D.^{1*}

Rujapa Saibua²

Pinprapa Chadchavalangkoon²

¹Pharmacy department, Nopparatrajathanee hospital

²Pharmacy student, Huachiew Chalermprakiet University

*Corresponding author e-mail: adr.dis.npr@gmail.com

Abstract

Amphotericin B deoxycholate (AmB-d) is a first line therapy for cryptococcal meningitis in both immunocompetent and immunocompromised patients. Common adverse events from AmB-d are acute kidney injury and electrolyte imbalance especially hypokalemia. But these adverse events can prevent or alleviate when giving patients adequate fluids and electrolyte supplementation. Hypokalemia may lead to severe cardiological or musculoskeletal complication. Since 2018, the World Health Organization (WHO) recommends prehydration and early potassium supplementation during AmB-d use, but not quite acceptable due to limited of clinical study. In this case study, a 46 years old Thai male came to the hospital with slurred speech, headache, double vision, did not have any accident, no underlying disease. He worked at a sawmill for 10 years. The brain scan showed no evidence of cerebral ischemia or hemorrhage. Until the cryptococcal antigen titer test revealed abnormality, physician diagnosed the cryptococcal meningitis. AmB-d and flucytosine were started. He received early oral potassium supplementation until potassium level normalized.

Keywords: cryptococcus; hypokalemia; potassium supplementation

บทนำ

Amphotericin B (AmB) เป็นยาฆ่าเชื้อราในกลุ่ม polyene ออกฤทธิ์ต่อเชื้อราหลายชนิด เช่น *Candida albicans*, non-albican candida, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* เป็นต้น AmB ออกฤทธิ์แบบ concentration dependence ยามีประสิทธิภาพรักษาการติดเชื้อราในระบบประสาทส่วนกลางได้ดี โดยระดับยาในเลือดไม่ขึ้นกับการทำงานของตับหรือไต ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง รูปแบบยาที่นิยมใช้ในประเทศไทย คือ amphotericin B deoxycholate (AmB-d) เมื่อยากกระจายไปยังตำแหน่งออกฤทธิ์ AmB จะออกฤทธิ์โดยแทรกตัวจับกับ ergosterol ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา โดย polyene domain จะเป็นตัวจับและแทรกเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์จัดเรียงตัวใหม่เกิดเป็นรู (pore) เพิ่มความสามารถในการซึมผ่านเข้าออก (permeability) ของสารต่าง ๆ มากขึ้น ทำให้สามารถต้านเชื้อราได้ แต่กลไกดังกล่าวก็นำไปสู่อาการไม่พึงประสงค์ต่อการทำงานของไตและอิเล็กทรอนิกส์ผิดปกติเช่นกัน

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 46 ปี น้ำหนัก 48 กิโลกรัม สูง 160 เซนติเมตร ปฏิเสธโรคประจำตัว ปฏิเสธการใช้ยา/อาหารเสริม/สมุนไพร สูบบุหรี่วันละ 1 ซอง เป็นเวลา 20 ปี ปฏิเสธการดื่มสุราและการใช้สารเสพติด อาชีพช่างไม้ ทำงานในโรงเลื่อยไม้เป็นเวลา 10 ปี สภาพแวดล้อมที่อบอ้าว และมีนกพิราบอยู่บริเวณโรงเลื่อยจำนวนมาก ไม่เคยประสบอุบัติเหตุ

อาการสำคัญ: พุดไม่ชัด พุดลิ้นคับปาก เป็นมา 3 วัน

อาการปัจจุบัน: 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดตบ ๆ ท้วมทั้งศีรษะ ปวดคกที่ตลอดวัน เวียนศีรษะ เห็นภาพซ้อนในแนวนอนแยกจากกันเป็น 2 ชั้น เดินเซ คล้ายเมาสุรา ไม่ชัก ไม่สลัก ไม่คลื่นไส้อาเจียน

ผลการตรวจร่างกาย: สัญญาณชีพแรกพบปกติ อุณหภูมิร่างกาย 36.8 องศาเซลเซียส อัตราการหายใจ

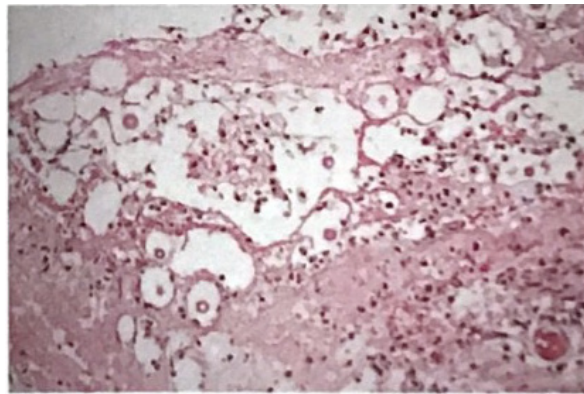
20 ครั้งต่อนาที อัตราการเต้นของหัวใจ 69 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 109/71 มม.ปรอท ผลการตรวจร่างกาย ลักษณะภายนอกปกติ มีสติดี เยื่อปอดสีปกติ การทำงานของหัวใจ เสียง S1, S2 ปกติ ไม่มีเสียง murmur ฟังเสียงปอด clear คลำท่อน้ำนม ไม่มีแรงต้าน แขนขาไม่บวม น้ำ ผลตรวจร่างกายทางระบบประสาท Glasgow coma scale ปกติ (E₄V₅M₆) กล้ามเนื้อใบหน้าไม่อ่อนแรง การตรวจกล้ามเนื้อตาปกติ (full extraocular muscles) ตาไม่กระตุก ไม่เดินเซ กล้ามเนื้อคอไม่แข็งเกร็ง คะแนนความปวดศีรษะคงที่อยู่ที่ 5 คะแนน การวินิจฉัยเบื้องต้นแพทย์นึกถึงภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) แต่ผลเอกซเรย์สมองด้วยคอมพิวเตอร์ และผลสแกนสมองด้วยเอ็มอาร์ไอ ไม่พบหลักฐานของภาวะเส้นเลือดในสมองตีบหรือเลือดออกในสมอง

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและการรักษาที่ได้รับในโรงพยาบาล:

