



ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้อิริโทรไมซินเอสโกลเตชชนิดรับประทานร่วมกับ
เมโทโคลพราไมด์เปรียบเทียบกับการใช้เมโทโคลพราไมด์ชนิดเดียวในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่
รับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง: การศึกษาเปรียบเทียบ
กลุ่มควบคุมแบบสุ่มชนิดปกปิด 2 ทาง

**Efficacy and safety of oral erythromycin estolate in combination with metoclopramide versus
metoclopramide monotherapy in mechanically ventilated patients who developed enteral
feeding intolerance: A randomized double-blind controlled study**

ชนิยา เจริญเสรีรัตน์

สิริมา ติตระกูล

รังสรรค์ ภูรยานนทชัย

อัสมา นวสกุลพงศ์

สงวน ลือเกียรติบัณฑิต

สุทธิพร ภัทรชยากุล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัยจากมหาวิทยาลัยสยาม ปีการศึกษา 2561



ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้อิริโทรไมซินเอสโกลเตชันิตรีบประทาน
ร่วมกับเมโทโคลพราไมด์เปรียบเทียบกับการใช้เมโทโคลพราไมด์ชนิดเดียวในผู้ใช้
เครื่องช่วยหายใจที่รับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง: การศึกษาเปรียบเทียบ
กลุ่มควบคุมแบบสุ่มชนิดปกปิด 2 ทาง

**Efficacy and safety of oral erythromycin estolate in combination with metoclopramide
versus metoclopramide monotherapy in mechanically ventilated patients who
developed enteral feeding intolerance: A randomized double-blind controlled study**

ชนิยา เจริญเสรีรัตน์

สิริมา ติตระกูล

รังสรรค์ ภูยานนทชัย

อัสมาน นวสกุลพงศ์

สงวน ลือเกียรติบัณฑิต

สุทธิพร ภัทรชยากุล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัยจากมหาวิทยาลัยสยาม ปีการศึกษา 2561

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้อิริโทรไมซินเอสโทเลตชนิดรับประทานร่วมกับ
 เมโทโคลพราไมด์เปรียบเทียบกับการใช้เมโทโคลพราไมด์ชนิดเดียวในผู้ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่รับ
 อาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง: การศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มควบคุมแบบสุ่มชนิดปกปิด 2 ทาง
 ธนินยา เจริญเสรีรัตน์ สิริมา สิตะรุโน รังสรรค์ ภูรยานนทชัย อัสมา นวสกุลพงศ์ สงวน ลือ
 เกียรติบัณฑิต และ สุทธิพร ภัทรชยากุล... 175 หน้า

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้น้ำ
 แขนวนตะกอนอิริโทรไมซิน โดยให้ผ่านทางสายยางให้อาหารร่วมกับยาเมโทโคลพราไมด์รูปแบบ
 ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในการรักษาภาวะการรับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลงในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤต
 ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ทำการศึกษาแบบสุ่มปกปิด 2 ทาง เหน้ก้นการคัดเข้า ได้แก่ ผู้ที่ใช้เครื่องช่วย
 หายใจที่มีอาการอาเจียน และ/หรือท้องแน่นตึง (abdominal distension) ร่วมกับมีอาหารเหลือค้างใน
 กระเพาะ ≥ 150 มิลลิลิตร/ครั้ง หรือ ผู้ที่มีอาหารเหลือค้างในกระเพาะ ≥ 250 มิลลิลิตร/ครั้ง
 ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับยาเมโทโคลพราไมด์ ขนาด 10 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 6-8
 ชั่วโมง ร่วมกับยาอิริโทรไมซิน รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน โดยให้ผ่านทางสายยางให้อาหารขนาด
 250 มิลลิกรัม (10 มิลลิลิตร) หรือยาหลอก ทุก 6 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 7 วัน ผลลัพธ์หลัก ได้แก่
 สัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ได้แก่ ผู้ที่ได้รับพลังงาน
 จากอาหารมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 ของพลังงานเป้าหมายที่ 48 ชั่วโมง ผลลัพธ์รอง ได้แก่
 ปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะเฉลี่ย พลังงานจากอาหารเฉลี่ยที่ได้รับ สัดส่วนของพลังงาน
 อาหารที่ได้รับจริงต่อพลังงานเป้าหมายที่ควรได้รับในวันที่ 1 ถึง 7 ของโครงการวิจัย อุบัติการณ์
 ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ ระยะเวลาอนโรงพยาบาล อัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษาน
 โรงพยาบาล รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ หัวใจเต้นผิดจังหวะ และท้องเสีย ใช้สถิติ
 Independent t-test หรือ Wilcoxon rank-sum test ในการวิเคราะห์ข้อมูลชนิดต่อเนื่อง และ Chi-
 square หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลชนิดกลุ่ม ร้อยละของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จใน
 การรับอาหาร ที่ระยะเวลาวันที่ 1 ถึง 7 แสดงในรูปของกราฟ Kaplan-Meier โดยเปรียบเทียบความ
 แตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ log-rank test สำหรับผลลัพธ์ที่มีการวัดซ้ำ ได้แก่ ปริมาณอาหาร
 เหลือค้างในกระเพาะเฉลี่ย และพลังงานจากอาหารเฉลี่ยที่ได้รับ ในวันที่ 1 ถึง 7 วิเคราะห์ข้อมูล
 โดยใช้สถิติ Generalized estimating equations (GEE)

ผลการศึกษา มีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 35 ราย ผู้ประสบความสำเร็จในการรับประทานอาหารผ่านทางสายยางให้อาหารในกลุ่มที่ได้รับยาอิริโทรไมซินร่วมกับยาเมโทโคลพราไมด์ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับเมโทโคลพราไมด์เพียงชนิดเดียว (ร้อยละ 47.1 เทียบกับ ร้อยละ 61.1 ตามลำดับ, $p = 0.404$) กลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกันมีอาหารเหลือค้างในกระเพาะตลอดระยะเวลา 7 วันต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาเมโทโคลพราไมด์เพียงชนิดเดียว (130 มิลลิลิตร โดยมีช่วงค่าต่ำสุดและสูงสุดเท่ากับ 0-1380 มิลลิลิตร และ 255 มิลลิลิตร โดยมีช่วงค่าต่ำสุดและสูงสุด 0-1490 มิลลิลิตร ตามลำดับ, $p = 0.005$) พบความแตกต่างกันมากที่สุดในวันที่ 4 หลังจากได้รับยาวิจัย ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาอิริโทรไมซินร่วมกับยาเมโทโคลพราไมด์ได้รับพลังงานจากอาหารสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเมโทโคลพราไมด์เพียงชนิดเดียว (1400 กิโลแคลอรี/วัน โดยมีค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 0-1920 กิโลแคลอรี/วัน เปรียบเทียบกับ 1080 กิโลแคลอรี/วัน โดยมีค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 0-1920 กิโลแคลอรี/วัน, $p = 0.010$) อย่างไรก็ตาม สัดส่วนของพลังงานอาหารที่ผู้ป่วยได้รับต่อพลังงานเป้าหมายตลอดระยะเวลา 7 วันในกลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกันและได้รับยาเมโทโคลพราไมด์เพียงชนิดเดียวมีความใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 92 โดยอยู่ในช่วงร้อยละ 0-143.5 และ ร้อยละ 90.6 โดยอยู่ในช่วง ร้อยละ 0-177.8) ตามลำดับ) ไม่พบความแตกต่างของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของทั้ง 2 กลุ่ม

ผลสรุปของการศึกษานี้พบว่า สัดส่วนของผู้ประสบความสำเร็จในการรับประทานอาหารผ่านทางสายยางให้อาหารในกลุ่มที่ได้รับยาน้ำแขวนตะกอนอิริโทรไมซินร่วมกับเมโทโคลพราไมด์รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำไม่แตกต่างกับการใช้เมโทโคลพราไมด์ชนิดเดียว การใช้ยาร่วมกันมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าในแง่ของการลดปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะและทำให้ผู้ป่วยมีแนวโน้มได้รับอาหารเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ด้วยข้อจำกัดของจำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษา จำเป็นต้องมีการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาจากงานวิจัยที่มีจำนวนอาสาสมัครและกำลังทางสถิติที่เพียงพอเพิ่มเติม

Efficacy and safety of oral erythromycin estolate in combination with metoclopramide versus metoclopramide monotherapy in mechanically ventilated patients who developed enteral feeding intolerance: A randomized double-blind controlled study

Taniya Charoensareerat, Sirima Sitaruno, Rungsun Bhurayanontachai, Asma Navasakulpong, Sanguan Lerkiatbundit, Sutthiporn Pattharachayakul ... 175 pages

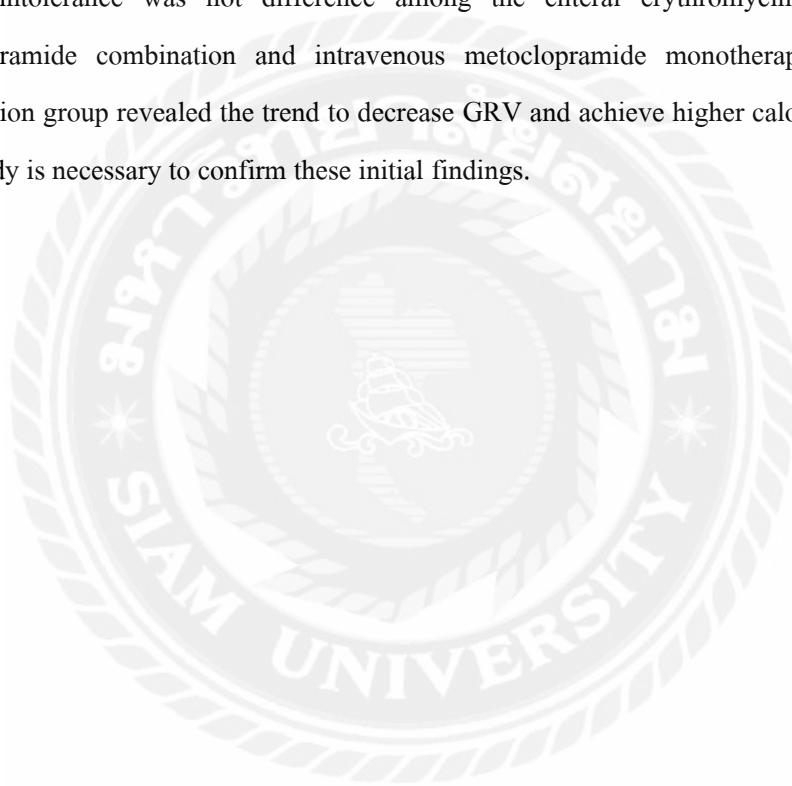
Abstract

The objective of this study was to determine the efficacy and safety of enteral erythromycin in combination with intravenous metoclopramide compared with intravenous metoclopramide monotherapy in mechanically ventilated patients who developed enteral feeding intolerance. The study design was randomized, double-blind comparative study. The mechanically ventilated patients who developed a feeding intolerance, defined as the gastric residual volume (GRV) ≥ 150 mL concomitant with symptoms of vomiting, regurgitation or abdominal distension or GRV ≥ 250 mL during enteral feeding were randomized to receive 10 mg of metoclopramide intravenously every 6-8 hours in combination with either 250 mg of oral erythromycin or placebo every 6 hours for 7 days. The successful feeding, defined as the administered calorie to target calorie at $\geq 80\%$ at 48 hours, was evaluated as the primary outcome. Secondary pre-specified outcomes were the daily average GRV, the total calorie intake and the administered/ target calorie ratio over 7 days, length of hospital stay (LOS), hospital mortality and 28-day mortality rate. Adverse effects including arrhythmia and diarrhea were also analyzed as safety outcomes. Independent t-test, Wilcoxon rank-sum test, Chi square, and Fischer exact test were used to analyze the relationships between variables. Successful feeding rate over a 7-day period was examined by the survival analysis. The repeated measurement outcomes, the daily average GRV and the actual calories, were analyzed by using the Generalized Estimating Equations (GEE) model. P-value less than 0.05 was considered statistically significant

A total of 35 mechanically ventilated patients were enrolled. There was no difference in the percentage of successful feeding between the combination group and the metoclopramide monotherapy (47.1% vs 61.1%, $p = 0.404$). The daily median GRV over 7 days in the combination group was significantly lower than the monotherapy group (130 mL (range, 0-1380 mL) vs 255 mL (range, 0-1490 mL), $p = 0.005$), especially on day 4 of enrolled. The median

of actual total calorie intake over 7 days of enrolled was higher in the combination group compared with the metoclopramide monotheapy group (1400 kcal/day (range, 0-1920 kcal/day) vs 1080 kcal/day (range, 0-1920 kcal/day), $p = 0.010$). However, the proportion of administered to target calories was similar in both groups (92% (range, 0-143.5%) in combination group and 90.6% (range, 0-177.8%) in metoclopramide monotherapy group). The incidences of adverse effects were not significantly different between two groups.

In conclusion, the successful feeding rate in ventilated patients who developed a feeding intolerance was not difference among the enteral erythromycin and intravenous metoclopramide combination and intravenous metoclopramide monotherapy. However, the combination group revealed the trend to decrease GRV and achieve higher calorie intake. Further large study is necessary to confirm these initial findings.



กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์ ดร. สิริมา สิตะรุโน รองศาสตราจารย์ นพ.รังสรรค์ ภูยานนทชัย พญ.อัสมาน นวสกุลพงศ์ รองศาสตราจารย์ ดร.สงวน ลือเกียรติบัณฑิต และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุทธิพร ภัทรชยากุล ที่ให้ความกรุณาชี้แนะและช่วยเหลืออย่างดียิ่ง รองศาสตราจารย์ ดร.ไพยม วงศ์ภูวรักษ์ รองศาสตราจารย์ ดร.วิชัย สันติมาลีวรกุล และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์.พญ.โอสรี อัครบวร ผู้ทรงคุณวุฒิที่ให้คำแนะนำและแก้ไขข้อบกพร่องงานวิจัยสำเร็จได้ด้วยดี

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณหัวหน้าพยาบาลประจำหอภิบาลผู้ป่วยอายุรกรรม หอผู้ป่วยอายุรกรรมทางเดินหายใจ หอภิบาลผู้ป่วยศัลยกรรม หอผู้ป่วยศัลยกรรมทางเดินหายใจ หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 1 หอผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท และหอผู้ป่วยอุบัติเหตุ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ รวมถึงทีมแพทย์และพยาบาลประจำหอผู้ป่วยที่อำนวยความสะดวกเป็นอย่างดีให้ผู้วิจัยได้เข้าไปเก็บข้อมูล

ขอขอบคุณมหาวิทยาลัยสยาม และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ให้ทุนสนับสนุนในการทำวิจัย

ขอขอบคุณบริษัท SEVEN STARS PHARMACEUTICAL จำกัด สำหรับการสนับสนุนการผลิตยาทดลองที่ใช้ในงานวิจัย และหน่วยงานผลิตยา ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ สำหรับการเตรียมยาวิจัย

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยทุกท่าน รวมทั้งผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการทำวิจัยครั้งนี้ที่ได้กรุณาให้ความช่วยเหลือ สนับสนุน และให้กำลังใจมาโดยตลอด คุณค่าและประโยชน์อันพึงมีจากการศึกษาวิจัยนี้ ผู้วิจัยขอน้อมบูชาแด่พระคุณบูรพาจารย์และผู้มีพระคุณทุกท่าน

ชนิชา เจริญเสรีรัตน์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	(ก)
Abstract	(ค)
กิตติกรรมประกาศ	(จ)
สารบัญ	(ฉ)
รายการตาราง	(ฎ)
รายการภาพประกอบ	(ฏ)
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	(ฑ)
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.3 ขอบเขตของการวิจัย	
1.3.1 รูปแบบการวิจัย	3
1.3.2 สถานที่ทำวิจัย	3
1.3.3 ประชากรและระยะเวลาในการศึกษา	4
1.3.4 ตัวแปรของงานวิจัย	4
1.4 นิยามศัพท์เฉพาะ	4
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	11
บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
2.1 แนวคิดและทฤษฎีจากเอกสารและตำราที่เกี่ยวข้อง	12
2.1.1 สรีรวิทยาของการย่อยและดูดซึมอาหาร	12
2.1.2 ฮอร์โมนควบคุมการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร	13
2.1.3 การเปลี่ยนแปลงระบบย่อยและการดูดซึมอาหารในผู้ป่วยวิกฤต	15
2.1.4 เครื่องมือที่ใช้วัดการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร	17
2.1.5 การคำนวณความต้องการพลังงานในผู้ป่วยวิกฤต	20
2.1.6 แนวทางการดูแลรักษาภาวะการทำงานผิดปกติของทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤต	20
2.2 เอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	22

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	
3.1 วิธีการดำเนินวิจัย	31
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	31
3.2.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา (inclusion criteria)	31
3.2.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา (exclusion criteria)	32
3.2.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง	32
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย	33
3.3.1 สิ่งที่จัดกระทำ	33
3.3.2 แบบเก็บข้อมูล	
แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย	34
แบบประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	35
แบบประเมินความสัมพันธ์ของยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	35
แบบบันทึกการติดตามข้อมูลเสียชีวิตของกลุ่มตัวอย่างจากทะเบียนราษฎร	35
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล	35
3.4.1 ตัวแปรและคำจำกัดความของตัวแปรต่างๆ	35
3.4.2 ขั้นตอนการดำเนินวิจัย	36
การคัดกลุ่มตัวอย่างเข้าสู่งานวิจัย	36
การสุ่มกลุ่มตัวอย่าง	36
รายละเอียดขั้นตอนงานวิจัย	37
ระยะเวลาในการติดตามการศึกษา	45
การประเมินผลลัพธ์การศึกษา	45
เกณฑ์การนำอาสาสมัครออกจากโครงการ	46
เกณฑ์การหยุดทำโครงการวิจัย	51
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม	51
3.5 การวิเคราะห์และการนำเสนอข้อมูล	51
3.5.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	51
3.5.2 ผลสัมฤทธิ์หลัก	52

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3.5.3 ผลสัมฤทธิ์ร่อง	52
บทที่ 4 ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล	
4.1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย	57
4.2 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อผลลัพธ์หลักทางคลินิก	
4.2.1 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อสัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับ อาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมง	62
4.2.2 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อผลลัพธ์ร่องทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	
4.2.2.1 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อสัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับ อาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ที่ระยะเวลาดังแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7	62
4.2.2.2 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะ (GRV) เฉลี่ยที่ ระยะเวลาดังแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7	64
4.2.2.3 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อพลังงานเฉลี่ยที่ได้รับ ที่ระยะเวลาดังแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7	66
4.2.2.4 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อสัดส่วนเฉลี่ยของพลังงานที่ได้รับต่อพลังงาน เป้าหมาย ที่ระยะเวลาดังแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7	68
4.2.2.5 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อระยะเวลานอนโรงพยาบาล	
4.2.2.6 ผลของสิ่งจัดกระทำต่ออัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาล	69
4.2.2.7 ผลของสิ่งจัดกระทำต่ออุบัติการณ์ของการเกิดปอดอักเสบจากการติดเชื้อ	69
4.2.2.8 ผลของสิ่งจัดกระทำต่ออุบัติการณ์หัวใจเต้นผิดจังหวะ	69
4.2.2.9 ผลของสิ่งจัดกระทำต่ออุบัติการณ์ท้องเสีย	69
สรุปผล อภิปราย และข้อเสนอแนะ	71
5.1 สรุปผลการวิจัย	71
5.2 อภิปรายผลการวิจัย	72

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
5.2.1 อภิปรายของสิ่งจัดกระทำต่อผลลัพธ์หลักทางคลินิก	72
5.2.1.1 สัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้ อาหาร ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมง	72
5.2.2 อภิปรายผลของสิ่งจัดกระทำต่อผลลัพธ์รองทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	74
5.2.2.1 สัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้ อาหาร ที่ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7	74
5.2.2.2 ปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะ (GRV) เฉลี่ยที่ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ถึง วันที่ 7	77
5.2.2.3 พลังงานที่ได้รับ สัดส่วนของพลังงานที่ได้รับต่อพลังงานเป้าหมาย ที่ ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7	78
5.2.2.4 ระยะเวลานอนโรงพยาบาลและอัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษาน โรงพยาบาล	79
5.2.2.5 อุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ	80
5.2.2.6 อุบัติการณ์หัวใจเต้นผิดจังหวะ	80
5.2.2.7 อุบัติการณ์ท้องเสีย	81
5.3 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ	82
บรรณานุกรม	84
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก	
รายละเอียดเกณฑ์การประเมิน APACHE II	94
รายละเอียดเกณฑ์การประเมิน SOFA	96
รายละเอียดเกณฑ์การประเมิน Modified Nutric Score	97
ภาคผนวก ข	
ข้อมูลคุณสมบัติของยา metoclopramide	101
ข้อมูลคุณสมบัติของยา erythromycin	103
ภาคผนวก ค	
แบบฟอร์มเก็บข้อมูล	106

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก ง	138
เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของระบบเลือด (Hematology)	139
เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเคมี (Chemistries)	140
เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติการทำงานของตับ (Liver enzyme)	142
เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะ (Urinalysis)	142
เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular)	143
เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของระบบหายใจ (Respiratory)	144
เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal)	145
เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของระบบประสาท (Neurological)	146
เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อ (Musculoskeletal)	148
เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของระบบผิวหนัง (Skin)	149
เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของระบบทั่วไป (Systemic)	150
ภาคผนวก จ	
แบบประเมินความสัมพันธ์ของยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามองค์การอนามัยโลก (WHO-UMC causality assessment)	152

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก ฉ	
เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย	154
หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย	163
เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ครั้งที่ 1	168
เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ครั้งที่ 2	170
เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ครั้งที่ 3	172
ภาคผนวก ช	173
แนวทางการให้อาหารทางสายยาง (Feeding protocol)	174
ประวัติผู้เขียน	175



รายการตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ตัวแปรและคำจำกัดความของตัวแปรต่างๆ	5
ตารางที่ 2 ฮอร์โมนระบบประสาทที่ควบคุมการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร	14
ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤต	16
ตารางที่ 4 วิธีการวัดการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤต	19
ตารางที่ 5 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการเริ่มให้อาหารผ่านทางเดินอาหารตั้งแต่ช่วงแรก	21
ตารางที่ 6 ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร	23
ตารางที่ 7 แนวทางการติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังการได้รับยาวิจัย	39
ตารางที่ 8 แนวทางการจัดการเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์	43
ตารางที่ 9 การประเมินผลลัพธ์การศึกษา	46
ตารางที่ 10 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย	59
ตารางที่ 11 สัดส่วนของผู้ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ที่ ระยะเวลา 48 ชั่วโมง	62
ตารางที่ 12 ผู้ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ที่ระยะเวลา วันที่ 1 ถึงวันที่ 7	63
ตารางที่ 13 ปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะ (GRV) เฉลี่ย ที่ระยะเวลาวันที่ 1 ถึงวันที่ 7	65
ตารางที่ 14 ปริมาณพลังงานเฉลี่ย ที่ระยะเวลา วันที่ 1 ถึงวันที่ 7	67
ตารางที่ 15 ผลลัพธ์ร่องทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	70
ตารางที่ 16 ผู้ประสบความสำเร็จในการรับอาหารที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมงเมื่อกำหนดนิยามตามการศึกษา ของ Nyugen และคณะ	73
ตารางที่ 17 จำนวนผู้ประสบความสำเร็จในการรับอาหาร เมื่อกำหนดนิยามตามการศึกษาของ Nyugen และคณะ	75
ตารางที่ 18 ปริมาณพลังงานเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัว ที่ระยะเวลา วันที่ 1 ถึงวันที่ 7	79

รายการภาพประกอบ

	หน้า
รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงขั้นตอนการสุ่มและแบ่งกลุ่มอาสาสมัคร	44
รูปที่ 2 แผนภูมิการศึกษาแสดงจำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก	56
รูปที่ 3 สัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้อาหารที่ระยะเวลา วันที่ 1 ถึงวันที่ 7	64
รูปที่ 4 ปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะ (GRV) เฉลี่ย ที่ระยะเวลาวันที่ 1 ถึงวันที่ 7	66
รูปที่ 5 ปริมาณพลังงานเฉลี่ย ที่ระยะเวลา วันที่ 1 ถึงวันที่ 7	68
รูปที่ 6 ผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้อาหารที่ระยะเวลา วันที่ 1 ถึง วันที่ 7 เมื่อเปลี่ยนนิยามตามการศึกษาของ Nyugen และคณะ	76

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AST, Aspartate transaminase

ALT, Alanine transaminase

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

BMI, Body Mass Index

CNS, Central nervous system

dL, Deciliter

EKG, Electrocardiogram

EN, Enteral nutrition

E-M combination group, Erythromycin-metoclopramide combination group

EPS, Extrapyramidal symptoms

GEE, generalized estimating equation

GI, Gastrointestinal

GRV, Gastric residual volume

hr, hour

ICU, Intensive care unit

kcal, Kilocalorie

kg, Kilogram

L, Liter

mEq, Milliequivalent

mg, Milligram

mL, Milliliter

NPO, Nothing per oral

P/F ratio, The arterial pO₂ from the arterial blood gas divided by the fraction of inspired oxygen

SD, Standard deviation

SOFA, The sequential organ failure assessment

VAP, Ventilator-associated Pneumonia

U, Unit

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะทางเดินอาหารเคลื่อนไหวนผิดปกติเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤต โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีระยะเวลาที่ใช้ในการบีบตัวของกระเพาะอาหารเพื่อคั้นอาหารลงสู่ลำไส้เล็ก (gastric emptying time) นานกว่าปกติ พบได้ถึงร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ และร้อยละ 75 ในผู้ป่วยที่มีความดันในกะโหลก (intracranial pressure) สูงขึ้นหลังจากได้รับการบาดเจ็บที่ศีรษะ (Montejo, 1999; Mutlu, Mutlu, & Factor, 2001; Pinto, Rocha, Paula, & de Jesus, 2012) สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยวิกฤตมีการเคลื่อนไหวนทางเดินอาหารลดลง ประกอบด้วยการทำงานของเส้นประสาทบริเวณทางเดินอาหารลดลง มีการหลั่ง inflammatory cytokines และ nitric oxide ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบเพิ่มขึ้น ภาวะช็อกหรือมีปริมาณเลือดไปเลี้ยงทางเดินอาหารลดลง ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ความดันในกะโหลกศีรษะสูง ความไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์ รวมทั้งยาที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น opioids เป็นต้น (Ritz, Fraser, Tam, & Dent, 2000)

ผลกระทบโดยตรงจากภาวะดังกล่าวทำให้มีการดูดซึมสารอาหารที่ลำไส้เล็กลดลง ทำให้ผู้ป่วยได้รับพลังงานจากอาหารไม่เพียงพอต่อความต้องการในแต่ละวัน มีปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะ (gastric residual volume, GRV) มาก เพิ่มโอกาสการเกิดคลื่นไส้ อาเจียน หรือสำลักอาหาร ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อที่ปอดของผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ritz et al., 2000) ตามแนวทางปฏิบัติโดยสมาคมเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (SCCM) และสมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งสหรัฐอเมริกา (ASPEN) ได้แนะนำให้ใช้ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวนของทางเดินอาหาร (prokinetic drug) แก่ผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวนของทางเดินอาหารลดลงจนไม่สามารถรับอาหารผ่านทางสายยางได้ โดยแนะนำให้ใช้ยา metoclopramide หรือ ยา erythromycin เป็นยาทางเลือกแรก (McClave et al., 2016)

จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่ายา erythromycin มีแนวโน้มในการลดปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะและเพิ่มสัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ดีกว่าการใช้ยา metoclopramide เมื่อเปรียบเทียบในรูปแบบการให้ยาเพียงชนิดเดียว (monotherapy) นอกจากนี้ การให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกัน (combination therapy) คือ erythromycin ร่วมกับยา metoclopramide มีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยา erythromycin เพียงอย่าง

เดี๋ยว(Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, Burgstad, et al., 2007; Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, & Holloway, 2007) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลประสิทธิภาพของยาที่ผ่านมาเป็นการศึกษาของการใช้ยา erythromycin ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous) เท่านั้น การนำผลการศึกษามาใช้ในทางปฏิบัติสำหรับกลุ่มประเทศที่ไม่มีให้นำเข้ายา erythromycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งรวมถึงประเทศไทยจึงยังมีข้อจำกัด ในทางเวชปฏิบัติทั่วไปสำหรับการรักษาภาวะรับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลงในผู้ป่วยวิกฤตของประเทศไทยจึงพิจารณา metoclopramide ซึ่งมีรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นยาตัวเลือกแรกถึงแม้จะมีผลข้อมูลด้านประสิทธิภาพที่ด้อยกว่ายา erythromycin และในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา metoclopramide อาจพิจารณาใช้ยา erythromycin ในรูปแบบยารับประทาน โดยให้ผ่านทางสายยางให้อาหาร ซึ่งเป็นการประยุกต์ใช้จากผลการศึกษาที่ผ่านมายของยา erythromycin รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

จากข้อจำกัดของประเทศไทยที่มีรูปแบบยา erythromycin ในรูปแบบรับประทาน เท่านั้น และผลการศึกษาของการนำยา erythromycin รูปแบบรับประทานมาใช้ที่ผ่านมานั้นศึกษาเฉพาะในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีและประชากรที่ได้รับการบาดเจ็บที่ศีรษะ ซึ่งมีความแตกต่างของพยาธิสรีรวิทยาและอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาที่แตกต่างกัน ปัจจุบันจึงยังขาดข้อมูลในด้านของประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา erythromycin ในรูปแบบยารับประทาน โดยให้ผ่านทางสายยางให้อาหาร ในการเพิ่มการเคลื่อนไหวทางเดินอาหารในกลุ่มประชากรผู้ป่วยวิกฤตที่รับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารทางสายยาง (successful feeding) ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมงระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน โดยให้ผ่านทางสายยางให้อาหาร ร่วมกับยา metoclopramide รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพียงชนิดเดียว

1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

เพื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา erythromycin estolate รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน โดยให้ผ่านทางสายยางให้อาหาร ร่วมกับยา metoclopramide รูปแบบยา

ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ กับผู้ป่วยที่ได้รับยา metoclopramide รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพียงชนิดเดียว ในด้านต่อไปนี้

- 1) สัดส่วนผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับประทานอาหารผ่านทางเดินอาหารในระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1-7 ของงานวิจัย
- 2) ปริมาณเฉลี่ยของอาหารเหลือเหลือค้างในกระเพาะ (gastric residual volume, GRV) ตั้งแต่วันที่ 1-7 ของงานวิจัย
- 3) พลังงานจากอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงตั้งแต่วันที่ 1-7 ของงานวิจัย
- 4) สัดส่วนพลังงานอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อพลังงานตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับตั้งแต่วันที่ 1-7 ของงานวิจัย
- 5) ระยะเวลานอนโรงพยาบาล
- 6) อัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล
- 7) อุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ
- 8) อุบัติการณ์หัวใจเต้นผิดจังหวะ
- 9) อุบัติการณ์ท้องเสีย

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

1.3.1 รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มเปรียบเทียบและปกปิดสองด้าน (randomized double-blind, comparative study)

1.3.2 สถานที่ทำวิจัย

ที่หอผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ รายละเอียดดังนี้

- หออภิบาลผู้ป่วยอายุรกรรม
- หอผู้ป่วยอายุรกรรมทางเดินหายใจ
- หออภิบาลผู้ป่วยศัลยกรรม
- หอผู้ป่วยศัลยกรรมทางเดินหายใจ
- หอผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท
- หอผู้ป่วยอุบัติเหตุ
- หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 1

- หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง

1.3.3 ประชากรและระยะเวลาในการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ณ หออภิบาลผู้ป่วยอายุรกรรม หอผู้ป่วยอายุรกรรมทางเดินหายใจ หออภิบาลผู้ป่วยศัลยกรรม หอผู้ป่วยศัลยกรรมทางเดินหายใจ หอผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท หอผู้ป่วยอุบัติเหตุ หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 1 หรือ หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2560 และมีภาวะที่รับอาหารเหลวผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง

1.3.4 ตัวแปรของงานวิจัย

ตัวแปรต้นของงานวิจัยนี้ ประกอบด้วย เพศ อายุ ส่วนสูง น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาเข้ารับการรักษา ก่อนเข้าโครงการวิจัย พลังงานเป้าหมายที่ควรได้รับ (targeted calorie requirement) โรคปัจจุบันหรืออาการสำคัญ (diagnosis) ระยะเวลาเริ่มให้อาหาร ปริมาณ GRV รวมเฉลี่ย 24 ชั่วโมงก่อนเข้าโครงการวิจัย (pretreatment 24-hr GRV) ระดับน้ำตาลปลายนิ้วเฉลี่ย 24 ชั่วโมงก่อนเข้าโครงการวิจัย (blood glucose level) ระดับโพแทสเซียม ระดับครีเอตินิน ระดับอัลบูมิน ระดับ eosinophil ระดับ lymphocyte QTc คะแนน APACHE II คะแนน SOFA คะแนน modified nutric score คะแนน Gasgow Coma Scale คะแนนท้องเสีย (Diarrhea score) PaO₂/FiO₂ (P/F) ratio และยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะเข้าร่วมวิจัย

ตัวแปรตามของงานวิจัยนี้ ประกอบด้วย ปริมาณ GRV รวมเฉลี่ยต่อวันในวันที่ 1-7 ขณะเข้าร่วมโครงการวิจัย (average GRV) ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับประสบความสำเร็จในการรับอาหาร (% successful feeding) พลังงานจากอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อวัน (total calories) ร้อยละของพลังงานอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อพลังงานตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับ (% administered/targeted calorie requirement ratio) ระยะเวลาอนโรงพยาบาล อัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล อุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ หัวใจเต้นผิดจังหวะ และท้องเสีย

