

การศึกษาแบบนำร่องเพื่อเปรียบเทียบการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรม ด้วยการฉีดอินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้นใต้ผิวหนังวันละ 1 ครั้ง กับการให้อินซูลินชนิดเรกูลาร์หยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง

รังสรรค์ ภูรยานนทชัย^{1*}

ปิยะดา กองกมล²

ชนนท์ กองกมล²

A Pilot Study of a Comparison of Glycemic Control in Critically Ill Patients with a Single Dose Subcutaneous Injection of Glargine versus Continuous Intravenous Infusion of Regular Insulin.

Rungsun Bhurayanontachai¹, Piyada Kongkamol², Chanon Kongkamol²

¹Division of Critical Care, Department of Internal Medicine,

²Department of Community Medicine, Faculty of Medicine,

Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

*E-mail: rungsun2346@gmail.com

Songkla Med J 2010;28(5):237-245

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบถึงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรม ระหว่างการฉีดอินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้นใต้ผิวหนังวันละ 1 ครั้ง กับการหยดอินซูลินชนิดเรกูลาร์อย่างต่อเนื่องเข้าทางหลอดเลือดดำ

แบบวิจัย: การศึกษาแบบทดลองนำร่องชนิดไปข้างหน้า

¹สาขาวิชาเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ ²ภาควิชาเวชศาสตร์ชุมชน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

รับต้นฉบับวันที่ 13 พฤษภาคม 2553 รับลงตีพิมพ์วันที่ 17 กันยายน 2553

ลักษณะประชากร: ผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมจำนวน 12 รายที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง และได้รับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ต่ำกว่า 250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ด้วยการหยดอินซูลินชนิดเรกูลาร์อย่างต่อเนื่องเข้าทางหลอดเลือดดำในอัตราต่อชั่วโมงคงที่แล้วอย่างน้อย 24 ชั่วโมง

วัตถุประสงค์และวิธีการ: ผู้ป่วยจะได้รับการฉีดอินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้นใต้ผิวหนังในขนาดร้อยละ 80 ของขนาดอินซูลินชนิดเรกูลาร์ทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับใน 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา และติดตามวัดระดับน้ำตาลในเลือดอย่างต่อเนื่องด้วยเครื่องวัดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดพกพาทุก 2 ชั่วโมงจนครบ 24 ชั่วโมง หรือเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เมื่อสิ้นสุดการศึกษาผู้ป่วยจะกลับไปได้รับอินซูลินชนิดเรกูลาร์หยดอย่างต่อเนื่องเข้าทางหลอดเลือดดำตามแบบการรักษาปกติ ระดับน้ำตาลที่ตรวจวัดได้ก่อนและหลังการได้รับอินซูลินชนิดกลาร์จินจะนำมาเปรียบเทียบด้วยสถิติชนิด paired-t test และ generalized linear mixed model (GLMM) โดยถือว่าค่า $p < 0.05$ แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา: จากผู้ป่วยจำนวน 12 รายที่ได้เข้าร่วมการศึกษา พบว่ามีผู้ป่วย 8 ราย สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับที่ต่ำกว่า 250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ด้วยการฉีดอินซูลินชนิดกลาร์จิน แต่พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ย 24 ชั่วโมงเมื่อได้รับการฉีดอินซูลินชนิดกลาร์จินมีค่าสูงกว่าระดับน้ำตาลในขณะที่ได้รับอินซูลินชนิดเรกูลาร์หยดอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (175.62 ± 58.82 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร กับ 145.45 ± 30.33 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร $p < 0.001$)

สรุป: การฉีดอินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้นใต้ผิวหนังในขนาดร้อยละ 80 ของขนาดอินซูลินชนิดเรกูลาร์ทั้งหมดต่อวันไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมได้เทียบเท่ากับการหยดอินซูลินชนิดเรกูลาร์อย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ

คำสำคัญ: การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด, ผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรม, อินซูลินชนิดกลาร์จิน, อินซูลินชนิดเรกูลาร์

Abstract:

Objective: To compare glycemic control in the critically ill patients between a single dose of subcutaneous injection of insulin glargine and a continuous intravenous infusion of regular insulin.