แรกพบผู้ป่วยเริ่มมีไข้ 37.5-38.5 องศาเซลเซียส ผลตรวจ cerebrospinal fluid (CSF) พบโปรตีนสูง น้ำตาลต่ำ นิวโทรฟิลเด่น คล้ายการติดเชื้อจากแบคทีเรีย (ตารางที่ 1) แต่ไม่พบแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อ (CSF culture) ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะสำหรับ empirical therapy รักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียด้วยยา ceftriaxone 2 g ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง ต่อมาไข้ของผู้ป่วยไม่ลดลงอยู่ที่ 38.5-40 องศาเซลเซียส จึงหยุดยา ceftriaxone เปลี่ยนเป็น meropenem 2 g ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม. ผู้ป่วยตอบสนองต่อยา meropenem ดี ไข้มีแนวโน้มลดลง ความถี่ของการปวดศีรษะลดลงจากเดิมมาก แพทย์ตรวจ CSF cytology เพื่อแยกภาวะเนื้องอกแต่ไม่พบ malignant cell ผล CSF PCR for *Mycobacterium tuberculosis* และ non-tuberculosis mycobacterium เป็นลบ ซึ่งหลังจากได้รับยา meropenem รวม 21 วัน ผลเอ็มอาร์ไอยังพบการดำเนินไปของรอยโรคในสมองและผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดศีรษะกลับมาใหม่ คะแนนความปวดเท่ากับ 10 คะแนน แพทย์จึงหยุดยา meropenem แล้วให้การ empirical therapy ด้วยยาต้านวัณโรคสูตร

มาตรฐาน isonizid 300 mg/day, rifampin 450 mg/day, pyrazinamide 1,000 mg/day และ ethambutol 800 mg/day เนื่องจากสงสัยภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากวัณโรค หลังรักษาด้วยยาต้านวัณโรคนาน 15 วัน ผู้ป่วยยังคงไม่ตอบสนองต่อการรักษาเช่นเดิม จึงตรวจ CSF india ink ไม่พบ encapsulated budding yeasts แต่ cryptococcal antigen titer มีค่า 1:2,560 จึงเริ่มรักษาด้วย amphotericin B deoxycholate 40 mg (คิดเป็น 0.93 mg/kg/day) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำนาน 6 ชั่วโมง และ flucytosine 500 mg รับประทานครั้ง 2 เม็ด ทุก 6 ชั่วโมง premedication เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จาก AmB-d ในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่ normal saline 500 ml ฉีดเข้าหลอดเลือดดำและ paracetamol

500 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด ก่อนให้ AmB-d 1 ชั่วโมง หากมีอาการหนาวสั่นให้ pethidine 50 mg ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเวลามีอาการ ต่อมา (D₁₈ ของการได้ AmB-d) ผู้ป่วยเข้ารับการทำการ biopsy เนื้อสมองส่วน basal ganglia โดยนำชิ้นเนื้อไปเพาะเชื้อแบคทีเรีย (aerobic culture) เชื้อวัณโรคและเชื้อรา ตามลำดับ ซึ่งผลทั้งหมดเป็นลบ แต่เมื่อดูผ่านกล้องจุลทรรศน์พบรูเล็ก ๆ ที่เติมไปด้วยยีสต์ จึงช่วยยืนยันว่าผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อ *Cryptococcus* spp. (ภาพที่ 1) ในส่วนของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการค่าอิเล็กโทรไลต์ ค่าอัตราการกรองของไต ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดและค่าการทำงานของตับ ระหว่างการรักษา แสดงในภาพที่ 2, 3 และ ตารางที่ 2 ตามลำดับ