1.4 นิยามศัพท์เฉพาะ

คำจำกัดความของตัวแปรต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 และรายละเอียดเกณฑ์การประเมินตัวแปรคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย แสดงในภาคผนวก ก

ตารางที่ 1 ตัวแปรและคำจำกัดความของตัวแปรต่างๆ

ตัวแปร	คำจำกัดความ/ วิธีการวัด
เพศ อายุ ส่วนสูง	รายงานเป็นเพศหญิง และเพศชาย ใช้ข้อมูลจากระบบคอมพิวเตอร์ โรงพยาบาล อายุ โดยนับจากวัน/เดือน/ปีเกิด จนถึงวันแรกที่ผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย วัดและรายงานในหน่วย เมตร โดยใช้ข้อมูลจากระบบคอมพิวเตอร์ โรงพยาบาล
น้ำหนัก	น้ำหนักผู้ป่วยในปัจจุบัน โดยพิจารณาจากข้อมูลต่อไปนี้ตามลำดับ 1. น้ำหนักผู้ป่วยวันแรกที่เข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยที่เกิดภาวะ feeding intolerance 2. กรณีไม่มีน้ำหนักตัวตามข้อ 1. ให้ใช้ข้อมูลน้ำหนักตัวของผู้ป่วยขณะนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีระยะเวลาใกล้เคียงวันที่เข้าร่วมงานวิจัย 3. กรณีไม่มีข้อมูลน้ำหนักผู้ป่วยตามข้อ 1. และ 2. ให้ใช้ข้อมูลของ Idea body weight (IBW) โดยคำนวณจากสูตร - ผู้ชาย: $IBW \text{ (กิโลกรัม)} = 50 + 2.3 \text{ (ความสูง (นิ้ว)} - 60)$ - ผู้หญิง: $IBW \text{ (กิโลกรัม)} = 45.5 + 2.3 \text{ (ความสูง (นิ้ว)} - 60)$
Body Mass Index (BMI)	ดัชนีมวลกาย วัดและรายงานในหน่วย น้ำหนัก (กิโลกรัม)/ส่วนสูง ² (เมตร)
ระยะเวลาเข้ารับการรักษา ก่อนเข้า โครงการวิจัย	โดยนับจากวันที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจนถึงวันแรกที่ผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย วัดและรายงานในหน่วย วัน
พลังงาน เป้าหมายที่ควร ได้รับ (Targeted calorie requirement)	พลังงานตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับ โดยคำนวณในรูปแบบ weight-based equation คือ $25 \text{ กิโลแคลอรี/น้ำหนักผู้ป่วย (กิโลกรัม)/วัน}$ (McClave et al., 2016) - กรณีที่ผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่ามาตรฐานหรืออยู่ในมาตรฐานกำหนดใช้ น้ำหนักผู้ป่วยในปัจจุบัน โดยพิจารณาจากข้อมูลต่อไปนี้ตามลำดับ 1. น้ำหนักผู้ป่วยวันแรกที่เข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยที่เกิดภาวะ feeding intolerance

ตารางที่ 1 ตัวแปรและคำจำกัดความของตัวแปรต่างๆ (ต่อ)

ตัวแปร	คำจำกัดความ/ วิธีการวัด
พลังงานเป้าหมายที่ควรได้รับ (Targeted calorie requirement)	<p>2. กรณีไม่มีน้ำหนักตัวตามข้อ 1. ให้ใช้ข้อมูลน้ำหนักตัวของผู้ป่วยขณะนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีระยะเวลาใกล้เคียงวันที่เข้าร่วมงานวิจัย</p> <p>3. กรณีไม่มีข้อมูลน้ำหนักผู้ป่วยตามข้อ 1. และ 2. ให้ใช้ข้อมูลของ Idea body weight (IBW) โดยคำนวณจากสูตร</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ผู้ชาย: IBW (กิโลกรัม) = $50 + 2.3$ (ความสูง (นิ้ว) - 60) ▪ ผู้หญิง: IBW (กิโลกรัม) = $45.5 + 2.3$ (ความสูง (นิ้ว) - 60) <p>- กรณีน้ำหนักตัวเกินมาตรฐาน กำหนดให้ใช้น้ำหนักดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ กรณีที่มี Body Mass Index (BMI) อยู่ในช่วง 30-50 กิโลกรัม/น้ำหนักตัว: 11-14 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัวจริง (actual body weight)/วัน ▪ กรณีที่มี Body Mass Index (BMI) มากกว่า 50 กิโลกรัม/น้ำหนักตัว: 22-25 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัวในอุดมคติ (Idea Body Weight, IBW)/วัน
APACHE II score	ระดับความรุนแรงของผู้ป่วย โดยประเมินภายใน 24 ชั่วโมงแรกของผู้ป่วยเข้ารับการรักษา ณ หอผู้ป่วยที่เกิดภาวะ feeding intolerance (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985)
SOFA score	คะแนนประเมินภาวะการทำงานของอวัยวะล้มเหลวที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ โดยประเมินภายใน 24 ชั่วโมงแรกของผู้ป่วยเข้ารับการรักษา ณ หอผู้ป่วยที่เกิดภาวะ feeding intolerance (Vosylius, Sipylaite, & Ivaskevicius, 2004)
Modified Nutric score	คะแนนประเมินสภาวะทางโภชนาการของผู้ป่วย โดยประเมินในวันแรกของผู้ป่วยเข้ารับการรักษา ณ หอผู้ป่วยที่เกิดภาวะ feeding intolerance (McClave et al., 2016)
Gasgow Coma Scale (GCS)	แบบประเมินความรู้สึกตัวของกลาสโกลซึ่งมีคะแนนรวมสูงสุด 15 คะแนน ประกอบด้วยการลืมตา (4 คะแนน) การตอบสนองต่อการเรียกหรือการพูด (5 คะแนน) และการเคลื่อนไหวที่ดีที่สุด (6 คะแนน)
ระยะเวลาเริ่มให้อาหาร	ระยะเวลาเริ่มให้อาหาร โดยนับจากชั่วโมงแรกที่ได้รับรักษา ณ หอผู้ป่วยที่เกิดภาวะ feeding intolerance จนถึงเวลาที่ได้รับอาหารจริง วัดและรายงานในหน่วย ชั่วโมง
Pretreatment 24-hr GRV	ปริมาณ GRV รวมเฉลี่ย 24 ชั่วโมง ก่อนเข้าโครงการวิจัย วัดและรายงานในหน่วย มิลลิลิตร

ตารางที่ 1 ตัวแปรและคำจำกัดความของตัวแปรต่างๆ (ต่อ)

ตัวแปร	คำจำกัดความ/ วิธีการวัด																			
Blood glucose level	ระดับน้ำตาลปลายนิ้วเฉลี่ย 24 ชั่วโมง ก่อนเข้าโครงการวิจัย วัดและรายงานในหน่วย มิลลิกรัม/เดซิลิตร																			
Serum - Potassium - creatinine - albumin - eosinophil - lymphocyte	ผลจากห้องตรวจปฏิบัติการในวันแรกที่ผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย ประกอบด้วย - ระดับโพแทสเซียมในเลือด วัดและรายงานในหน่วย มิลลิอิควิวาเลนซ์/ลิตร - ระดับครีเอตินินในเลือด วัดและรายงานในหน่วย มิลลิกรัม/เดซิลิตร - ระดับอัลบูมินในเลือด วัดและรายงานในหน่วย กรัม/เดซิลิตร - ระดับ eosinophil ในเลือด วัดและรายงานในหน่วย เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิลิตร - ระดับ lymphocyte ในเลือด วัดและรายงานในหน่วย เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิลิตร																			
QTc	ความยาวระหว่างจุดเริ่มต้นของคลื่น Q ไปจนถึงจุดสิ้นสุดของคลื่น T ในช่วงจังหวะไฟฟ้าของหัวใจ โดยใช้ข้อมูลจากผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจชนิด 12 lead วัดและรายงานในหน่วย มิลลิวินาที (msec)																			
คะแนนท้องเสีย (Diarrhea score)	วัดและรายงานในหน่วย คะแนน/วัน ตารางเกณฑ์การประเมินคะแนน (Hart & Dobb, 1988)																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ลักษณะ</th> <th colspan="3">ปริมาณ (มิลลิลิตร)</th> </tr> <tr> <th>< 200</th> <th>200-250</th> <th>>250</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ก้อน (formed)</td> <td>1 คะแนน</td> <td>2 คะแนน</td> <td>3 คะแนน</td> </tr> <tr> <td>ละเอียด (semi-solid)</td> <td>3 คะแนน</td> <td>6 คะแนน</td> <td>9 คะแนน</td> </tr> <tr> <td>เหลว (liquid)</td> <td>5 คะแนน</td> <td>10 คะแนน</td> <td>15 คะแนน</td> </tr> </tbody> </table>	ลักษณะ	ปริมาณ (มิลลิลิตร)			< 200	200-250	>250	ก้อน (formed)	1 คะแนน	2 คะแนน	3 คะแนน	ละเอียด (semi-solid)	3 คะแนน	6 คะแนน	9 คะแนน	เหลว (liquid)	5 คะแนน	10 คะแนน	15 คะแนน
ลักษณะ	ปริมาณ (มิลลิลิตร)																			
	< 200	200-250	>250																	
ก้อน (formed)	1 คะแนน	2 คะแนน	3 คะแนน																	
ละเอียด (semi-solid)	3 คะแนน	6 คะแนน	9 คะแนน																	
เหลว (liquid)	5 คะแนน	10 คะแนน	15 คะแนน																	
PaO ₂ /FiO ₂ (P/F) ratio	สัดส่วนความดันย่อยของออกซิเจนในเลือดต่อความเข้มข้นของออกซิเจน																			
Diagnosis	โรค/ภาวะปัจจุบัน (active problem lists) ของผู้ป่วยขณะเกิดภาวะ feeding intolerance																			
Medications	รายการยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับในขณะที่เข้าร่วมโครงการวิจัย																			

ตารางที่ 1 ตัวแปรและคำจำกัดความของตัวแปรต่างๆ (ต่อ)

ตัวแปร	คำจำกัดความ/ วิธีการวัด
Average GRV	ปริมาณ GRV รวมเฉลี่ยต่อวันในวันที่ 1-7 ขณะเข้าร่วม โครงการวิจัย (เนื่องจากมีข้อมูลของการใช้ปริมาณ GRV ที่สูงเป็นตัวแทนของการเกิดภาวะ delay gastric emptying time ทำให้ช่วยตรวจพบภาวะความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารได้เร็วยิ่งขึ้น(Elke & Heyland, 2013)) วัดและรายงานในหน่วย มิลลิลิตร/วัน
Total calories	พลังงานจากอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อวัน วัดและรายงานในหน่วย กิโลแคลอรี/วัน
% successful feeding (McClave et al., 2016)	ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้ประสบความสำเร็จในการรับอาหาร โดยกำหนดนิยามคือ มีพลังงานจากอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อพลังงานตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับมากกว่าร้อยละ 80 เนื่องจากมีข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับพลังงานจากอาหารในสัดส่วนดังกล่าวมีผลต่อการลดอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤต โดยเฉพาะกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการ ⁴⁴ และสอดคล้องกับคำแนะนำของสมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งสหรัฐอเมริกาที่แนะนำให้ผู้ป่วยควรได้รับพลังงานจากอาหารจริงมากกว่าร้อยละ 80 ของพลังงานเป้าหมายภายในสัปดาห์แรกของการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล(McClave et al., 2016) การศึกษานี้กำหนดให้ประเมินผลลัพธ์ในวันที่ 1-7 ขณะเข้าร่วม โครงการวิจัยหรือน้อยกว่าระยะเวลา 7 วันในกรณีที่ผู้ป่วยเข้าได้กับเกณฑ์ในหยุดการติดตามผู้ป่วยหรือเกณฑ์ในการถอนผู้ป่วยออกจากงานวิจัย (withdrawal criteria)
% administered/ targeted calorie requirement ratio	ร้อยละของพลังงานอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อพลังงานตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับ โดยประเมินในวันที่ 1-7 ขณะเข้าร่วม โครงการวิจัย หรือน้อยกว่าระยะเวลา 7 วันในกรณีที่ผู้ป่วยเข้าได้กับเกณฑ์ในหยุดการติดตามผู้ป่วยหรือเกณฑ์ในการถอนผู้ป่วยออกจากงานวิจัย (withdrawal criteria)
ระยะเวลาที่ถึง successful feeding	ระยะเวลาที่ได้รับพลังงาน \geq ร้อยละ 80 ของพลังงานเป้าหมาย วัดและรายงานในหน่วย ชั่วโมง

ตารางที่ 1 ตัวแปรและคำจำกัดความของตัวแปรต่างๆ (ต่อ)

ตัวแปร	คำจำกัดความ/ วิธีการวัด
Pneumonia (Kalil et al., 2016; Mandell et al., 2007)	มีความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest X-ray) ร่วมกับอาการทางคลินิกอย่างน้อย 2 ใน 3 อาการ ได้แก่ มีอุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38°C หรือจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวผิดปกติ (WBC > 12,000 หรือ < 4,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร) หรือ มีเสมหะคล้ายเมือก/หนอง
Length of stay (LOS), Hospital mortality rate	<ul style="list-style-type: none"> - ระยะเวลาอนโรงพยาบาล โดยนับจากวันที่เข้าร่วมวิจัยจนถึงวันที่ถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล วัดและรายงานในหน่วย วัน - อัตราการตายระหว่างที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล
Arrhythmia (Josephson & Zimetbaum, 2009)	<p>ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> - Premature Atrial contraction (PAC, APC) หรือ Atrial Premature Depolarizations (APD) - Multifocal Atrial Tachycardia (MAT) - Atrial Fibrillation (AFib) - Atrial Flutter (AFI) - Paroxysmal Supraventricular Tachycardias (PSVT) - Supraventricular Tachycardia (SVT) <ul style="list-style-type: none"> ○ Junctional tachycardia <ul style="list-style-type: none"> ● Atrioventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT) <ul style="list-style-type: none"> ○ Wolff-Parkinson-White Syndrome and variants ● Atrioventricular reentrant tachycardia (AVRT) ○ Atrial Tachycardia <ul style="list-style-type: none"> ● Short burst of self limited AT ● Paroxysmal sustained AT ● Incessant or near incessant AT หรือ tachycardia induced cardiomyopathy ● Paroxysmal AT with block (PAT with block) - Atrial Premature Depolarizations (APD)

ตารางที่ 1 ตัวแปรและคำจำกัดความของตัวแปรต่างๆ (ต่อ)

ตัวแปร	คำจำกัดความ/ วิธีการวัด
Arrhythmia (Josephson & Zimetbaum, 2009)	<ul style="list-style-type: none"> - Ventricular Tachycardia (VT) <ul style="list-style-type: none"> ○ monomorphic หรือ polymorphic VT ○ unsustained หรือ sustained VT ○ Torsade de pointes ○ VT ที่ไม่ได้เกิดจากโรคหลอดเลือดหัวใจ <ul style="list-style-type: none"> ● Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia (RVOT tachycardia) ● Idiopathic left ventricular tachycardia (Belhassen's tachycardia) ● Bundle branch reentry ● VT จากโรค arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD) ● VT ใน cardiomyopathy ● VT ที่เกิดช่วง postoperative ● idiopathic left ventricular outflow tachycardia - Ventricular fibrillation (VF) - Premature ventricular contraction (PVC) <ul style="list-style-type: none"> ○ Bigeminy, Trigeminy, Quadrigeminy ○ couplets/ couple /Paired PVC ○ Triple or triplet PVC ○ multiform ○ short run VT / Nonsustained V ○ R on T phenomenon - Junctional rhythm (complete heart block) - Atrioventricular Block (AV block) <ul style="list-style-type: none"> ○ first-degree AV block ○ second- -degree AV block <ul style="list-style-type: none"> ● Wenckebach (Mobitz type I) block ● Mobitz type II block

ตารางที่ 1 ตัวแปรและคำจำกัดความของตัวแปรต่างๆ (ต่อ)

ตัวแปร	คำจำกัดความ/ วิธีการวัด
QT prolongation	<ul style="list-style-type: none"> ○ High grade AV block ○ third-degree AV block or complete heart block - Bundle Branch Block (BBB) $QTc \geq 480$ msec
Diarrhea (Hart & Dobb, 1988)	อาการท้องเสีย โดยพิจารณาจากการประเมินโดยใช้คะแนนรวมของ diarrhea score ที่ ≥ 12 คะแนน/24 ชั่วโมง
การติดเชื้อ <i>Clostridioides difficile</i>	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยวิธี enzyme immunoassay (EIA) พบ toxin A หรือ B เป็นบวก

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลจากงานวิจัยนี้จะนำไปใช้พัฒนาเป็นแนวทางในการใช้รักษาภาวะการรับอาหารเหลวผ่านทางเดินอาหารได้ลดลงในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยเฉพาะในสถานพยาบาลที่ไม่มียา erythromycin ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทำให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการรักษาที่เพิ่มขึ้น

บทที่ 2

วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 แนวคิดและทฤษฎีจากเอกสารและตำราที่เกี่ยวข้อง

2.1.1 สรีรวิทยาของการย่อยและดูดซึมอาหาร

ในสภาวะปกติ การย่อยอาหารแบ่งเป็น 3 ระยะ ประกอบด้วย (พิมพ์ศิริ ศรีพงษ์พันธ์, 2558)

1) Cephalic phase เกิดขึ้นเมื่อสมองได้รับการกระตุ้นจากการรับรู้กลิ่น เคี้ยว รส หรือนึกถึงอาหาร ส่งผลให้สมองส่งการผ่านทางเส้นประสาท vagus และเริ่มกระตุ้นให้มีการหลั่งน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร

2) Gastric phase เมื่ออาหารตกถึงกระเพาะอาหาร กระเพาะอาหารจะเกิดการยืดขยายเพื่อรับและกักเก็บอาหารในระหว่างที่เกิดการคลุกเคล้าและย่อยอาหารในกระเพาะ ในระยะนี้ จะมีการกระตุ้นให้หลั่งฮอร์โมน gastrin และกรดในกระเพาะอาหารมากขึ้น มีการบดย่อยอาหาร (mechanical breakdown) และมีการหลั่งเอนไซม์ pepsin เพื่อเริ่มย่อยอาหารประเภท โปรตีน

3) Intestinal phase เมื่ออาหารได้รับการบดย่อยในกระเพาะอาหารจนมีขนาดเล็กลงพอเหมาะจะสามารถผ่าน pylorus เข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) ทำให้มีการยืดขยายของลำไส้เล็ก เกิดการหลั่งฮอร์โมน cholecystokinin, secretin และส่งสัญญาณไปยังตับอ่อน ผลิตน้ำดี และส่งกลับไปยังกระเพาะอาหาร ส่งผลให้เกิดการหลั่งเอนไซม์เพื่อย่อยอาหารจากตับอ่อนมากขึ้น น้ำดีหดตัวหลั่งน้ำดีเข้าสู่ลำไส้เล็ก กระเพาะอาหารบีบตัวด้วยความแรงที่น้อยและช้าลงเพื่อให้อาหารเข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนต้นอย่างค่อยเป็นค่อยไป หลังจากนั้นลำไส้เล็กจะมีการบีบตัวแบบ peristalsis เพื่อส่งผ่านอาหารไปยัง jejunum และ ileum ต่อไป

การย่อยอาหารโดยเอนไซม์ต่างๆจะเกิดขึ้นในลำไส้เล็กเป็นหลัก สารอาหารจะถูกดูดซึมผ่าน villi และ microvilli ในลำไส้เล็ก หลังจากนั้นกากอาหารที่เหลืออยู่จะถูกลำไส้เล็กเคลื่อนผลักดันเข้าสู่ลำไส้ใหญ่ต่อไป บริเวณลำไส้ใหญ่จะมีการดูดซึมน้ำกลับและมีการเคลื่อนไหวทั้งแบบ segmental contraction คือ การบีบตัวที่ทำให้สารที่อยู่ในลำไส้ใหญ่เคลื่อนที่ทั้งไปหน้าและย้อนหลังเป็นระยะๆ เกิดขึ้นเด่นในบริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (distal colon) เพื่อช่วยในการดูดซึมน้ำกลับ และทำให้อุจจาระเป็นก้อน และการเคลื่อนไหวแบบ mass movement คือ การบีบตัวในทิศทางจาก ascending colon ไปยัง rectum เพื่อกำจัดอุจจาระออกจากร่างกาย

2.1.2 ฮอร์โมนควบคุมการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร

ฮอร์โมนควบคุมการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร สามารถแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ ฮอร์โมนที่มีผลกระตุ้นและมีผลยับยั้งการเคลื่อนไหวทางเดินอาหาร แสดงในตารางที่ 2 และรายละเอียดของฮอร์โมนมีดังนี้ (Luttikhof et al., 2013; Ukleja, 2010)

1) Motilin ถูกสร้างโดย M cells บริเวณส่วนต้นของ duodenum ในสภาวะท้องว่าง ซึ่งเป็นฮอร์โมนหนึ่งในการควบคุมการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร โดยมีผลกระตุ้นการทำงานของ migrating motor complex (MMC) phase III

2) Ghrelin เป็นฮอร์โมนที่หลั่งมาจาก X/A-like endocrine cells ซึ่งอยู่บริเวณเยื่อผิว mucosa ส่วน fundus ของกระเพาะอาหาร หน้าที่หลักของ ghrelin คือ การควบคุมการหลั่งของ growth hormone เพิ่มความอยากอาหาร รวมทั้งกระตุ้นการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและเพิ่ม gastric emptying

3) Glucose-dependent insulinotropic polypeptide หรือ gastric inhibitory polypeptide (GIP) ถูกสร้างจาก K-cells ซึ่งอยู่บริเวณลำไส้เล็กส่วน duodenum และส่วนต้นของ jejunum GIP มีหน้าที่หลักในการเมแทบอลิซึมสารอาหาร โดยเฉพาะน้ำตาลกลูโคสหรือไขมัน รวมทั้งยังมีหน้าที่ควบคุมการหลั่งอินซูลินหลังมื้ออาหารด้วย จากข้อมูลการศึกษาผลของการให้ GIP ในขนาดต่ำพบว่า สามารถเพิ่มอัตราเร็วของ gastric emptying บริเวณกระเพาะอาหารส่วนต้น และมีผลในทางตรงข้ามคือลดอัตราเร็วของ gastric emptying บริเวณกระเพาะอาหารส่วนปลาย ในขณะที่การให้ GIP ในขนาดสูงไม่มีผลต่ออัตราเร็วของ gastric emptying บริเวณกระเพาะอาหารส่วนต้น แต่มีผลเพิ่มอัตราเร็วของ gastric emptying บริเวณกระเพาะอาหารส่วนปลาย

4) Secretin มีหน้าที่ควบคุมสมดุลกรด-ด่าง ภายในลำไส้เล็กส่วน duodenum โดยไปกระตุ้นการหลั่ง gastric acid และการหลั่งไบคาร์บอเนตจากตับอ่อน นอกจากนี้ยังมีผลทำให้ระยะเวลาที่ใช้ในการบีบตัวของกระเพาะอาหารเพื่อดันอาหารลงสู่ลำไส้เล็กนานกว่าปกติ (delayed gastric emptying) และกระตุ้นการหลั่งน้ำย่อยจากตับอ่อนเพื่อใช้ในกระบวนการย่อยอาหาร จากการศึกษาในมนุษย์พบว่า การให้ secretin ในขนาดปกติของการรักษามีผลลดความดันภายในกระเพาะอาหาร เหนี่ยวนำให้เกิดการหดตัวของบริเวณหูรูด pylorus และทำให้เกิด delayed gastric emptying ตามมา

5) Cholecystokinin (CCK) เป็นฮอร์โมนทางเดินอาหารที่หลั่งจาก I-cells บริเวณลำไส้เล็ก ทำหน้าที่ควบคุมการหดตัวของถุงน้ำดี การคลายตัวของ sphincter of Oddi กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน somatostatin และเอนไซม์จากตับอ่อนโดยการจับกับ CCK-1 receptor ส่งผลให้เกิด

การคลายตัวของกระเพาะอาหารและเกิดการกระตุ้นผ่าน mechanoreceptor ทำให้เกิด gastric emptying ที่ช้าลง

6) Somatostatin เป็นฮอร์โมนที่สร้างจากเซลล์ paracrine, endocrine-like D cells เส้นประสาทที่มาเลี้ยงบริเวณทางเดินอาหาร และตับอ่อน เมื่อหลั่งออกมาจะไปกระตุ้นผ่านตัวรับคือ somatostatin receptor (SST) ซึ่งมีทั้งหมด 5 ชนิดย่อย (SST1-5) หน้าที่หลักของ somatostatin คือ ยับยั้งการหลั่งสารและฮอร์โมนต่างๆ เช่น gastrin, CCK, secretin, motilin, GIP และ oxyntomodulin นอกจากนี้ยังมีหน้าที่ยับยั้งการหลั่งของอินซูลิน กลูคากอน จากตับอ่อน รวมทั้งยับยั้งการสร้างกรด ลดการบีบตัวของลำไส้เล็ก ลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณทางเดินอาหาร (splanchnic blood flow) และทำให้เกิด gastric emptying ที่ช้าลง

7) Pancreatic polypeptide (PP) มีบทบาทควบคุมการบีบตัวของถุงน้ำดี การกระตุ้นการหลั่งของฮอร์โมน glucocorticoid การหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร และ gastric emptying โดยผลการศึกษาของการให้ PP ในหนู mice และมนุษย์ พบว่าทำให้มีการบริโภคอาหารลดลงและทำให้เกิด gastric emptying ที่ช้าลง

8) Peptide tyrosine-tyrosine (Peptide YY) ถูกสร้างและหลั่งจาก L-cells บริเวณของส่วนปลายทางเดินอาหาร มีผลยับยั้งการหลั่งสารและฮอร์โมนต่างๆ จากบริเวณกระเพาะอาหาร ตับอ่อน รวมทั้งลำไส้เล็ก ลดการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร ถุงน้ำดี และส่งผลให้เกิด gastric emptying ที่ช้าลง

ตารางที่ 2 ฮอร์โมนระบบประสาทที่ควบคุมการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร (Ukleja, 2010)

กระตุ้นการเคลื่อนไหวทางเดินอาหาร	ยับยั้งการเคลื่อนไหวทางเดินอาหาร
Acetylcholine	Nitric oxide
Cholecystokinin	Vasoactive intestinal polypeptide
Adenosine triphosphate	γ -aminobutyric acid
Motilin	Norepinephrine
Serotonin	Somatostatin
Prostaglandin E ₂	Glucagon
Neurokinin A	Substance P
Gastrin-releasing peptide	Opioids
Bombesin	Secretin

2.1.3 การเปลี่ยนแปลงระบบย่อยและการดูดซึมอาหารในผู้ป่วยวิกฤต

ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกหรือความดันโลหิตต่ำ ร่างกายจะปรับตัวโดยการลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงทางเดินอาหาร (splanchnic hypoperfusion) โดยชั้น mucosa ของทางเดินอาหารจะเป็นส่วนที่ได้รับผลกระทบมากที่สุดเป็นลำดับแรก เมื่อการทำงานของชั้น mucosa เสียไปจึงทำให้การดูดซึมสารอาหารที่ลำไส้เล็กลดลงในผู้ป่วยวิกฤต นอกจากนี้ยังพบว่าในช่วงที่อดอาหาร ผู้ป่วยที่ระดับความดันโลหิตค่อนข้างคงที่มีปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้เล็กมากกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี (healthy control) แต่เมื่อให้สารอาหารในผู้ป่วย การปรับเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงลำไส้เล็กเพื่อตอบสนองต่อสารอาหารในผู้ป่วยวิกฤตนั้นเกิดขึ้นน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญ

ในด้านของการย่อยอาหาร พบว่าผู้ป่วยวิกฤตมีระดับฮอร์โมน CCK ที่สูงขึ้น แต่มีการบีบตัวของถุงน้ำดีและการหลั่งเอนไซม์จากตับอ่อนลดลง สำหรับในด้านการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารพบว่า ในผู้ป่วยวิกฤตมีการเคลื่อนไหวทางเดินอาหารผิดปกติถึงร้อยละ 50 โดยความผิดปกติที่พบ ได้แก่ การเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารส่วนบนและล่างไม่สัมพันธ์กัน กระเพาะอาหารยืดขยายเพื่อรับอาหารได้น้อยกว่าปกติ และมี gastric emptying time ที่ช้าลงเนื่องจากมีระดับของฮอร์โมน CCK และ peptide Y-Y ที่สูงขึ้น และสัญญาณส่งกลับจากลำไส้เล็กส่วนต้นในช่วงของ intestinal phase สูงขึ้นกว่าปกติ

นอกเหนือจากระดับฮอร์โมนและการตอบสนองของร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยวิกฤต ยังพบปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการเคลื่อนไหวทางเดินอาหารผิดปกติ ได้แก่ โรคหรือความผิดปกติของผู้ป่วย เช่น ภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง ภาวะความดันในช่องท้องสูง ความผิดปกติของสารน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าอาจเกี่ยวข้องกับการหลั่งสารในกลุ่ม cytokines ที่เพิ่มขึ้น การลดลงของ ion channels บนผิวเซลล์ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังลำไส้ ความผิดปกติของสารสื่อประสาทและประสานงานของเซลล์ (tachykinins) เช่น substance P, neurokinin รวมถึงฮอร์โมนหรือสารสื่อกลาง (mediator) ที่หลั่งเพิ่มขึ้นในช่วงที่ร่างกายมีภาวะความเครียดทางกายภาพเกิดขึ้น ซึ่งมีผลยับยั้งการทำงานของลำไส้ เช่น nitric oxide, vasoactive intestinal peptide (VIP) และ corticotropin releasing factor (CRF) รวมทั้งยาบางชนิดมีผลลดการทำงานของทางเดินอาหารได้เช่นเดียวกัน เช่น ยาแก้ปวดในกลุ่ม opioid หรือยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic (Ritz et al., 2000) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤต (Ritz et al., 2000)

ปัจจัยเสี่ยง	รายละเอียด
โรคประจำตัวเดิม	เบาหวาน การตัดประสาทเวกัส (vagotomy) โรคหนังแข็ง (systemic sclerosis) ลำไส้อุดตันเท็จเรื้อรัง (chronic intestinal pseudo-obstruction) กล้ามเนื้อและผิวหนังอักเสบ (myopathies/ dermatomyositis)
การวินิจฉัย/ อาการสำคัญปัจจุบัน	การบาดเจ็บที่ศีรษะ Burns การผ่าตัดหรือได้รับบาดเจ็บบริเวณช่องท้อง ไขสันหลังบาดเจ็บ (spinal cord injury) ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (pancreatitis)
ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ	ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia)
กลุ่มยาที่ได้รับ	กลุ่ม opioids เช่น morphine และ pethidine กลุ่ม anticholinergics
ภาวะ stress จากสาเหตุต่างๆ	ความปวด ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis)

เมื่อผู้ป่วยวิกฤตมีการทำงานของทางเดินอาหารผิดปกติ ทำให้เป็นอุปสรรคที่สำคัญของการให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร ผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงทางคลินิก เช่น อาการไม่สบาย อึดอัดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และ/หรือท้องเสีย ซึ่งอาการอาเจียนอาจทำให้เกิดการสำลักและนำไปสู่ภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อตามมา นอกจากนี้ยังทำให้การดูดซึมสารอาหาร ยา และอิเล็กโทรไลต์ได้ลดลง (Ritz et al., 2000)

การดูดซึมสารอาหารและยามีการเปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยวิกฤตเนื่องจากหลายปัจจัยเช่น การลดลงของปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงยังบริเวณทางเดินอาหารดังกล่าวมาแล้ว ซึ่งอาจ

เกิดจากภาวะตัวโรคของผู้ป่วยเอง เช่น อยู่ในภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) หรือการได้รับยาในกลุ่มตีบหลอดเลือด (vasopressor) เพื่อประคองภาวะการไหลเวียนโลหิตให้คงที่ ส่งผลให้เยื่อทางเดินอาหารซึ่งมีหน้าที่หลักคือการดูดซึมสารอาหารและยาถูกทำลายไปจากการขาดเลือดมาเลี้ยง (mucosal ischemia) นอกจากนี้ยังพบภาวะเยื่อทางเดินอาหารบวม (mucosal edema) จากการได้รับสารน้ำปริมาณมากในการช่วยฟื้นคืนชีพ และการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารที่เปลี่ยนแปลงไป ได้แก่ การเคลื่อนไหวที่มากไปจากภาวะท้องเสีย ทำให้อาหารอยู่ในทางเดินอาหารได้สั้นลง รวมทั้งการได้รับยาลดการหลั่งกรดเพื่อป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร (stress ulcer prophylaxis) ทำให้มีการย่อยอาหารได้ลดลงและส่งผลให้การดูดซึมสารอาหารและยาลดลงได้เช่นกัน

2.1.4 เครื่องมือที่ใช้วัดการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร

1) Gastric scintigraphy เป็นวิธีมาตรฐานสำหรับการวัด gastric emptying ทำโดยการให้อาหารเหลวที่มีส่วนประกอบของสารกัมมันตภาพรังสีผ่านทางเดินอาหาร จากนั้นทำการตรวจด้วยเครื่องสแกนเพื่อตรวจวัดระยะเวลาที่อาหารเคลื่อนผ่านออกจากกระเพาะอาหาร โดยค่าพารามิเตอร์ที่วัดคือ ระยะเวลาที่อาหารเคลื่อนผ่านกระเพาะไปร้อยละ 50 (T_{50}) ข้อจำกัดด้วยวิธีการวัด gastric scintigraphy คือ ต้องย้ายผู้ป่วยไปยังแผนกเวชศาสตร์นิวเคลียร์เพื่อทำการวัดซึ่งทำได้ยากในทางปฏิบัติเนื่องจากผู้ป่วยวิกฤตส่วนใหญ่อยู่ในสถานะที่ไม่คงที่