Study design: Prospective, experimental pilot study.

Subjects: Twelve critically ill patients with hyperglycemia who required glycemic control according to the standard continuous intravenous infusion of regular insulin protocol with constant insulin infusion rate per hour for at least 24 hours.

Materials and methods: These patients received a single dose subcutaneous injection of insulin glargine, which was equal to 80% of the total daily requirement of regular insulin in the previous 24 hours. The blood sugar level was continuously checked every 2 hours for the next 24 hours after either insulin glargine administration or the blood sugar level was outside the desired range, in which case the standard regular insulin infusion was then resumed. The blood sugar levels before and after injection of insulin glargine was then compared by pair t-test and generalized linear mixed models (GLMM).

Results: Of the 12 patients, only 8 patients achieved a good glycemic control with the single dose subcutaneous injection of insulin glargine. However, the mean blood sugar after injection of insulin glargine was statistically significantly higher than the continuous intravenous infusion of regular

insulin period (175.62 ± 58.82 mg/dl vs. 145.45 ± 30.33 mg/dl, $p < 0.001$) without random effects.

Conclusion: The single dose of a subcutaneous injection of insulin glargine, with the dose of 80% of total daily requirement dose of regular insulin, was inadequate for glycemic control when compare to the standard continuous intravenous infusion of regular insulin.

Key words: glycemic control, insulin glargine, medical critically ill, regular insulin

บทนำ

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤตเป็นกระบวนการรักษาที่สำคัญประการหนึ่งซึ่งช่วยให้ผลการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ดีขึ้น อาทิ สามารถช่วยลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน¹ และยังสามารถที่จะช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วยวิกฤตบางประเภทได้อีกด้วย² จากการศึกษาของ Krinsley และคณะ³ พบว่าระดับน้ำตาลที่สูงขึ้นในผู้ป่วยวิกฤตจะมีความสัมพันธ์กันกับภาวะแทรกซ้อน และอัตราการตายในผู้ป่วยวิกฤตอีกด้วย

ในปัจจุบันกระบวนการที่ใช้ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤตให้เหมาะสม คือการใช้อินซูลินชนิดเรกูลาร์ (regular insulin) หยดอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ^{4,5} ซึ่งพบว่าสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับที่ต้องการได้ดี ง่ายต่อการปฏิบัติ และไม่มีผลต่อการเพิ่มภาระงานของเจ้าหน้าที่ที่ให้การรักษาผู้ป่วย⁶⁻⁸ อย่างไรก็ตามในการปฏิบัติการใช้อินซูลินชนิดเรกูลาร์หยดอย่างต่อเนื่องนี้ ต้องใช้อุปกรณ์ทางการแพทย์หลายชนิด ได้แก่ เครื่องควบคุมปริมาตรสารละลาย กระบอกฉีดยาขนาดใหญ่ และสายเชื่อมต่อจากกระบอกฉีดยาเพื่อนำสารละลายเข้าสู่หลอดเลือดดำ เป็นต้น

ในขณะนี้ได้มีการผลิตอินซูลินชนิดออกฤทธิ์ยาว และสามารถฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) วันละครั้ง โดยพบว่ามียาอัตราการเกิดระดับน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงค่อนข้างน้อย⁹ อินซูลินชนิดดังกล่าวคืออินซูลินชนิดกลาร์จิน (insulin glargine) โดยวัตถุประสงค์ของอินซูลินชนิดนี้ เพื่อนำมาใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิด

ที่ 1 และ 2 ที่ต้องได้รับอินซูลินชนิดเรกูลาร์บ่อยๆ และมีปัญหาเรื่องระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ลักษณะพิเศษของอินซูลินชนิดกลาร์จิน คือเป็นอินซูลินที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับอินซูลินในเลือดช้า ไม่มีระดับยาสูงสุด (peakless) และมีค่าครึ่งชีวิตนานประมาณ 24 ชั่วโมง¹⁰ ดังนั้นจึงสามารถที่จะนำมาฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังวันละครั้งได้อีกทั้งไม่จำเป็นที่จะต้องใช้อุปกรณ์ทางการแพทย์ในการบริหารยา จึงน่าสนใจในการที่จะนำอินซูลินชนิดกลาร์จินมาใช้ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมที่ได้รับอินซูลินหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำในขนาดที่คงที่มาระยะหนึ่งแล้ว อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงผลการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดด้วยการฉีดอินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้นใต้ผิวหนังวันละครั้งในผู้ป่วยวิกฤตยังไม่มีความชัดเจนของอินซูลินชนิดกลาร์จินที่ใช้ในแต่ละวัน จึงยังไม่มีการกำหนดขึ้นอย่างชัดเจน มีเพียงการศึกษาของ Schmeltz และคณะ¹¹ ที่ได้ทำการศึกษาถึงขนาดอินซูลินชนิดกลาร์จินที่เหมาะสมในการนำมาใช้ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเฉียบพลัน (acute hyperglycemia) พบว่าขนาดของอินซูลินชนิดกลาร์จินที่เหมาะสมอยู่ที่ประมาณร้อยละ 80 ของขนาดอินซูลินชนิดเรกูลาร์ที่ได้รับใน 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา

ในปัจจุบันหอผู้ป่วยไอซียูอายุรกรรมได้กำหนดให้มีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมด้วยการหยดอินซูลินชนิดเรกูลาร์อย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำโดยมีแนวทางการรักษา (treatment guideline) กำกับในการปรับขนาดอินซูลินเรกูลาร์ตามระดับน้ำตาลที่วัดได้ ซึ่งมีความจำเป็นที่จะต้องใช้

อุปกรณ์ทางการแพทย์ต่างๆ อย่างมากมาย ดังนั้น หากสามารถนำอินซูลินชนิดกลาร์จินฉีดให้แก่ผู้ป่วย ในชั้นใต้ผิวหนังวันละครั้งได้ ก็น่าที่จะลดปริมาณการใช้ อุปกรณ์ทางการแพทย์ และยังสะดวกในการบริหารให้แก่ผู้ป่วยอีกด้วย ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาแบบ นำร่องนี้ขึ้นเพื่อเปรียบเทียบถึงการควบคุมระดับน้ำตาล ในเลือดของผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรม ระหว่างการฉีด อินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้นใต้ผิวหนังวันละ 1 ครั้ง กับการหยดอินซูลินชนิดเรกูลาร์อย่างต่อเนื่องเข้าทาง หลอดเลือดดำ

วัตถุประสงค์และวิธีการ

รูปแบบการวิจัย

เป็นการทดลองนำร่องแบบไปข้างหน้า ในหอผู้ป่วย ไอซียูอายุรกรรมของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ประชากรที่เข้าร่วม และจริยธรรมในการศึกษา

ผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมที่ได้รับการรักษาใน หอผู้ป่วยไอซียูอายุรกรรมของโรงพยาบาลสงขลา- นครินทร์ ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงและจำเป็นที่จะต้อง ได้รับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดด้วยการหยด อินซูลินชนิดเรกูลาร์อย่างต่อเนื่องเข้าหลอดเลือดดำ ตามแนวปฏิบัติ โดยมีระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ระหว่าง 80-250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีอัตราของอินซูลิน ชนิดเรกูลาร์ที่หยดต่อชั่วโมงคงที่อย่างน้อย 24 ชั่วโมง จะถูกชักชวนเข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยเหล่านี้ทั้งหมดจะต้องได้รับอาหารผ่านทาง สายสวนกระเพาะอาหาร (nasogastric tube) และไม่มี ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ โดยผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วม การศึกษาจะต้องบันทึกการยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ด้วยการลงนามด้วยตนเอง หรือญาติสายตรงเป็นผู้ลงนาม ต่อหน้าพยานในกรณี que ผู้ป่วยไม่สามารถให้คำยินยอม ด้วยตนเองได้ โดยขณะที่ทำการศึกษา การรักษาอื่นยังคง ดำเนินต่อเนื่องไปโดยปกติ รวมถึงไม่มีการเปลี่ยนแปลง ของระดับพลังงานที่ผู้ป่วยได้รับในขณะที่ทำการศึกษา