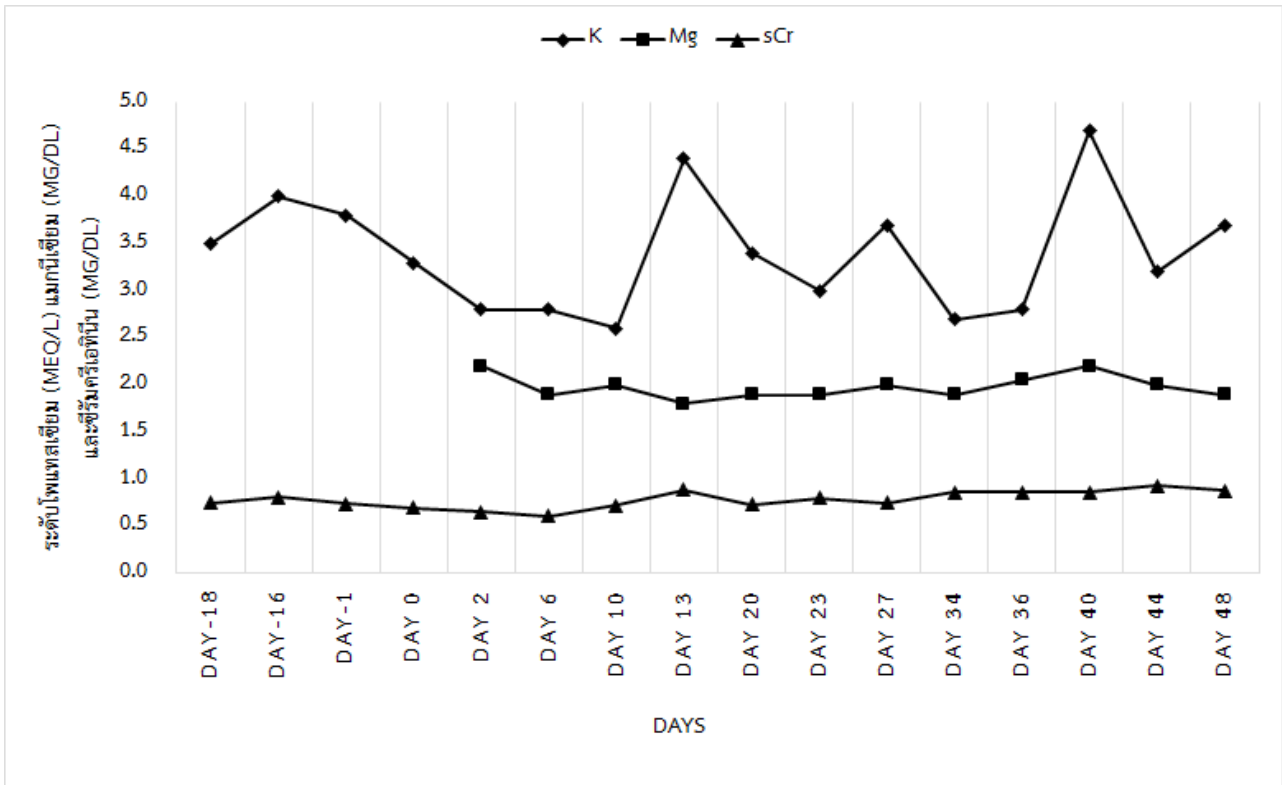


ภาพที่ 1 ผลการตัดชิ้นเนื้อส่วน basal ganglia พบรูเล็ก ๆ ที่เติมไปด้วยเซลล์ยีสต์

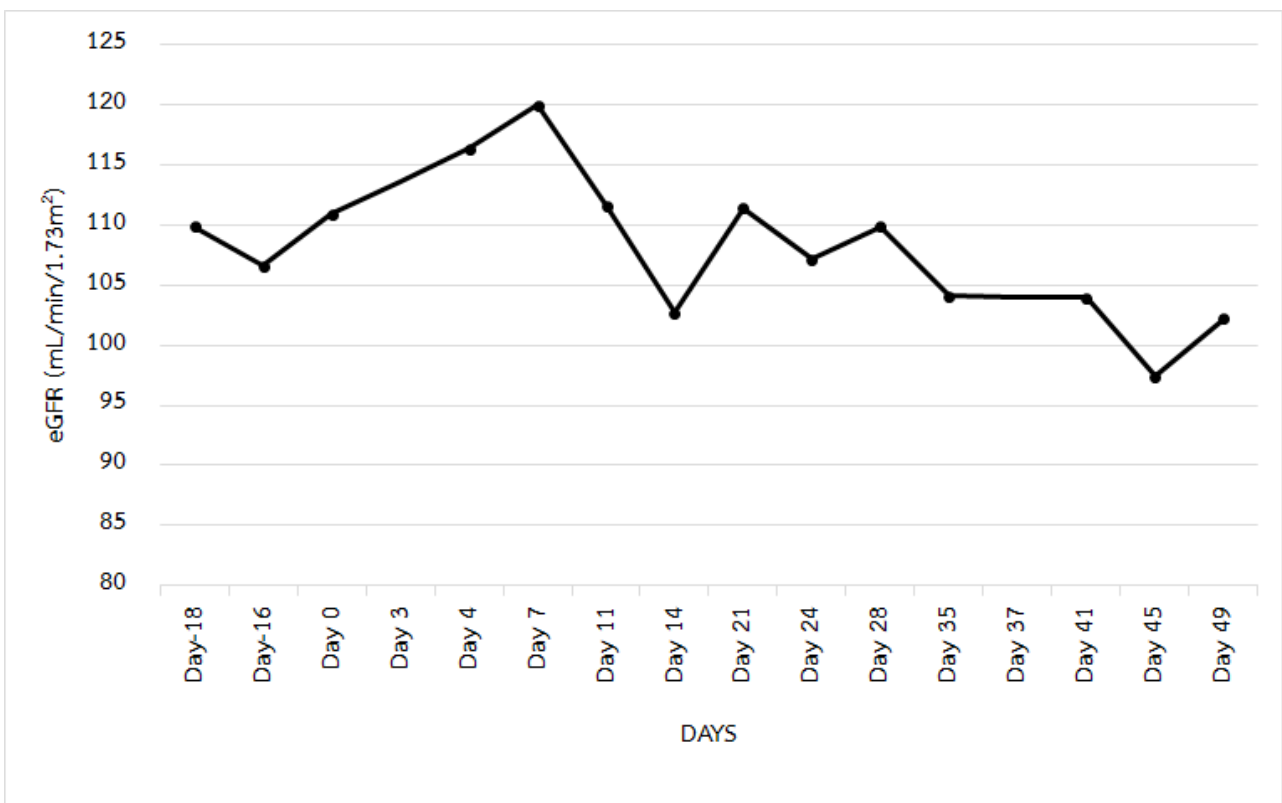
ตารางที่ 1 ผลตรวจน้ำไขสันหลัง (CSF for cell diff & count)

| ผลทางห้องปฏิบัติการ | Day ₋₃₄ | Day ₋₃₀ | Day ₋₁₄ | Day ₋₄ | Day ₀ * | Day ₇ |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| Appearance | Clear | Clear | Clear | Clear | Clear | Clear |
| White blood cells (0-15 cell/mm ³) | 1,620 | 1,080 | 1260 | 720 | 380 | 400 |
| RBC | 90 | 20 | No seen | No seen | 6 | No seen |
| Neutrophil | 97 | 83 | 86 | 89 | Degenerate | 2 |
| Lymphocyte | - | 17 | 14 | 11 | Degenerate | 98 |
| Protein (15-45 mg/dL) | 155 | 167 | 536 | 378 | 308 | 274 |
| Sugar (40-70 mg/dL) | 42 | 47 | 15 | 22 | 23 | 31 |

*Day₀ คือ วันที่เริ่มใช้ยา amphotericin B



ภาพที่ 2 ระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดและซีรัมครีเอตินีน (ระดับโพแทสเซียมเริ่มต้นอยู่ที่ 3.8 mEq/L ค่าปกติของโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในเลือด เท่ากับ 3.5-5.1 mEq/L และ 1.6-2.6 mg/dL ตามลำดับ)



ภาพที่ 3 ค่าอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR)

ตารางที่ 2 ผลทางห้องปฏิบัติการความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) และค่าการทำงานของตับ

| ผลทางห้องปฏิบัติการ | ค่าปกติ | Day ₋₁ | Day ₁₄ |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
| Haemoglobin | 14-18 g/dL | 13.5 | 10 |
| Haematocrit | 40-54% | 39.4 | 28.4 |
| White blood cells | 5,000-10,000/ μ L | 12,590 | 11,520 |
| Neutrophil | 55-75% | 82.4 | 67.7 |
| Eosinophil | 1-3% | 1.2 | 2.2 |
| Platelet | 140,000-400,000/ μ L | 431,000 | 422,000 |
| Aspartate aminotransferase; AST | 0-50 U/L | 29 | - |
| Alanine aminotransferase; ALT | 0-50 U/L | 35 | - |
| Alkaline phosphatase; ALP | 40-129 U/L | 72 | - |
| Direct bilirubin; DB | 0-0.3 mg/dL | 0.2 | - |
| Total bilirubin; TB | 0-1.2 mg/dL | 0.38 | - |
| Total protein; TP | 6.6-8.7 g/dL | 7.3 | - |
| Albumin | 3.5-5.2 g/dL | 4.2 | - |

อภิปราย

Cryptococcal meningitis ในมนุษย์เกิดจากเชื้อรา *Cryptococcus neoformans* หรือ *Cryptococcus gattii* เป็นสาเหตุหลัก *C. neoformans* var *neoformans* (serotype D) พบได้บ่อยในแถบยุโรปตอนเหนือ เชื้อจะพบมากในมูลสัตว์ปีกโดยเฉพาะนกพิราบหรือพบในดินที่ปนเปื้อนมูลสัตว์เหล่านี้ สามารถพบเชื้อในสัตว์ปีกประเภทอื่น ๆ ได้ด้วย เช่น ไก่ ไก่วง นกแก้ว นกขมิ้น เป็นต้น ในขณะที่ *C. gattii* จะพบในต้นยูคาลิปตัสและต้นสน¹⁻³

การแพร่กระจายที่สำคัญของเชื้อ *C. neoformans* สามารถพบได้ตามธรรมชาติทั่วไป โดยคนหรือสัตว์จะรับเชื้อด้วยการหายใจเอาสปอร์เชื้อราเข้าไปในปอด เนื่องจากสปอร์มีน้ำหนักเบาและถูกพัดพาโดยลมทำให้เกิดการฟุ้งกระจายในอากาศได้ง่าย ผู้ที่อาศัยใกล้กับบริเวณที่มีเชื้อปนเปื้อนอยู่ก็จะมีโอกาสเสี่ยงที่จะหายใจเอาสปอร์ของเชื้อราเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจได้^{4,5} ซึ่งประเทศไทยมีนกพิราบจำนวนมากและพบว่านกเหล่านี้มักจะทำรัง