2) Paracetamol absorption Test (PAT) เป็นการตรวจวัดระดับยา paracetamol ในเลือดโดยอาศัยคุณสมบัติของยาที่ไม่ถูกดูดซึมในกระเพาะอาหาร แต่ดูดซึมได้ดีที่ลำไส้เล็ก ดังนั้นระดับยาจึงนำมาใช้เป็นตัวแทนของการวัด gastric emptying ได้ แต่ด้วยข้อจำกัดในเรื่องของความแตกต่างของวิธีการวัด เช่น ขนาดยาและรูปแบบยาที่ใช้ ทำให้ยังไม่มีวิธีการวัดในรูปแบบมาตรฐานที่สามารถนำมาใช้ได้ รวมทั้งปัจจัยรบกวนในด้านของเภสัชจลนศาสตร์ เช่น เมแทบอลิซึมและการกำจัดยาที่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งอาจส่งผลต่อการแปลผลการวัดระดับยาในเลือดได้

3) Carbohydrate absorption (3-O-Methylglucose หรือ 3-OMG) โดย 3-OMG เป็นน้ำตาลสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติคล้ายยา paracetamol คือ ไม่สามารถแพร่ผ่านเยื่อกระเพาะอาหาร (gastric mucosa) ได้ แต่ดูดซึมได้ดีที่ลำไส้เล็กโดยมีอัตราการดูดซึมและใช้ตัวนำพา (co-transporter) เช่นเดียวกับน้ำตาลกลูโคส ซึ่งเยื่อลำไส้เล็กหรือเนื้อเยื่ออื่นๆ ในร่างกายไม่สามารถเมแทบอลิซึม 3-OMG ไปใช้เป็นพลังงานได้ จึงถูกขับออกในรูปแบบเดิมทางปัสสาวะ ดังนั้น การวัดระดับของ 3-OMG ในเลือดจึงเทียบเท่ากับอัตราการดูดซึมจากลำไส้เล็กและสามารถใช้เป็นตัวแทน

ของ gastric emptying ได้ อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของวิธีการวัด 3-OMG คือ ปัจจัยรบกวนในด้านของเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยวิกฤตเช่นเดียวกับวิธีการวัดแบบ PAT นอกจากนี้ยังพบว่าความสามารถในการดูดซึม 3-OMG ของลำไส้เล็กแยกลงในผู้ป่วยวิกฤต รวมทั้งยาบางชนิดที่มีผลต่อการบีบตัวของลำไส้ อาจเปลี่ยนแปลงการดูดซึมของ 3-OMG โดยที่ไม่สัมพันธ์กับ gastric emptying

4) Isotope breath tests สามารถทดสอบโดยให้ผู้ป่วยได้รับอาหารมาตรฐานที่ผสมไอโซโทป (เช่น ^{13}C , ^{14}C เป็นต้น) เมื่อ ^{13}C เคลื่อนที่ผ่านกระเพาะอาหารจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วในลำไส้เล็กและถูกเผาผลาญโดยตับเป็น $^{13}\text{CO}_2$ ที่ถูกขับออกด้วยกระบวนการหายใจออกและถูกตรวจจับด้วยวิธี breath test โดยใช้เครื่องมือ isotope ratio mass spectrometry ซึ่งปริมาณของ $^{13}\text{CO}_2$ ที่มากขึ้นเมื่อระยะเวลาผ่านไปสัมพันธ์กับ gastric emptying ที่เพิ่มขึ้น สำหรับค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในการแปลผลเปรียบเทียบคือ gastric emptying coefficient (GEC) และ/หรือ gastric half-emptying time ($t_{1/2}$) แต่ข้อจำกัดของวิธีการวัด isotope breath tests คือ ความแตกต่างในกระบวนการเมแทบอลิซึมและการสร้าง $^{13}\text{CO}_2$ ในแต่ละบุคคล ดังนั้น การทดสอบวิธีการนี้จึงเหมาะกับรูปแบบการวิจัยที่ต้องการศึกษาถึงผลการตอบสนองต่อยาหรือการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันที่ระยะเวลาก่อน-หลังการได้รับการรักษา มากกว่าการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างกลุ่มผู้ป่วย

5) Ultrasonography โดยการทำ ultrasound ชนิดที่ให้ภาพตามจริง (real time) ถูกนำมาใช้สำหรับประเมินการบีบตัวของบริเวณ antrum ของกระเพาะอาหาร gastric emptying การเคลื่อนไหวของอาหารผ่านกระเพาะบริเวณ pyloric รูปร่างและรอยผนังของกระเพาะอาหาร รวมทั้งการกระจายของอาหารได้ ข้อดีของวิธีการนี้คือ เป็นวิธีที่ไม่ทำให้เกิดการบาดเจ็บทางร่างกาย (non-invasive) ไม่มีความเสี่ยงจากการได้รับรังสี และไม่จำเป็นต้องเคลื่อนย้ายออกจากหอผู้ป่วย แต่มีข้อจำกัดจาก 2 ปัจจัยซึ่งอาจส่งผลให้การอ่านภาพแปลผลได้ยาก คือ

1. ปัจจัยจากตัวผู้ป่วย เช่น มีปริมาณเนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนังเยอะ มีการบวมของช่องว่างระหว่างเซลล์ หรือการมีอากาศบริเวณ fundus เป็นต้น
2. ปัจจัยจากลักษณะของอาหาร ได้แก่ อาหารที่มีความเข้มข้นหรือความหนาแน่นมากอาจไปบดบังการมองเห็นบริเวณกระเพาะอาหารส่วนต้นได้

6) Magnetic Resonance Imaging (MRI) สามารถนำมาใช้ในการประเมิน gastric emptying และรูปร่างลักษณะของผนังกระเพาะอาหารได้ โดยมีข้อดีคือ ไม่ต้องใช้สารทึบรังสีและสามารถวัดปริมาณสารคัดหลั่งในกระเพาะอาหารซึ่งแตกต่างจากวิธี Gastric Scintigraphy แต่มีข้อจำกัดในด้านของค่าใช้จ่ายที่สูงรวมทั้งต้องเคลื่อนย้ายผู้ป่วยวิกฤตออกจากหอผู้ป่วย

7) Gastric Residual Volume (GRV) measurement เป็นการวัดปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะอาหารระหว่างการให้อาหารเหลวเป็นระยะๆ ทุก 4-6 ชั่วโมง เป็นวิธีการที่สามารถทำได้สะดวกในทางปฏิบัติและอาจใช้เป็นตัวแทนของการประเมิน gastric emptying การประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางเดินอาหาร และประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดปอดอักเสบจากการติดเชื้อสูดสำลัก (aspiration pneumonia) ของผู้ป่วยได้ ข้อจำกัดของวิธีนี้คือ ลักษณะของสายยางให้อาหารที่แตกต่างกัน เช่น ชนิด ขนาด และตำแหน่งของการใส่สายยางสามารถส่งผลต่อการวัดผลที่แตกต่างกันได้ รวมทั้งยังไม่มีค่ากำหนดปริมาณของ GRV ที่เป็นมาตรฐาน อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาความไวของการใช้ปริมาณ GRV เทียบกับวิธีการวัดแบบ Gastric Scintigraphy ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน พบว่าเมื่อปริมาณ GRV > 250 มิลลิลิตร ที่ระยะเวลา 24 ชั่วโมงจะสัมพันธ์กับการเกิด gastric emptying ที่ช้าลง (Chapman et al., 2011; Nguyen et al., 2013) อย่างไรก็ตามสมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งสหรัฐอเมริกาไม่แนะนำให้หยุดการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารเมื่อมี GRV < 500 มิลลิลิตร โดยไม่มีอาการอื่นๆ ที่แสดงถึงความผิดปกติในการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารร่วมด้วย

รูปแบบวิธีการวัดการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารสรุปไว้ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 วิธีการวัดการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤต (Kar, Jones, Horowitz, Chapman, & Deane, 2015)

ประเภทการวัด	วิธีการวัด
การวัด โดยตรง	Scintigraphy
การวัดทางอ้อม	Paracetamol absorption Test Carbohydrate absorption (3-O-Methylglucose; 3-OMG) Isotope breath test
การวัดด้วยวิธีอื่นๆ	Ultrasound MRI
การวัดโดยใช้ตัวแทน (surrogate)	Gastric residual volume (GRV)

2.1.5 การคำนวณความต้องการพลังงานในผู้ป่วยวิกฤต

วิธีการมาตรฐานที่ใช้ในการประเมินพลังงานที่ผู้ป่วยต้องการคือ การวัดพลังงานหรือแคลอรีทางอ้อม (Indirect Calorimeter, IC) โดยอาศัยหลักการของพลังงานทั้งหมดของร่างกายจะสัมพันธ์กับอัตราการใช้ออกซิเจนและอัตราการจับถ่ายคาร์บอนไดออกไซด์ เครื่องมือนี้จึงวัด oxygen consumption และ carbon dioxide production ในผู้ป่วยที่มีสถานะคงที่ระยะเวลาประมาณ 30-60 นาที และคำนวณออกมาเป็นพลังงานที่ผู้ป่วยต้องการด้วย Weir equation วิธีนี้มีข้อจำกัดคือเทคนิคการวัดและต้องการเครื่องมือเฉพาะสำหรับใช้ในการวัด ทำให้ไม่สามารถใช้วิธี IC ได้ในทางเวชปฏิบัติ จึงมีการนำสมการการคำนวณพลังงานมาใช้แทนวิธี IC เช่น Harris-Benedict equation, Fick equation หรือ Ireton-Jones equations อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีสมการใดที่แม่นยำที่สุดใน การประเมินความต้องการพลังงานในผู้ป่วยวิกฤต สมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งสหรัฐอเมริกาจึงกำหนดการใช้ weight-based equation มาใช้ในการประเมินความต้องการพลังงานเนื่องจากสามารถนำไปใช้งานได้จริงในเวชปฏิบัติ รายละเอียดการคำนวณโดยใช้ weight-based equation มีดังนี้ (McClave et al., 2016)

1. กรณีผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวตามมาตรฐาน: พลังงานที่ผู้ป่วยต้องการ 25-30 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัว/วัน
2. คนไข้ที่มีน้ำหนักตัวเกินหรือมีภาวะ obesity กำหนดพลังงานเป้าหมายตามสูตรคำนวณดังนี้
 - กรณีที่มี body mass index (BMI) อยู่ในช่วง 30-50 กิโลกรัม/น้ำหนักตัว²: พลังงานที่ผู้ป่วยต้องการ เท่ากับ 11-14 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัวจริง (actual body weight)/วัน
 - กรณีที่มี body mass index (BMI) มากกว่า 50 กิโลกรัม/น้ำหนักตัว²: พลังงานที่ผู้ป่วยต้องการเท่ากับ 22-25 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัวในอุดมคติ (idea body weight, IBW)/วัน

2.1.6 แนวทางการดูแลรักษาภาวะการทำงานผิดปกติของทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤต

ปัจจุบันกระบวนการให้อาหารและพลังงานในผู้ป่วยวิกฤตมีวัตถุประสงค์เพื่อช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยวิกฤตให้ดีขึ้น เพื่อลดโอกาสการเกิดการล้มเหลวของอวัยวะส่วนปลายได้ ดังนั้น การให้อาหารผ่านทางทางเดินอาหาร (enteral nutrition, EN) ของผู้ป่วย เพื่อหวังผลในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในระบบทางเดินอาหาร เช่น GALT (gut-associated lymphoid tissue) และ MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) เป็นต้น นอกจากนี้ ยังช่วยกระตุ้นแบคทีเรียเฉพาะถิ่นให้เพิ่มจำนวนมากขึ้นและลดการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค ทำให้ลดการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ (Bozzetti, Braga, Gianotti, Gavazzi, & Mariani, 2001) นอกจากนี้ ยังพบว่าทำให้

EN กระตุ้นให้เกิดการหลั่ง intestinal alkaline phosphatase ซึ่งมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของลำไส้ให้ดีขึ้นและกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในทางเดินหายใจของผู้ป่วยได้ (Gupta et al., 2003)

ควรเริ่มให้อาหารและพลังงานภายใน 24 ชั่วโมงหลังการเข้ารับรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตหรือหลังผ่าตัดให้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีกว่าการเริ่มให้อาหารหลังจาก 24 ชั่วโมง ได้แก่ ลดการติดเชื้อและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ลดภาวะแทรกซ้อนรวมทั้งอัตราการเสียชีวิต (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการเริ่มให้อาหารผ่านทางเดินอาหารตั้งแต่ช่วงแรก (early enteral feeding)

ผู้นิพนธ์	กลุ่มประชากร	เกณฑ์กำหนด	ผลการศึกษา
Marik PE (Marik & Zaloga, 2001)	ผู้ป่วยวิกฤต อายุรกรรม	< 36 ชั่วโมง	ลดการติดเชื้อและลดระยะเวลาอน โรงพยาบาล
Lewis SJ (S. J. Lewis, Egger, Sylvester, & Thomas, 2001)	ผู้ป่วยวิกฤต ศัลยกรรม	< 24 ชั่วโมง	ลดการติดเชื้อและลดระยะเวลาอน โรงพยาบาลแต่เพิ่มการอาเจียน
Heyland DK (Heyland, Dhaliwal, Drover, Gramlich, & Dodek, 2003)	ผู้ป่วยวิกฤต อายุรกรรม	< 24-48 ชั่วโมง	มีแนวโน้มลดอัตราการติดเชื้อและ การเสียชีวิต
Lewis SJ (S. J. Lewis, Andersen, & Thomas, 2009)	ผู้ป่วยวิกฤต ศัลยกรรม	< 24 ชั่วโมง	ลดอัตราการเสียชีวิต

ตารางที่ 5 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการเริ่มให้อาหารผ่านทางเดินอาหารตั้งแต่ช่วงแรก (early enteral feeding) (ต่อ)

ผู้นิพนธ์	กลุ่มประชากร	เกณฑ์กำหนด	ผลการศึกษา
Doig GS (Doig, Heighes, Simpson, Sweetman, & Davies, 2009)	ผู้ป่วยวิกฤต	< 24 ชั่วโมง	ลดอัตราการติดเชื้อและเสียชีวิต
Osland EJ (Osland & Memon, 2010)	ผู้ป่วยวิกฤต ศัลยกรรม	< 24 ชั่วโมง	ลดภาวะแทรกซ้อน
Doig GS (Doig, Heighes, Simpson, & Sweetman, 2011)	ผู้ป่วยอุบัติเหตุ	< 24 ชั่วโมง	ลดอัตราการเสียชีวิต

จากข้อมูลดังกล่าว เพื่อให้ผู้ป่วยวิกฤตได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ดี จึงควรดูแลในด้านของสมดุลอิเล็กโทรไลต์ ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และลดการใช้ยาที่มีผลลดการทำงานของทางเดินอาหาร นอกจากนี้สมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งสหรัฐอเมริกาได้ให้คำแนะนำแนวทางการดูแลผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะรับอาหารเหลวทางสายยางได้ลดลงโดยปรับรูปแบบการให้อาหารเป็นการให้อาหารแบบต่อเนื่อง (continuous infusion) และพิจารณาให้ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร (prokinetic drugs)

2.2 เอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารลดลงสามารถพิจารณากระตุ้นการทำงานของทางเดินอาหารที่มีกลไกการออกฤทธิ์ตรงกับพยาธิสรีรวิทยาของการย่อยและดูดซึมอาหารดังแสดงในตารางที่ 6 โดยเมื่อพิจารณาจากข้อมูลความปลอดภัยด้านยาและข้อมูลการศึกษา

ในกลุ่มประชากรที่เป็นผู้ป่วยวิกฤต อาจพิจารณาการใช้ยา metoclopramide, erythromycin หรือ domperidone สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้

ตารางที่ 6 ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร (Luttikhold et al., 2013)

ยา	กลไกการออกฤทธิ์	รูปแบบ	ขนาดยา	การศึกษาในผู้ป่วยวิกฤต
Erythromycin	กระตุ้น motilin	ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 3 ครั้ง	มี
Azithromycin	กระตุ้น motilin	รับประทาน	500 มิลลิกรัม/วัน	ไม่มี
Metoclopramide	ต้านตัวรับ dopamine	ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	10-20 มิลลิกรัม	มี
Domperidone	ต้านตัวรับ dopamine	รับประทาน	10 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง	มี

Lewis และคณะได้รวบรวมข้อมูลการวิจัยในรูปแบบการทดลองแบบสุ่ม (randomized controlled trial; RCT) จำนวน 13 การศึกษา เมื่อนำมาวิเคราะห์ข้อมูลในรูปแบบ meta-analysis เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารเมื่อเทียบกับยาหลอก พบว่าการให้ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารสามารถเพิ่มการรับอาหารเหลวทางสายยางได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.73, 95% CI 0.55, 0.97) รวมทั้งทำให้ผู้ป่วยมี GRV < 250 มิลลิลิตร และประสบความสำเร็จในการใส่สายยางให้อาหารในตำแหน่งที่อยู่หลังหูรูด pyloric (post-pyloric feeding) มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผลในด้านของอุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ อัตราการตาย ระยะเวลาที่นอนในหอผู้ป่วยวิกฤต และอาการอาเจียนไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวทางเดินอาหารที่ได้รวบรวมมาวิเคราะห์ข้อมูลประกอบด้วยยา erythromycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำจำนวน 7 การศึกษา ยา metoclopramide ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำจำนวน 8 การศึกษา และยา domperidone ในรูปแบบรับประทานจำนวน 2 การศึกษา โดยข้อจำกัดของการศึกษานี้สามารถสรุปได้เพียงว่าการให้ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารมีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก แต่ยังไม่สามารถเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวได้ เนื่องจากจำกัดด้วยจำนวนการศึกษาที่ยังน้อยอยู่ในปัจจุบัน (K. Lewis et al., 2016)

Chapman และคณะ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา erythromycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในการกระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตจำนวน 20 ราย ที่ต้องใส่เครื่องช่วยหายใจและมีภาวะรับอาหารเหลวทางสายยางได้ลดลง โดยพิจารณาจากปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะ > 250 มิลลิลิตร ขณะที่ได้รับอาหารในอัตราเร็ว > 40 มิลลิลิตร/ชั่วโมง โดยวัดผลของ gastric emptying จากปริมาณผลต่างของอาหารที่ให้แก่ผู้ป่วยกับปริมาณอาหารที่เหลือค้างในกระเพาะหลังจากได้รับยา 4 ชั่วโมง ผลของการศึกษาพบว่า การให้ยา erythromycin ขนาด 200 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ย gastric emptying เท่ากับ 139 ± 37 มิลลิลิตร ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีค่าเฉลี่ย gastric emptying เท่ากับ -2 ± 46 มิลลิลิตร (Chapman, Fraser, Kluger, Buist, & De Nichilo, 2000)

Nguyen และคณะ ทำการศึกษาในรูปแบบ randomized double-blind เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา erythromycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำและยา metoclopramide รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในการกระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตที่ใส่เครื่องช่วยหายใจจำนวน 90 ราย ผลการศึกษาพบกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin สามารถลดปริมาณเฉลี่ยของอาหารที่เหลือค้างในกระเพาะ (GRV) ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide อย่างมีนัยสำคัญ กล่าวคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา erythromycin มีค่าเฉลี่ย GRV ก่อนได้รับยาเท่ากับ 798 ± 33 มิลลิลิตร และลดลงเหลือ 201 ± 19 มิลลิลิตร ที่ระยะเวลา 24 ชั่วโมง ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา metoclopramide มีปริมาณ GRV เฉลี่ยก่อนและหลังได้รับยา 24 ชั่วโมงเท่ากับ 830 ± 32 มิลลิลิตร และ 435 ± 30 มิลลิลิตร ตามลำดับ นอกจากนี้ ยังพบว่าสัดส่วนผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารเหลวหลังจากได้รับยา erythromycin สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide (ร้อยละ 87 และ 62 ตามลำดับ) ในกรณีที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่ตอบสนองต่อยาที่ตนเองได้รับ จะให้การรักษาโดยการให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกัน (rescue combination therapy) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ประสบความสำเร็จในการรับอาหารเหลวในวันที่ 1 และวันที่ 6 เท่ากับ ร้อยละ 92 และ 67 ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการตอบสนองต่อยาลดลงโดยแปรผกผันกับระยะเวลาที่ได้รับยา (tachyphylaxis) ทั้งนี้ ไม่พบความแตกต่างของอาการไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่ม (Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, & Holloway, 2007)

MacLaren และคณะ ทำการทดลองแบบสุ่มเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา erythromycin เทียบกับยา metoclopramide ต่อการเพิ่มขึ้นของ gastric emptying และความสามารถในการรับอาหารผ่านทางทางเดินอาหาร ในผู้ป่วยวิกฤตที่มี GRV > 150 มิลลิลิตร จำนวน 20 ราย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มซึ่งจะได้รับยา erythromycin ขนาด 250 มิลลิกรัม รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือยา metoclopramide ขนาด 10 มิลลิกรัม รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยทั้ง

สองกลุ่มจะได้รับการประเมินการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารโดยใช้วิธี PAT และการวัด GRV เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยา ผลจากการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา erythromycin มีปริมาณยาที่ถูกดูดซึมซึ่งแสดงในรูปของพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยาพาราเซตามอลกับระยะเวลา ที่ระยะเวลา 0 ถึง 60 นาที (area under the curve; AUC_{0-60}) ก่อนและหลังได้รับยาเท่ากับ 3.5 ± 3.0 มิลลิกรัม.ชั่วโมง/ลิตร และ 12.5 ± 8.7 มิลลิกรัม.ชั่วโมง/ลิตร ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide มีแนวโน้มค่า AUC_{0-60} เพิ่มขึ้น คือ 4.4 ± 2.8 มิลลิกรัม.ชั่วโมง/ลิตร และ 9.5 ± 3.8 มิลลิกรัม.ชั่วโมง/ลิตร ตามลำดับ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MacLaren, Kiser, Fish, & Wischmeyer, 2008)

Hersch และคณะได้ทำการศึกษาแบบ prospective, crossover, nonrandomized study เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้เครื่องช่วยหายใจจำนวน 31 ราย ผู้ป่วยได้รับยาทั้งหมด 4 รูปแบบ คือ

- 1) ยา metoclopramide ขนาด 10 มิลลิกรัม รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง
- 2) ยา metoclopramide ขนาด 10 มิลลิกรัม รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ร่วมกับยา erythromycin ฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 10 มิลลิกรัม/ชั่วโมง
- 3) ยา erythromycin ฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 10 มิลลิกรัม/ชั่วโมง และ
- 4) ยา erythromycin ขนาด 200 มิลลิกรัม รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง

ซึ่งผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มที่มีการเรียงลำดับของการได้ยาแตกต่างกัน รูปแบบการวัด gastric emptying rate (GER) โดยวิธี Isotope breath tests และประเมินจากค่าสูงสุดของอัตราส่วนระหว่าง $^{13}CO_2/^{12}CO_2$ ต่อหน่วยระยะเวลา (Peak of the Percentage dose recovered; PDR_{peak}) และระยะเวลาที่เกิดค่า PDR_{peak} ที่สูงที่สุด (minutes to reach PDR_{peak}) ผลจากการศึกษาพบว่า การได้รับยา 2 ชนิดร่วมกัน คือ metoclopramide ขนาด 10 มิลลิกรัม รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ร่วมกับยา erythromycin ฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 10 มิลลิกรัม/ชั่วโมง สามารถเพิ่ม GER ได้ดีที่สุดโดยมีค่า PDR_{peak} ที่สูงและระยะเวลาเกิด PDR_{peak} ต่ำลงเมื่อเทียบกับช่วงที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ และการได้รับยา erythromycin ฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 10 มิลลิกรัม/ชั่วโมง เพียงชนิดเดียวมีค่า PDR_{peak} สูงกว่าช่วงที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกันแต่ไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาเกิด PDR_{peak} ในขณะที่การได้รับยา metoclopramide ไม่มีผลต่อการเพิ่ม GER (Hersch et al., 2015)

จากข้อมูลการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นถึงยา erythromycin มีแนวโน้มในด้านประสิทธิภาพที่ดีกว่ายา metoclopramide และจากการศึกษาของ Nguyen และคณะ ที่ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาในรูปแบบการให้ยา 2 ชนิดร่วมกัน คือ erythromycin และ metoclopramide

โดยเปรียบเทียบกับ การได้รับยา erythromycin เพียงชนิดเดียว ในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตจากหอบผู้ป่วยอายุ รกรรมและศัลยกรรมจำนวน 75 ราย พบว่าเมื่อประเมินค่า GRV เฉลี่ยหลังจากได้รับยา 24 ชั่วโมง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ 2 ชนิดร่วมกันมีค่า GRV เฉลี่ยลดลง 293 ± 45 มิลลิลิตร เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับยา erythromycin เพียงอย่างเดียวซึ่งมีค่าเฉลี่ยของ GRV ลดลง 136 ± 23 มิลลิลิตร และ เมื่อประเมินผลการศึกษาหลังจากได้รับยาครบ 7 วัน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกัน ประสบผลสำเร็จในการรับอาหารและได้รับปริมาณพลังงานจากอาหารต่อวันสูงกว่าผู้ป่วยอีกกลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญ ในด้านของการเกิด tachyphylaxis พบการเกิดหลังจากให้ยาเมื่อระยะเวลาผ่านไป 4.5 ± 0.5 และ 6.5 ± 0.5 วัน ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin ชนิดเดียวและกลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิด ร่วมกัน ตามลำดับ ในขณะที่ผลการศึกษาด้านระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาลและอัตราการตาย ไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ ยังพบว่าการได้รับยาสำหรับทำให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะสงบ (sedation) ปริมาณของ GRV ที่เวลาเริ่มต้นก่อนที่จะได้รับยากระตุ้นการเคลื่อนไหวทางเดินอาหาร และ ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำมีความสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อยาที่ใช้ในการรักษา และในกลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกันมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะท้องเสียมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, Burgstad, et al., 2007)

ถึงแม้จากการศึกษาในด้านประสิทธิภาพพบว่ายา erythromycin มีแนวโน้มที่ดีกว่ายา metoclopramide และการให้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกันมีแนวโน้มเพิ่มประสิทธิภาพในการเพิ่มการบีบตัวของทางเดินอาหารได้ดีกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว แต่เนื่องจากผลข้างเคียงของยา erythromycin ที่มีรายงานการกระตุ้นให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *Clostridioides difficile* และ อาจก่อให้เกิดการดื้อยาตามมา อย่างไรก็ตาม Nguyen และคณะ ได้ศึกษาอุบัติการณ์ท้องเสียจากการ ติดเชื้อ *Clostridioides difficile* ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะรับอาหารผ่านทางเดินอาหาร ได้ลดลงและ ได้รับสูตรยาที่มี erythromycin สำหรับกระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร จำนวนทั้งหมด 180 ราย โดยรูปแบบการศึกษาเป็นแบบเชิงสังเกตไปข้างหน้า (prospective observational study) และให้คำนิยามของอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *Clostridioides difficile* จากผลตรวจ CD toxin ให้ผลเป็นบวก ผลการศึกษาพบผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสียร้อยละ 40 และเกิดหลังจากได้รับยาเฉลี่ย 9.9 ± 8 วัน โดยพบในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin ร่วมกับยา metoclopramide มากที่สุด (ร้อยละ 49) รองลงมาคือกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide และ erythromycin เพียงชนิดเดียว (ร้อยละ 32 และ 30) แต่อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ *Clostridioides difficile* (Nguyen, Ching, Fraser, Chapman, & Holloway, 2008)

ในด้านของการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ มีกรณีศึกษา (case report) การเกิด QT prolongation และ Torsades de Pointes (TdP) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา erythromycin ขนาด 500

มิลลิกรัม รูปแบบรับประทานวันละ 4 ครั้ง สำหรับรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อร่วมกับยา quinidine sulfate ขนาด 400 มิลลิกรัม รูปแบบรับประทานวันละ 4 ครั้ง สำหรับรักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเริ่มเกิด QT prolongation หลังจากได้รับยาร่วมกันนาน 4 วัน และ QT_c ของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงจาก 342 msec เป็น 631 msec และกลับมาเป็นปกติหลังจากที่ผู้ป่วยหยุดยาทั้งสองชนิดประมาณ 3 วัน (Lin & Quasny, 1997) ในปีเดียวกันมีกรณีศึกษาผู้ป่วยเกิดภาวะ premature ventricular tachycardia (PVT) และ TdP หลังจากได้รับยา erythromycin ขนาด 1000 มิลลิกรัม รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำภายในเวลา 30 นาที ซึ่งเกิดในครั้งที่ 2, 3 และ 4 ของการได้รับก่อนที่จะต้องหยุดยาไป และเมื่อพิจารณาค่า QT_c ของผู้ป่วยก่อนได้รับยาเท่ากับ 442 msec และมีแนวโน้มสูงขึ้นกว่าค่าปกติ คือ 484, 650, 660 และ 720 msec หลังจากได้รับยาครั้งที่ 1-4 ตามลำดับ (Katapadi, Kostandy, Katapadi, Hussain, & Schifter, 1997) นอกจากนี้จากการศึกษาของ Nattel และคณะพบว่า ระดับยา erythromycin ที่มีผลเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้า (action potential) ของ Purkinje fiber อย่างชัดเจนคือ 100 มิลลิกรัม/ลิตร (Nattel, Ranger, Talajic, Lemery, & Roy, 1990) ซึ่งเมื่อให้ยา erythromycin ขนาด 900 มิลลิกรัม รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จะมีระดับยาในเลือดเฉลี่ย 30 มิลลิกรัม/ลิตร ในขณะที่เมื่อให้ยา erythromycin ขนาด 500 มิลลิกรัม ในรูปแบบรับประทาน จะมีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วง 2-4 มิลลิกรัม/ลิตร (Austin, Mather, Philpot, & McDonald, 1980; Haefeli, Schoenenberger, Weiss, & Ritz, 1992) ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา erythromycin ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำจึงมีโอกาสการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้สูงกว่าการได้รับในรูปแบบรับประทาน

การศึกษาข้อมูลด้านขนาดยา erythromycin โดย Nguyen และคณะได้ทำการศึกษาระดับยา erythromycin ในเลือดที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการกระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร โดยศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตที่ใส่ท่อช่วยหายใจและมีภาวะรับอาหารเหลวทางสายยางได้ลดลงจำนวน 29 ราย ผู้ป่วยจะได้รับยา erythromycin แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง นาน 7 วัน และได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับยา erythromycin ที่ 1 และ 7 ชั่วโมงหลังได้รับยาในวันที่ 1 ผลจากการศึกษาพบว่าเมื่อครบระยะเวลาการให้ยา 7 วัน มีผู้ป่วยที่ยังมีภาวะรับอาหารเหลวทางสายยางลดลงร้อยละ 38 และระดับยา erythromycin เมื่อวัดที่ 1 และ 7 ชั่วโมงหลังได้รับยาในกลุ่มที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารเหลวเท่ากับ 3.7 ± 0.8 มิลลิกรัม/ลิตร และ 0.7 ± 0.3 มิลลิกรัม/ลิตร ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มที่ยังมีภาวะรับอาหารเหลวทางสายยางได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ผลจากการศึกษาให้ข้อสรุปถึงความสัมพันธ์ที่แปรผกผันกันระหว่างระดับยาในเลือดและประสิทธิภาพในการรักษา ดังนั้นจึงแนะนำการใช้ยา erythromycin ในขนาดที่น้อยที่สุดที่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยในแต่ละราย ซึ่งอาจเป็นปัจจัยหนึ่งในการลดการเกิด tachyphylaxis (Nguyen et al., 2011)

ปัจจุบันสมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ใช้ยา erythromycin ในขนาด 3-7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (McClave et al., 2016)

การศึกษาประสิทธิภาพของยา erythromycin รูปแบบรับประทานโดย Landry และคณะ (Landry et al., 1996) โดยทำการศึกษารูปแบบแบบสุ่ม-ข้ามกลุ่ม ชนิดปกปิด 2 ทาง เพื่อเปรียบเทียบผลของการให้ยา erythromycin รูปแบบรับประทาน ในขนาด 160 มิลลิกรัม/ชั่วโมง และยาหลอกต่อการกระตุ้นการทำงานของระบบทางเดินอาหารในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 10 ราย ผลของศึกษาพบว่า การได้รับยา erythromycin มีผลเพิ่มการบีบตัวของกระเพาะอาหารเพื่อดันอาหารสู่ลำไส้เล็ก (gastric emptying time) ทำให้ปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะลดลงร้อยละ 22 ± 6 ในระยะเวลา 6 ชั่วโมง รวมทั้งกระตุ้นการหลั่งของเอนไซม์ไลเปส (lipase) และน้ำดี ในขณะที่ผลต่อการกระตุ้นการหลั่งกรดและการเพิ่มบีบตัวเพื่อดันอาหารจากลำไส้เล็กไปยังลำไส้ใหญ่ (duodeno-caecal transit time) ไม่แตกต่างกับการได้รับยาหลอก และในปี ค.ศ. 2012 Pinto และคณะ (Pinto et al., 2012) รายงานผลการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการให้ยา erythromycin รูปแบบรับประทานเพื่อรักษาภาวะ feeding intolerance ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองได้รับบาดเจ็บ (traumatic brain injury) และไม่ตอบสนองต่อการให้ยา metoclopramide จำนวน 10 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวประสบความสำเร็จในการรักษาร้อยละ 100 สำหรับผลการศึกษาของ Makkar และคณะ (Makkar, Gauli, Jain, Jain, & Batra, 2016) ซึ่งทำการศึกษาประสิทธิภาพในการให้ยากลุ่ม prokinetics เพื่อป้องกันการเกิด feeding intolerance ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยภาวะบาดเจ็บที่ศีรษะ จำนวน 115 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยทั้งหมดออกเป็น 3 กลุ่ม ซึ่งจะได้รับยา erythromycin (250 มิลลิกรัม) 1 เม็ด ทุก 6 ชั่วโมง หรือ ยา metoclopramide (10 มิลลิกรัม) 1 เม็ด ทุก 6 ชั่วโมง หรือยาหลอก ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา erythromycin ยังคงมีภาวะ feeding intolerance ร้อยละ 28.9 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide และ ยาหลอก พบร้อยละ 43.6 และ 60.5 ตามลำดับ