การศึกษานี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการ จริยธรรมเพื่อการวิจัยในมนุษย์ของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์แล้ว

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา จะได้รับการเปลี่ยน วิธีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดจากการหยดอินซูลิน ชนิดเรกูลาร์อย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ เป็นการฉีด อินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้นใต้ผิวหนังครั้งเดียว โดยใช้ อินซูลินกลาร์จินในขนาดร้อยละ 80 ของความต้องการของ อินซูลินชนิดเรกูลาร์ในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา โดย จะหยุดการหยดอินซูลินชนิดเรกูลาร์อย่างต่อเนื่อง ประมาณ 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับอินซูลินชนิดกลาร์จิน เพื่อรอให้อินซูลินชนิดกลาร์จินออกฤทธิ์ได้อย่างเต็มที่

หลังจากได้รับการฉีดอินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้น ใต้ผิวหนัง ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจระดับน้ำตาลในเลือด ด้วยเครื่องตรวจน้ำตาลในเลือดชนิดพกพา (ผลิตภัณฑ์ Accu-Chek Advantage® บริษัท Roche ประเทศ สหรัฐอเมริกา) ทุก 2 ชั่วโมง จนครบ 24 ชั่วโมง โดยจะสิ้นสุดการศึกษาเมื่อครบ 24 ชั่วโมง หรือผู้ป่วย มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยผู้ป่วยที่สิ้นสุดการศึกษาจะได้รับการควบคุมระดับ น้ำตาลในเลือดต่อด้วยการหยดอินซูลินชนิดเรกูลาร์ อย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ น้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 60 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะหยุด การศึกษาทันทีและให้การรักษาด้วยสารละลายกลูโคส ความเข้มข้นร้อยละ 50 ปริมาตร 50 มิลลิลิตร เข้าสู่ หลอดเลือดดำทันที และระบุว่าเป็นผลแทรกซ้อนจาก ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำจากอินซูลินชนิดกลาร์จิน

สถิติที่ใช้

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการบันทึกถึง ข้อมูลประชากรพื้นฐาน อาทิ อายุ เพศ ประวัติ โรคเบาหวาน และคะแนน acute physiology and chronic health evaluation-II (APACHE-II)

โดยจะนำเสนอในรูปแบบพรรณนา เป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนระดับน้ำตาลในเลือดที่ตรวจวัดได้ก่อนและหลังได้รับอินซูลินชนิดกลาร์จิน จะนำมาเปรียบเทียบด้วยสถิติชนิด paired t-test และใช้ generalized linear mixed models (GLMM) ในการทดสอบหาผลของการสุ่ม (random effect) ที่อาจมีผลเกี่ยวข้องกับการศึกษา อาทิ ช่วงเวลาในการศึกษาที่ต่างกัน หรือโรคประจำตัวเบาหวาน เป็นต้น โดยถือค่า $p < 0.05$ เป็นค่าที่แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษานี้ทั้งสิ้น 12 ราย มีอายุเฉลี่ยประมาณ 51.8 ± 17 ปี และประมาณร้อยละ 60 เป็นเบาหวาน (ตารางที่ 1) มีความต้องการอินซูลินชนิดเรกูลาร์ในช่วง 24 ชั่วโมงก่อนเริ่มการศึกษาเฉลี่ยประมาณ 50 ยูนิต์ต่อวัน และไม่มีผู้ป่วยรายใดอยู่ในภาวะช็อก