บริเวณชายคาบ้าน หรือตามมุมอาคารต่าง ๆ หากพื้นที่เหล่านี้มีความชื้น แสงแดดส่องไม่ถึง หรือไม่ได้รับการทำความสะอาด ผู้อยู่อาศัยหรือผู้ที่อยู่บริเวณใกล้เคียงนั้นมีความเสี่ยงที่จะรับเชื้อ *C. neoformans* ได้มากขึ้น⁶

การติดเชื้อราคริปโตคอคคัสในเยื่อหุ้มสมองส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เป็น HIV (non-HIV) มักไม่ค่อยพบ โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อราในเยื่อหุ้มสมองของผู้ป่วย non-HIV เช่น การได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยมีปัญหาระบบภูมิคุ้มกันตั้งแต่กำเนิด (innate immunological problems) มีภาวะอวัยวะล้มเหลว ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ และความผิดปกติทางโลหิตวิทยา ซึ่งระยะเวลาการเกิดอาการหลังรับเชื้อมักเกิดขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์ในผู้ป่วย HIV และ 6-12 สัปดาห์ในผู้ป่วย non-HIV⁷ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้มีโรคประจำตัว ไม่เป็น HIV ไม่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะหรือใช้ยากดภูมิคุ้มกัน แต่มีอาชีพทำงานโรงเลื่อยไม้ที่

มีสภาพอากาศไม่ค่อยถ่ายเทมา 10 ปี และมีนกพิราบจำนวนมากซึ่งคาดว่าป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อรา คริปโตคอคคัสในเยื่อหุ้มสมองได้

จากแนวเวชปฏิบัติแนะนำการใช้ยาทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อราคริปโตคอคคัส ที่ไม่เป็น HIV และไม่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ในระยะเข้มข้น (induction phase) คือ AmB-d 0.7–1.0 mg/kg/day ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือ liposomal amphotericin B 3 mg/kg/day ร่วมกับ flucytosine 100 mg/kg/day แบ่งรับประทานวันละ 4 ครั้ง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์^{8,9}

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของ AmB เป็นยาฆ่าเชื้อราในกลุ่ม polyene ออกฤทธิ์ต่อเชื้อราหลายชนิด เช่น *Candida albicans*, non-albican candida, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* เป็นต้น เมื่อ AmB-d ละลายในสารละลายแล้ว AmB จะแยกตัวออกจากเกลือ deoxycholate แล้วจับโปรตีนในเลือด โดยจับโปรตีนสูงร้อยละ 95-99 ปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution) ประมาณ 2.4-4 L/kg อวัยวะที่มีระดับยาสูง ได้แก่ ตับ ม้าม ไต ปอด ตามลำดับ เนื่องจากยาจับโปรตีนสูงจึงไม่ค่อยซึมผ่านและออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อ ระดับยา AmB ในของเหลวตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด เยื่อหุ้มหัวใจ ช่องท้อง น้ำไขข้อ มีระดับต่ำและมักน้อยกว่าครึ่งของระดับยาในเลือด ระดับยาในน้ำไขสันหลังมีเพียงร้อยละ 2-4 แต่สามารถนำมาใช้รักษาการติดเชื้อราในระบบประสาทส่วนกลางได้ดี อาจเป็นเพราะระดับยาในเยื่อหุ้มสมองซึ่งมากกว่าในน้ำไขสันหลังเพียงพอในการรักษา กลไกการกำจัดยาเป็นแบบ biphasic elimination ค่าครึ่งชีวิตในช่วงแรกและระยะหลังอยู่ที่ 24-48 ชั่วโมง และมากกว่าหรือเท่ากับ 15 วัน ตามลำดับ และระดับยาในเลือดไม่ขึ้นกับการทำงานของตับหรือไต ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง AmB ออกฤทธิ์แบบ concentration dependence ค่า C_{max}/MIC ratio เป็นพารามิเตอร์ที่ดีที่สุดที่บ่งชี้การออกฤทธิ์ของยาโดยการออกฤทธิ์ต้านเชื้อราอาจเป็นแบบ

fungicidal หรือ fungistatic ก็ได้ ขึ้นกับความเข้มข้นของยาและ pH ในบริเวณที่ออกฤทธิ์ โดยจะออกฤทธิ์ดีที่สุดที่ pH 6-7.5 และขึ้นกับความไวต่อเชื้อราแต่ละชนิดด้วย AmB มี postantifungal effect (PAE) นานถึง 12 ชั่วโมง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าค่า PAE สัมพันธ์กับขนาดยา และระยะเวลาที่เชื้อสัมผัสกับยา อีกทั้งยาออกฤทธิ์ได้โดยไม่ขึ้นกับอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อ AmB ออกฤทธิ์โดยแทรกตัวจับกับ ergosterol ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา โดย polyene domain จะเป็นตัวจับและแทรกเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์จัดเรียงตัวใหม่เกิดเป็นรู เพิ่มความสามารถในการซึมผ่านเข้าออก ของสารต่าง ๆ มากขึ้น เช่น โพแทสเซียมและแมกนีเซียมออกมานอกเซลล์ ยับยั้งกระบวนการ glycolysis ของเชื้อรา มีการไหลของไฮโดรเจนไอออนเข้าเซลล์ เพิ่มความเป็นกรดในเซลล์ อีกทั้งยา AmB เองยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิด auto-oxidation สร้างอนุมูลอิสระ โดยไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน จนนำไปสู่อันตรายต่อออร์แกเนลล์ (organelle) และเยื่อหุ้มเซลล์เชื้อรา¹⁰

AmB สามารถจับกับ ergosterol ได้ดีกว่า cholesterol ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์มนุษย์ 10 เท่า แต่มีโอกาสที่ยาจะจับแบบไม่จำเพาะ กับ cholesterol ของมนุษย์ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาตามมา^{10,11} พิษต่อไตจาก AmB มีลักษณะสัมพันธ์กับขนาดยา การเกิดพิษต่อไต มีความสอดคล้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาเอง^{10,12-15} ดังนี้

1. ยามีผลหดตัวของหลอดเลือดแดงขาเข้าหน่วยไตโดยตรง ทำให้ค่าอัตราการกรองของไตลดลง
2. กลไก acute tubular necrosis คือ AmB จับกับ cholesterol ในเซลล์/เนื้อเยื่อไต สร้างรู (pore formation) ทำให้เปลี่ยนแปลงการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane permeability) ของเหลวในเซลล์แพร่ผ่านออกมาจนเกิด apoptosis ของเซลล์หรือเกิดปฏิกิริยา oxidation ทำลายโครงสร้างที่ห่อหุ้มเซลล์
3. กลไกการหดตัวของหลอดเลือดแดงขาเข้าหน่วยไตทางอ้อม กล่าวคือ เป็นผลจากการสร้างรูทำให้การซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนแปลง การดูดกลับ