จากข้อมูลดังกล่าวพบว่าข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของยา erythromycin เพื่อกระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารในผู้ป่วยวิกฤตผู้ใหญ่ที่ผ่านมาใช้ยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งเป็นข้อจำกัดของประเทศไทยเนื่องจากมีรูปแบบยา erythromycin ในรูปแบบรับประทานเท่านั้น การนำยา erythromycin รูปแบบรับประทานมาใช้ในการศึกษา ยังคงมีข้อจำกัดอยู่ในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วยที่มีภาวะบาดเจ็บที่สมองเป็นหลัก สำหรับความแตกต่างด้านคุณสมบัติของยาระหว่างรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำและยารับประทานคือการดูดซึม พบว่ายาในรูปแบบรับประทานมีการดูดซึมร้อยละ 18-45 โดยขึ้นกับรูปแบบของยาและชนิดของเกลือ (salt form) โดยทั่วไปการให้ยาในรูปแบบเกลือ จะถูกดูดซึมได้ดีกว่าการให้ยาในรูปแบบพื้นฐาน (base

form) และเกลือ estolate มีข้อมูลว่าถูกทำลายด้วยกรดได้น้อยกว่า ทำให้มีการดูดซึมได้ดีกว่าเกลือ stearate, base form หรือ เกลือ ethylsuccinate แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทางคลินิก (MICROMEDEX®)



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 วิธีการดำเนินวิจัย

รูปแบบการศึกษาเป็นการวิจัยแบบทดลอง มีกลุ่มเปรียบเทียบและปกปิดสองด้าน (randomized double-blind, comparative study) โดยเก็บข้อมูล ณ หอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา รายละเอียดดังนี้

- หออภิบาลผู้ป่วยอายุรกรรม
- หอผู้ป่วยอายุรกรรมทางเดินหายใจ
- หออภิบาลผู้ป่วยศัลยกรรม
- หอผู้ป่วยศัลยกรรมทางเดินหายใจ
- หอผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท
- หอผู้ป่วยอุบัติเหตุ
- หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 1
- หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่มีการใช้เครื่องช่วยหายใจและมีภาวะรับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง (feeding intolerance) ที่เข้ารับการรักษาดังแต่เดือนมีนาคม 2561 ถึงเดือนธันวาคม 2562 ณ หอผู้ป่วยดังต่อไปนี้

- หออภิบาลผู้ป่วยอายุรกรรม
- หอผู้ป่วยอายุรกรรมทางเดินหายใจ
- หออภิบาลผู้ป่วยศัลยกรรม
- หอผู้ป่วยศัลยกรรมทางเดินหายใจ
- หอผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท
- หอผู้ป่วยอุบัติเหตุ

- หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 1
- หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง

3.2.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา (inclusion criteria)

- 1) อายุ ≥ 18 ปี
- 2) เข้ารับการรักษาที่หออภิบาลผู้ป่วยอายุรกรรม หอผู้ป่วยอายุรกรรมทางเดินหายใจ หออภิบาลผู้ป่วยศัลยกรรม หอผู้ป่วยศัลยกรรมทางเดินหายใจ หอผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท หอผู้ป่วยอุบัติเหตุ หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 1 หรือ หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง โรงพยาบาลสงขลานครินทร์
- 3) ใช้เครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilator)
- 4) มีภาวะรับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง (feeding intolerance) โดยพิจารณาตามเกณฑ์ดังนี้

4.1) $GRV \geq 250$ มิลลิลิตร/ครั้ง หลังจากได้รับอาหารเหลวผ่านทางสายยางทั้งในรูปแบบการได้รับอาหารชนิดครั้งคราวตามมื้ออาหาร (intermittent feeding) หรือได้รับอาหารชนิดหยดอย่างต่อเนื่อง (continuous feeding) ที่อัตราเร็วใดๆ เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

4.2) มีอาการ/อาการแสดงของภาวะ feeding intolerance ได้แก่ อาเจียน หรือ ท้องแน่นตึง (abdominal distension) ที่แพทย์วินิจฉัยว่าเกิดจากภาวะรับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง ร่วมกับมี $GRV \geq 150$ มิลลิลิตร/ครั้ง

ปัจจุบันการกำหนดนิยามและเกณฑ์ตัวเลขปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะที่บ่งบอกถึงภาวะ feeding intolerance ยังไม่ชัดเจน รวมถึงมีข้อมูลของการใช้ปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะที่สูงเป็นตัวแทนของการเกิดภาวะ delay gastric emptying time ทำให้ช่วยตรวจพบภาวะความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารได้เร็วยิ่งขึ้น (Elke & Heyland, 2013) นอกจากนี้ มีการศึกษาความไวของการใช้ปริมาณ GRV เทียบกับวิธีการวัดแบบ gastric scintigraphy พบว่าเมื่อปริมาณ $GRV > 250$ mL ที่ระยะเวลา 24 ชั่วโมงสัมพันธ์กับการเกิด gastric emptying ที่ช้าลง (Chapman et al., 2011; Nguyen et al., 2013) ดังนั้น การศึกษาครั้งนี้จึงพิจารณาการนำปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะที่ ≥ 250 มิลลิลิตร ในกรณีผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงอื่นๆ มาเป็นตัวกำหนดในนิยามของการเกิดภาวะ feeding intolerance เพื่อช่วยในเรื่องของการเริ่มยาในการรักษาภาวะดังกล่าว

3.2.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

พิจารณาจากข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- 1) ได้รับยากลุ่ม prokinetics ภายใน 24 ชั่วโมงก่อนเข้าร่วมวิจัย
- 2) มีประวัติแพ้ยา metoclopramide และ/หรือ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolides
- 3) มีผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบหัวใจเต้นผิดจังหวะทุกประเภทซึ่งส่งผลทำให้เกิดความดันเลือดต่ำ หัวใจล้มเหลว หรือมีอาการของภาวะช็อก (Hemo-dynamically unstable arrhythmia) หรือมี QT ยาวผิดปกติ ($QTc > 480$ msec)
- 4) มีประวัติเป็นโรคลมชักและต้องรับประทานยากันชักเพื่อควบคุมอาการ
- 5) เข้ารับการรักษาด้วยภาวะสมองบาดเจ็บระดับรุนแรง (severe head injury) โดยประเมินจากคะแนน Glasgow Coma Scale (GCS) อยู่ในช่วง 3-8 คะแนน ในขณะที่ยังไม่ได้รับยาในกลุ่ม sedating agents
- 6) ติดเชื้อหรือสงสัยการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS infection) ซึ่งประกอบด้วย meningitis, encephalitis, brain abscess หรือ subdural/ epidural empyema
- 7) ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยาต่อยา erythromycin estolate ได้แก่ digitoxin, warfarin หรือ carbamazepine
- 8) ได้รับยาที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด extrapyramidal symptom ได้แก่ haloperidol หรือ perphenazine
- 9) มีประวัติได้รับการผ่าตัด และ/หรือซ่อมแซม ภาวะอาหาร และ/หรือ หลอดอาหาร ภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์ที่ผ่านมา
- 10) มีประวัติหรือสงสัยว่ามีภาวะทางเดินอาหารอุดตันหรือทางเดินอาหารทะลุ
- 11) มีภาวะ hyperbilirubinemia โดยพิจารณาจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ total bilirubin มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ
- 12) คาดว่าสามารถถอดเครื่องช่วยหายใจภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมง
- 13) มีโรคประจำตัวเดิม คือ myasthenia gravis หรือ pheochromocytoma
- 14) ผู้ป่วยและ/หรือญาติผู้ดูแลแสดงความจำนงปฏิเสธการเข้าร่วมวิจัย

3.2.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

งานวิจัยนี้อาศัยการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Nguyen และคณะ ซึ่งพบผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารเหลวหลังจากได้รับยา erythromycin และ metoclopramide ร้อยละ 87 และ ร้อยละ 62 ตามลำดับ (Nguyen, Chapman,

Fraser, Bryant, & Holloway, 2007) ดังนั้นหากงานวิจัยนี้ต้องการความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และอำนาจในการทดสอบร้อยละ 80 โดยกำหนดให้มีกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม กลุ่มละเท่าๆ กันทั้ง 2 กลุ่ม และเพื่อขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ออกจากการวิจัยร้อยละ 10 ต้องใช้อาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัยอย่างน้อยกลุ่มละ 33 ราย ดังนี้

$$n = \left(2\right) \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-p}\right)^2 \times p(1-p)}{0}$$

ใช้สูตรคำนวณสำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษา 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกันและผลลัพธ์ที่เป็นสัดส่วนกัน (Zhong, 2009) โดยที่

n = ขนาดตัวอย่างทั้งหมด

α = 0.05, $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$

Z_{1-p} = 0.84 (power 80%)

p = ร้อยละของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรักษาของกลุ่มควบคุม

กำหนดให้เท่ากับ 62

p_0 = ร้อยละความแตกต่างทางคลินิกที่สามารถยอมรับได้ กำหนดให้เท่ากับ 25

เมื่อกำหนดให้ผู้ป่วยออกจากการศึกษาร้อยละ 10 ดังนั้นคิดขนาดตัวอย่างทั้งหมด 66 ราย

3.3 เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

3.3.1 สิ่งที่จัดกระทำ (intervention)

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกสุ่มให้ได้รับ

1) ยา metoclopramide (ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม (GPO) 10 มิลลิกรัม/ 2 มิลลิลิตร) รูปแบบยานิดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 10 มิลลิกรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง (ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์) ร่วมกับยาหลอก (placebo) ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ขนาด 10 มิลลิลิตร ทุก 6 ชั่วโมง ยาหลอกผลิตโดยบริษัท SEVEN STARS PHARMACEUTICAL จำกัด ซึ่งมีสารประกอบอื่นๆ นอกเหนือจากตัวยาสำคัญเช่นเดียวกันกับในตำรับยา erythromycin estolate

2) ยา metoclopramide รูปแบบนิ็ดเข้าหลอดเลือดดำ ในขนาด 10 มิลลิกรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง (ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์) ร่วมกับยา erythromycin estolate (Starthrocin[®] 125 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร) รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนขนาด 250 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง

ยา erythromycin estolate และยาหลอกถูกเตรียมโดยเภสัชกรหน่วยผลิตยา ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ซึ่งไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการบันทึกและวิเคราะห์ข้อมูลของการศึกษา ยาที่เตรียมเรียบร้อยแล้วจะถูกบรรจุในกระบอกฉีดขนาด 50 มิลลิลิตร/สำหรับการบริหารยาแต่ละครั้ง และปิดผนึกด้วยซองทึบแสงเพื่อป้องกันไม่ให้ผู้บริหายมองเห็น โดยพยาบาลประจำออร์คเป็นผู้บริหารยาวิจัยในการศึกษานี้

ข้อมูลคุณสมบัติของยาที่ใช้ในงานวิจัย (Association, 2015; MICROMEDEX®; Taro, 2011) แสดงในภาคผนวก ข

3.3.2 แบบเก็บข้อมูล

1) แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Case Record Form)

ประกอบด้วย 8 ส่วน (ภาคผนวก ค) ดังนี้

ส่วนที่ 1 แบบตรวจสอบเกณฑ์การคัดอาสาสมัครเข้า/ออก

ส่วนที่ 2 แบบบันทึกข้อมูลการปกปิดและการสุ่ม

ส่วนที่ 3 แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและข้อมูลรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อใช้ในการประเมินสภาวะของผู้ป่วยในวันแรกที่เข้าโครงการวิจัย

ส่วนที่ 4 แบบบันทึกปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะ (GRV) ลักษณะและปริมาณของอุจจาระ ตั้งแต่วันที่ 1-7

ส่วนที่ 5 แบบบันทึกการได้รับยาวิจัย ตั้งแต่วันที่ 1-7

ส่วนที่ 6 แบบบันทึกข้อมูลผลลัพธ์ ได้แก่ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับประทานอาหารทางเดินอาหาร สัดส่วนของพลังงานอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อพลังงานตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับ ระยะเวลานอนโรงพยาบาล อัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล อุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ อุบัติการณ์หัวใจเต้นผิดจังหวะ อุบัติการณ์ท้องเสีย และการติดตามอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ

ส่วนที่ 7 แบบบันทึกข้อมูลรายละเอียดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

ส่วนที่ 8 ผลสรุปการติดตามอาสาสมัคร

ส่วนที่ 9 หลักฐานการตรวจสอบข้อมูลจากหัวหน้าโครงการวิจัย

2) แบบประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยอ้างอิงข้อมูลจาก องค์การอนามัยโลก องค์การอาหารและยา สถาบันโรคมุมิแพ้และโรคติดเชื้อแห่งชาติ ประเทศสหรัฐอเมริกา และสถาบันมะเร็งแห่งชาติแห่งสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration, 2007; National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2003) ดังแสดงในภาคผนวก ง

3) แบบประเมินความสัมพันธ์ของยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามองค์การอนามัยโลก (WHO-UMC causality assessment)(Centre) ดังแสดงในภาคผนวก จ

4) แบบบันทึกการติดตามข้อมูลเสียชีวิตของกลุ่มตัวอย่างจากทะเบียนราษฎร ประกอบด้วยเลขบัตรประชาชนและการบันทึกการติดตามผลข้อมูลการเสียชีวิต

3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล

3.4.1 ตัวแปรและคำจำกัดความของตัวแปรต่างๆ

ตัวแปรต้นของงานวิจัยนี้ ประกอบด้วย เพศ อายุ ส่วนสูง น้ำหนัก คชนิมวลกาย ระยะเวลาเข้ารับการรักษาก่อนเข้าโครงการวิจัย พลังงานเป้าหมายที่ควรได้รับ (targeted calorie requirement) โรคปัจจุบันหรืออาการสำคัญ (diagnosis) ระยะเวลาเริ่มให้อาหาร ปริมาณ GRV รวมเฉลี่ย 24 ชั่วโมงก่อนเข้าโครงการวิจัย (pretreatment 24-hr GRV) ระดับน้ำตาลปลายนิ้วเฉลี่ย 24 ชั่วโมงก่อนเข้าโครงการวิจัย (blood glucose level) ระดับโพแทสเซียม ระดับครีเอตินิน ระดับอัลบูมิน ระดับ eosinophil ระดับ lymphocyte QTc คะแนน APACHE II คะแนน SOFA คะแนน modified nutric score คะแนน Gasgow Coma Scale คะแนนท้องเสีย (Diarrhea score) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) ratio และยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะเข้าร่วมวิจัย

ตัวแปรตามของงานวิจัยนี้ ประกอบด้วย ปริมาณ GRV รวมเฉลี่ยต่อวันในวันที่ 1-7 ขณะเข้าร่วมโครงการวิจัย (average GRV) ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับประสบความสำเร็จในการรับอาหาร (% successful feeding) พลังงานจากอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อวัน (total calories) ร้อยละของพลังงานอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อพลังงานตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับ (% administered/targeted calorie requirement ratio) ระยะเวลาอนโรงพยาบาล อัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล อุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ หัวใจเต้นผิดจังหวะ และท้องเสีย

3.4.2 ขั้นตอนการดำเนินวิจัย

3.4.2.1 การคัดกลุ่มตัวอย่างเข้าสู่งานวิจัย

พยาบาลประจำหอผู้ป่วยทำหน้าที่คัดกรองผู้ป่วยที่มีอาการ/อาการแสดงของภาวะ feeding intolerance ได้แก่ GRV \geq 250 มิลลิลิตร/ครั้ง หรือมีอาการอาเจียน หรือท้องแน่นตึง (abdominal distension) ร่วมกับ GRV \geq 150 มิลลิลิตร/ครั้ง โดยแพทย์วินิจฉัยว่าเกิดจากภาวะรับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง ร่วมกับแพทย์เจ้าของไข้พิจารณาแล้วว่าไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะความผิดปกติดังกล่าว จากนั้นแจ้งทีมผู้วิจัยเพื่อพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยเข้างานวิจัยต่อไป สำหรับเกณฑ์ที่แพทย์เจ้าของไข้พิจารณาแล้วว่าไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด feeding Intolerance ดังนี้

- 1) Serum potassium \geq 3.5 mEq/dL หรือ $<$ 3.5 mEq/dL โดยอยู่ระหว่างการได้รับการรักษา และติดตามระดับ serum potassium
- 2) ระดับน้ำตาลในเลือด $<$ 250 mg/dL ทั้งที่ได้รับหรือไม่ได้รับยาเพื่อคุมระดับน้ำตาลในเลือด
- 3) พิจารณาหยุดยากกลุ่ม sedative agents และ analgesia หรือใช้ในขนาดยาที่น้อยที่สุดที่เพื่อคุมอาการผู้ป่วย แต่ยังคงมี ภาวะ feeding intolerance อยู่

3.4.2.2 การสุ่มกลุ่มตัวอย่าง

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกสุ่มให้ได้รับยา erythromycin estolate รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนหรือยาหลอก ในอัตราส่วน 1:1 โดยวิธีการสุ่มแบบแบ่งชั้นโดยการกำหนดคัลักษณะ ซึ่งในงานวิจัยนี้คือ กลุ่มของหอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาและการได้รับยากกลุ่ม opioids ขณะเข้าร่วมงานวิจัย (รูปที่ 1) โดยการจัดกลุ่มของหอผู้ป่วยมีรายละเอียดดังนี้

- กลุ่มหออภิบาลผู้ป่วย ประกอบด้วย หออภิบาลผู้ป่วยอายุรกรรม และหออภิบาลผู้ป่วยศัลยกรรม
- กลุ่มหอผู้ป่วยอื่นๆ ที่มีกลุ่มคนไข้ที่จำเป็นต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ ประกอบด้วยหอผู้ป่วยอายุรกรรมทางเดินหายใจ หอผู้ป่วยศัลยกรรมทางเดินหายใจ หอผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท หอผู้ป่วยอุบัติเหตุ หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 1 และหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง

กลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะตามที่กำหนดจะถูกสุ่มเข้าการศึกษาโดยกระบวนการ blocked randomization (blocked of 4) จากผู้ที่ไม่มีส่วนร่วมในงานวิจัย โดยจัดทำบัญชีสุ่มตัวอย่าง (randomization list) ไว้ล่วงหน้า โดยมีให้ทีมบุคลากรทางการแพทย์ที่ร่วมในโครงการวิจัยทราบบรรจุในซองที่ปิดผนึก (sealed envelopes) และห้ามมิให้ทีมบุคลากรทางการแพทย์ที่ร่วมวิจัยเปิดซองจนกว่าจะมีผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการจึงจะเปิดซองได้

3.4.2.3 รายละเอียดขั้นตอนงานวิจัย

1. ผู้ป่วยที่เข้าสู่งานวิจัยทุกราย จะได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiogram, ECG) ได้รับการประเมินและบันทึกปริมาณของอาหารเหลวเหลือค้ำในกระเพาะโดยพยาบาลประจำหอผู้ป่วยที่เวลาก่อนเริ่มต้นได้รับยาวิจัยโดยไม่ต้องให้อาหารเหลวเหลือค้ำเดิมแก่ผู้ป่วย เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเข้าสู่งานวิจัย

2. ในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องใส่สายยางให้อาหารใหม่ ให้ปฏิบัติตามแนวทางในการใส่สายยางการให้อาหาร ดังนี้

- เลือกใช้สายยางการให้อาหาร ขนาด 12-French หรือมากกว่า
- ใส่สายยางให้อาหาร โดยให้ปลายสายอยู่บริเวณกระเพาะอาหารและอยู่ต่ำกว่า

บริเวณ gastroesophageal junction ประมาณ 10 เซนติเมตร

- เนื่องจากวัสดุที่ผลิตสายยางให้อาหารของโรงพยาบาลไม่สามารถมองเห็นจากภาพถ่ายรังสี ดังนั้นการตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งปลายสายให้อาหารให้ทำโดย (1) พิจารณาความยาวของสายให้อาหารส่วนที่อยู่นอกร่างกาย โดยดูตำแหน่งบริเวณปลายจมุกหรือมุมปากให้ถูกต้องตามที่บันทึกไว้ และไม่มีการม้วนหรือหักพับของสายยางให้อาหาร (2) สังเกตลักษณะของของเหลวที่คูดจากสายให้อาหาร ของเหลวที่อยู่ในกระเพาะอาหารควรมีลักษณะใส ไม่มีสี หรือมีสีเขียวอ่อน (grassy-green) ปะปนกับอาหารที่เหลือค้ำอยู่ และ (3) ฟังเสียงลมที่เข้าสู่กระเพาะอาหาร โดยการใส่ลม 10-20 มิลลิลิตร เข้าในสายให้อาหารอย่างรวดเร็วร่วมกับใช้หูฟังตรวจสอบตำแหน่งบริเวณลิ้นปี่

3. ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับสิ่งจัดกระทำเป็น 2 กลุ่มดังแสดงใน โดยกลุ่มควบคุมจะได้รับยา metoclopramide รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในขนาด 10 มิลลิกรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง (ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์) ร่วมกับยาหลอก สำหรับกลุ่มทดลอง ผู้ป่วยจะได้รับยา metoclopramide รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในขนาด 10 มิลลิกรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง (ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์) ร่วมกับยา erythromycin estolate รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนขนาด 250 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 7 วัน หรือ น้อยกว่าระยะเวลา 7 วัน ในกรณีที่เข้าเกณฑ์หยุดการติดตามผู้ป่วยดังนี้

4. หลังจากผู้ป่วยได้รับยาวิจัย เริ่มให้อาหารเหลวทางสายยางโดยกำหนดชนิดของอาหารเหลวเป็นสูตร Nutren[®] optimum กรณีที่ผู้ป่วยได้รับอาหารเหลวสูตรสำหรับผู้ป่วยเบาหวาน (Gen-DM[®]) หรือสูตรสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับระบบการย่อยอาหารและการดูดซึม (Peptamen[®]) จะพิจารณาให้อาหารสูตรเดิมของผู้ป่วย กำหนดสัดส่วนความเข้มข้น 1 กิโลแคลอรี/มิลลิลิตร เริ่มให้ในอัตราเร็ว 20 มิลลิลิตร/ชั่วโมง และวัดปริมาณอาหารเหลือค้ำในกระเพาะทุก 4 ชั่วโมง มีแนวทางปฏิบัติดังนี้

- ยกหัวเตียงสูง 30-45 องศาตลอดเวลาในขณะที่ให้อาหารทางสายยางเพื่อป้องกันการสำลักขณะให้อาหาร ยกเว้นกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการบาดเจ็บของกระดูกสันหลัง หรือห้ามงอบริเวณข้อสะโพก ให้เลือกใช้ท่านอนที่ปรับระนาบเตียงให้ส่วนศีรษะสูงขึ้นและส่วนขาต่ำลงในแนวตรง (reverse Trendelenburge) แทน

- ตรวจสอบตำแหน่งของปลายสายยางให้อาหารซึ่งกำหนดให้ประเมินทุก 4 ชั่วโมงก่อนเริ่มให้อาหารทางสายยาง

- สำหรับวิธีการวัดปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะ ให้ปฏิบัติดังนี้

1. ใช้กระบอกฉีดยาที่ใช้สำหรับให้อาหารดูดอาหารเหลวที่เหลือค้างในกระเพาะ

อาหารจนหมด

2. กรณีที่ $GRV \geq 250$ มิลลิลิตร ให้ทิ้งอาหารเหลวที่เหลือค้างในกระเพาะ

3. บันทึกปริมาณ GRV ลงในแบบฟอร์มบันทึกที่กำหนด

- สำหรับอัตราเร็วของการให้อาหารให้ปฏิบัติตามแนวทางการให้อาหารเหลว

(feeding protocol) (ภาคผนวก ข)

5. ผู้วิจัยจะติดตามผลการรักษาด้านประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยประเมินตัวแปรตามดังแสดงในตารางที่ 7 รวมทั้งปฏิบัติตามแนวทางการจัดการเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 7 แนวทางการติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังการได้รับยาวิจัย

	ก่อนเข้า งานวิจัย	ขณะได้รับ ยาครั้งที่ 1	ชม.ที่ 1	ชม.ที่ 2	ชม.ที่ 3	ชม.ที่ 4	ชม.ที่ 5	ชม.ที่ 6	ชม.ที่ 24	ชม.ที่ 48	ชม.ที่ 72	ชม.ที่ 96	ชม.ที่ 120	ชม.ที่ 144	ชม.ที่ 168	72 ชม.หลัง ออกจาก การศึกษา	168 ชม.หลัง ออกจาก การศึกษา
1. ผลข้างเคียงทางระบบหัวใจและหลอดเลือดจากยา metoclopramide และ erythromycin																	
การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (12 lead)	√	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A	√ ^A
เครื่องติดตามสัญญาณชีพ																	
- การตรวจคลื่นไฟฟ้า หัวใจ	√	√	√	√	√	√	√	√									
- Blood pressure									√	√	√	√	√	√	√	√ ^A	√ ^A
- Heart rate									√	√	√	√	√	√	√	√ ^A	√ ^A
2. ผลข้างเคียงทางระบบประสาทจากยา metoclopramide																	
อาการและอาการแสดงของ อาการ ดังต่อไปนี้	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√ ^B	√ ^B
- Extrapyramidal disorders (dyskinesia, dystonia, akathisia และ pseudoparkinsonism)																	
- Convulsions																	

ตารางที่ 7 แนวทางการติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังการได้รับยาวิจัย (ต่อ)

	ก่อนเข้า งานวิจัย	ขณะได้รับ ยาครั้งที่ 1	ชม.ที่ 1	ชม.ที่ 2	ชม.ที่ 3	ชม.ที่ 4	ชม.ที่ 5	ชม.ที่ 6	ชม.ที่ 24	ชม.ที่ 48	ชม.ที่ 72	ชม.ที่ 96	ชม.ที่ 120	ชม.ที่ 144	ชม.ที่ 168	72 ชม.หลัง ออกจาก การศึกษา	168 ชม.หลัง ออกจาก การศึกษา
3. ผลข้างเคียงด้านการทำงานของตับผิดปกติจากยา erythromycin																	
อาการและอาการแสดงของ อาการ ดังต่อไปนี้	√								√	√	√	√	√	√	√	√ ^c	√ ^c
- Jaundice																	
- Palpable liver																	
- Fever																	
- Enlarge lymph nodes																	
- Rash																	
- AST	√								√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c
- ALT	√								√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c
- ALP	√								√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c
- Total Bilirubin	√								√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c
- Eosinophil	√								√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c	√ ^c
4. การติดตามการทำงานของไต																	
- Serum creatinine	√							√ ^d	√ ^d	√ ^d	√ ^d	√ ^d	√ ^d	√ ^d	√ ^d	√ ^d	
- Urine output	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		

ตารางที่ 7 แนวทางการติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังการได้รับยาวิจัย (ต่อ)

	ก่อนเข้า งานวิจัย	ขณะได้รับ ยาครั้งที่ 1	ชม.ที่ 1	ชม.ที่ 2	ชม.ที่ 3	ชม.ที่ 4	ชม.ที่ 5	ชม.ที่ 6	ชม.ที่ 24	ชม.ที่ 48	ชม.ที่ 72	ชม.ที่ 96	ชม.ที่ 120	ชม.ที่ 144	ชม.ที่ 168	72 ชม.หลัง ออกจาก การศึกษา	168 ชม.หลัง ออกจาก การศึกษา
5. ผลข้างเคียงด้านอาการท้องเสียจากยา metoclopramide และ erythromycin																	
- จำนวนครั้งที่ถ่ายอุจจาระ	√								√	√	√	√	√	√	√	√ ^E	√ ^E
- ลักษณะของอุจจาระ	√								√	√	√	√	√	√	√	√ ^E	√ ^E
- Stool examination									√ ^E	√ ^E	√ ^E	√ ^E	√ ^E	√ ^E	√ ^E	√ ^E	√ ^E
- <i>C.difficile</i> toxin A/B									√ ^E	√ ^E	√ ^E	√ ^E	√ ^E	√ ^E	√ ^E	√ ^E	√ ^E
6. อาการที่สงสัยการแพ้จาก metoclopramide หรือ erythromycin																	
อาการและอาการแสดงที่ สงสัยแพ้ยา	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√ ^F	√ ^F
- Rash																	
- Angioedema																	
- SpO ₂ (hypoxemia จาก bronchospasm)	√	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F
- Eosinophilia	√								√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F
- AST	√								√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F
- ALT	√								√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F	√ ^F

หมายเหตุ

- √^A คือ จะทำการตรวจเมื่อพบความผิดปกติของการเต้นของหัวใจจากเครื่องติดตามสัญญาณชีพ
- √^B คือ จะมีการติดตามต่อเนื่องหลังจากออกจากงานวิจัยที่ 72 และ 168 ชั่วโมงเนื่องจากพบอาการข้างเคียงทางระบบประสาท
- √^C คือ จะทำการตรวจเมื่อพบความผิดปกติของอาการและอาการแสดงการทำงานของตับที่สงสัยว่าเกิดจากยา erythromycin estolate
- √^D คือ จะทำการตรวจเมื่อปริมาณปัสสาวะลดลงน้อยกว่า 0.5 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง
- √^E คือ จะทำการตรวจเมื่อคะแนน diarrhea score ≥ 12 คะแนน/24 ชั่วโมง
- √^F คือ จะทำการตรวจเมื่อคะแนนผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดง ที่สงสัยว่าแพ้ยาจาก metoclopramide หรือ erythromycin

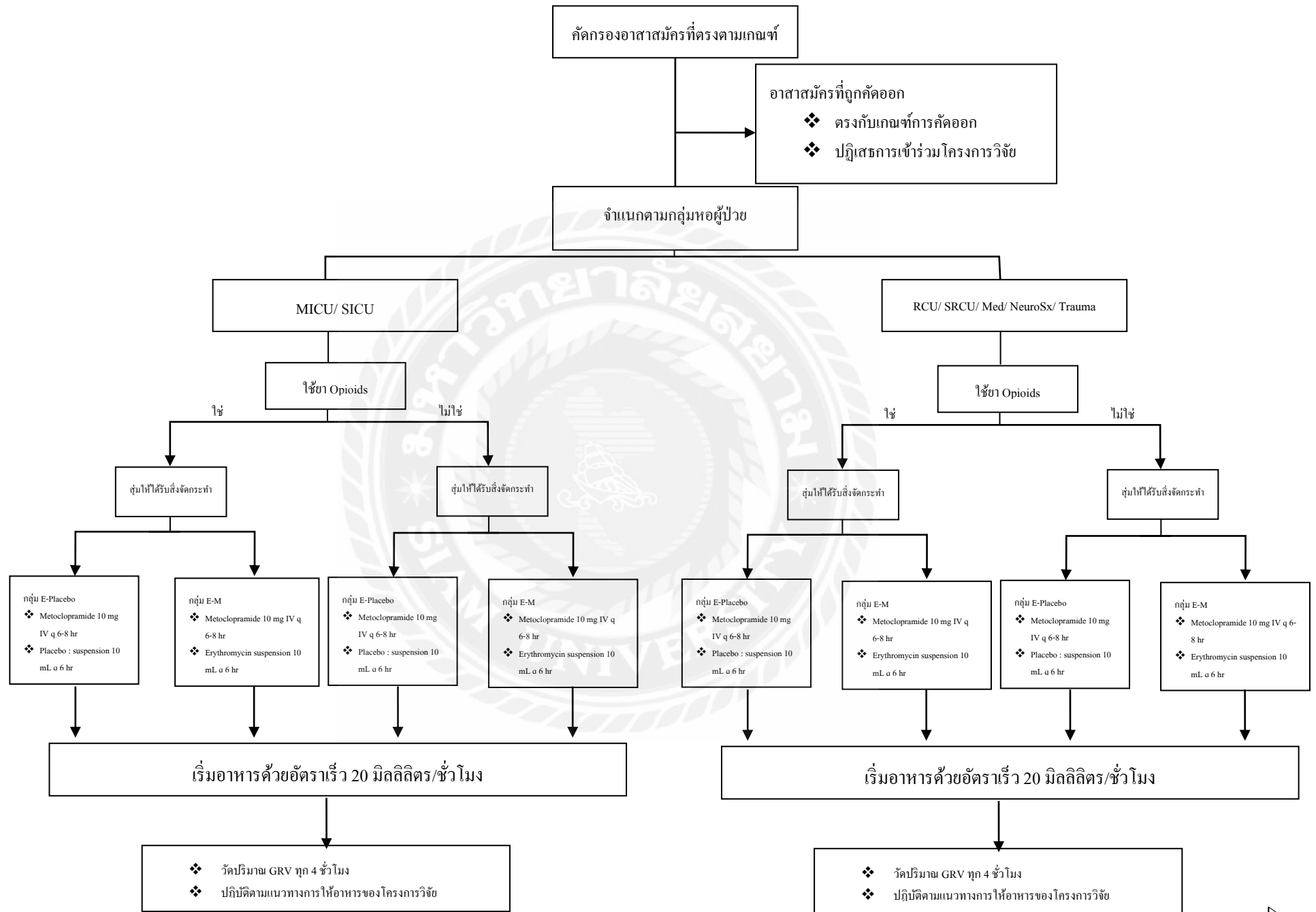


ตารางที่ 8 แนวทางการจัดการเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์