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

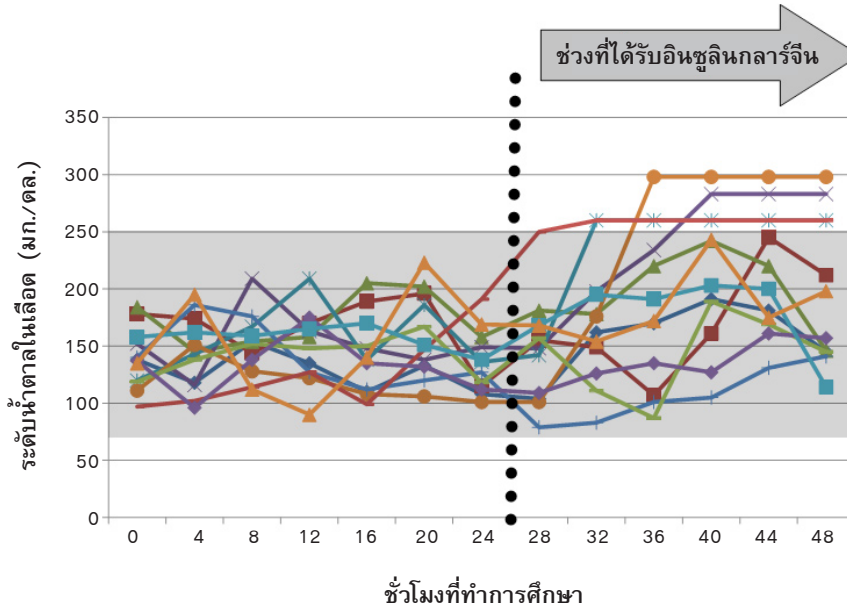
ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
อายุ (ปี)	51.8 ± 17 (24-77)
คะแนน APACHE-II	13.8 ± 3.6 (8-21)
เพศ	
- ชาย	7 (58.3)
- หญิง	5 (41.7)
โรคประจำตัวเป็นเบาหวาน	
- เป็น	7 (58.3)
- ไม่เป็น	5 (41.7)

2. ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนและหลังได้รับการฉีดอินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้นใต้ผิวหนัง

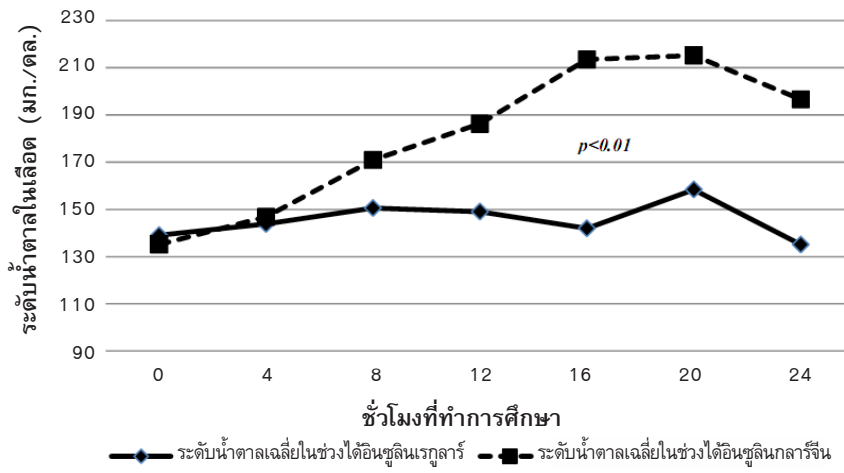
ในจำนวนผู้ป่วย 12 รายที่ได้รับการฉีดอินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้นใต้ผิวหนัง มีผู้ป่วยจำนวน 8 ราย หรือร้อยละ 66.7 ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ระหว่าง 80-250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยผู้ป่วย 4 รายที่เหลือมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าเกณฑ์ที่กำหนดไว้ และได้สิ้นสุดการศึกษาก่อนระยะเวลาที่กำหนดไว้ โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดมีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 60 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร นอกจากนี้ยังพบว่าลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย อาทิ เพศ อายุ โรคประจำตัวเบาหวาน คะแนน APACHE-II ความต้องการของอินซูลินชนิดเรกูลาร์ในช่วง 24 ชั่วโมงก่อนการศึกษา ไม่มีผลต่อความสำเร็จในการใช้อินซูลินชนิดกลาร์จินแต่อย่างใด

การเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยก่อนและหลังการได้รับอินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้นใต้ผิวหนังมีลักษณะไม่แน่นอน แต่การเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยก่อนได้รับการฉีดอินซูลินชนิดกลาร์จินมีการเปลี่ยนแปลงในช่วงแคบๆ ระหว่าง 100-200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (รูปที่ 1)

เมื่อทำการเปรียบเทียบระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ยตลอด 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย ในช่วงที่ได้รับอินซูลินชนิดเรกูลาร์หยดอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ และในช่วงที่ได้รับอินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้นใต้ผิวหนังพบว่า ระดับน้ำตาลเฉลี่ยในช่วงที่ได้รับอินซูลินชนิดกลาร์จินมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (175.62 ± 58.82 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร กับ 145.45 ± 30.33 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร $p < 0.001$) (รูปที่ 2) และเมื่อทดสอบ random effect ด้วย GLMM พบว่าอินซูลินทั้งสองชนิดมีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยไม่สัมพันธ์กับเวลาในการให้ยาหรือระยะเวลาในการเจาะเลือดแต่อย่างใด



รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยทั้ง 12 รายก่อนและหลังได้รับการฉีดอินซูลินชนิดกลาร์จินเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (แถบสีเทาแสดงระดับน้ำตาลในเลือดที่ต้องการ 80-250 มก./ดล. และเส้นกราฟแต่ละเส้นแสดงการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย)



รูปที่ 2 เปรียบเทียบระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ยแต่ละชั่วโมงของผู้ป่วยทั้ง 12 รายในช่วงได้รับอินซูลินเรกูลาร์ (เส้นทึบ) และช่วงได้รับอินซูลินชนิดกลาร์จิน (เส้นประ)

วิจารณ์

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยวิกฤต เป็นกระบวนการรักษาที่สำคัญประการหนึ่ง ซึ่งตามมาตรฐานแล้วนั้นนิยมใช้อินซูลินชนิดเรกูลาร์หยดอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ ซึ่งพบว่าสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้^{7,8,12}

การศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่องเพื่อเปรียบเทียบถึงผลของการนำอินซูลินชนิดกลาร์จินมาใช้ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรม โดยนำมาฉีดใต้ชั้นผิวหนังวันละครั้งในผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมที่ได้รับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่ได้ตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ และมีระดับความต้องการของอินซูลินชนิดเรกูลาร์ในขนาดคงที่ไม่เปลี่ยนแปลงในตลอด 24 ชั่วโมงก่อนเข้าร่วมการศึกษา ซึ่งเมื่อทำการศึกษาพบว่าจากจำนวนผู้ป่วย 12 รายที่เข้าร่วมการศึกษามีเพียง 8 รายเท่านั้นที่สามารถดำเนินการศึกษาได้ครบ 24 ชั่วโมง และมีระดับน้ำตาลในเลือดตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ หรือคิดเป็น 2 ใน 3 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด นอกจากนี้เมื่อพิจารณาถึงระดับน้ำตาลเฉลี่ยของผู้ป่วยในขณะที่ได้รับอินซูลินชนิดกลาร์จินพบว่า มีระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ยสูงกว่าในขณะที่ได้รับอินซูลินชนิดเรกูลาร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามระดับน้ำตาลในเลือดในช่วงที่ได้รับอินซูลินกลาร์จินก็ยังอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดไว้ตลอดเวลา ดังนั้นจึงน่าจะนำมาพิจารณาใช้ทางคลินิกได้

เนื่องจากขนาดของอินซูลินชนิดกลาร์จินยังไม่มีการกำหนดที่ชัดเจนในกรณีนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยใน มีเพียงคำแนะนำในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินชนิดเรกูลาร์แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยแนะนำให้อินซูลินกลาร์จินในขนาดร้อยละ 80 ของความต้องการของอินซูลินชนิดเรกูลาร์ในแต่ละวัน^{9,13} อีกทั้งมีการศึกษาของ Schmelz และคณะ¹¹ ที่ได้ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยหลังผ่าตัดที่ส่วนใหญ่ไม่มีโรคเบาหวาน แต่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง โดยในการศึกษานี้ได้ทำการศึกษาถึงระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเมื่อได้รับอินซูลิน