ของโซเดียมที่ท่อไตส่วนต้น (renal proximal tubule) จึงลดลง โซเดียมและคลอไรด์ผ่านไปยังท่อไตส่วนปลาย (renal distal tubule) มากขึ้นจนกระตุ้น tubuloglomerular feedback ภายในไตให้มีการหลั่งสารที่มีฤทธิ์หดหลอดเลือดออกมา เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดง ขาเข้าหน่วยไต การกรองของไตจึงมีค่าลดลง

4. Distal renal tubular acidosis ในสภาวะปกติ H^+ ATPase pump บริเวณท่อไตส่วนปลายจะขับไฮโดรเจนไอออน (H^+) ออกนอกเซลล์ เพื่อรักษาสมดุลความเป็นกรด-ด่าง แต่การให้ AmB จะไปทำให้เกิดรูบนเยื่อหุ้มเซลล์ เป็นช่องทางให้ H^+ ไหลกลับเข้าสู่เซลล์มากขึ้น (backflux) จนเสียสมดุลกรด-ด่างและเกิด metabolic acidosis ตามมา

5. กลือ deoxycholate สามารถออกฤทธิ์ detergent action ต่อเยื่อหุ้มเซลล์ จึงมีฤทธิ์ทำลายเซลล์โดยตรง

ปัจจัยต่างๆที่อาจจะเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตของ AmB-d¹⁰ ได้แก่

1. อายุมาก
2. ภาวะขาดน้ำและเกลือซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วยของผู้ป่วยหรือการได้รับยาขับปัสสาวะ
3. ความผิดปกติของไตที่มีอยู่เดิม
4. การใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย เช่น vancomycin, aminoglycosides เป็นต้น
5. ขนาดยาที่ได้ในแต่ละวันและปริมาณยาสะสมที่ผู้ป่วยได้รับ หากปริมาณยาสะสมมากกว่า 5 g มีโอกาสทำให้ไตทำงานผิดปกติถาวรร้อยละ 80
6. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจาก AmB-d มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ๆ

กลไก pore formation และ membrane permeability ยังสามารถอธิบายภาวะสูญเสียโพแทสเซียมและแมกนีเซียมทางปัสสาวะ อีกด้วย¹³ สำหรับ flucytosine อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (ร้อยละ 6) เช่น ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน และอาจพบอาการรุนแรง

ที่พบน้อย ได้แก่ กตไขกระดูก และพิษต่อตับ แต่ในผู้ป่วยรายนี้ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ข้างต้น (ตารางที่ 2)¹⁶

อุบัติการณ์พิษต่อไตและความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์จาก AmB-d มีความหลากหลายในแต่ละการศึกษาและส่วนใหญ่ศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น HIV การศึกษาบางส่วนไม่ให้การทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของการให้ AmB-d จึงพบอุบัติการณ์โพแทสเซียมในเลือดต่ำค่อนข้างสูง กล่าวคือ สายชล ชำปฏี และคณะ ศึกษาผู้ป่วยที่ใช้ AmB-d ขนาด 1 mg/kg/day หยดยา 4 ชั่วโมง นาน 14 วัน จำนวน 19 คน พบค่ากลางของ eGFR ที่ลดลงเท่ากับ 27 mL/min/1.73 m² การลดลงของ eGFR มากกว่าร้อยละ 30 (acute renal failure) และมากกว่าร้อยละ 50 (severe acute renal failure) ของค่าเริ่มต้น ร้อยละ 52.6 และ 26.3 ตามลำดับ และพบผู้ป่วยเกิดโพแทสเซียมต่ำ (โพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 mEq/L หรือลดลงมากกว่า 0.5 mEq/L จากค่าเริ่มต้น) ร้อยละ 73.7¹⁷ Rocha PN และคณะพบผู้ป่วยที่ใช้ AmB-d ขนาด 0.8-0.9 mg/kg/day นาน 10 วัน (ค่ากลาง) จำนวน 120 คน เกิดไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) ตามเกณฑ์ของ KDIGO stage 1, 2, 3 เป็นร้อยละ 28.3, 20.8, 10.8 ตามลำดับ (ตารางที่ 3) โดย SCr เริ่มเพิ่มขึ้นในวันที่ 2 และเพิ่มสูงสุดในวันที่ 8 ของการใช้ยา โดยมีค่ากลางของระยะเวลาการเกิดไตบาดเจ็บเฉียบพลันอยู่ที่ 4-7 วัน ความเสี่ยงของไตบาดเจ็บเฉียบพลันจะยิ่งเพิ่มขึ้นหากได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย และพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำร้อยละ 80¹⁸

ต่อมาเริ่มมีการนำแนวทางทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของการให้ AmB-d มาใช้โดยให้ 20 mEq KCl ผสมใน normal saline 1 L ก่อนบริหาร AmB-d พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตและอุบัติการณ์โพแทสเซียมในเลือดต่ำ มีแนวโน้มลดลงจากเดิม ดังการศึกษาต่าง ๆ เช่น Molley SF และคณะ ศึกษาผู้ป่วยที่ใช้ AmB-d 1 mg/kg/day ร่วมกับ fluconazole หรือ flucytosine 2 สัปดาห์ จำนวน 228 คน พบการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินิน เป็น 2.47-4.42 mg/dL และมากกว่า 4.55 mg/dL

ตารางที่ 3 เกณฑ์วินิจฉัยไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) ของ KDIGO

| ระยะของ AKI | เกณฑ์ค่าซีรัมครีเอตินิน |
|-------------|---|
| 1 | เพิ่มขึ้น 1.5-1.9 เท่าของค่าเริ่มต้น (baseline) หรือ เพิ่มขึ้น ≥ 0.3 mg/dL |
| 2 | เพิ่มขึ้น 2.0-2.9 เท่าของค่าเริ่มต้น (baseline) |
| 3 | เพิ่มขึ้น 3.0 เท่าของค่าเริ่มต้น (baseline) หรือ ต้องเริ่มการบำบัดทดแทนไต |