เหตุการณ์	แนวทางการจัดการด้านอาการไม่พึงประสงค์	แนวทางการจัดการด้านอาหาร	แนวทางการจัดการด้านยาวิจัย
ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา	ไม่มี	ลดอัตราเร็วในการให้อาหารเป็น 20 มิลลิลิตร/ชั่วโมง	ยกเลิกการป้อน และพิจารณาเพิ่มยาชนิดที่สอง คือ ยาน้ำแขวนตะกอน erythromycin estolate ในกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว หรือ เปลี่ยนชนิดของอาหารเหลวเป็นสูตรสำหรับย่อยง่าย หรือ ให้สารน้ำที่ให้พลังงานทดแทน หรือพิจารณาให้อาหารทางหลอดเลือดดำได้โดยขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์ผู้ให้การรักษา
ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ	ให้การรักษาตามแนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ	ให้อาหารในอัตราเร็วตาม feeding protocol เดิม*	ให้ยาวิจัยต่อ
Hemodynamically unstable arrhythmia	ให้การรักษาตามแนวทางการรักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ	ให้อาหารในอัตราเร็วตาม feeding protocol เดิม*	หยุดยาวิจัย
ท้องเสียที่มีสาเหตุสงสัยมาจากยากลุ่ม prokinetics	ให้การรักษาตามแนวทางการรักษาอาการท้องเสีย	ให้อาหารในอัตราเร็วตาม feeding protocol เดิม*	หยุดยาวิจัย
ผู้ป่วยแพ้ระดับรุนแรง** ที่มีสาเหตุสงสัยมาจากยากลุ่ม prokinetics	ให้การรักษาตามแนวทางมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยแพ้	ให้อาหารในอัตราเร็วตาม feeding protocol เดิม*	หยุดยาวิจัย

หมายเหตุ * หากผู้ป่วยได้รับอาหารตาม feeding protocol โดยไม่ได้รับยากระตุ้นการเคลื่อนไหวแล้วเกิดภาวะ feeding intolerance ให้พิจารณาการรักษาแบบ rescue therapy

** ตัวอย่างกลุ่มอาการแพ้ระดับรุนแรง เช่น anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) หรือ Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome (DRESS)(Bernard Thong MBBS, 2014)



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงขั้นตอนการสุ่มและแบ่งกลุ่มผู้ป่วย

3.4.2.4 ระยะเวลาในการติดตามการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายจะได้รับการติดตามผลลัพธ์และอาการไม่พึงประสงค์เป็นระยะเวลา 7 วัน ในกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีสาเหตุสงสัยว่าเกิดจากยาวิจัย จะทำการติดตามผู้ป่วยที่ระยะเวลา 72 และ 168 ชั่วโมงหลังจากงานวิจัยตามลำดับเพื่อความปลอดภัยของกลุ่มตัวอย่าง

3.4.2.5 การประเมินผลลัพธ์การศึกษา

ผลลัพธ์หลัก (primary outcome)

สัดส่วนผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารทางสายยาง (successful feeding) ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมงระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนร่วมกับยา metoclopramide และกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว โดยนิยามผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารคือ พลังงานอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อพลังงานตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80

ผลลัพธ์รอง (secondary outcome)

- สัดส่วนผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางเดินอาหาร ในระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1-7 ของงานวิจัย
 - ปริมาณเฉลี่ยของอาหารเหลือหรือค้างในกระเพาะ (gastric residual volume, GRV) ตั้งแต่วันที่ 1-7 ของงานวิจัย
 - พลังงานอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงตั้งแต่วันที่ 1-7 ของงานวิจัย
 - สัดส่วนพลังงานอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อพลังงานตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับตั้งแต่วันที่ 1-7 ของงานวิจัย
 - ระยะเวลาอนโรงพยาบาล
 - อัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล
 - อุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ
 - อุบัติการณ์หัวใจเต้นผิดจังหวะ
 - อุบัติการณ์ท้องเสีย

รายละเอียดของระยะเวลาการติดตามและประเมินผลลัพธ์ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 การประเมินผลลัพธ์การศึกษา

ผลลัพธ์การศึกษา	วันที่							
	1	2	3	4	5	6	7	D/C
ผลลัพธ์หลัก								
จำนวนผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางเดินอาหาร ที่ 48 ชั่วโมง	x	√	x	x	x	x	x	x
ผลลัพธ์รอง								
จำนวนผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางเดินอาหาร วันที่ 1-7 หลังเข้าร่วมงานวิจัย	√	√	√	√	√	√	√	x
ปริมาณเฉลี่ยของอาหารเหลวเหลือค้างในกระเพาะ (GRV)	√	√	√	√	√	√	√	x
พลังงานจากอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริง	√	√	√	√	√	√	√	x
พลังงานอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อพลังงานตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับ	√	√	√	√	√	√	√	x
ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ	√	√	√	√	√	√	√	x
การเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ	√	√	√	√	√	√	√	x
อาการท้องเสีย	√	√	√	√	√	√	√	x
ระยะเวลาอนโรงพยาบาล	√	√	√	√	√	√	√	√
การเสียชีวิต	√	√	√	√	√	√	√	√

หมายเหตุ D/C คือวันที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต

3.4.2.6 เกณฑ์การนำอาสาสมัครออกจากโครงการ

ผู้วิจัยกำหนดเกณฑ์การนำอาสาสมัครออกจากงานวิจัย โดยแบ่งเป็น 2 ประเภท ดังนี้

- 1) เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงเกิดขึ้นระหว่างเข้าร่วมงานวิจัย หรือจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาผ่าตัด และ/หรือซ่อมแซม กระเพาะอาหาร และ/หรือ หลอดอาหาร ได้แก่
 - ก. พบความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ hemodynamically unstable arrhythmia, Torsade de pointe

คำจำกัดความ(Josephson & Zimetbaum, 2009): supraventricular arrhythmias/ventricular arrhythmias/ bradyarrhythmias ที่มีผลทำให้เกิดความดันเลือดต่ำ หัวใจล้มเหลว หรือมีอาการของภาวะช็อก, Torsade de pointe

ผู้ประเมินหลัก: แพทย์เจ้าของไข้

ผู้ประเมินร่วม: ผู้วิจัยหลัก

ข. พบความผิดปกติของระบบประสาท ซึ่งมีเหตุสงสัยว่าเกิดจากยาในงานวิจัย ได้แก่ extrapyramidal disorders หรือ convulsions

คำจำกัดความ(Dayalu & Chou, 2008):

- Dyskinesia คือ ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวแบบบิดไปมา (chorea) หรือเคลื่อนไหวซ้ำๆ ในรูปแบบเดิม (stereotype) ของกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้าส่วนบน ปาก แขนขา หรือลำตัว ที่พบได้บ่อยคือ ปาก ช่อปาก และลิ้น ทำให้มีลักษณะเคี้ยวปาก ดูดปากและแลบลิ้นสลับไปมาตลอดเวลา ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการขยับหน้า ยักคิ้ว และบิดตาสลับไปมาได้

- Dystonia คือ ผู้ป่วยมีภาวะกล้ามเนื้อบางส่วนของร่างกายบิดเกร็งอยู่ในท่าใดท่าหนึ่งเป็นเวลานานๆ ซึ่งมักก่อให้เกิดความเจ็บปวดร่วมด้วย ที่พบบ่อยได้แก่ กล้ามเนื้อบริเวณหน้าและคอ ทำให้เกิดอาการที่เรียกว่าคอแข็งบิด ตาค้างที่เรียกว่า “oculogyric crisis”

- Akathisia คือ ผู้ป่วยมีอาการอยู่ไม่สุข ขาขยับไปมา หรือภาวะขาอยู่ไม่สุข (restless leg syndrome)

- Pseudoparkinsonism คือ อาการคล้ายกลุ่มอาการพาร์กินสัน เช่น มีอาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity) เดินตัวแข็ง ก้าวขาสั้นๆ เดินชอยเท้า มือสั่นขณะพัก (resting tremor) เคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) หน้าไม่แสดงอารมณ์ (mask face) อาการเป็นเท่ากันทั้ง 2 ข้างของร่างกาย(ทั้งข้างซ้ายและข้างขวา) และเป็นขึ้นมาอย่างรวดเร็ว

- Convulsions คือ ผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อเกิดการหดเกร็ง อาการกระตุกอย่างรวดเร็วขึ้น ซึ่งทำให้สงสัยว่าอาจมีภาวะชักเกิดขึ้น

ผู้ประเมินหลัก: แพทย์เจ้าของไข้

ผู้ประเมินร่วม: ผู้วิจัยหลัก

ค. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหรือสงสัยการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS infection)

คำจำกัดความ(Giovane & Lavender, 2018; He, Kaplan, Kamboj, & Tang, 2016): การติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS infection) ซึ่งประกอบด้วย meningitis, encephalitis, brain abscess หรือ subdural/epidural empyema

ผู้ประเมินหลัก: แพทย์เจ้าของไข้

ผู้ประเมินร่วม: ผู้วิจัยหลัก

ง. พบความผิดปกติของการทำงานของตับ ซึ่งมีเหตุสงสัยว่าเกิดจากยาในงานวิจัย คำจำกัดความ(Center for Drug Evaluation and Research, 2009; Suk & Kim, 2012):

- AST > 8 เท่าของค่าปกติ หรือ
- ALT > 8 เท่าของค่าปกติ หรือ
- AST หรือ ALT > 3 เท่าของค่าปกติ ร่วมกับ Total bilirubin > 2 เท่าของค่าปกติ หรือ INR > 1.5
- AST หรือ ALT > 3 เท่าของค่าปกติ ร่วมกับผู้ป่วยมีอาการของภาวะตับอักเสบ (fatigue, right upper quadrant pain/tenderness และ/หรือ eosinophilia (>5%))

ผู้ประเมินหลัก: แพทย์เจ้าของไข้

ผู้ประเมินร่วม: ผู้วิจัยหลัก

จ. มีอาการท้องเสียที่มีสาเหตุสงสัยมาจากยากลุ่ม prokinetics คำจำกัดความ(Hart & Dobb, 1988): อาการท้องเสีย โดยพิจารณาจากการประเมินโดยใช้คะแนนรวมของ diarrhea score ที่ ≥ 12 คะแนน/24 ชั่วโมง

ผู้ประเมินหลัก: ผู้วิจัยหลัก

ผู้ประเมินร่วม: แพทย์เจ้าของไข้

ฉ. มีภาวะที่สงสัยว่าทางเดินอาหารอุดตันหรือทางเดินอาหารทะลุแบบเฉียบพลัน คำจำกัดความ: ผู้ป่วยมีอาการที่สงสัยภาวะทางเดินอาหารอุดตันหรือทางเดินอาหารทะลุแบบเฉียบพลัน เช่น ปวดท้องรุนแรง หรือมีผลภาพถ่ายรังสีช่องท้องพบว่าอาจจะมีภาวะลำไส้ขาดเลือด (intestinal ischemia/infarction)

ผู้ประเมินหลัก: แพทย์เจ้าของไข้

ผู้ประเมินร่วม: ผู้วิจัยหลัก

ข. จำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัด และ/หรือซ่อมแซม กระเพาะอาหาร และ/หรือ หลอดอาหาร

คำจำกัดความ: ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัด และ/หรือซ่อมแซม กระเพาะอาหาร และ/หรือ หลอดอาหารตามดุลพินิจของแพทย์เจ้าของไข้

ผู้ประเมินหลัก: แพทย์เจ้าของไข้

ผู้ประเมินร่วม: ผู้วิจัยหลัก

ข. ผู้ป่วยแพ้ยาระดับรุนแรง ที่มีสาเหตุสงสัยมาจากยาในกลุ่ม prokinetics

คำจำกัดความ(Bernard Thong MBBS, 2014): ตัวอย่างกลุ่มอาการแพ้ยาระดับรุนแรง เช่น anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) หรือ Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome (DRESS)

ผู้ประเมินหลัก: ผู้วิจัยหลัก

ผู้ประเมินร่วม: แพทย์เจ้าของไข้

ฅ. จำเป็นต้องได้รับยาที่เกิดอันตรปฏิบัติกรยาต่อยา erythromycin estolate ได้แก่ digitoxin หรือ warfarin

ผู้ประเมินหลัก: ผู้วิจัยหลัก

ผู้ประเมินร่วม: แพทย์เจ้าของไข้

ฉ. จำเป็นต้องได้รับยาที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด extrapyramidal symptom ได้แก่ haloperidol หรือ perphenazine

ผู้ประเมินหลัก: แพทย์เจ้าของไข้

ผู้ประเมินร่วม: ผู้วิจัยหลัก

ฎ. มีโรคประจำตัวเดิม คือ myasthenia gravis หรือ pheochromocytoma ซึ่งได้รับข้อมูลภายหลังที่เข้าสู่งานวิจัย

คำจำกัดความ: ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเดิม คือ myasthenia gravis หรือ pheochromocytoma ซึ่งได้รับข้อมูลภายหลังที่เข้าสู่งานวิจัย

ผู้ประเมินหลัก: ผู้วิจัยหลัก

ผู้ประเมินร่วม: แพทย์เจ้าของไข้

2) ด้านอื่นๆ ได้แก่

ก. ผู้ป่วยและ/หรือญาติผู้ดูแลผู้ป่วยแสดงความจำนงขอยุติการเข้าร่วมวิจัย

ผู้ประเมินหลัก: ผู้วิจัยหลัก

ผู้ประเมินร่วม: -

ข. แพทย์เจ้าของไข้พิจารณาว่าผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้ดีและเห็นควรให้หยุดยากกลุ่ม prokinetics

คำจำกัดความ: ผู้ป่วยได้รับพลังงานจากอาหารจริงมากกว่าร้อยละ 80 เมื่อเทียบกับพลังงานตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับ เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 วันติดต่อกันและแพทย์เจ้าของไข้เห็นสมควรให้หยุดยากกลุ่ม prokinetics

ผู้ประเมินหลัก: แพทย์เจ้าของไข้

ผู้ประเมินร่วม: ผู้วิจัยหลัก

ค. ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

คำจำกัดความ: ผู้ป่วยมี GRV ≥ 250 มิลลิลิตร จำนวนตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป ติดต่อกันภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากได้รับอาหารในอัตราเร็ว ≤ 40 มิลลิลิตร/ชั่วโมง

ผู้ประเมินหลัก: ผู้วิจัยหลัก

ผู้ประเมินร่วม: แพทย์เจ้าของไข้

ง. ผู้ป่วยได้รับการถอดสายยางอาหารออก

ผู้ประเมินหลัก: แพทย์เจ้าของไข้

ผู้ประเมินร่วม: ผู้วิจัยหลัก

จ. ผู้ป่วยจำเป็นต้องงดน้ำและอาหาร (Nothing Per Oral; NPO) เป็นระยะเวลานาน ≥ 24 ชั่วโมง

ผู้ประเมินหลัก: แพทย์เจ้าของไข้

ผู้ประเมินร่วม: ผู้วิจัยหลัก

3.4.2.7 เกณฑ์การหยุดทำโครงการวิจัย

ภายหลังจากอาสาสมัครเข้าสู่งานวิจัย คณะผู้วิจัยวางแผนในการวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้น (interim analysis) เมื่อมีอาสาสมัครเข้าร่วมวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 34 ราย เพื่อหาอำนาจในการทดสอบกลุ่มตัวอย่าง (power of test) ในกรณีที่เห็นความต่างของผลลัพธ์แรก คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารทางสายยาง (successful feeding) ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาวิจัย หรือพบความแตกต่างของจำนวนอาสาสมัครที่ต้องออกจากโครงการด้วยการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีสาเหตุสงสัยจากยาวิจัย (ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบประสาท การทำงานของตับผิดปกติ และอาการท้องเสีย) ทั้งนี้ผู้วิจัยวางแผนวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้การปรับค่าความผิดพลาดชนิดที่ 1 (type I error) ด้วยวิธีการของ O'Brien-Fleming ซึ่งกำหนดค่า alpha ของการวิเคราะห์ครั้งที่ 1 คือ 0.0054 และการวิเคราะห์ครั้งที่ 2 คือ 0.05 ทั้งนี้หากการวิเคราะห์ครั้งที่ 1 พบความแตกต่างที่ alpha 0.0054 ผู้วิจัยจะยุติการศึกษาที่กำหนด

3.4.2.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

โครงการวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มีการพิทักษ์สิทธิ์ของกลุ่มตัวอย่างด้วยการชี้แจงวัตถุประสงค์ของการวิจัย แจ้งให้ทราบถึงข้อมูลที่ได้จะเป็นความลับและไม่นำไปเปิดเผยให้ผู้อื่นทราบ การนำเสนอข้อมูลได้สรุปผลในภาพรวมโดยไม่แสดงข้อมูลและโยงถึงเฉพาะบุคคล การเข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นไปตามความสมัครใจและการปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการฯ จะไม่ทำให้เกิดการสูญเสียประโยชน์ในการรักษาที่ผู้ป่วยควรได้รับ ในกรณีที่บุคคลนั้นเป็นผู้ป่วยหมดสติ ต้องได้รับการขออนุญาตและมีลายเซ็นของผู้แทนที่ชอบด้วยกฎหมาย เมื่อผู้ป่วยรู้สึกตัวได้มีการขออนุญาตบุคคลนั้นอีกครั้ง (ภาคผนวก ก)

3.5 การวิเคราะห์และการนำเสนอข้อมูล

3.5.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

รายงานข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในรูปแบบค่าเฉลี่ย (mean) และค่ามัธยฐาน (median) เปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยใช้สถิติ Independent t-test หรือ Wilcoxon rank-sum test สำหรับข้อมูลชนิดต่อเนื่อง (continuous data) และใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test ในกรณีที่ค่า expected value มีค่าน้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของ cell สำหรับ

ข้อมูลชนิดกลุ่ม (categorical data) กำหนดความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ p value < 0.05

3.5.2 ผลสัมฤทธิ์หลัก

ร้อยละของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหาร (% successful feeding) ที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับยาวิจัย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test ในกรณีที่ค่า expected value มีค่าน้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของ cell กำหนดความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ p value < 0.05

3.5.3 ผลสัมฤทธิ์รอง

1) ร้อยละของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหาร (% successful feeding) ที่ระยะเวลาวันที่ 1 ถึงวันที่ 7 ขณะเข้าร่วมงานวิจัย แสดงในรูปของกราฟ Kaplan-Meier โดยใช้ข้อมูลคือระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาจนถึงประสบความสำเร็จในการรับอาหาร (censored) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยใช้สถิติ log-rank test

2) ค่าเฉลี่ยของ GRV โดยทำการวัดตั้งแต่วันที่ 1-7 หลังได้รับยาวิจัย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยใช้สถิติ Independent t-test หรือ Wilcoxon rank-sum test สำหรับการเปรียบเทียบในแต่ละวัน และใช้สถิติ Generalized estimating equations (GEE) ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของของ 2 กลุ่มตลอดระยะเวลา 7 วัน

3) ร้อยละของพลังงานอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อวัน (Total calorie) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยใช้สถิติ Independent t-test หรือ Wilcoxon rank-sum test สำหรับการเปรียบเทียบในแต่ละวัน และใช้สถิติ Generalized estimating equations (GEE) ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของของ 2 กลุ่มตลอดระยะเวลา 7 วัน

4) ร้อยละของพลังงานอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจริงต่อพลังงานตามเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับ (% administered/targeted calorie requirement ratio) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยใช้สถิติ Independent t-test หรือ Wilcoxon rank-sum test สำหรับการเปรียบเทียบในแต่ละวัน

5) ระยะเวลาอนโรงพยาบาล เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยใช้สถิติ Independent t-test หรือ Wilcoxon rank-sum test

6) อัตราการตายระหว่างที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test

7) อุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ หัวใจเต้นผิดจังหวะ และ
ท้องเสียเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's
exact test

ผลสัมฤทธิ์หลักและผลสัมฤทธิ์รอง วิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธี per protocol (PP) และ
intention to treat (ITT)



บทที่ 4

ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล

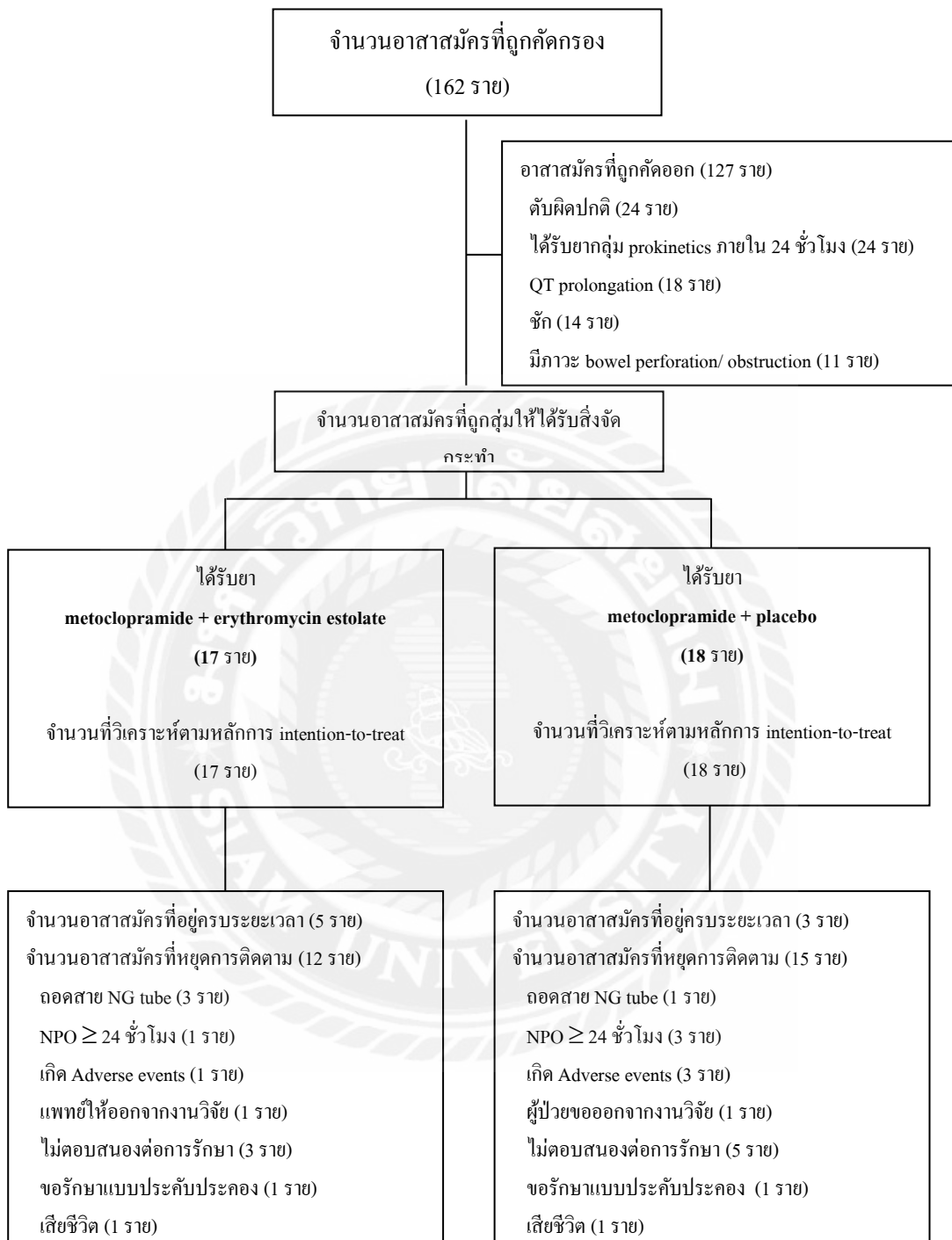
โครงการวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (รหัสโครงการวิจัย 60-316-196) เก็บข้อมูลระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ. 2561 - เดือนตุลาคม พ.ศ. 2562 ระยะเวลาในการดำเนินงานคัดกรองผู้ป่วยเข้าสู่งานวิจัยทั้งสิ้น 19 เดือน เนื่องจากมีอัตราการเข้าร่วมงานวิจัยของผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกช้าเกินกว่าที่คาดการณ์ไว้ (อัตราเร็วในการคัดกรองอาสาสมัครเข้าสู่งานวิจัยเฉลี่ย 1.8 ราย/เดือน) จึงทำให้ผู้วิจัยพิจารณายุติการเก็บข้อมูลก่อนการมีผู้ป่วยครบตามจำนวนที่วางแผนไว้

ผู้ป่วยผ่านการคัดกรองเบื้องต้นจำนวน 162 ราย มีผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 35 ราย ถูกสุ่มแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มเพื่อรับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide จำนวน 17 ราย ในขณะที่ผู้ป่วยจำนวน 18 ราย ได้รับยา metoclopramide ร่วมกับยาหลอก (รูปที่ 2) รายละเอียดของเกณฑ์ที่ผู้ป่วยถูกคัดออก แสดงเรียงตามจำนวน ดังนี้

- | | |
|---|--------------|
| 1) มี total bilirubin สูงเกินกำหนด | จำนวน 24 ราย |
| 2) ได้รับยากลุ่ม prokinetics ภายใน 24 ชั่วโมง | จำนวน 24 ราย |
| 3) มีภาวะ QT-prolongation | จำนวน 18 ราย |
| 4) มีประวัติชักและจำเป็นต้องได้รับยากันชักเพื่อรักษา | จำนวน 14 ราย |
| 5) อยู่ในงานวิจัยอื่นๆ | จำนวน 13 ราย |
| 6) มีภาวะ bowel perforate/ obstruction | จำนวน 11 ราย |
| 7) คาดว่าสามารถถอดเครื่องช่วยหายใจได้ภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมง | จำนวน 8 ราย |
| 8) ได้รับยาที่มีอันตรกิริยากับยาวิจัย | จำนวน 5 ราย |
| 9) ปฏิเสธเข้าร่วมวิจัย | จำนวน 5 ราย |
| 10) เข้ารับการผ่าตัดบริเวณระบบทางเดินอาหารภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์ | จำนวน 3 ราย |
| 11) มีประวัติ myasthenia gravis | จำนวน 1 ราย |
| 12) มีภาวะสมองขาดเจ็บระดับรุนแรง | จำนวน 1 ราย |

ข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งหมด 35 ราย ถูกนำมาวิเคราะห์ตามหลักการของ intention to treat พบผู้ป่วยที่เกิดความเบี่ยงเบนจากระเบียบวิธีวิจัยที่กำหนดไว้จำนวน 27 ราย ดังนั้นหากวิเคราะห์ตามหลักการของ per-protocol จะใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 8 ราย โดยอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide 5 ราย และกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว 3 ราย (รูปที่ 2) ซึ่งไม่มีกำลังเพียงพอในการตรวจพบความแตกต่างของผลลัพธ์การศึกษา ดังนั้นผลของการศึกษานี้จึงแสดงจากการวิเคราะห์ตามหลักการของ intention to treat เพียงอย่างเดียว





รูปที่ 2 แผนภูมิการศึกษาแสดงจำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก

4.1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนได้รับสิ่งจัดกระทำเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 10) สัดส่วนของผู้ป่วยชายต่อผู้ป่วยหญิงเท่ากับ 1:1 ซึ่งเท่ากันทั้งสองกลุ่ม ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 59.4 ± 19.3 ปี ค่ามัธยฐานของน้ำหนักจริง 60.9 กิโลกรัม (ค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 35.2-103.5 กิโลกรัม) และดัชนีมวลกาย (BMI) 23.2 กิโลกรัม/เมตร² (ค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 15.9-43.1 กิโลกรัม/เมตร²) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 63.7 ± 18.5 ปี ค่ามัธยฐานของน้ำหนักจริง 51.9 กิโลกรัม (ค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 32.4-100 กิโลกรัม) และดัชนีมวลกาย (BMI) 19.6 กิโลกรัม/เมตร² (ค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 14.7-26.3 กิโลกรัม/เมตร²) ซึ่งทั้งน้ำหนักจริงและดัชนีมวลกายมีแนวโน้มต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกัน แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ผลของการศึกษารายงานข้อมูลน้ำหนักปัจจุบันจริงของผู้ป่วยจำนวน 26 ราย โดยอยู่ในกลุ่มที่ได้รับ erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide 11 ราย (ร้อยละ 64.7) และได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว 15 ราย (ร้อยละ 83.3)

เมื่อประเมินระดับความรุนแรงในผู้ป่วยวิกฤตด้วยเกณฑ์ APACHE II พบว่าผู้ป่วยมีระดับความรุนแรงใกล้เคียงกัน โดยมีคะแนนเท่ากับ 25.7 ± 8.8 และ 26.9 ± 9.7 คะแนน ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide และ metoclopramide เพียงชนิดเดียว ตามลำดับ ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการตายที่ร้อยละ 55 เท่ากันทั้ง 2 กลุ่ม (Godinjak et al., 2016; Knaus et al., 1985) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกันมีคะแนนประเมินภาวะการทำงานของอวัยวะล้มเหลวที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเมื่อประเมินด้วยคะแนน SOFA เท่ากับ 8.9 ± 5.2 ซึ่งใกล้เคียงกับในกลุ่มที่ได้รับยาเพียงชนิดเดียว (SOFA score 8.5 ± 3.6) และสัมพันธ์กับอัตราการตายที่ร้อยละ 30 (Ferreira, 2001)

การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้เกณฑ์การประเมินตาม modified nutric score พบว่าผู้ป่วยทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide และ metoclopramide เพียงชนิดเดียวมีค่ามัธยฐานของคะแนนเท่ากับ 6 หมายถึงผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความเสี่ยงขั้นรุนแรงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการและจำเป็นที่ควรจะได้รับอาหารในช่วงระยะเวลา 24-48 ชั่วโมงแรกของการเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วย โดยจากข้อมูลในงานวิจัย ระยะเวลาที่เริ่มอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกันเท่ากับ 8 ชั่วโมง โดยมี

ระยะเวลาต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 0.5-50 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับ 10.3 ชั่วโมง และมีระยะเวลาต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 1.5-77 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว

เมื่อพิจารณาปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ feeding intolerance รวมถึงการไม่ตอบสนองต่อการรักษา ได้แก่ ระดับโพแทสเซียม ระดับน้ำตาลในเลือด อัลบูมิน ปริมาณ GRV ก่อนได้รับยาในการรักษาและการได้รับยาในกลุ่ม opioids และ inotropes/vasopressors โดยในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide มีระดับโพแทสเซียม 3.85 ± 0.47 mEq/L ระดับน้ำตาล 160.7 ± 37.1 mg/dL ระดับอัลบูมิน 2.5 ± 0.5 g/dL และปริมาณ GRV ก่อนได้รับยารักษาเท่ากับ 630.6 ± 297.8 มิลลิลิตร เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียวที่มีระดับโพแทสเซียม 3.68 ± 0.51 mEq/L ระดับน้ำตาล 145.3 ± 36.2 mg/dL ระดับอัลบูมิน 2.4 ± 0.5 g/dL และปริมาณ GRV ก่อนได้รับยารักษาเท่ากับ 573.3 ± 281.9 มิลลิลิตร ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งทางสถิติและทางคลินิก พบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม opioids และ inotropes/vasopressors ร้อยละ 88.2 และ 41.2 ตามลำดับในกลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกัน ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียวมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 กลุ่มดังกล่าว ร้อยละ 61.1 และ 55.6 ตามลำดับ

ผู้ป่วยทุกรายจากทั้ง 2 กลุ่มมีภาวะหายใจล้มเหลว (ร้อยละ 100) โดยมีค่ามัธยฐานของ P/F ratio เท่ากับ 220.8 (ค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 71.4-327.5) และ 207.3 (ค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 100.4-545) ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide และ metoclopramide เพียงชนิดเดียวตามลำดับ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะร่วมอื่นๆ ของทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน โดยเรียงตามจำนวนจากมากไปน้อย ได้แก่ ไตวายเฉียบพลัน โรคมะเร็ง sepsis septic shock cardiogenic shock และ hypovolemic shock ตามลำดับ

ข้อมูลพื้นฐานด้านความปลอดภัยและความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากยาวิจัย ได้แก่ ระดับครีเอตินีน, QTc และคะแนนประเมินลักษณะและปริมาณอุจจาระ (diarrhea score) ก่อนได้รับยาวิจัย ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide มีระดับครีเอตินีน 1.18 mg/dL (ค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 0.2-5.6 mg/dL) ค่าเฉลี่ย QTc เท่ากับ 412.7 ± 27.9 msec และ diarrhea score เท่ากับ 0 คะแนน (ค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 0-10 คะแนน) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว ผู้ป่วยมีระดับครีเอตินีน 1.1 mg/dL (ค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 0.4-6.4 mg/dL) ค่าเฉลี่ย QTc เท่ากับ 428.9 ± 37.6 msec และ diarrhea score เท่ากับ 0 คะแนน (ค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 0-35 คะแนน) ตามลำดับ

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกัน มีผู้ที่ได้รับยา metoclopramide ในขนาด 30 มิลลิกรัม/วัน ร้อยละ 82.4 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว มีผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดดังกล่าว ร้อยละ 72.2 ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

พบผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียวได้รับอาหารในสูตรของ Peptamen[®] และผู้ป่วย 16 ราย จำเป็นต้องหยุดให้อาหารชั่วคราวด้วยสาเหตุอื่น ๆ นอกเหนือจากภาวะ feeding intolerance โดยอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 47.1) และในกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 44.3) สำหรับสาเหตุของการหยุดอาหารชั่วคราวของทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ การทำหัตถการ มีระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ วางแผนถอดเครื่องช่วยหายใจ และเพื่อการวินิจฉัยโรคร่วมอื่นๆ ตามลำดับ (ตารางที่ 10)

ตารางที่ 10 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

ข้อมูลผู้ป่วย	Metoclopramide + erythromycin estolate (N=17)	Metoclopramide + placebo (N= 18)	P-value
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)			
ชาย	9 (52.9)	9 (50.0)	0.862
หญิง	8 (47.1)	9 (50.0)	
อายุ (ปี)	59.4 ± 19.3	63.7 ± 18.5	0.503
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	60.9 (35.2-103.5)	51.9 (32.4-100)	0.194 ^a
รายงานข้อมูลน้ำหนักจริง, จำนวน (ร้อยละ)	11 (64.7)	15 (83.3)	
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	23.2 (15.9-43.1)	19.6 (14.7-26.3)	0.102 ^a
ระยะเวลาเข้ารับการรักษาก่อน เข้าวิจัย (วัน)	9 (2-75)	6.5 (1-57)	0.830 ^a
APACHE II (คะแนน)	25.7 ± 8.8	26.9 ± 9.7	0.695
SOFA (คะแนน)	8.9 ± 5.2	8.5 ± 3.6	0.801
Modified nutric score (คะแนน)	6 (3-8)	6 (3-8)	0.787 ^a
Glasgow Coma Scale (คะแนน)	14 (7-15)	10.5 (7-15)	0.348 ^a