กลาร์จินในขนาดร้อยละ 40, 60 และ 80 ของระดับความต้องการของอินซูลินชนิดเรกูลาร์ในช่วง 6 ชั่วโมงสุดท้ายก่อนเข้าร่วมการศึกษา พบว่าเมื่อใช้อินซูลินชนิดกลาร์จินในขนาดร้อยละ 80 ของความต้องการอินซูลินชนิดเรกูลาร์ในช่วง 6 ชั่วโมงสุดท้าย สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เข้าตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ คือ 80-150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรได้ร้อยละ 67.6 ซึ่งมากกว่าขนาดอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งได้ผลใกล้เคียงกับการศึกษาในครั้งนี้ อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสังเกตว่าขนาดของอินซูลินกลาร์จินที่ได้รับในการศึกษาของ Schmelz นั้นเทียบเคียงมาจากความต้องการของอินซูลินชนิดเรกูลาร์ที่ได้รับในช่วง 6 ชั่วโมงก่อนเข้าร่วมการศึกษา ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาครั้งนี้ที่ได้กำหนดขนาดของอินซูลินชนิดกลาร์จินจากอินซูลินชนิดเรกูลาร์ในช่วง 24 ชั่วโมงก่อนเข้าร่วมการศึกษา

นอกจากนี้ในการศึกษาของ Schmelz ยังเป็นการศึกษาในผู้ป่วยหลังผ่าตัดซึ่งส่วนใหญ่จะต้องได้รับการอดอาหารต่อเนื่องหลังจากการผ่าตัด พลังงานที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมดจะมาจากสารละลายกลูโคสผ่านทางหลอดเลือดดำ ซึ่งเป็นปริมาณที่ได้รับคงที่ตลอดเวลาในช่วงเข้าร่วมการศึกษา แต่การศึกษาในครั้งนี้ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมที่ทั้งหมดได้รับพลังงานจากอาหารที่หยดอย่างต่อเนื่องผ่านทางสายสวนกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 80 มีภาวะเซพซิสและช็อกจากภาวะเซพซิส ซึ่งอาจจะมีกระบวนการเมตาบอลิซึมของกลูโคสที่ต่างจากผู้ป่วยหลังผ่าตัด¹⁴⁻¹⁸ อีกทั้งการได้รับยาหลายชนิดในการรักษา อาทิ ยาตีบหลอดเลือด (vasopressor) ยาควบคุมความดันโลหิต ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ก็อาจจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการเมตาบอลิซึมของกลูโคสได้^{16,19-22} ซึ่งอาจส่งผลให้มีระดับน้ำตาลในเลือดในขณะที่ได้รับอินซูลินชนิดกลาร์จินสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Weant และคณะ²³ ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อประเมินถึงขนาดของอินซูลินชนิดฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการผ่าตัดสมอง

หลังจากได้รับอินซูลินชนิดเรกูลาร์อย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ พบว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานมาก่อน ขนาดของอินซูลินชนิดฉีดได้ชั้นผิวหนังที่เหมาะสมนั้น อยู่ประมาณร้อยละ 60-70 ของความต้องการของอินซูลินชนิดเรกูลาร์ ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานอาจจะต้องการถึงร้อยละ 70-100 ของความต้องการของอินซูลินชนิดเรกูลาร์ แต่ในการศึกษาดังกล่าวอินซูลินชนิดฉีดเข้าได้ชั้นผิวหนังเป็นอินซูลินชนิดเรกูลาร์ และอินซูลินชนิด NPH (NPH insulin) ซึ่งลักษณะของอินซูลินทั้งสองชนิดนี้ มีช่วงเวลาการออกฤทธิ์สูงสุด (peak) และช่วงเวลาคงฤทธิ์ (tough) ที่แน่นอน ซึ่งต่างจากอินซูลินชนิดกลาร์จินที่ไม่มีลักษณะดังกล่าว (peakless)¹⁰ ดังนั้นจึงอาจจะนำมาเปรียบเทียบกับการศึกษาครั้งนี้ยาก

การศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ประสบความสำเร็จในการใช้อินซูลินชนิดกลาร์จินในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดทั้งหมด เนื่องจากมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ซึ่งมักจะเกิดขึ้นในช่วงที่ 4-6 หลังจากได้รับอินซูลินชนิดกลาร์จิน โดยไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อย่างไรก็ตามอาจจะเป็นไปได้ว่าการศึกษานี้มีระยะเวลาการศึกษาค่อนข้างสั้น คือเพียง 24 ชั่วโมง ซึ่งอาจจะไม่เพียงพอที่จะทำให้ระดับอินซูลินในเลือดจากอินซูลินชนิดกลาร์จินอยู่ในภาวะสมดุลได้ ดังนั้นในการศึกษาต่อไปสมควรที่จะพิจารณาในการเพิ่มขนาดของอินซูลินกลาร์จินให้เท่ากับขนาดความต้องการของอินซูลินชนิดเรกูลาร์ในแต่ละวัน และสมควรที่จะมีการเพิ่มระยะเวลาการศึกษาของการให้อินซูลินกลาร์จินให้นานขึ้นเป็นประมาณ 3-5 วัน เพื่อให้ระดับอินซูลินในเลือดจากการฉีดอินซูลินกลาร์จินอยู่ในภาวะสมดุลตามค่าครึ่งชีวิต

สรุป

การนำอินซูลินชนิดกลาร์จินขนาดร้อยละ 80 ของความต้องการของอินซูลินชนิดเรกูลาร์หยดอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำในช่วง 24 ชั่วโมงมาใช้ในผู้ป่วยวิกฤต สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดไว้ได้

ประมาณร้อยละ 66 แต่มีระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ยสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยเพิ่มขนาดของอินซูลินชนิดกลาร์จินที่จะนำมาใช้ให้เทียบเท่ากับความต้องการของอินซูลินชนิดเรกูลาร์ในแต่ละวัน และเพิ่มระยะเวลาการศึกษาให้นานขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449 - 61.
2. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359 - 67.
3. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471 - 8.
4. Boord JB, Graber AL, Christman JW, et al. Practical management of diabetes in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1763 - 7.
5. Kanji S, Singh A, Tierney M, et al. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2004; 30: 804 - 10.
6. Krinsley J. Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 317 - 25.
7. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992 - 1000.
8. Zimmerman CR, Mlynarek ME, Jordan JA, et al. An insulin infusion protocol in critically ill cardiothoracic surgery patients. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1123 - 9.

9. Ratner R, Hirsch I, Neifing J, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. study group of insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639 - 43.
10. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174 - 83.
11. Schmeltz L, DeSantis A, Schmidt K, et al. Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. *Endocr Pract* 2006; 12: 641 - 50.
12. Kanji S, Jones E, Goddard R, et al. Efficiency and safety of a standardized protocol for intravenous insulin therapy in ICU patients with neurovascular or head injury. *Neurocrit Care* 2010; 12: 43 - 9.
13. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49: 2142 - 8.
14. Leonidou L, Michalaki M, Leonardou A, et al. Stress-induced hyperglycemia in patients with severe sepsis: a compromising factor for survival. *Am J Med Sci* 2008; 336: 467 - 71.
15. Marik P, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004; 30: 748 - 56.
16. McCowen K, Malhotra A, Bistrian B. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-24.
17. Rattanataweeboon P, Vilaichone W, Vannasaeng S. Stress hyperglycemia in patients with sepsis. *J Med Assoc Thai* 2009; 92(Suppl 2): S88 - 94.
18. Shangraw R, Jahoor F, Miyoshi H, et al. Differentiation between septic and postburn insulin resistance. *Metabolism* 1989; 38: 983 - 9.
19. Dungan K, Braithwaite S, Preiser J. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798 - 807.
20. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067 - 72.
21. Manzanares W, Aramendi I. Stress hyperglycemia and its control with insulin in critically ill patients. current evidence. *Med Intensiva* 2009; 34: 273 - 281.
22. Mechanick JI. Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 157 - 63.
23. Weant KA, Ladha A. Conversion from continuous insulin infusions to subcutaneous insulin in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 629 - 34.