ร้อยละ 7.0 และ 1.8 ตามลำดับ และพบโพแทสเซียมในเลือดต่ำระดับรุนแรง (2.0-2.4 mEq/L) และระดับอันตรายถึงชีวิต (น้อยกว่า 2.0 mEq/L) ร้อยละ 6.6 และ 0.4 ตามลำดับ¹⁹ Meiring S และคณะ พบว่าขณะผู้ป่วยได้รับ AmB-d เกิดพิษต่อไต (SCr เพิ่มมากกว่า 1.1 เท่าของค่าสูงสุดขอบบน (1.1 mg/dL)) ร้อยละ 30 (144 จาก 482 คน) และพบการเกิดโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (โพแทสเซียมในเลือดน้อยกว่า 3.4 mEq/L) ร้อยละ 39 (163 จาก 423 คน)²⁰ Bicanic T และคณะ ศึกษาผู้ป่วย 284 คน ที่ได้รับ AmB-d ขนาด 0.7-1 mg/kg/day ร่วมกับ flucytosine รักษาการติดเชื้อแบบเข้มข้น 7-14 วัน มี 33 คน (ร้อยละ 9.5) เกิดพิษต่อไตจากยา (เกณฑ์ SCr เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 mg/dL) ค่าเฉลี่ย SCr ที่เพิ่มขึ้นหลังรักษา 14 วัน อยู่ที่ 0.55 mg/dL (พิสัย 0.4-0.72 mg/dL) ระยะเวลาเกิดตั้งแต่วันที่ 4-14 ของการรักษา และ 16 คน (ร้อยละ 5.6) เกิดโพแทสเซียมในเลือดต่ำระดับ 3 (ระดับโพแทสเซียมในเลือดน้อยกว่า 2.5 mEq/L) และ 3 คน (ร้อยละ 1.1) เกิดโพแทสเซียมในเลือดต่ำระดับ 4 (ระดับโพแทสเซียมในเลือดน้อยกว่า 2 mEq/L)²¹

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการสามารถรักษาด้วยโพแทสเซียมรูปแบบรับประทาน ส่วนการให้โพแทสเซียมฉีดทางหลอดเลือดดำจะให้ในผู้ป่วยที่แสดงอาการร่วมกับมีโพแทสเซียมต่ำระดับรุนแรงหรือในผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการรับประทาน ในผู้ป่วยที่มีภาวะแมกนีเซียมต่ำควรได้รับการทดแทนแมกนีเซียมร่วมด้วยเพราะหากไม่แก้ไขจะทำให้การรักษาโพแทสเซียมต่ำจัดการได้ยาก ตามทฤษฎีผู้ที่มีโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3 mEq/L ทุกการลดลงของ

ระดับโพแทสเซียมในเลือด 1 mEq/L เทียบเท่ากับการลดลงของโพแทสเซียมในเลือด 100-400 mEq จึงสามารถประมาณการโพแทสเซียมที่ผู้ป่วยควรได้รับทดแทนอย่างหายาจากสูตร²² ต่อไปนี้

$$\text{Potassium deficit (mEq หรือ mmol)} = (4.0 - \text{current serum potassium}) \times 100$$

แนวทางการรักษาโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ขึ้นกับระดับความรุนแรงของระดับโพแทสเซียมในเลือดหรืออาการทางคลินิก²²⁻²³ ดังนี้

1. โพแทสเซียมในเลือดต่ำปานกลาง (serum potassium 2.5-3.5 mEq/L) ร่วมกับไม่มีอาการ ให้ทดแทนโพแทสเซียมรูปแบบรับประทาน ขนาด 40-120 mEq/day หรือทดแทนโพแทสเซียมทางหลอดเลือดดำความเข้มข้นสูงสุดทาง peripheral line 40 mEq/L (ความเข้มข้นต่อวันสูงสุด 200 mEq/day) อัตราเร็วสูงสุด 10 mEq/hr

2. กรณีโพแทสเซียมในเลือดต่ำรุนแรง (serum potassium < 2.5 mEq/L) หรือมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจหรืออาการทางคลินิกที่ผิดปกติร่วมด้วย ให้ทดแทนโพแทสเซียมทางหลอดเลือดดำความเข้มข้นสูงสุดทาง peripheral line 80 mEq/L (ความเข้มข้นต่อวันสูงสุด 400 mEq/day) อัตราเร็วสูงสุด 40 mEq/hr การบริหารโพแทสเซียมทางหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็วเกิน 10 mEq/hr ต้องติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจร่วมด้วยเสมอ อีกทั้งการให้ยาที่ความเข้มข้นมากกว่า 80 mEq/L ต้องบริหารทาง central line เท่านั้น เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อน thrombophlebitis และ extravasation

การให้โพแทสเซียมทางหลอดเลือดดำให้ผสม

กับ 0.45% หรือ 0.9% normal saline ไม่ควรผสม โพแทสเซียมในสารน้ำที่มี dextrose เนื่องจาก dextrose จะกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินทำให้เกิด intracellular potassium shift และการรักษาโพแทสเซียมในเลือดต่ำไม่บรรลุประสิทธิภาพสูงสุด²²

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาการติดเชื้อรา คริปโตคอคคัสในเยื่อหุ้มสมองพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะ โพแทสเซียมในเลือดต่ำบ่อยครั้งแต่ไม่เกิดไตบวมเจ็บเฉียบพลัน ผู้ป่วยได้รับสารน้ำในปริมาณที่เหมาะสม ปริมาณน้ำเข้า-ออกจากร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำมีได้หลายสาเหตุ เช่น ภาวะเลือดเป็นด่าง ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ การสูญเสียโพแทสเซียมออกทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย และจากยา เช่น ยาขับปัสสาวะ และ AmB ซึ่งผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัว ปริมาณน้ำเข้า-ออกจากร่างกายสมดุล ค่าการทำงานของไตปกติ ระดับแมกนีเซียมในเลือดปกติ ผู้ป่วยรับประทานอาหารอ่อนได้ตลอดการรักษา ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย ดังนั้นสาเหตุของโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยรายนี้จึงสัมพันธ์กับการได้รับยา AmB-d มากที่สุด โดยก่อนได้ยา AmB-d ผู้ป่วยมีระดับโพแทสเซียมในเลือดปกติมาตลอด หลังจากใช้ยา AmB-d ไป 3 วัน ระดับโพแทสเซียมลดลงอยู่ที่ 2.8 mEq/L โดยไม่มีอาการแสดงภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ การจัดการโพแทสเซียมในเลือดต่ำของผู้ป่วยรายนี้ (ตารางที่ 4) แพทย์มีคำสั่งให้ 10% potassium chloride elixir (20 mEq/15 mL) 30 mL ทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 4 dose เป็นเวลา 1 วัน และให้ 30 mL รับประทานวันละ 1 ครั้ง ต่อเนื่องเป็นเวลา 2 วัน แต่ระดับโพแทสเซียมยังคงเดิมที่ 2.8 mEq/L แพทย์จึงเพิ่มขนาดเป็น 30 mL รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลาต่อเนื่อง 3 วัน แต่ค่าโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยยังคงไม่เพิ่มขึ้น เกสซักรจึงแนะนำแพทย์ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 30 mL รับประทานวันละ 3 ครั้ง โดยให้ต่อเนื่องทุกวัน และแพทย์ได้ทำการรักษาตามที่แนะนำ และระดับโพแทสเซียมในเลือดกลับเข้าสู่ระดับปกติ หลังจากผ่านไปประมาณ 3 สัปดาห์ระดับโพแทสเซียมในเลือด