ตารางที่ 10 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	Metoclopramide + erythromycin estolate (N=17)	Metoclopramide + placebo (N= 18)	P-value
ระยะเวลาเริ่มให้อาหาร (ชั่วโมง)	8 (0.5-50)	10.3 (1.5-77)	0.869 ^a
ปริมาณ GRV เหลือก่อนได้รับยา รักษา (มิลลิลิตร/วัน)	630.6 ± 297.8	573.3 ± 281.9	0.563
พลังงานอาหารเป้าหมาย (กิโลแคลอรี/วัน)	1475 (880-1875)	1288.7 (810-2500)	0.644 ^a
ระดับโพแทสเซียม (mEq/L)	3.85 ± 0.47	3.68 ± 0.51	0.319
ระดับน้ำตาล (mg/dL)	160.7 ± 37.1	145.3 ± 36.2	0.245
ระดับอัลบูมิน (g/dL)	2.5 ± 0.5	2.4 ± 0.5	0.436
ระดับครีเอทีนิน (mg/dL)	1.18 (0.2-5.6)	1.1 (0.4-6.4)	0.4 ^a
ระดับ eosinophil (cells/mm ³)	0 (0-591.9)	0 (0-293.5)	0.439 ^a
ระดับ lymphocyte (cells/mm ³)	249.4 (0-1740)	443.5 (0-2960.1)	0.208 ^a
QTc (msec)	412.7 ± 27.9	428.9 ± 37.6	0.158
Diarrhea score (คะแนน)	0 (0-10)	0 (0-35)	0.374 ^a
P/F ratio	220.8 (71.4-327.5)	207.3 (100.4-545)	0.644 ^a
ยาที่ได้รับรวม ^c (ร้อยละ)			
Opioids	15 (88.2)	11 (61.1)	0.121 ^b
Benzodiazepines	12 (70.6)	8 (44.4)	0.118
Inotropes/vasopressors	7 (41.2)	10 (55.6)	0.395
Insulin	7 (41.2)	7 (38.9)	0.890
โรคปัจจุบันหรืออาการสำคัญ ^d (ร้อยละ)			
Respiratory failure	17 (100.0)	18 (100.0)	N/A
Acute kidney injury	8 (47.1)	8 (44.4)	0.877
Sepsis	7 (41.2)	6 (33.3)	0.631
Septic shock	5 (29.4)	6 (33.3)	0.803
Cardiogenic shock	2 (11.8)	3 (16.7)	1.000 ^b

ตารางที่ 11 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	Metoclopramide + erythromycin estolate (N=17)	Metoclopramide + placebo (N= 18)	P-value
Hypovolemic shock	1 (5.9)	1 (5.6)	1.000 ^b
Infection	14 (82.4)	13 (72.2)	0.691 ^b
Cancer	7 (41.2)	10 (55.6)	0.395
ขนาดยา metoclopramide ที่ได้รับ, จำนวน (ร้อยละ)			
30 มิลลิกรัม/วัน	14 (82.4)	13 (72.2)	0.691 ^b
40 มิลลิกรัม/วัน	3 (17.6)	5 (27.8)	
สูตรอาหารที่ได้รับ, จำนวน (ร้อยละ)			
Nutren optimum [®]	17 (100.0)	17 (94.4)	1.000 ^b
Peptamen [®]	0 (0.0)	1 (5.6)	
ผู้ป่วยที่หยุดให้อาหารชั่วคราว			
ระบบการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่	3 (17.7)	2 (11.1)	1.000 ^b
หัตถการ	4 (23.5)	4 (22.2)	
วางแผนถอดเครื่องช่วยหายใจ	1 (5.9)	1 (5.5)	
การวินิจฉัยโรค	0 (0.0)	1 (5.5)	
รวม	8 (47.1)	8 (44.3)	

a; วิเคราะห์ด้วยสถิติ Wilcoxon rank-sum test

b; วิเคราะห์ด้วย Fisher's exact test

c; ผู้ป่วย 1 รายอาจใช้ยามากกว่า 1 ชนิด

d; ผู้ป่วย 1 รายอาจมีโรคปัจจุบันหรืออาการสำคัญมากกว่า 1 โรค

4.2 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อผลลัพธ์หลักทางคลินิก

4.2.1 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อสัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับ

อาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมง

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide คิดเป็นร้อยละ 47.1 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียวมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าว ร้อยละ 61.1 อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 11)

ตารางที่ 12 สัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมง

ผลลัพธ์ทางคลินิก	Metoclopramide + erythromycin estolate (N=17)	Metoclopramide + placebo (N= 18)	P-value
ผู้ประสบความสำเร็จในการรับ อาหาร ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมง, จำนวน (ร้อยละ)	8 (47.1)	11 (61.1)	0.404

4.2.2 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อผลลัพธ์รองทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

4.2.2.1 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อสัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับ

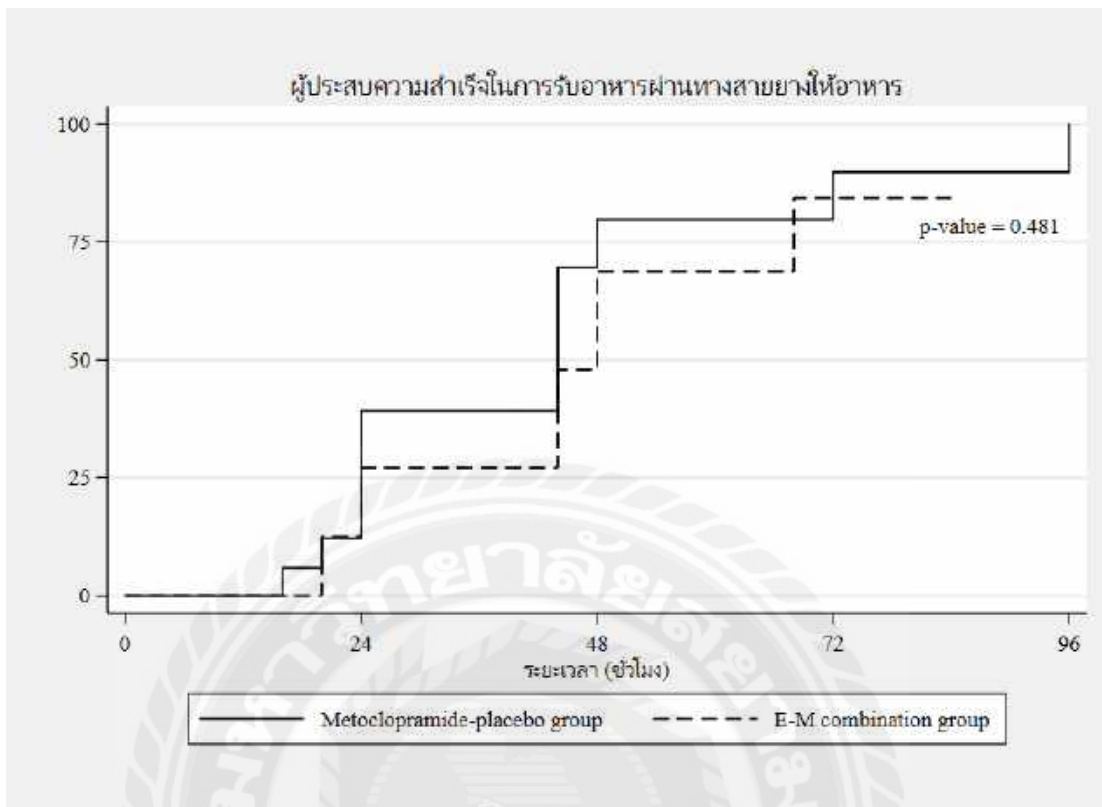
อาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ที่ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางที่ระยะเวลา วันที่ 1 ถึงวันที่ 7 ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide คิดเป็นร้อยละ 28.6, 72.7, 90.0, 100.0, 87.5, 100.0 และ 80.0 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียวมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวร้อยละ 40.0, 84.6, 50.0, 62.5, 71.4, 100.0 และ 100.0 ตามลำดับ (ตารางที่ 12) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.481$) (รูปที่ 3)

ตารางที่ 13 ผู้ประสบความสำเร็จในการรับประทานอาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ที่ระยะเวลา วันที่ 1 ถึงวันที่ 7

	จำนวนผู้ประสบความสำเร็จในการรับประทานอาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร/ ผู้ป่วยทั้งหมดที่อยู๋ในการศึกษา ณ ระยะเวลาต่างๆ (ร้อยละ)						
	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 4	วันที่ 5	วันที่ 6	วันที่ 7
จำนวน (ราย)	14	11	10	8	8	8	5
Metoclopramide + erythromycin	4 (28.6)	8 (72.7)	9 (90.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	8 (100)	4 (80.0)
จำนวน (ราย)	15	13	10	8	7	4	3
Metoclopramide + placebo	6 (40.0)	11 (84.6)	5 (50.0)	5 (62.5)	5 (71.4)	4 (100.0)	3 (100.0)
P-value ^a	0.481						

a; วิเคราะห์ด้วยสถิติ log rank test



E-M combination group; Erythromycin-metoclopramide combination group

รูปที่ 3 สัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับประทานอาหารผ่านทางสายยางให้อาหารที่ระยะเวลาวันที่ 1 ถึงวันที่ 7

4.2.2.2 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะ (GRV) เฉลี่ยที่ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7

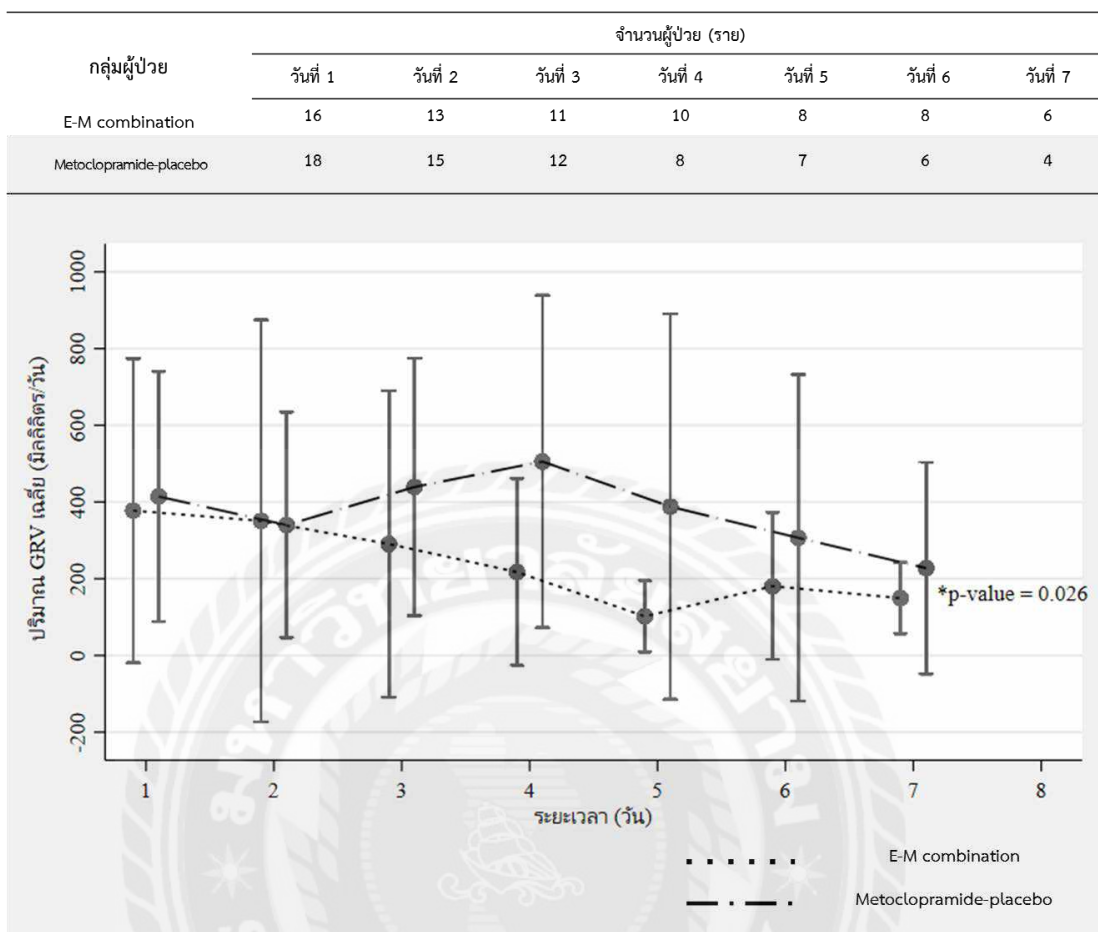
ปริมาณ GRV เฉลี่ยต่อวันของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียวตลอดระยะเวลา 7 วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มมากที่สุด เท่ากับ 288.1 มิลลิลิตร ที่ระยะเวลาวันที่ 4 หลังจากได้รับยาวิจัย (ตารางที่ 13 และรูปที่ 4)

ตารางที่ 14 ปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะ (GRV) เฉลี่ย ที่ระยะเวลาวันที่ 1 ถึงวันที่ 7

	ปริมาณ GRV (มิลลิลิตร/วัน), ค่าเฉลี่ย \pm SD							ค่ามัธยฐาน
	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 4	วันที่ 5	วันที่ 6	วันที่ 7	เฉลี่ย 7 วัน
จำนวน (ราย)	16	13	11	10	8	8	6	16
Metoclopramide + erythromycin	377.5 \pm 396.6	350.8 \pm 524.1	290.5 \pm 399.6	217.5 \pm 244.0	101.9 \pm 92.5	180.6 \pm 191.1	149.2 \pm 92.8	130 (0-1380)
จำนวน (ราย)	18	15	12	8	7	6	4	18
Metoclopramide + placebo	414.3 \pm 326.2	340 \pm 293.6	439.2 \pm 335.5	505.6 \pm 433.0	387.9 \pm 502.7	306.7 \pm 425.70	227.5 \pm 275.6	255 (0-1490)
ปริมาณส่วนต่าง	36.8	-10.8	148.6	288.1	286.0	126.0	78.3	124.9
P-value	0.026 ^a							0.005 ^b

a; วิเคราะห์ด้วยสถิติ Generalized estimating equations (GEE)

b; วิเคราะห์ด้วยสถิติ Wilcoxon rank-sum test



E-M combination group; Erythromycin-metoclopramide combination group

รูปที่ 4 ปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะ (GRV) เฉลี่ย ที่ระยะเวลาวันที่ 1 ถึงวันที่ 7

4.2.2.3 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อพลังงานเฉลี่ยที่ได้รับ ที่ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide ได้รับพลังงานตลอดระยะเวลา 7 วัน เท่ากับ 1400 กิโลแคลอรี/วัน (พลังงานต่ำสุด 0 กิโลแคลอรี/วัน และพลังงานสูงสุด 1920 กิโลแคลอรี/วัน) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียวได้รับพลังงาน 1080 กิโลแคลอรี/วัน (พลังงานต่ำสุด 0 กิโลแคลอรี/วัน และพลังงานสูงสุด 1920 กิโลแคลอรี/วัน) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 14) พลังงานต่อวันของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิดรวมกันมีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว

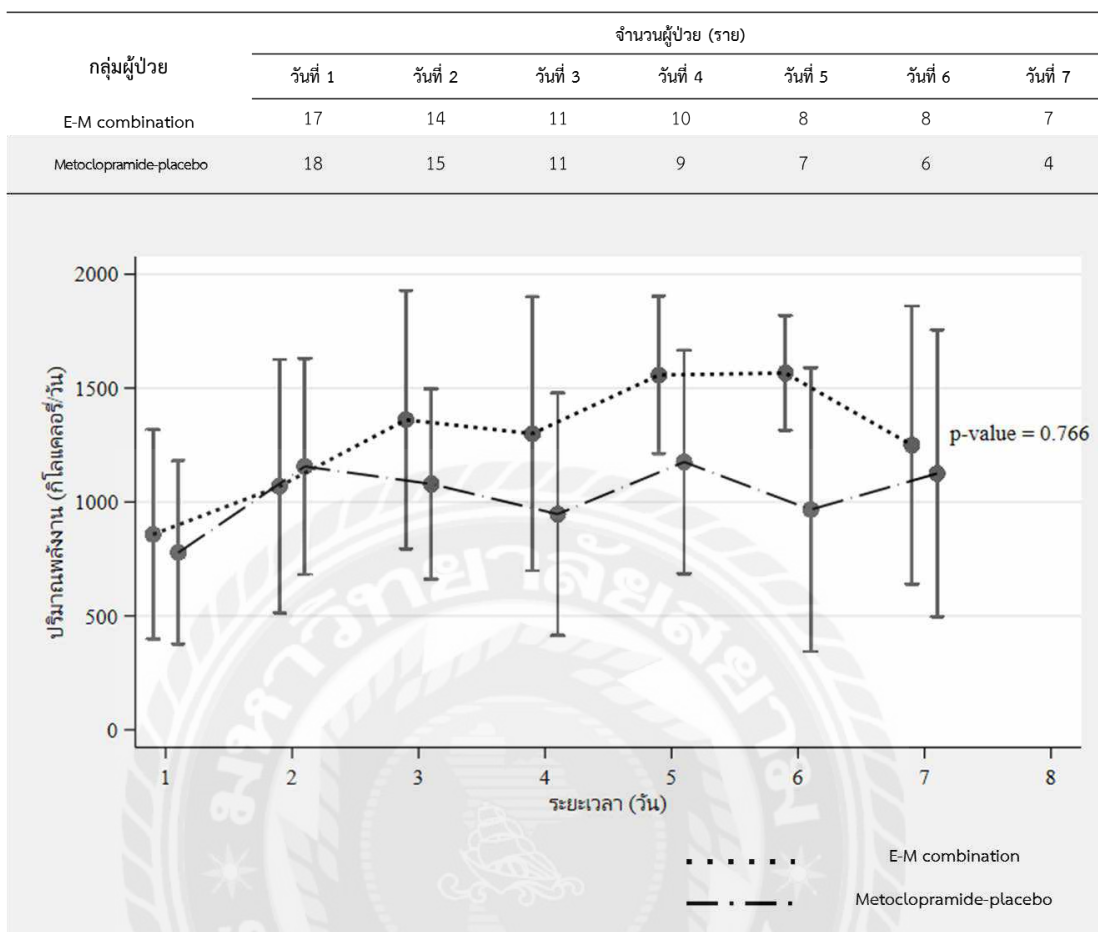
โดยเฉพาะตั้งแต่วันที่ 3 ถึงวันที่ 7 สำหรับการเปรียบเทียบความแตกต่างของทั้ง 2 กลุ่มตลอดระยะเวลา 7 วัน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 14 และรูปที่ 5)

ตารางที่ 15 ปริมาณพลังงานเฉลี่ย ที่ระยะเวลา วันที่ 1 ถึงวันที่ 7

	ปริมาณพลังงาน (กิโลแคลอรี/วัน), ค่าเฉลี่ย \pm SD							ค่ามัธยฐาน
	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 4	วันที่ 5	วันที่ 6	วันที่ 7	เฉลี่ย 7 วัน
จำนวน (ราย)	17	14	11	10	8	8	7	17
Metoclopramide + erythromycin	857.5 \pm 459.8	1068.6 \pm 557.3	1360.9 \pm 567.3	1300 \pm 601.1	1557.5 \pm 344.8	1566.3 \pm 252.0	1250 \pm 610.3	1400 (0-1920)
จำนวน (ราย)	18	15	11	9	7	6	4	18
Metoclopramide + placebo	777.8 \pm 402.7	1156 \pm 474.3	1079.1 \pm 418.0	946.7 \pm 532.6	1175.7 \pm 490.6	966.7 \pm 623.0	1125 \pm 630	1080 (0-1920)
ปริมาณส่วนต่าง	-79.6	87.4	-281.8	-353.3	-381.8	-599.6	-125	-212.9
P-value	0.766 ^a							0.010 ^b

a; วิเคราะห์ด้วยสถิติ Generalized estimating equations (GEE)

b; วิเคราะห์ด้วยสถิติ Wilcoxon rank-sum test



E-M combination group; Erythromycin-metoclopramide combination group

รูปที่ 5 ปริมาณพลังงานเฉลี่ย ที่ระยะเวลา วันที่ 1 ถึงวันที่ 7

4.2.2.4 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อสัดส่วนเฉลี่ยของพลังงานที่ได้รับต่อพลังงานเป้าหมาย ที่ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide มีค่ามัธยฐานของสัดส่วนพลังงานที่ได้รับต่อพลังงานเป้าหมายตลอดระยะเวลา 7 วัน ร้อยละ 92 (ค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง ร้อยละ 0-143.5) ซึ่งใกล้เคียงกับในกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว คือ ร้อยละ 90.6 (ค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง ร้อยละ 0-177.8) โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับพลังงาน \geq ร้อยละ 80 ของพลังงานเป้าหมาย เท่ากับ 44 ชั่วโมงเท่ากันทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 15)

4.2.2.5 ผลของสิ่งจัดกระทำต่อระยะเวลาอนโรงพยาบาล

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide มีค่ามัธยฐานระยะเวลาอนโรงพยาบาล 13 วัน โดยมีระยะเวลาสั้นที่สุดและนานที่สุดอยู่ในช่วง 1 ถึง 68 วัน ใกล้เคียงกับกับผลของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียวที่มีค่ามัธยฐานระยะเวลาอนโรงพยาบาล 11.5 วัน ระยะเวลาสั้นที่สุดและนานที่สุดอยู่ในช่วง 1 ถึง 62 วัน ตามลำดับ (ตารางที่ 15)

4.2.2.6 ผลของสิ่งจัดกระทำต่ออัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

อัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide และในกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียวเท่ากับ ร้อยละ 64.7 และ 66.7 ตามลำดับ (ตารางที่ 15)

4.2.2.7 ผลของสิ่งจัดกระทำต่ออุบัติการณ์ของการเกิดปอดอักเสบจากการติดเชื้อ

มีผู้ป่วยจำนวน 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide เกิดปอดอักเสบจากการติดเชื้อระหว่างที่ได้รับยาวิจย คิดเป็นร้อยละ 5.9 (ตารางที่ 15)

4.2.2.8 ผลของสิ่งจัดกระทำต่ออุบัติการณ์หัวใจเต้นผิดจังหวะ

ผู้ป่วยจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 35.3) ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะระหว่างที่ได้รับยาวิจย ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียวพบผู้ป่วยที่เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 16.7) (ตารางที่ 15)

4.2.2.9 ผลของสิ่งจัดกระทำต่ออุบัติการณ์ท้องเสีย

พบอุบัติการณ์ท้องเสียในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 29.4) ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide ค่ามัธยฐานของ diarrhea score เท่ากับ 1 คะแนน โดยมีค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 0-55 คะแนน เปรียบเทียบกับ 6 ราย (ร้อยละ 33.3) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว โดยมีค่ามัธยฐานของ diarrhea score เท่ากับ 1 คะแนน และมีค่าต่ำสุดและสูงสุดอยู่ในช่วง 0-70 คะแนน (ตารางที่ 15)

ตารางที่ 16 ผลลัพธ์ทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ผลลัพธ์ทางคลินิกและ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	Metoclopramide + erythromycin estolate (N=17)	Metoclopramide + placebo (N= 18)	P-value
สัดส่วนพลังงานที่ได้รับต่อ พลังงานเป้าหมายที่ระยะเวลา 7 วัน	92 (0-143.5)	90.6 (0-177.8)	0.956 ^a
ระยะเวลาที่ได้รับพลังงาน \geq ร้อยละ 80 ของพลังงานเป้าหมาย (ชั่วโมง)	44 (20-68)	44 (16-96)	0.973 ^a
ระยะเวลาอนโรงพยาบาล (วัน)	13 (1-68)	11.5 (1-62)	0.574 ^a
อัตราตายในโรงพยาบาล, จำนวน (ร้อยละ)	11 (64.7)	12 (66.7)	0.903
ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ, จำนวน (ร้อยละ)	1 (5.9)	0 (0.0)	0.486 ^b
หัวใจเต้นผิดจังหวะ, จำนวน (ร้อยละ)	6 (35.29)	4 (22.2)	0.471 ^b
ท้องเสีย, จำนวน (ร้อยละ)	5 (29.4)	6 (33.3)	0.803
Diarrhea score (คะแนน)	1 (0- 55)	1 (0-70)	0.958 ^a

a; วิเคราะห์ด้วยสถิติ Wilcoxon rank-sum test

b; วิเคราะห์ด้วย Fisher's exact test

บทที่ 5

สรุปผล อภิปราย และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

ยา erythromycin ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ motilin และกระตุ้นการเกิด electrical control activity (ECA) บริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น มีผลทำให้กระตุ้นการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบบริเวณทางเดินอาหาร (Catnach & Fairclough, 1992) ถูกนำมาใช้เพื่อรักษาภาวะ feeding intolerance ในผู้ป่วยวิกฤตในหลายๆ การศึกษา (Chapman et al., 2000; MacLaren et al., 2008; Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, Burgstad, et al., 2007; Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, & Holloway, 2007; Pinto et al., 2012) อย่างไรก็ตาม การนำยา erythromycin รูปแบบรับประทานมาใช้ในการศึกษา ยังคงมีข้อจำกัดอยู่ในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วยที่มีภาวะบาดเจ็บที่สมองเป็นหลัก

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มเปรียบเทียบและปกปิดสองด้านเพื่อวัดประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา erythromycin estolate รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน โดยให้ผ่านทางสายยางให้อาหาร ร่วมกับยา metoclopramide รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นระยะเวลา 7 วันเพื่อรักษาภาวะ feeding intolerance ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพียงชนิดเดียว

ผลของการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการใช้ยา erythromycin estolate โดยให้ผ่านทางสายยางให้อาหารร่วมกับยา metoclopramide รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในการรักษาภาวะดังกล่าว โดยถึงแม้ผลในด้านสัดส่วนของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารทางสายยาง (successful feeding) ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมง ไม่แตกต่างกัน แต่การใช้ยา 2 ชนิดร่วมกันสามารถลดปริมาณเฉลี่ยของอาหารเหลือค้างในกระเพาะ (GRV) และมีแนวโน้มทำให้ผู้ป่วยได้รับพลังงานจากอาหารสูงขึ้น อย่างไรก็ตาม สัดส่วนของพลังงานที่ได้รับต่อพลังงานเป้าหมายในระยะเวลา 7 วัน ระยะเวลาอนโรงพยาบาล อัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล อุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ หัวใจเต้นผิดจังหวะ และท้องเสียไม่แตกต่างกันในผู้ป่วย ทั้ง 2 กลุ่ม

5.2 อภิปรายผลการวิจัย

5.2.1 อภิปรายของสิ่งจัดกระทำต่อผลลัพธ์หลักทางคลินิก

5.2.1.1 สัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมง

ผลของการศึกษาครั้งนี้พบว่าสัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมงไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide และได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว ซึ่งไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Nguyen และคณะ (Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, Burgstad, et al., 2007) ที่พบว่าผู้ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้อาหารในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin ร่วมกับ metoclopramide มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา erythromycin เพียงชนิดเดียว และเมื่อพิจารณาเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกันระหว่าง 2 การศึกษาพบว่า การศึกษานี้มีจำนวนผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้า (ร้อยละ 87 และ 47.1 ตามลำดับ) โดยปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการเกิดผลลัพธ์ที่ต่างกันคือการให้คำนิยามของผู้ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางแตกต่างกัน การศึกษาของ Nguyen และคณะ ให้คำนิยามของผู้ประสบความสำเร็จในการรับอาหาร คือ ผู้ที่มีปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะน้อยกว่า 250 มิลลิลิตร ระหว่างที่ได้รับอาหารในอัตราเร็วที่มากกว่าหรือเท่ากับ 40 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ในขณะที่การศึกษานี้ให้นิยามแก่ผู้ที่ได้รับแคลอรีจากอาหารมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 ของปริมาณอาหารที่ควรได้รับ เนื่องจากมีข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับพลังงานจากอาหารในสัดส่วนดังกล่าวมีผลต่อการลดอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤต โดยเฉพาะกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการ (McClave et al., 2016) เมื่อเปรียบเทียบคำนิยามจากทั้ง 2 การศึกษาพบว่า โอกาสที่จะประสบความสำเร็จในการรับอาหารตามคำนิยามที่ใช้ในการศึกษานี้เกิดได้ยากกว่าเนื่องจากในทางปฏิบัติ ผู้ป่วยบางส่วนจำเป็นต้องหยุดการให้อาหารชั่วคราวด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่ได้เกิดจากภาวะ feeding intolerance เช่น มีภาวะระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ ต้องเข้ารับการผ่าตัดหรือทำหัตถการทางการแพทย์อื่นๆ เป็นต้น รวมทั้งการศึกษานี้มีแนวทางการให้อาหาร โดยกำหนดให้ปรับอัตราเร็วของการให้อาหารในกรณีที่คนไข้มีภาวะรับอาหารได้ (rate-based feeding protocol) ซึ่งการหยุดให้อาหารชั่วคราวเนื่องมาจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากภาวะ feeding intolerance จะมีผลกระทบต่อพลังงานอาหารที่ผู้ป่วยควรได้รับจริง รวมทั้งสัดส่วนของพลังงานที่ได้รับต่อพลังงานเป้าหมายลดลง โดยในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดให้อาหารชั่วคราวด้วยสาเหตุ

อื่นจำนวนทั้งสิ้น 16 ราย (ร้อยละ 45.7) โดยอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin ร่วมกับ metoclopramide และ metoclopramide เพียงชนิดเดียวกลุ่มละ 8 ราย (ร้อยละ 47.1 และ 44.4 ตามลำดับ) สำหรับสาเหตุของการหยุดอาหารชั่วคราวของทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ การทำหัตถการ มีระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ วางแผนถอดเครื่องช่วยหายใจ และเพื่อการวินิจฉัยโรคร่วมอื่นๆ ตามลำดับ

ผลการลงวิเคราะห์ทางสถิติของการศึกษานี้เมื่อกำหนดนิยามเดียวกับการศึกษาของ Nyugen และคณะ (Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, Burgstad, et al., 2007) พบผู้ประสบความสำเร็จในการรับอาหาร ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมง จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 52.9) ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin ร่วมกับ metoclopramide เปรียบเทียบกับ 11 ราย (ร้อยละ 61.1) ในกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 17) อย่างไรก็ตาม การเปรียบเทียบผลโดยตรงของการศึกษานี้กับการศึกษาของ Nyugen และคณะ ยังมีข้อจำกัดในด้านของกลุ่มควบคุมที่นำมาศึกษาที่แตกต่างกัน โดยการศึกษาของ Nguyen และคณะ ทำการศึกษาผลของการได้รับยา erythromycin ร่วมกับ metoclopramide เพื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับยา erythromycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพียงชนิดเดียว ในขณะที่กลุ่มเปรียบเทียบของการศึกษานี้คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา metoclopramide ฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพียงชนิดเดียว ซึ่งมีข้อมูลด้านประสิทธิภาพที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยา erythromycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

ตารางที่ 17 ผู้ประสบความสำเร็จในการรับอาหารที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมงเมื่อกำหนดนิยามตามการศึกษาของ Nyugen และคณะ (Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, Burgstad, et al., 2007)

ผลลัพธ์ทางคลินิก	Metoclopramide + erythromycin estolate (N=17)	Metoclopramide + placebo (N= 18)	P-value
ผู้ประสบความสำเร็จในการรับอาหาร ที่ระยะเวลา 48 ชั่วโมง, จำนวน (ร้อยละ)	9 (52.9)	11 (61.1)	0.625

นอกจากนี้ ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อผลลัพธ์ด้านความสำเร็จในการรับอาหารที่แตกต่างกันระหว่างการศึกษานี้ในกลุ่มประชากรที่มีภาวะสมองขาดเลือดและผู้ป่วยวิกฤต ได้แก่ พยาธิสรีรวิทยาที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยวิกฤตเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรที่มีภาวะสมองขาดเลือด โดยเฉพาะด้านการดูดซึมยา เมื่อพิจารณาคะแนนเฉลี่ย APACHE II ของกลุ่ม

ประชากร เท่ากับ 26.3 ± 9.2 คะแนน อยู่ในภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) ร้อยละ 31.4 และได้รับยาในกลุ่มตีบหลอดเลือดร้อยละ 48.6 ซึ่งอาจส่งผลให้เยื่อทางเดินอาหารซึ่งมีหน้าที่หลักคือ การดูดซึมสารอาหารและยาถูกทำลายไปจากการขาดเลือดมาเลี้ยง ในขณะที่กลุ่มประชากรที่มีภาวะ สมองบาดเจ็บในการศึกษาของ Makkar และคณะ มีคะแนนเฉลี่ย APACHE II อยู่ในช่วง 12-14 คะแนน และไม่มีรายงานสัดส่วนของผู้ป่วยในภาวะ septic shock หรือต้องได้รับยาในกลุ่มตีบ หลอดเลือด (Makkar et al., 2016) สำหรับการศึกษานี้ของ Pinto และคณะ รายงานลักษณะกลุ่ม ประชากรในการศึกษามีภาวะสมองบาดเจ็บโดยไม่มีโรคร่วมอื่นๆ (Pinto et al., 2012)

5.2.2 อภิปรายผลของสิ่งจัดกระทำต่อผลลัพธ์รื่องทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

5.2.2.1 สัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้

อาหาร ที่ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7

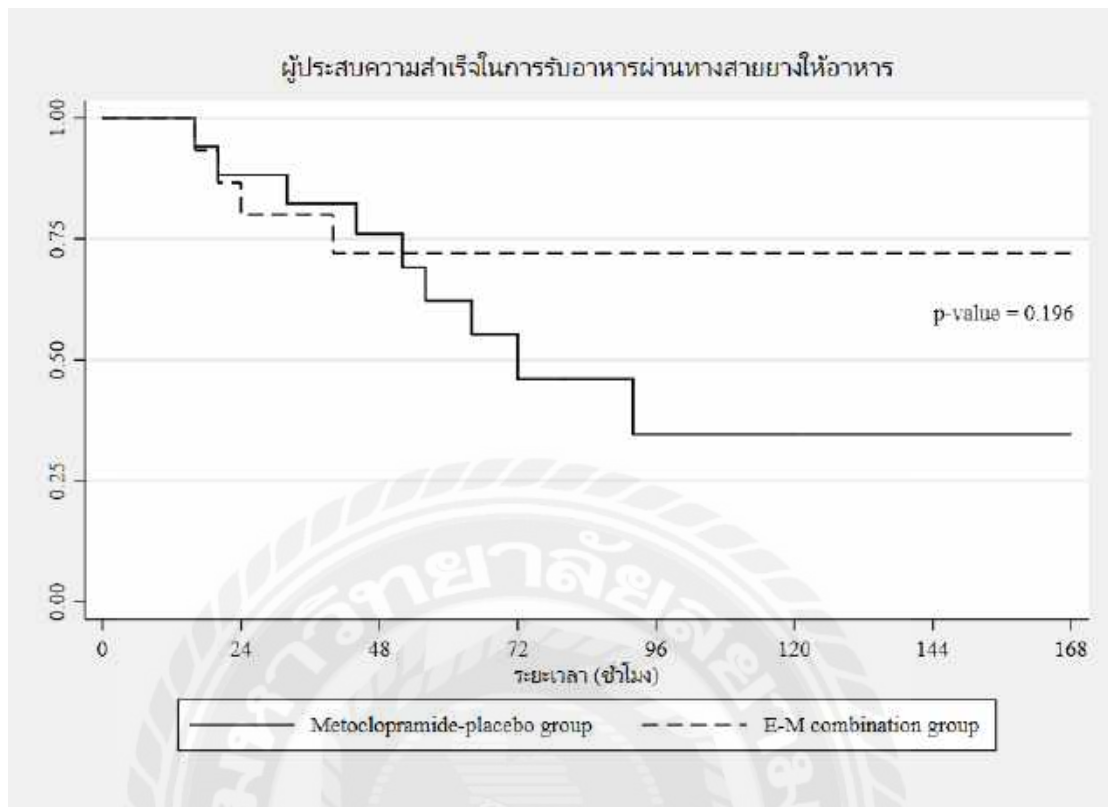
จำนวนผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยางในกลุ่มผู้ป่วย ที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide มีแนวโน้มที่สูงขึ้นตั้งแต่วันที่ 3 จนถึง วันที่ 7 ของการเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยอยู่ในช่วงร้อยละ 80-100 ที่สิ้นสุดระยะเวลาโครงการวิจัย ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียวมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จ ในการรับอาหารผ่านทางสายยางสูงกว่าในระยะเวลา 2 วันแรก หลังจากนั้นแนวโน้มลดลงใน วันที่ 3 โดยอยู่ในช่วงร้อยละ 50-100 จนถึงวันที่ 7 ซึ่งสิ้นสุดระยะเวลาโครงการวิจัย

ผลการวิเคราะห์ทางสถิติของสิ่งจัดกระทำต่อสัดส่วนของผู้ที่ประสบความสำเร็จ ในการรับอาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร ที่ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7 ของการศึกษานี้เมื่อ กำหนดนิยามเดียวกับการศึกษาของ Nyugen และคณะ พบผู้ป่วยประสบความสำเร็จในการรับอาหารใน กลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide ร้อยละ 90-100 ในระยะเวลาตั้งแต ่ วันที่ 2 จนถึงวันที่ 7 ของโครงการวิจัย ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว พบผู้ป่วยประสบความสำเร็จมากกว่าในช่วง 1-2 วันแรกหลังได้รับยาวิจัย หลังจากนั้นแนวโน้มลดลง ในวันที่ 3 โดยอยู่ในช่วงร้อยละ 50-100 จนถึงวันที่ 7 ซึ่งสิ้นสุดระยะเวลาโครงการวิจัยเช่นเดียวกับ ผลการวิเคราะห์ตามนิยามเดิมของการศึกษา แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 17 และรูปที่ 6)

ตารางที่ 18 จำนวนผู้ประสบความสำเร็จในการรับประทานอาหาร เมื่อกำหนดคินยามตามการศึกษาของ Nyugen และคณะ

	จำนวนผู้ประสบความสำเร็จในการรับประทานอาหารผ่านทางสายยางให้อาหาร/ ผู้ป่วยทั้งหมดที่อยู่ในการศึกษา ณ ระยะเวลาต่างๆ (ร้อยละ)						
	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 4	วันที่ 5	วันที่ 6	วันที่ 7
จำนวน (ราย)	14	10	9	8	8	8	4
Metoclopramide + erythromycin	11 (78.6)	9 (90.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100)	4 (100.0)
จำนวน (ราย)	17	13	8	4	3	2	2
Metoclopramide + placebo	15 (88.2)	11 (84.6)	4 (50.0)	3 (75.0)	3 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
P-value ^a	0.196						

a; วิเคราะห์ด้วยสถิติ log rank test



รูปที่ 6 ผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรับประทานอาหารผ่านทางสายยางให้อาหารที่ระยะเวลา วันที่ 1 ถึง วันที่ 7 เมื่อเปลี่ยนนิยามตามการศึกษาของ Nyugen และคณะ

ความแปรปรวนของผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นอาจเป็นผลมาจากการหยุดให้อาหารชั่วคราวด้วยสาเหตุทางการรักษาทางการแพทย์อื่นที่นอกเหนือจาก feeding intolerance จำนวนผู้ป่วยที่ยังคงเหลือในโครงการวิจัยลดน้อยลง โดยแปรผกผันกับระยะที่อยู่ในโครงการวิจัยที่นานขึ้น และเมื่อพิจารณาข้อมูลเพิ่มเติมพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 3 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว อาจเกิดภาวะการตอบสนองต่อยาได้น้อยลง (tachyphylaxis) โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิด 102.7 ชั่วโมง (4.3 วัน) หลังจากได้รับยา ซึ่งนานกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับระยะเวลาของการเกิด tachyphylaxis จากผลการศึกษาของ Nguyen และคณะ (2 วัน)(Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, Burgstad, et al., 2007) การศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยเกิด tachyphylaxis ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin ร่วมกับ metoclopramide

5.2.2.2 ปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะ (GRV) เฉลี่ยที่ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7

ผลของการศึกษาครั้งนี้พบว่าปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะในช่วงระยะเวลา 7 วัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะในแต่ละคู่วัน พบว่ามีแนวโน้มที่แตกต่างกันมากขึ้นจนถึงระยะเวลาวันที่ 4 และ 5 ซึ่งพบความแตกต่างกันมากที่สุด ผลของการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Nguyen และคณะ ที่พบว่าการศึกษาที่ได้รับยา erythromycin ร่วมกับ metoclopramide สามารถลดปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะได้มากกว่าเมื่อเทียบกับยาเพียงชนิดเดียว (Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, Burgstad, et al., 2007) แต่สิ่งที่แตกต่างกันระหว่าง 2 การศึกษานี้คือ การศึกษาเดิมเปรียบเทียบปริมาณ GRV เฉลี่ยที่ระยะเวลา 24 ชั่วโมง โดยเปรียบเทียบกับยา erythromycin ในขณะที่การศึกษานี้เปรียบเทียบกับยา metoclopramide และระยะเวลาที่พบความแตกต่างกันมากที่สุดคือ 96 ชั่วโมง ผลของการศึกษานี้ยังสนับสนุนข้อมูลการศึกษาของ Landry และคณะ ที่พบว่า ยา erythromycin ในรูปแบบรับประทานสามารถลดปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะได้เช่นเดียวกับยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Landry et al., 1996) รวมทั้งผลการศึกษาของ Pinto และคณะ ที่พบว่าการใช้ยา erythromycin รูปแบบรับประทาน สามารถรักษาภาวะ feeding intolerance ได้ถึงแม้จะทำการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีความแตกต่างกัน (Pinto et al., 2012)

สมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งสหรัฐอเมริกา (ASPEN) มีคำแนะนำในกรณีผู้ป่วยมีปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะน้อยกว่า 500 มิลลิลิตร โดยไม่มีอาการของ feeding intolerance ไม่จำเป็นต้องหยุดให้อาหารชั่วคราว และไม่แนะนำการใช้ปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะเป็นแนวทางในการติดตามเรื่อง feeding intolerance ในทางมาตรฐานการปฏิบัติทั่วไป (McClave et al., 2016) อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันการกำหนดนิยามและเกณฑ์ตัวเลขปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะที่บ่งบอกถึงภาวะ feeding intolerance ยังไม่ชัดเจน รวมถึงมีข้อมูลของการใช้ปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะที่สูงเป็นตัวแทนของการเกิดภาวะ delay gastric emptying time ทำให้อาจตรวจพบภาวะความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารได้เร็วยิ่งขึ้น (Elke & Heyland, 2013) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีอาการของภาวะ feeding intolerance ร่วมด้วยการศึกษานี้จึงพิจารณาการนำปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะที่ ≥ 250 มิลลิลิตร มาเป็นตัวกำหนดในนิยามของการเกิดภาวะ feeding intolerance เพื่อช่วยในเรื่องของการเริ่มยาในการรักษาภาวะดังกล่าว

5.2.2.3 พลังงานที่ได้รับ สัดส่วนของพลังงานที่ได้รับต่อพลังงานเป้าหมาย ที่ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 7

ผลของพลังงานที่ผู้ป่วยได้รับมีแนวโน้มสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสาเหตุที่อาจเป็นไปได้ นอกเหนือจากเรื่องจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาน้อยกว่าที่กำหนด ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิด ร่วมกันมีแนวโน้มน้ำหนักตัวเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว ซึ่งเป็นตัวแปรสำคัญที่ใช้ในสมการคำนวณพลังงานเป้าหมายที่ผู้ป่วยควรได้รับ

ผลการวิเคราะห์ทางสถิติของสิ่งจืดกระทำต่อพลังงานที่ได้รับ เมื่อคำนวณในหน่วยของกิโลแคลอรีต่อน้ำหนักตัวต่อวัน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide ได้รับพลังงานเฉลี่ยตลอดระยะเวลา 7 วัน เท่ากับ 20.0 ± 8.8 กิโลแคลอรี/กิโลกรัม/วัน โดยไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว ซึ่งได้รับพลังงานเฉลี่ย 20.3 ± 10.1 กิโลแคลอรี/กิโลกรัม/วัน (ตารางที่ 19) ทั้งนี้ผลของการศึกษารายงานข้อมูลน้ำหนักปัจจุบันจริงของผู้ป่วยจำนวน 26 ราย โดยอยู่ในกลุ่มที่ได้รับ erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide 11 ราย (ร้อยละ 64.7) และได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว 15 ราย (ร้อยละ 83.3) ผู้ป่วยจำนวน 9 ราย คำนวณความต้องการพลังงานโดยใช้น้ำหนักตัวชนิด Idea body weight (IBW) แทนน้ำหนักตัวปัจจุบันจริง (actual body weight) และผู้ป่วยจำนวน 2 รายในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide มีดัชนีมวลกาย (BMI) อยู่ในช่วง 30-50 กิโลกรัม/น้ำหนักตัว² และคำนวณพลังงานที่ผู้ป่วยต้องการโดยใช้สมการ 11-14 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัวจริง/วัน

ตารางที่ 19 ปริมาณพลังงานเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัว ที่ระยะเวลา วันที่ 1 ถึงวันที่ 7

	ปริมาณพลังงาน (กิโลแคลอรี/กิโลกรัม/วัน), ค่าเฉลี่ย \pm SD							
	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 4	วันที่ 5	วันที่ 6	วันที่ 7	เฉลี่ย 7 วัน
จำนวน (ราย)	15	12	10	9	7	7	6	15
Metoclopramide + erythromycin	14.4 \pm 2.0	18.7 \pm 9.6	22.6 \pm 8.4	20.2 \pm 8.5	24.3 \pm 2.6	25.9 \pm 5.2	19.8 \pm 11.6	20.0 \pm 8.8*
จำนวน (ราย)	18	15	11	9	7	6	4	18
Metoclopramide + placebo	16.1 \pm 9.9	24.0 \pm 10.6	22.1 \pm 8.4	18.2 \pm 10.3	22.1 \pm 7.8	20.2 \pm 12.7	22.5 \pm 12.1	20.3 \pm 10.1
ปริมาณส่วนต่าง	1.7	5.3	-0.5	-2.1	-2.2	-5.7	2.7	1.4
P-value	0.348 ^a							0.8371 ^b

*; ผลจากผู้ป่วยที่คำนวณพลังงานที่ผู้ป่วยต้องการ โดยใช้สมการ 25 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัวจริง/วัน

a; วิเคราะห์ด้วยสถิติ Generalized estimating equations (GEE)

b; วิเคราะห์ด้วยสถิติ Independent t-test

5.2.2.4 ระยะเวลานอนโรงพยาบาลและอัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

ระยะเวลานอนโรงพยาบาลและอัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของการศึกษานี้ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Nguyen และคณะ (Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, Burgstad, et al., 2007) ที่ไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาอนโรงพยาบาลและอัตราการตายระหว่างเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin ร่วมกับ metoclopramide เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin เพียงชนิดเดียว เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกันจากทั้ง 2 การศึกษา พบว่าผู้ป่วยในการศึกษาของ Nguyen และคณะ มีระยะเวลาอนโรงพยาบาลที่นานกว่า (53 ± 6.1 วัน เปรียบเทียบกับ 19.1 ± 17.7 วัน) และอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลต่ำกว่า (ร้อยละ 22 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 64.7) การศึกษานี้ จากการพิจารณาระดับความรุนแรงจากคะแนนการประเมิน APACH II ของทั้ง 2 การศึกษาพบว่ามีค่า

ใกล้เคียงกันและสัมพันธ์กับอัตราการตายร้อยละ 55 สาเหตุที่ผลอัตราการตายของการศึกษานี้สูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ อาจเกิดจากการตัดสินใจรับการรักษาแบบประคับประคองจากญาติหรือตัวผู้ป่วยหลังเข้าโครงการวิจัยและการนับระยะเวลาอนโรพยาบาลในการศึกษานี้ไม่ได้กำหนดเฉพาะในกลุ่มที่รอดชีวิต ดังนั้นผลของระยะเวลาอนโรพยาบาลที่สั้นอาจเกิดจากการที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง

5.2.2.5 อุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ

ผู้ป่วยจำนวน 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide พบรายงานการเกิดปอดอักเสบจากการติดเชื้อหลังจากเข้าร่วมวิจัยระยะเวลา 1 วัน จากการศึกษาที่ผ่านมาไม่พบการศึกษาถึงอุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อโดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกันและกลุ่มที่ได้รับยาเพียงชนิดเดียว แต่ผลของการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Lewis และคณะ (K. Lewis et al., 2016) ที่พบว่าทำให้ยากกลุ่ม prokinetics ได้แก่ metoclopramide, domperidone หรือ erythromycin ไม่ได้ลดอุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อเมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้มีวัตถุประสงค์หลักในการวัดอุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อจากสิ่งจืดกระทำจึงทำให้ไม่มีอำนาจเพียงพอที่จะเปรียบเทียบตัวแปรนี้ รวมถึงกำหนดให้ติดตามผลเฉพาะช่วงระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาวิจัย ดังนั้นรายงานอุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการติดเชื้อที่เจออาจน้อยกว่าความเป็นจริงเนื่องจากระยะเวลาในการติดตามผลสั้นเกินไป

5.2.2.6 อุบัติการณ์หัวใจเต้นผิดจังหวะ

มีรายงานของการเกิด QT ยาวกว่าปกติ (QT prolongation) หัวใจเต้นผิดจังหวะ และ TdP ในผู้ป่วยที่ได้รับยา metoclopramide หรือ erythromycin (Katapadi et al., 1997; Lin & Quasny, 1997; Nattel et al., 1990; Rumore, 2012) โดยกลไกการเกิดที่อาจเป็นไปได้ของยา metoclopramide ได้แก่ การกระตุ้นตัวรับ 5-HT₄ บริเวณกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งส่งผลต่อการเพิ่มอัตราเร็วในการบีบตัว (chronotropic effect) และอาจทำให้เกิด tachycardia หรือ SVT ตามมา นอกจากนี้ยังพบรายงานกลไกการเกิด bradyarrhythmia จากการกระตุ้นการหลั่ง acetylcholine ที่เพิ่มมากขึ้นจากยา metoclopramide (Rumore, 2012) ในขณะที่ยา erythromycin มีผลยับยั้ง human ether-a-go-go-related gene (HERG) potassium channel ซึ่งส่งผลทำให้เกิด delayed repolarization ของกระบวนการนำไฟฟ้าที่กล้ามเนื้อหัวใจ และทำให้เกิด QT prolongation และหัวใจเต้นผิดจังหวะตามมาได้ ปัจจัยร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้แก่ ระดับโพแทสเซียมต่ำ มี structural heart disease หรือ QT prolongation อยู่เดิม รวมทั้งการได้รับยาที่มี

ความเสี่ยงต่อการเกิดหลายชนิดร่วมกัน(Nguyen & Yi Mei, 2011) ดังนั้นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ metoclopramide ร่วมกับ erythromycin ในการศึกษา นี้ อาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ นอกจากนี้ยังพบรายงานการเกิด QT prolongation ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ร่วมกับไตทำงานบกพร่อง (Siddique, 2009)

ผลของการศึกษานี้พบอุบัติการณ์หัวใจเต้นผิดจังหวะร้อยละ 35.3 และ 16.7 ในกลุ่มที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide และได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว ตามลำดับ ซึ่งไม่สอดคล้องกับผลของการศึกษาของ Nguyen และคณะ ที่ไม่พบรายงานการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะหรือ QT prolongation ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม(Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, Burgstad, et al., 2007) การแบ่งระดับความรุนแรงของอุบัติการณ์หัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยทั้ง 10 ราย พบว่ามีระดับความรุนแรงอยู่ในระดับความรุนแรงปานกลาง (moderate) จำนวน 3 ราย ระดับรุนแรงมาก (severe) จำนวน 5 ราย และมีโอกาสเสียชีวิต (life-threatening) จำนวน 2 ราย โดยผู้ป่วยทั้ง 2 รายที่เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะในระดับมีโอกาเสียชีวิตพบปัจจัยเสี่ยงอื่นที่อาจส่งผลต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้ร่วมด้วย ได้แก่ การทำงานของไตบกพร่องและมีระดับของโพแทสเซียมสูงกว่าปกติ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินสาเหตุของการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะว่ามีความสัมพันธ์กับยาวิจัยในระดับ อาจจะใช้ (possible)

5.2.2.7 อุตการณ์ท้องเสีย

Erythromycin เป็นยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก โดยมีกลไกการออกฤทธิ์จับกับ 50S ribosome subunit ส่งผลให้ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมีอุบัติการณ์ท้องเสียที่สัมพันธ์กับการได้รับยาปฏิชีวนะร้อยละ 5-25 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีสาเหตุจากการติดเชื้อ *Clostridioides difficile* ร้อยละ 10-20(Bartlett, 2002) กลไกการเกิดโดยยาปฏิชีวนะสามารถทำลายเชื้อประจำถิ่น (normal flora) ที่มีประโยชน์ต่อร่างกายในการป้องกันการติดเชื้อก่อโรค ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อก่อโรคอื่นๆ เช่น *Clostridioides difficile* เป็นต้น ดังนั้นการนำยา erythromycin ที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อมาใช้ในการรักษาภาวะ feeding intolerance จึงอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดท้องเสียและติดเชื้อดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ผลของการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์ท้องเสียระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา erythromycin estolate ร่วมกับ metoclopramide และได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว ซึ่งขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Nguyen และคณะ(Nguyen, Chapman, Fraser, Bryant, Burgstad, et al., 2007) ที่พบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกันมีอุบัติการณ์ท้องเสียสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา erythromycin เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 54.1 เปรียบเทียบกับ 26.3)

เช่นเดียวกับผลการศึกษาศึกษาอุบัติการณ์ท้องเสียจากการติดเชื้อ *Clostridioides difficile* ของ Nguyen และคณะ (Nguyen et al., 2008) ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิดรวมกันในการรักษาภาวะ feeding intolerance มีอุบัติการณ์ท้องเสียร้อยละ 49 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา metoclopramide เพียงชนิดเดียว (ร้อยละ 32) ผลของการศึกษาที่แตกต่างกันนี้อาจเกิดจากกำหนดค่านิยามของการเกิดอุบัติการณ์ท้องเสียที่แตกต่างกัน โดยทั้ง 2 การศึกษาของ Nguyen และคณะ กำหนดนิยามจากการถ่ายเหลวมากกว่า 3 ครั้ง/วัน และมีปริมาณอุจจาระ ≥ 250 มิลลิลิตร ในขณะที่การศึกษานี้ใช้เกณฑ์การให้คะแนนท้องเสียซึ่งพิจารณาจากลักษณะและปริมาณของอุจจาระที่ ≥ 12 คะแนน/วัน (Hart & Dobb, 1988) ทั้งนี้ทุกการศึกษาที่กล่าวมาให้ผลที่สอดคล้องกันในด้านของไม่พบอุบัติการณ์ท้องเสียที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ *Clostridioides difficile*

5.3 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

5.3.1 การคำนวณประชากรในการศึกษานี้อ้างอิงมาจากการศึกษาก่อนหน้าที่มีความใกล้เคียงมากที่สุด แต่อย่างไรก็ตาม ยังคงมีความแตกต่างในการให้ค่านิยามของผลลัพธ์และกลุ่มยาที่ใช้ในการเปรียบเทียบ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความถูกต้องต่อการคำนวณประชากร

5.3.2 เนื่องด้วยข้อจำกัดในด้านเกณฑ์ในการคัดออกที่มีจำนวนมาก และมีผู้ทำวิจัยจำนวนหลายโครงการที่ต้องการศึกษาในกลุ่มคนไข้วิกฤตที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ทำให้อัตราเร็วในการคัดผู้ป่วยเข้าสู่งานวิจัยเป็นไปได้ช้ากว่าที่คาดการณ์ รวมทั้งข้อจำกัดในระยะเวลาของการลาศึกษาของผู้วิจัย ทำให้จำเป็นต้องหยุดโครงการวิจัยถึงแม้จะได้จำนวนผู้ป่วยในโครงการยังไม่ครบตามเป้าหมายที่ตั้งไว้ ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ต้องการศึกษาจึงเป็นผลมาจากจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น จำนวน 35 ราย ซึ่งน้อยกว่าเป้าหมายที่กำหนด ดังนั้นกำลังในการทดสอบทางสถิติจึงยังไม่เพียงพอที่จะเห็นความแตกต่างของผลลัพธ์ทางคลินิกหลักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำเป็นต้องมีการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาจากงานวิจัยที่มีจำนวนอาสาสมัครและกำลังทางสถิติที่เพียงพอเพิ่มเติม

5.3.3 ผู้วิจัยกำหนดระยะเวลาในการติดตามด้านความปลอดภัยทั้งสิ้น 7 วัน (ในกรณีที่ผู้ป่วยวิจยจนครบกำหนด) หรือติดตามต่ออีก 6-8 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาวิจัยครั้งสุดท้าย ซึ่งเป็นระยะเวลาที่สั้นและอาจทำให้พบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าความเป็นจริง

5.3.4 การนำผลงานวิจัยไปใช้ทางคลินิกอาจมีข้อจำกัดในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น

มีประวัติชักหรือมีภาวะสมองขาดเลือดรุนแรง เป็นต้น เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาวิจัยจึงถูกคัดออกจากการวิจัยนี้

5.3.5 แนวทางการให้อาหารโดยกำหนดให้ปรับเพิ่ม-ลด อัตราเร็วของการให้อาหาร (rate-based feeding protocol) แทนการใช้รูปแบบกำหนดปริมาณอาหารที่ควรได้รับต่อวัน (volume-based feeding protocol) อาจมีข้อจำกัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากมีสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่สัมพันธ์กับการเกิด feeding intolerance เช่น การทำหัตถการ การเข้ารับผ่าตัด หรือมีภาวะระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ จึงจำเป็นต้องหยุดให้อาหารชั่วคราว ส่งผลต่อปริมาณพลังงานที่ผู้ป่วยได้รับน้อยลงเมื่อเทียบกับการให้อาหารในรูปแบบการกำหนดปริมาณอาหาร

5.3.6 ข้อจำกัดของการวัด GRV เพื่อติดตามภาวะ feeding intolerance คือ ไม่มีค่ากำหนดปริมาณของ GRV ที่เป็นมาตรฐานสำหรับการประเมินภาวะดังกล่าว รวมทั้งต้องพิจารณาปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการวัดที่ให้ผลแตกต่างกัน ได้แก่ ชนิด ขนาด และตำแหน่งของสายยางให้อาหารทุกครั้งของการวัด การศึกษานี้ไม่ได้ต่อต้านคำแนะนำของสมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งสหรัฐอเมริกาในด้านของการกำหนดค่าปริมาณ GRV แต่กำหนดปริมาณ GRV ที่ 250 มิลลิลิตรสำหรับการเริ่มให้ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารเพื่อลดความเสี่ยงต่อการหยุดอาหารชั่วคราวจากภาวะ feeding intolerance รวมทั้งใช้ติดตามภาวะ delayed gastric emptying ของผู้ป่วย

บรรณานุกรม

- US Food and Drug Administration. (2007). *Guidance for industry: Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials*. Retrieved from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical>
- American Pharmacists Association. (2015). *Drug information handbook : a clinically relevant resource for all healthcare professionals* (24th ed.). Hudson, OH: Lexicomp.
- Austin, K. L., Mather, L. E., Philpot, C. R., & McDonald, P. J. (1980). Intersubject and dose-related variability after intravenous administration of erythromycin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 10(3), 273-279. doi:10.1111/j.1365-2125.1980.tb01755.x
- Bartlett, J. G. (2002). Antibiotic-associated diarrhea. *New England Journal of Medicine*, 346(5), 334-339. doi:10.1056/nejmcp011603
- Bernard Thong MBBS, D. V. (2014). *Drug allergies*. Retrieved from <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/drug-allergies>
- Bozzetti, F., Braga, M., Gianotti, L., Gavazzi, C., & Mariani, L. (2001). Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet*, 358(9292), 1487-1492. doi:10.1016/s0140-6736(01)06578-3
- Catnach, S. M., & Fairclough, P. D. (1992). Erythromycin and the gut. *Gut*, 33(3), 397-401. doi:10.1136/gut.33.3.397
- Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. (2009). *Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation*. Retrieved from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation>

บรรณานุกรม (ต่อ)

- Uppsala Monitoring Centre. *The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment*. Retrieved from https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf
- Chapman, M. J., Besanko, L. K., Burgstad, C. M., Fraser, R. J., Bellon, M., O'Connor, S., . . . Horowitz, M. (2011). Gastric emptying of a liquid nutrient meal in the critically ill: relationship between scintigraphic and carbon breath test measurement. *Gut*, 60(10), 1336-1343. doi:10.1136/gut.2010.227934
- Chapman, M. J., Fraser, R. J., Kluger, M. T., Buist, M. D., & De Nichilo, D. J. (2000). Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. *Critical Care Medicine*, 28(7), 2334-2337.
- Dayalu, P., & Chou, K. L. (2008). Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(9), 1451-1462. doi:10.1517/14656566.9.9.1451
- Diseases, N. I. o. A. a. I. (2003). *NIAID Clinical Terms of Award*. Retrieved from http://www.icssc.org/Documents/Resources/AEManual2003AppendicesFebruary_06_2003%20final.pdf
- Doig, G. S., Heighes, P. T., Simpson, F., & Sweetman, E. A. (2011). Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury*, 42(1), 50-56. doi:10.1016/j.injury.2010.06.008
- Doig, G. S., Heighes, P. T., Simpson, F., Sweetman, E. A., & Davies, A. R. (2009). Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Medicine*, 35(12), 2018-2027. doi:10.1007/s00134-009-1664-4
- Elke, G., & Heyland, D. (2013). Residual gastric volume and risk of ventilator-associated pneumonia. *JAMA*, 309(20), 2090-2091. doi:10.1001/jama.2013.4090
- Ferreira, F. L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, 286(14), 1754. doi:10.1001/jama.286.14.1754

บรรณานุกรม (ต่อ)

- Giovane, R. A., & Lavender, P. D. (2018). Central nervous system infections. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 45(3), 505-518. doi:10.1016/j.pop.2018.05.007
- Godinjak, A., Iglica, A., Rama, A., Tancica, I., Jusufovic, S., Ajanovic, A., & Kukuljac, A. (2016). Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad*, 45(2), 97-103. doi:10.5644/ama2006-124.165
- Gupta, R., Patel, K., Calder, P. C., Yaqoob, P., Primrose, J. N., & Johnson, C. D. (2003). A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or =6). *Pancreatology*, 3(5), 406-413. doi:73657
- Haefeli, W. E., Schoenenberger, R. A., Weiss, P., & Ritz, R. (1992). Possible risk for cardiac arrhythmia related to intravenous erythromycin. *Intensive Care Medicine*, 18(8), 469-473. doi:10.1007/bf01708583
- Hart, G. K., & Dobb, G. J. (1988). Effect of a fecal bulking agent on diarrhea during enteral feeding in the critically ill. *JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 12(5), 465-468. doi:10.1177/0148607188012005465
- He, T., Kaplan, S., Kamboj, M., & Tang, Y.-W. (2016). Laboratory diagnosis of central nervous system infection. *Current Infectious Disease Reports*, 18(11). doi:10.1007/s11908-016-0545-6
- Hersch, M., Krasilnikov, V., Helviz, Y., Zevin, S., Reissman, P., & Einav, S. (2015). Prokinetic drugs for gastric emptying in critically ill ventilated patients: analysis through breath testing. *Journal of Critical Care*, 30(3), 655.e657-613. doi:10.1016/j.jcrc.2014.12.019
- Heyland, D. K., Dhaliwal, R., Drover, J. W., Gramlich, L., & Dodek, P. (2003). Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 27(5), 355-373. doi:10.1177/0148607103027005355
- Josephson, M. E., & Zimetbaum, P. J. (2009). *Practical clinical electrophysiology*. Philadelphia, Pa. : Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.

บรรณานุกรม (ต่อ)

- Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A., Palmer, L. B., . . . Brozek, J. L. (2016). Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*, 63(5), e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353
- Kar, P., Jones, K. L., Horowitz, M., Chapman, M. J., & Deane, A. M. (2015). Measurement of gastric emptying in the critically ill. *Clinical Nutrition*, 34(4), 557-564. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.11.003
- Katapadi, K., Kostandy, G., Katapadi, M., Hussain, K. M., & Schifter, D. (1997). A review of erythromycin-induced malignant tachyarrhythmia--torsade de pointes. A case report. *Angiology*, 48(9), 821-826.
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818-829.
- Landry, C., Vidon, N., Sogni, P., Nepveux, P., Chaumeil, J. C., Couturier, D., & Chaussade, S. (1996). Could oral erythromycin optimize high energy continuous enteral nutrition? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 10(6), 967-973. doi:10.1046/j.1365-2036.1996.75247000.x
- Lewis, K., Alqahtani, Z., McIntyre, L., Almenawer, S., Alshamsi, F., Rhodes, A., . . . Alhazzani, W. (2016). The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Care (London, England)*, 20(1), 259. doi:10.1186/s13054-016-1441-z
- Lewis, S. J., Andersen, H. K., & Thomas, S. (2009). Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 13(3), 569-575. doi:10.1007/s11605-008-0592-x
- Lewis, S. J., Egger, M., Sylvester, P. A., & Thomas, S. (2001). Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ*, 323(7316), 773-776.