ก็ลดลงต่ำอีกครั้ง (Day₂₃ K⁺ = 3.0 mEq/L) สาเหตุที่ทำให้โพแทสเซียมในเลือดต่ำเพิ่มเติมอาจเกิดจากผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อยลง โดยไม่คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย สำหรับระดับแมกนีเซียมในเลือดเป็นปกติ มาตลอด เกสซักรจึงแนะนำแพทย์ให้ใช้ทางหลอดเลือดดำแทน แต่แพทย์ไม่เห็นด้วย ต่อมาประมาณ 1 เดือน แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับ 10% potassium chloride elixir 30 mL รับประทานวันละ 3 ครั้งต่อเนื่องทุกวัน แต่ค่าโพแทสเซียมในเลือดกลับลดต่ำลง (Day₃₄ K⁺ = 2.7 mEq) แพทย์จึงเพิ่มขนาดจากเดิมอีก 30 mL ทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 2 dose วันถัดมาระดับโพแทสเซียมในเลือดยังคงเดิม (2.7 mEq/L) แพทย์จึงเพิ่มขนาดเป็น 30 mL รับประทานวันละ 4 ครั้ง ระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นเป็น 2.8 mEq/L แพทย์จึงปรับขนาดเป็น 30 mL รับประทานทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 6 dose จนทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติแล้วอายุรแพทย์โรคติดเชื้อวางแผนให้ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ AmB-d ต่อเนื่องนาน 8 สัปดาห์ โดยติดตามผลสแกนสมองด้วยเอ็มอาร์ไออย่างต่อเนื่อง

อุบัติการณ์ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจาก AmB-d สำหรับรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อรา คริปโตคอคคัสพบได้มากในทุกการศึกษา onset ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในวันที่ 8-14 ของการใช้ยา (สัปดาห์ที่ 2)²⁴ การทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของบริหารยา AmB-d สามารถป้องกันและลดความรุนแรงของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำได้ การศึกษาของ Bahr NC และคณะ พบว่าการให้สารน้ำก่อนบริหารยา AmB-d และการทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของบริหารยา AmB-d เพิ่มอัตราการรอดชีวิตใน 30 วัน เป็นร้อยละ 78 และลดอุบัติการณ์โพแทสเซียมในเลือดต่ำระดับรุนแรงเหลือร้อยละ 8.5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁴ สอดคล้องกับคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก พ.ศ. 2561 ที่แนะนำให้ใช้ 20 mEq potassium chloride ผสมใน 1 L normal saline หยดยา 2 ชั่วโมง ก่อนบริหาร AmB ในผู้ป่วย HIV ที่ติดเชื้อราคริปโตคอคคัส²⁵ แต่ในทางปฏิบัติ แพทย์มักจะไม่ทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของ

ตารางที่ 4 ระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยและการให้โพแทสเซียมทดแทน ขณะรักษาในโรงพยาบาล โดย Day₀ หมายถึงวันที่เริ่มใช้ยา AmB-d

| วันที่ได้รับยา AmB-d (Day) | K ⁺ (mEq/L) (ค่าปกติ 3.5-5.1) | Potassium chloride elixir (mEq)* | | คาดการณ์ระดับโพแทสเซียมที่ อาจเพิ่มขึ้นตามทฤษฎี (mEq) |
|-------------------------------|---|----------------------------------|--------------|--|
| | | Continue dose | One day dose | |
| Day ₋₃₅ | 3.5 | - | - | - |
| Day ₋₁₆ | 4 | - | - | - |
| Day ₋₁ | 3.8 | - | - | - |
| Day ₃ | 2.8 ↓ | - | 160 | 0.4 - 1.6 |
| Day ₄₋₅ | - | 40 | - | 0.1 - 0.4 |
| Day ₆ | 2.8 ↓ | - | 160 | 0.4 - 1.6 |
| Day ₇₋₉ | - | - | 80 | 0.2 - 0.8 |
| Day ₁₀ | 2.6 ↓ | 160 | - | 0.4 - 1.6 |
| Day ₁₁ | - | - | 80 | 0.2 - 0.8 |
| Day ₁₂₋₁₈ | - | 120 | - | 0.3 - 1.2 |
| Day ₁₉ | 4.4 | - | 120 | 0.3 - 1.2 |
| Day ₂₀ | 3.4 ↓ | - | 120 | 0.3 - 1.2 |
| Day ₂₁₋₂₂ | - | หยุดยา | หยุดยา | - |
| Day ₂₃ ** | 3 ↓ | 40 | 95 | 0.33 - 1.35 |
| Day ₂₄₋₂₆ | - | 120 | - | 0.3 - 1.2 |
| Day ₂₇ | 3.7 | 120 | - | 0.3 - 1.2 |
| Day ₂₈₋₃₃ | - | 120 | - | 0.3 - 1.2 |
| Day ₃₄ | 2.7 ↓ | 120 | 80 | 0.5 - 2.0 |
| Day ₃₅ | 2.7 ↓ | 160 | - | 0.4 - 1.6 |
| Day ₃₆ | 2.8 ↓ | 240 | - | 0.6 - 2.4 |
| Day ₃₇₋₃₉ | - | 240 | - | 0.6 - 2.4 |
| Day ₄₀ | 4.7 | 240 | - | 0.6 - 2.4 |
| Day ₄₁₋₄₃ | - | 240 | - | 0.6 - 2.4 |
| Day ₄₄ | 3.2 ↓ | 240 | - | 0.6 - 2.4 |
| Day ₄₅ | 3.7 | 240 | - | 0.6 - 2.4 |
| Day ₄₆₋₄₈ | - | 240 | - | 0.6 - 2.4 |

*ขนาดยาในโรงพยาบาล: 10% potassium chloride elixir (20 mEq/15 ml)

**เป็นช่วงที่มีการย้ายหอผู้ป่วย

บริหารยา AmB-d เพราะกังวลภาวะแทรกซ้อนจากโพแทสเซียมในเลือดสูงหรือคิดว่าเกินความจำเป็นหากผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้²⁰ และการศึกษาทางคลินิกในแง่ของการลดอัตราการเสียชีวิตจากการทดแทนโพแทสเซียมในผู้ป่วย HIV และ non-HIV ที่ได้รับ AmB-d ยังมีจำกัด

ข้อคิดเห็น

ผู้ป่วยในกรณีศึกษานี้เป็นตัวอย่างของการจัดการภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจาก AmB-d ที่ได้รับการทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของการใช้ AmB-d ผู้ป่วยที่ควรได้รับทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของการใช้ AmB-d อาจพิจารณาจาก

1. มีค่าโพแทสเซียมก่อนการให้ AmB-d ใกล้เคียงขอบล่าง
2. Hemodynamic stable
3. ไม่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน
4. ได้รับ AmB-d ขนาดสูงหรือระยะเวลาานาน

เอกสารอ้างอิง

1. Perfect JR. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 2934–48.
2. พิไลพันธ์ พุฒวัฒน์. เอชไอวีและจุลชีพฉวยโอกาส. กรุงเทพฯ: อักษรสมัย; 2541.
3. ภัทรกร บุบผั่น, อภิสรา โสมทัศน์, พรสวรรค์ จิน-พุทธ, ณีรัฐชาติ ประมงคล, อนุกุล ศรีธวัชพงศ์. การตรวจหาเชื้อรา *Cryptococcus neoformans* จากมูลนกภายในบริเวณมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ องครักษ์. วารสารมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี) 2017;9(18):128-35.
4. สมณีย์ ศุขรุ่งเรือง. เชื้อราก่อโรคและโรคเชื้อรา. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ภาควิชาจุลชีววิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2529.
5. Zimmer BL, Hempel HO, Goodman NL. Pathogenicity of basidiospores of *Filobasidiella neoformans*. Mycothathologia. 1984;85:149-53. doi: 10.1007/BF00440944. PMID: 6738667.
6. Sukroongreung S, Kitiniyom K, Nilakul C, Tantimavanich S. Pathogenicity of basidiospores of *Filobasidiella neoformans* var. *neoformans*. Med Mycol. 1998;36(6):419-24. PMID: 10206753.
7. Pappas PG. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2013;124:61-79. PMID: 23874010.

โดยให้ potassium chloride 20 mEq ผสมใน normal saline 1 L หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 2-4 ชั่วโมง ก่อนบริหาร AmB-d ทุกวัน หรือให้ normal saline 1 L หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาทีถึง 1 ชั่วโมง ก่อนบริหาร AmB-d ร่วมกับรับประทาน 40-80 mEq/day ทุกวัน สำหรับการตรวจอิเล็กโทรไลต์โดยเฉพาะโพแทสเซียม แมกนีเซียม ซีรั่มครีเอตินินและค่าอัตราการกรองของไต แนะนำตรวจก่อนเริ่ม AmB-d ไม่เกิน 1 สัปดาห์ ระหว่างการรักษาติดตามอย่างน้อย 1 ครั้ง ในสัปดาห์แรก และอย่างน้อย 2 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 2 เป็นต้นไป

สรุป

ปัญหาโพแทสเซียมในเลือดต่ำจากยา AmB-d ในผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อราคริปโตคอคคัสพบได้มากในเวชปฏิบัติ อาการไม่พึงประสงค์นี้สามารถอธิบายได้ด้วยกลไกทางเภสัชวิทยาและสามารถป้องกันได้

8. John RP, William ED, Francoise D, David LG, John RG, Richard JH, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):291-322. doi: 10.1086/649858. PMID: 20047480.
9. Beardsley J, Sorrell TC, Chen SC. Central nervous system cryptococcal infections in non-HIV infected patients. *J Fungi.* 2019;5(3):71. doi: 10.3390/jof5030071. PMID: 31382367.
10. ศิริลักษณ์ อนันต์ณัฐศิริ. Amphotericin B: antifungus. ใน: นลินี อัครวโรกิติ, ชีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, ธนะพันธ์ พิบูลย์บรรณกิจ, บรรณาธิการ. *ยาด้านจุลชีพที่สำคัญ*. 2. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ตรีเทพบุ๊คโปรดักส์; 2558. หน้า 390-418.
11. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013;73(9):919-34. doi: 10.1007/s40265-013-0069-4. PMID: 23729001.
12. Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review. *J Chemother.* 2000; 12(6):463-70. doi: 10.1179/joc.2000.12.6.463. PMID: 11154026.
13. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ. Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(4):193-202. doi: 10.1038/nrneph.2009.17. PMID: 19322184.
14. Patterson RM, Ackerman GL. Renal tubular acidosis due to amphotericin B nephrotoxicity. *Arch Intern Med.* 1971;127(2):241-4. doi:10.1001/archinte.1971.00310140069007.
15. Zager RA, Bredl CR, Schimpf BA. Direct amphotericin B-mediated tubular toxicity: assessments of selected cytoprotective agents. *Kidney Int.* 1992;41(6):1588-94. doi: 10.1038/ki.1992.229. PMID: 1501413.
16. ศิริลักษณ์ อนันต์ณัฐศิริ. Amphotericin B: deoxycholate and lipid complex. ใน: ธนาสนธิ์ ธรรมกุลและคณะ, บรรณาธิการ. *Synopsis in antimicrobial therapy*. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โฮลิสติกพับลิชชิ่ง; 2561. หน้า 532-40.
17. สายชล ชำปภูมิ, สันต์ อภัยสวัสดิ์, มนต์ชัย ศิริบำรุงวงศ์. การเปรียบเทียบความเป็นพิษต่อไตและภาวะระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำจากการบริหารยาแอมโฟเทอริซิน บี แบบวันเว้นวัน กับแบบทุกวัน ในผู้ป่วยโรคเยื่อสมองอักเสบคริปโตคอคคัส. *วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ.* 2551;3(1):12-8.
18. Rocha PN, Kobayashi CD, de Carvalho AL, Dos Reis CD, Santos BM, Glesby MJ. Incidence, predictors, and impact on hospital mortality of amphotericin B nephrotoxicity defined using newer acute kidney injury diagnostic criteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8):4759-69. doi: 10.1128/AAC.00525-15. PMID: 26014956.
19. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *NEJM.* 2018;378(11):1004-17. doi: 10.1056/NEJMoa1710922. PMID: 29539274.
20. Meiring S, Fortuin-de SM, Kularatne R, Dawood H, Govender NP, GERMS-SA. Prevalence and hospital management of amphotericin B deoxycholate-related toxicities during treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis in South Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(7):e0004865. doi: 10.1371/journal.pntd.0004865. PMID: 27467556.
21. Bicanic T, Bottomley C, Loyse A, Brouwer

- AE, Muzoora C, Taseera K, et al. Toxicity of amphotericin B deoxycholate-based induction therapy in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(12):7224-31. doi:10.1128/AAC.01698-15. PMID: 26349818.
22. Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, Lee KC, Bookstaver PB. *Pharmacotherapy principles and practice.* 5th ed. McGraw-Hills; 2019.
23. ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย. Disorder of potassium balance: hypokalemia and hyperkalemia. ใน: พงศธร คชเสนีและคณะ, บรรณาธิการ. *Fluid, electrolyte and acid-based disorders.* พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น; 2560. 69-110.
24. Bahr NC, Rolfes MA, Musubire A, Nabeta H, Williams DA, Rhein J, et al. Standardized electrolyte supplementation and fluid management improves survival during amphotericin therapy for cryptococcal meningitis in resource-limited settings. *Open Forum Infect Dis.* 2014;25;1(2):ofu070. doi: 10.1093/ofid/ofu070. PMID: 25734140.
25. World Health Organization. Guidelines on the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018.