บรรณานุกรม (ต่อ)

- Lin, J. C., & Quasny, H. A. (1997). QT prolongation and development of torsades de pointes with the concomitant administration of oral erythromycin base and quinidine. *Pharmacotherapy*, 17(3), 626-630.
- Luttikhold, J., de Ruijter, F. M., van Norren, K., Diamant, M., Witkamp, R. F., van Leeuwen, P. A. M., & Vermeulen, M. A. R. (2013). Review article: the role of gastrointestinal hormones in the treatment of delayed gastric emptying in critically ill patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 38(6), 573-583. doi:10.1111/apt.12421
- MacLaren, R., Kiser, T. H., Fish, D. N., & Wischmeyer, P. E. (2008). Erythromycin vs metoclopramide for facilitating gastric emptying and tolerance to intragastric nutrition in critically ill patients. *JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 32(4), 412-419. doi:10.1177/0148607108319803
- Makkar, J. K., Gauli, B., Jain, K., Jain, D., & Batra, Y. K. (2016). Comparison of erythromycin versus metoclopramide for gastric feeding intolerance in patients with traumatic brain injury: a randomized double-blind study. *Saudi J Anaesth*, 10(3), 308-313. doi:10.1186/s13054-016-1420-410.4103/1658-354x.174902
- Mandell, L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, A., Bartlett, J. G., Campbell, G. D., Dean, N. C., . . . Whitney, C. G. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 44 Suppl 2, S27-72. doi:10.1086/511159
- Marik, P. E., & Zaloga, G. P. (2001). Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Critical Care Medicine*, 29(12), 2264-2270.
- McClave, S. A., Taylor, B. E., Martindale, R. G., Warren, M. M., Johnson, D. R., Braunschweig, C., . . . Compher, C. (2016). Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 40(2), 159-211. doi:10.1177/0148607115621863

บรรณานุกรม (ต่อ)

- MICROMEDEX[®]. DRUGDEX[®] System, Erythromycin. (n.d.). Retrieved from <http://www.micromedexsolutions.com>
- Montejo, J. C. (1999). Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Critical Care Medicine*, 27(8), 1447-1453. doi:10.1097/00003246-199908000-00006
- Mutlu, G. K. M., Mutlu, E. A., & Factor, P. (2001). GI Complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*, 119(4), 1222-1241. doi:10.1378/chest.119.4.1222
- Nattel, S., Ranger, S., Talajic, M., Lemery, R., & Roy, D. (1990). Erythromycin-induced long QT syndrome: concordance with quinidine and underlying cellular electrophysiologic mechanism. *American Journal of Medicine*, 89(2), 235-238.
- Nguyen, N. Q., Bryant, L. K., Burgstad, C. M., Chapman, M., Deane, A., Bellon, M., . . . Fraser, R. J. (2013). Gastric emptying measurement of liquid nutrients using the (13)C-octanoate breath test in critically ill patients: a comparison with scintigraphy. *Intensive Care Medicine*, 39(7), 1238-1246. doi:10.1007/s00134-013-2881-4
- Nguyen, N. Q., Chapman, M., Fraser, R. J., Bryant, L. K., Burgstad, C., & Holloway, R. H. (2007). Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two? *Critical Care Medicine*, 35(11), 2561-2567. doi:10.1097/01.ccm.0000286397.04815.b1
- Nguyen, N. Q., Chapman, M. J., Fraser, R. J., Bryant, L. K., & Holloway, R. H. (2007). Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Critical Care Medicine*, 35(2), 483-489. doi:10.1097/01.ccm.0000253410.36492.e9
- Nguyen, N. Q., Ching, K., Fraser, R. J., Chapman, M. J., & Holloway, R. H. (2008). Risk of *Clostridium difficile* diarrhoea in critically ill patients treated with erythromycin-based prokinetic therapy for feed intolerance. *Intensive Care Medicine*, 34(1), 169-173. doi:10.1007/s00134-007-0834-5

บรรณานุกรม (ต่อ)

- Nguyen, N. Q., Grgurinovich, N., Bryant, L. K., Burgstad, C. M., Chapman, M. J., Holloway, R. H., . . . Fraser, R. J. (2011). Plasma erythromycin concentrations predict feeding outcomes in critically ill patients with feed intolerance. *Critical Care Medicine*, 39(4), 868-871. doi:10.1097/CCM.0b013e318206d57b
- Nguyen, N. Q., & Yi Mei, S. L. (2011). Current issues on safety of prokinetics in critically ill patients with feed intolerance. *Ther Adv Drug Saf*, 2(5), 197-204. doi:10.1177/2042098611415567
- Osland, E. J., & Memon, M. A. (2010). Early postoperative feeding in resectional gastrointestinal surgical cancer patients. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2(4), 187-191. doi:10.4251/wjgo.v2.i4.187
- Pinto, T. F., Rocha, R., Paula, C. A., & de Jesus, R. P. (2012). Tolerance to enteral nutrition therapy in traumatic brain injury patients. *Brain Injury*, 26(9), 1113-1117. doi:10.3109/02699052.2012.666369
- Ritz, M. A., Fraser, R., Tam, W., & Dent, J. (2000). Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients. *American Journal of Gastroenterology*, 95(11), 3044-3052.
- Rumore, M. M. (2012). Cardiovascular adverse effects of metoclopramide: review of literature. *International Journal of Case Reports and Images*, 3(5), 1-10.
- Siddique, S. M. (2009). Metoclopramide as a possible cause of prolonged QT syndrome and Torsade de Pointes in a patient with heart failure and renal insufficiency. *Annals of Internal Medicine*, 150(7), 502. doi:10.7326/0003-4819-150-7-200904070-00016
- Suk, K. T., & Kim, D. J. (2012). Drug-induced liver injury: present and future. 18(3), 249. doi:10.3350/cmh.2012.18.3.249
- Taro, D. S. (2011). *Drug interaction facts* (David S. Taro Ed.). Missouri: Wolters Kluwer health.
- Ukleja, A. (2010). Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach. *Nutrition in Clinical Practice*, 25(1), 16-25. doi:10.1177/0884533609357568

บรรณานุกรม (ต่อ)

Vosylius, S., Sipylaite, J., & Ivaskevicius, J. (2004). Sequential organ failure assessment score as the determinant of outcome for patients with severe sepsis. *Croatian Medical Journal*, 45(6), 715-720.

Zhong, B. (2009). How to calculate sample size in randomized controlled trial? *Journal of Thoracic Disease*, 1(1), 51-54.

พิมพ์ศิริ ศรีพงษ์พันธ์. (2558). The sciences of ICU feeding: mechanisms of post feeding diarrhea. ใน ดุสิต สถาวร, ครรชิต ปิยะเวชวิรัตน์, & สหชล ปุญญถาวร (บรรณาธิการ), *The acute care* (หน้า 495-501). นนทบุรี: บิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์.





ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

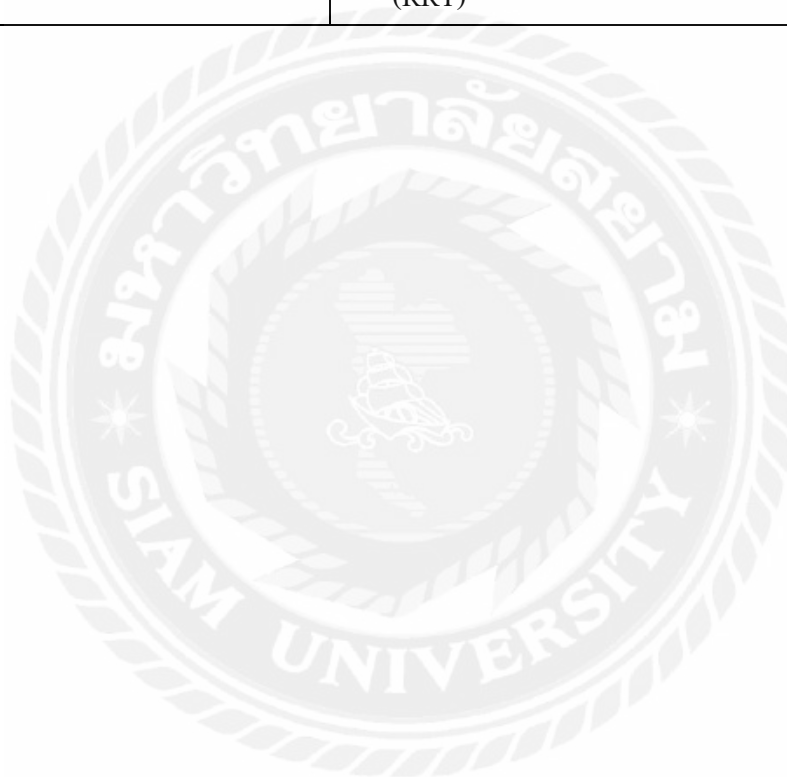
เกณฑ์การประเมินคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย



รายละเอียดเกณฑ์การประเมิน APACHE II

ข้อมูล	รายละเอียดข้อมูล
Vital signs	
Mean arterial pressure (mmHg)	ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย
Heart rate (bpm)	อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้ง/นาที)
Respiratory rate (bpm)	อัตราการหายใจ (ครั้ง/นาที)
Oxygenation	
Fraction of inspired oxygen; FiO ₂	สัดส่วนความเข้มข้นของออกซิเจน
PaO ₂	ความดันย่อยของออกซิเจนในเลือด
Arterial pH	สภาวะความเป็นกรดหรือด่างของเลือดแดง
Chemistry	
Sodium	ระดับโซเดียมในเลือด
Potassium	ระดับโพแทสเซียมในเลือด
Creatinine	ค่าครีเอตินินในเลือด
Hematology	
Hematocrit (%)	ระดับความเข้มข้นเลือด
White blood cell (x10 ⁹ /L)	ปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาว
อื่นๆ	
Glasgow Coma Scale (GCS)	แบบประเมินความรู้สึกตัวของกลาสโกวซึ่งมีคะแนนรวมสูงสุด 15 คะแนน ประกอบด้วยการลืมตา (4 คะแนน) การตอบสนองต่อการเรียกหรือการพูด (5 คะแนน) และการเคลื่อนไหวที่ดีที่สุด (6 คะแนน)
Acute Renal Failure	ภาวะการทำงานของไตล้มเหลวโดยเฉียบพลัน โดยกำหนดเกณฑ์พิจารณา ดังนี้ 1. ระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างน้อย 1.5 เท่าของค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยในระยะเวลาภายใน 1 สัปดาห์ หรือ 2. ระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างน้อย ≥ 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จากค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยใน

ข้อมูล	รายละเอียดข้อมูล
	<p>ภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมง หรือ</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. มีปริมาณปัสสาวะ < 0.5 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง เป็นระยะเวลานานอย่างน้อย 6-12 ชั่วโมง หรือ 4. ระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ≥ 4.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร 5. พิจารณาเริ่มการรักษาด้วย renal replacement therapy (RRT)



รายละเอียดเกณฑ์การประเมิน SOFA

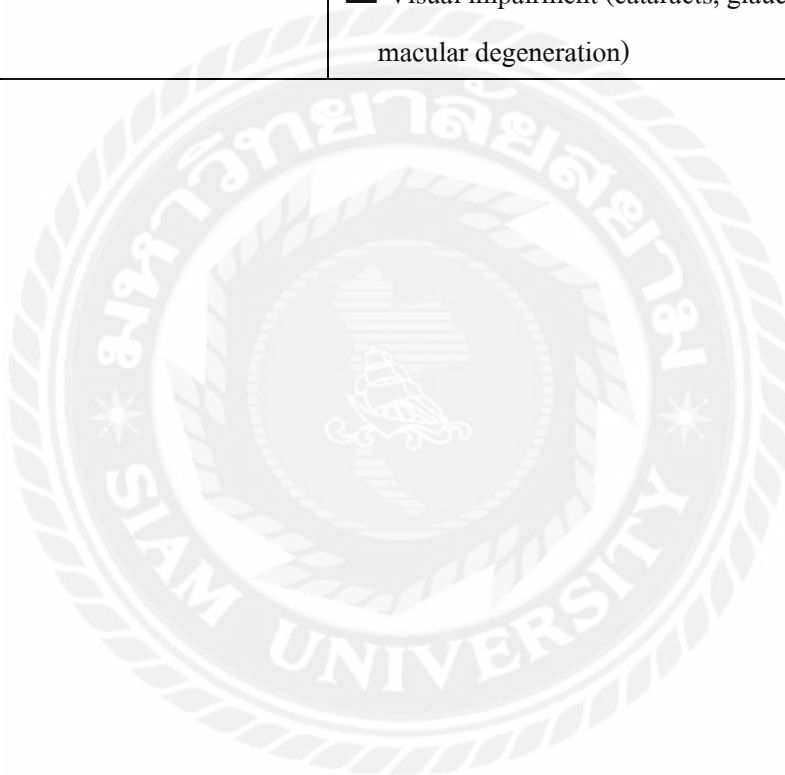
ข้อมูล	รายละเอียดข้อมูล
Respiration	
PaO ₂ /FiO ₂ ratio	สัดส่วนความดันย่อยของออกซิเจนในเลือดต่อความเข้มข้นของออกซิเจน
Coagulation	
Platelet (x10 ³ mm ³)	ปริมาณเกล็ดเลือด
Liver function	
Bilirubin (mg/dL)	ปริมาณของ Total bilirubin
CNS	
Glasgow Coma Scale (GCS)	แบบประเมินความรู้สึกตัวของกลาสโกวซึ่งมีคะแนนรวมสูงสุด 15 คะแนน ประกอบด้วย การลืมตา (4 คะแนน) การตอบสนองต่อการเรียกหรือการพูด (5 คะแนน) และการเคลื่อนไหวที่ดีที่สุด (6 คะแนน)
Renal function	
Creatinine (mg/dL)	ค่าครีเอตินินในเลือด
Urine output (mL/day)	ปริมาณปัสสาวะ (มิลลิลิตร/วัน)
Cardiovascular	
Mean arterial pressure (mmHg)	ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย
Dobutamine	ผู้ป่วยได้รับยา dobutamine ที่ขนาดยาใดๆ อย่างน้อย 1 ชั่วโมง
Dopamine	ผู้ป่วยได้รับยา dopamine อย่างน้อย 1 ชั่วโมง โดยคำนวณขนาดยาในหน่วย ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที <input type="checkbox"/> ≤ 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที <input type="checkbox"/> > 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที <input type="checkbox"/> > 15 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที
Norepinephrine (NE)	ผู้ป่วยได้รับยา Norepinephrine อย่างน้อย 1 ชั่วโมง โดยคำนวณขนาดยาในหน่วย ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที <input type="checkbox"/> ≤ 0.1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที <input type="checkbox"/> > 0.1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที

รายละเอียดเกณฑ์การประเมิน Modified Nutric Score

ข้อมูล	รายละเอียดข้อมูล
Age	อายุ
APACHE II	คะแนนประเมินระดับความรุนแรง
SOFA score	คะแนนประเมินภาวะการทำงานของอวัยวะล้มเหลวที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสเลือด
Day from hospital to ICU admission	จำนวนวันที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลก่อนย้ายมายังหอผู้ป่วยที่เกิดภาวะ feeding intolerance
Number of co-morbidities	จำนวนโรคร่วม โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้ Myocardial <input type="checkbox"/> Angina <input type="checkbox"/> Arrhythmia <input type="checkbox"/> Congestive heart failure (or heart disease) <input type="checkbox"/> Myocardial infarction <input type="checkbox"/> Valvular Vascular <input type="checkbox"/> Cerebrovascular disease (Stroke or TIA) <input type="checkbox"/> Hypertension <input type="checkbox"/> Peripheral vascular disease or claudication Pulmonary <input type="checkbox"/> Asthma <input type="checkbox"/> Chronic obstructive pulmonary disease (COPD, emphysema) Neurologic <input type="checkbox"/> Dementia <input type="checkbox"/> Hemiplegia (paraplegia) <input type="checkbox"/> Neurologic illnesses (such as Multiple sclerosis or Parkinsons) Endocrine

ข้อมูล	รายละเอียดข้อมูล
	<input type="checkbox"/> Diabetes Type I or II <input type="checkbox"/> Diabetes with end organ damage <input type="checkbox"/> Obesity and/or BMI > 30 kg/m ² Renal <input type="checkbox"/> Moderate or severe renal disease Gastrointestinal <input type="checkbox"/> Gastrointestinal disease (hernia or reflux) <input type="checkbox"/> GI Bleeding <input type="checkbox"/> inflammatory bowel <input type="checkbox"/> Mild liver disease <input type="checkbox"/> Moderate or severe liver disease <input type="checkbox"/> Peptic ulcer disease Cancer/Immune <input type="checkbox"/> AIDS <input type="checkbox"/> Any tumor <input type="checkbox"/> Leukemia <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor Psychological <input type="checkbox"/> Anxiety or panic disorders <input type="checkbox"/> Depression Muskoskeletal <input type="checkbox"/> Arthritis (rheumatoid or osteoarthritis) <input type="checkbox"/> Connective tissue disease <input type="checkbox"/> Degenerative disc disease (back disease or spinal stenosis or severe chronic back pain) <input type="checkbox"/> Osteoporosis Substance Use

ข้อมูล	รายละเอียดข้อมูล
	<input type="checkbox"/> Heavy alcohol use or binge drinking history <input type="checkbox"/> Current smoker <input type="checkbox"/> Drug abuse history Miscellaneous <input type="checkbox"/> Hearing impairment (very hard of hearing even with hearing aids) <input type="checkbox"/> Visual impairment (cataracts, glaucoma, macular degeneration)





ภาคผนวก ข

ข้อมูลคุณสมบัติของยาที่ใช้ในงานวิจัย

ข้อมูลคุณสมบัติของยา metoclopramide

คุณสมบัติ	รายละเอียด
กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)	ยับยั้งการทำงานของ dopamine receptor และเมื่อให้ในขนาดที่สูงสามารถยับยั้งการทำงานของ serotonin receptor บริเวณ chemoreceptor trigger zone
ข้อบ่งใช้ (indication)	ยารักษาอาการอาเจียน ยากระตุ้นการบีบตัวของทางเดินอาหาร
ขนาดยา (dose)	รูปแบบยาลูกอม (สำหรับอาการรุนแรง): ครั้งละ 10 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง ขนาดยาที่มีการศึกษาสำหรับกระตุ้นการบีบตัวของทางเดินอาหาร ผู้ป่วยวิกฤต: ครั้งละ 10 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง รูปแบบยารับประทาน: ครั้งละ 5-10 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง การปรับยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง: ปรับขนาดยาลง ร้อยละ 50 ของขนาดยาปกติเมื่อ $Cl_{cr} < 40$ มิลลิลิตร/นาที การปรับยาในผู้ป่วยตับบกพร่อง: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
การดูดซึม (bioavailability)	การดูดซึมดีและเร็ว มีค่าการดูดซึมร้อยละ 65-95
การกระจายยา (Volume of distribution)	3.5 ลิตร/กิโลกรัม
การจับกับโปรตีนในเลือด (Protein binding)	ร้อยละ 30
กระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism)	เกิดปฏิกิริยาที่ตับโดยผ่าน CYP1A2 และ CYP2D6
การกำจัดยา (excretion)	ขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 85
ผลข้างเคียง (adverse drug reaction)	<u>ระบบหัวใจและหลอดเลือด</u> : atrioventricular block, bradycardia, congestive heart failure, flushing (กรณีได้รับยาขนาดสูงในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ), hypertension, hypotension, supraventricular tachycardia <u>ระบบประสาท</u> : akathisia, confusion, depression, dizziness, drowsiness (สัมพันธ์กับขนาดยา), drug-induced Parkinson's disease, dystonic reaction (สัมพันธ์กับขนาดยาและอายุ), fatigue,

คุณสมบัติ	รายละเอียด
	<p>hallucination (เกิดน้อย), headache, insomnia, lassitude, neuroleptic malignant syndrome (เกิดน้อย), restlessness, seizure, somnolence, suicidal ideation, tardive dyskinesia</p> <p><u>ระบบผิวหนัง</u>: skin rash, urticarial</p> <p><u>ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม</u>: amenorrhea, fluid retention, galactorrhea, gynecomastia, hyperprolactinemia, porphyria</p> <p><u>ระบบทางเดินอาหาร</u>: diarrhea, nausea, vomiting</p> <p><u>ระบบสืบพันธุ์</u>: impotence, urinary frequency, urinary incontinence</p> <p><u>ระบบเลือด</u>: agranulocytosis, leukopenia, methemoglobinemia, neutropenia, sulfhemoglobinemia</p> <p><u>ตับ</u>: hepatotoxicity (เกิดน้อย)</p> <p><u>ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก</u>: laryngospasm (เกิดน้อย)</p> <p><u>ตา</u>: visual disturbance</p> <p><u>ระบบหายใจ</u>: bronchospasm, laryngeal edema (เกิดน้อย)</p>
ยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาระดับรุนแรง (significant 1)	<p>citalopram, desvenlafaxine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, nefazodone, paroxetine, sertraline, venlafaxine, vilazodone</p>

ข้อมูลคุณสมบัติของยา erythromycin

คุณสมบัติ	รายละเอียด
กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)	- จับกับ 50S ribosome subunit ทำให้ยับยั้งการสังเคราะห์ RNA - กระตุ้นการทำงานของ motilin receptor
ข้อบ่งใช้ (indication)	ยาฆ่าเชื้อกลุ่ม macrolide ยากระตุ้นการบีบตัวของทางเดินอาหาร
ขนาดยา (dose)	<u>รูปแบบยาลด</u> Erythromycin lactobionate: ครั้งละ 15-20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง หรือ ครั้งละ 500-1000 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง หรือให้รูปแบบหยดยาต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง โดยขนาดยาสูงสุด 4 กรัม/วัน ขนาดยาที่มีการศึกษาสำหรับกระตุ้นการบีบตัวของทางเดินอาหาร ผู้ป่วยวิกฤต: 3-7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม <u>รูปแบบยารับประทาน</u> erythromycin base: 250-500 มิลลิกรัม ทุก 6-12 ชั่วโมง โดยขนาดยาสูงสุด 4 กรัม/วัน erythromycin ethylsuccinate: 400-800 มิลลิกรัม ทุก 6-12 ชั่วโมง โดยขนาดยาสูงสุด 4 กรัม/วัน erythromycin estolate: 250-500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง ขนาดยาที่มีการศึกษาสำหรับกระตุ้นการบีบตัวของทางเดินอาหาร ผู้ป่วย TBI: 250 มิลลิกรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง <u>การปรับยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง:</u> ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา <u>การปรับยาในผู้ป่วยตับบกพร่อง:</u> ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
การดูดซึม (bioavailability)	ร้อยละ 18-45 โดยขึ้นกับรูปแบบของยาและชนิดของเกลือ
การกระจายยา (Volume of distribution)	40 ลิตร
การจับกับโปรตีนในเลือด (Protein binding)	ร้อยละ 73-81
กระบวนการเมแทบอลิซึม	เกิดปฏิกิริยา demethylation โดยผ่าน CYP3A4

คุณสมบัติ	รายละเอียด
(metabolism)	
การกำจัดยา (excretion)	ถูกขับออกทางอุจจาระเป็นหลัก และขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 2-15 ในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged drug)
ผลข้างเคียง (adverse drug reaction)	<p><u>ระบบหัวใจและหลอดเลือด</u>: QTc prolongation, torsade de pointes, ventricular arrhythmia, ventricular tachycardia (0.03%)</p> <p><u>ระบบประสาท</u>: seizure</p> <p><u>ระบบผิวหนัง</u>: erythema multiforme, pruritus, rash, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis</p> <p><u>ระบบทางเดินอาหาร</u>: abdominal pain, anorexia, diarrhea, nausea, oral candidiasis, pancreatitis, vomiting</p> <p>pseudomembranous colitis</p> <p><u>ตับ</u>: cholestatic jaundice (เกิดได้บ่อยใน erythromycin estolate)</p> <p>hepatotoxicity, liver function test abnormal</p> <p><u>ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก</u>: weakness</p> <p><u>หู</u>: hearing loss</p> <p><u>ตา</u>: visual disturbance</p> <p><u>ระบบอื่น</u>: allergic reaction, anaphylaxis, hypersensitivity reactions, interstitial nephritis, urticarial</p>
ยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ระดับรุนแรง (significant 1)	Digitoxin, diltiazem, ergot derivatives, simvastatin, nilotinib, quinidine, amiodarone, warfarin, verapamil, carbamazepine, cisapride, colchicine

ภาคผนวก ค

แบบฟอร์มเก็บข้อมูล



CASE RECORD FORM

“Efficacy and safety of oral erythromycin estolate in combination with metoclopramide versus metoclopramide monotherapy in mechanically ventilated patients who developed enteral feeding intolerance: A randomized double-blind comparative study”

Study setting

- | | |
|-------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> MICU | <input type="checkbox"/> SICU |
| <input type="checkbox"/> RCU | <input type="checkbox"/> SRCU <input type="checkbox"/> MedM |
| <input type="checkbox"/> MedF | <input type="checkbox"/> Trauma <input type="checkbox"/> NeuroSx |

Opioids use

- YES NO

Screening No.

Subject No.

I am confident that the information supplied in this case report form is complete and accurate data. I confirm that the study was conducted in accordance with the protocol and any protocol amendment and that written informed consent was obtained prior to the study.

.....
Principle Investigator Signature

.....
Date (DD-MM-YYYY)

Part I: Screening Data, Inclusion/exclusion

Date of assessment: / / (DD-MM-YYYY)

Screening Data			YES	NO
Subjects who have feeding intolerance (FI)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Sign and symptom of tolerance (<input type="checkbox"/> vomiting, <input type="checkbox"/> abdominal distension, or <input type="checkbox"/> diarrhea) OR <input type="checkbox"/> Gastric residual volume \geq 250 mL				
And the following criteria must be answer YES for R/O the other causes of FI				
1.	Serum potassium \geq 3.5 mEq/dL OR serum K^+ $<$ 3.5 mEq/dL with ongoing treatment [K^+ = <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL]		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Blood glucose $<$ 250 mg/dL (with or without antidiabetic agents)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Appropriate analgesic and sedative agents use		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>If any of the above criteria is answered NO, the participants is not eligible for the trial and must not be included in the study.</p> <p>If all of the above criteria is answered YES, Please notify the Research team (Tel: 090-6488732)</p>				

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part I: Screening Data, Inclusion/exclusion criteria

Date of assessment: / / (DD-MM-YYYY)

Inclusion criteria			
The following criteria must be answer YES for participant to be included in the trial:		YES	NO
1.	Age \geq 18 year old	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Using mechanical ventilator	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	<input type="checkbox"/> Sign and symptom of tolerance (vomiting, abdominal distension, or diarrhea) OR <input type="checkbox"/> Gastric residual volume \geq 250 mL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Admit to MICU, RCU, SICU, SRCU, MedM, MedF, trauma or NeuroSx, PSU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If any of the above criteria is answered NO , the participant is not eligible for the trial and must not be included in the study. Please list reason (s) for ineligibility for screen failure on participant eligibility review page.			

Part I: Screening Data: Inclusion/exclusion criteria

Exclusion criteria			
The following criteria must be answer NO for participant to be included in the trial:		YES	NO
1.	Subject who have received the prokinetics drugs within the previous 24 hrs (metoclopramide, erythromycin or domperidone).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	History of allergy to metoclopramide and/or macrolide antibiotic.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Hemodynamically unstable arrhythmia or QTc > 480 msec. (QTc = <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> msec)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Subjects with a past history of seizure disorder and is currently receiving antiepileptic drugs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Subjects with acute traumatic or non-traumatic severe brain injury. (GCS = 3-8 points without sedating agent) (E <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Subjects with or were suspected of acute CNS infection (meningitis, encephalitis, brain abscess or subdural / epidural empyema)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Use of the drugs that known to interact with erythromycin (carbamazepine, digoxin or warfarin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Subjects who taking the drugs that likely to cause extrapyramidal symptom (haloperidol or perphenazine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Subject who have a history of or who have undergone laparotomy with part of the GI tract removed or repaired within the previous 6 wks or have past history of oophagectomy or partial/total gastrectomy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Subjects with ongoing or were suspected of bowel obstruction or perforation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Subjects who have an evidence of hyperbilirubinemia. (total-bilirubin > 3 UNL) (Total bililubin = <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL) AST <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ALT <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Subject who expected to extubate within 48 hours after randomization	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Subjects with a past history of myasthenia gravis or pheochromocytoma.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Declined to participate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If any of the above criteria is answered YES, the participant is not eligible for the trial and must not be included in the study. Please list reason (s) for ineligibility for screen failure on participant eligibility review page.			

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part I: Screening Data: Participant eligibility review

End of screening checklist:			
		YES	NO
1.	Does the participant satisfy the inclusion and exclusion criteria to date?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Have the inform consent been completed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Is the participant eligible to take part in the Clinical Trial?	<input type="checkbox"/> YES
	<input type="checkbox"/> NO, please give reason for screening failure below
Reason (s) for screen failure:	
1.	
2.	
3.	
4.	

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part II: Randomization/Enrollment

Participant Randomization/Enrollment	
Participant study number allocated	Subject No. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Date of randomization/Enrollment	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (DD/MM/YYYY)
Treatment allocated (CODE.....)	<input type="checkbox"/> Treatment (1) <input type="checkbox"/> comparative (2)
Total metoclopramide dose/day (At the beginning the protocol)	<input type="checkbox"/> 30mg/day (1) <input type="checkbox"/> 40 mg/day (2)

Baseline laboratory data		Results
All of these laboratory data should be perform/record before giving the study drug.	<input type="checkbox"/> EKG	<input type="checkbox"/> normal sinus rhythm
		<input type="checkbox"/> Arrhythmias
		QTc <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> msec
	<input type="checkbox"/> Serum albumin	<input type="text"/> <input type="text"/> g/dL
	<input type="checkbox"/> Serum creatinine	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL
	<input type="checkbox"/> Serum eosinophil	<input type="text"/> <input type="text"/> %
	<input type="checkbox"/> Serum lymphocyte	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> %
	<input type="checkbox"/> WBC ($\times 10^3$)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> 24-hr mean DTX	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (mg/dL)	
<input type="checkbox"/> 24-hr total GRV	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mL	

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part III: Baseline characteristic: Demographic data

Date of MICU/RCU admit (Day_{-admit}): / / (DD/MM/YYYY) เวลา : น.

Date of assessment (Day₀): / / (DD/MM/YYYY)

Demographic data:			
Date of birth:	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (DD/MM/YYYY)	Height (cm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Sex:	<input type="checkbox"/> Male (1) <input type="checkbox"/> Female (2)	Actual body weight (kg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
		Predicted body weight (kg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
		BMI (kg/m ²)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>
Active problem lists	<input type="checkbox"/> Respiratory failure <input type="checkbox"/> GI bleeding <input type="checkbox"/> Acute kidney injury <input type="checkbox"/> Sepsis (SEPSIS-III) <input type="checkbox"/> Septic shock (SEPSIS-III) <input type="checkbox"/> Cardiogenic shock <input type="checkbox"/> Hypovolemic shock <input type="checkbox"/> Hypertensive emergency <input type="checkbox"/> Infection <input type="checkbox"/> Others		
Source of infection	<input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Urinary tract infection <input type="checkbox"/> Blood stream infection <input type="checkbox"/> SSTIs <input type="checkbox"/> IAI <input type="checkbox"/> Others		
Mode of ventilator	<input type="checkbox"/> Full support (1) <input type="checkbox"/> SIMV / weaning (2)		
	<input type="checkbox"/> PCV (1) <input type="checkbox"/> CMV (2)		
Positive end expiratory pressure (cm H ₂ O)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
PaO ₂ /FiO ₂	FiO ₂ <input type="text"/> . <input type="text"/> PaO ₂ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>		

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part III: Baseline characteristic: APACHE II score

****Please using the worst value over the initial 24-hr of MICU/ RCU admission****

Physiologic variable	High Abnormal Range					Low Abnormal Range					value	points
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4			
BT (°C)	≥41°	39 - 40.9°		38.5 - 38.9°	36 - 38.4°	34 - 35.9°	32 - 33.9°	30 - 31.9°	≤29.9°			
MAP (mmHg)	≥160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		≤49			
HR (bpm)	≥180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤39			
RR (bpm)	≥50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤5			
Oxygenation: a. $FiO_2 \geq 0.5$ record A-aDO ₂ b. $FiO_2 < 0.5$ record PaO ₂	≥500	350 - 499	200 - 349		<200					FiO ₂ PaCO ₂ PaO ₂		
$A-aDO_2 = (713 \times FiO_2) - (PaCO_2 / 0.8) - PaO_2$												
Arterial pH	7.7	7.6 - 7.69		7.5 - 7.59	7.33 - 7.49		7.25 - 7.32	7.15 - 7.24	<7.15			
Serum HCO ₃ (venous mEq/L)	≥52	41 - 51.9		32 - 40.9	22 - 31.9		18 - 21.9	15 - 17.9	<15	(กรณีไม่มี ABG)		
Sodium (mEq/L)	≥180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤110			
Potassium (mEq/L)	≥7	6 - 6.9		5.5 - 5.9	3.5 - 5.4	3 - 3.4	2.5 - 2.9		<2.5			
Creatinine (mg/dl)	≥3.5	2 - 3.4	1.5 - 1.9		0.6 - 1.4		<0.6					
acute renal failure	ARF defines as following : 1) Scr at least 1.5 times baseline within 1 week or 2) Scr ≥ 0.3 mg/dL increase within 48 hr or 3) Urine output <0.5 mL/kg/hr for 6-12 hr or 4) Increase in Scr ≥ 4.0 mg/dL or 5) Initiation of RRT					<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No Double point score for acute renal failure						
Hematocrit (%)	≥60		50 - 59.9	46 - 49.9	30 - 45.9		20 - 29.9		<20			
WBC (x10 ³ /mm ³)	≥40		20 - 39.9	15 - 19.9	3 - 14.9		1 - 2.9		<1			
GCS Score	GCS score = 15 - actual GCS											

Physiologic variable	High Abnormal Range				0	Low Abnormal Range				value	points	
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4			
A	Total Acute Physiology Score (sum of 12 above points)											
B	Age points (years) <44=0; 45 to 54=2; 55 to 64=3; 65 to 74=5; >75=6											
C.	C. Chronic Health Points (see below)											
	<p>History of severe organ insufficiency OR immunocompromised ? (prior this admission)</p> <p><input type="checkbox"/> Cirrhosis : biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension; episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension; or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma.</p> <p><input type="checkbox"/> Cardiovascular: New York Heart Association Class IV.</p> <p><input type="checkbox"/> Respiratory: Chronic restrictive, obstructive, or vascular disease resulting in severe exercise restriction (i.e., unable to climb stairs or perform household duties; or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40 mmHg), or respirator dependency.</p> <p><input type="checkbox"/> Renal: receiving chronic dialysis.</p> <p><input type="checkbox"/> Immunocompromised : the patient has received therapy that suppresses resistance to infection (e.g., immunosuppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g., leukemia, lymphoma, AIDS).</p>											
	Post-operative? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, Elective <input type="checkbox"/> Yes, Emergency											
Total	Total APACHE II Score (add together the points from A+B+C)											

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part III: Baseline characteristic: SOFA score

****Please using the worst value over the initial 24-hr of MICU/ RCU admission****

Variables	SOFA score					valu e	point s	
	0	1	2	3	4			
PaO ₂ /FiO ₂	Normal	<400	<300	<200 (with respiratory support)	<100 (with respiratory support)			
Platelets (x10 ³ /mm ³)	Normal	<150	<100	<50	<20			
Liver Bilirubin (mg/dL)	Normal	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12			
Hypotension*	Normal	MAP<70	Dopamine <5 or dobutamine (any dose)	Dopamine >5 or Epinephrine<0.1 or Norepinephrine<0.1	Dopamine >15 or epinephrine>0.1 or norepinephrine>0.1			
GCS	Normal	13-14	10-12	6-9	<6			
Creatinine (mg/dL) Urine output (mL/day)	Normal	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 or <500 mL/day	>5 or <200 mL/day			
Total SOFA score								

*Adrenergic agents administered for at least 1 hour (doses given are in mcg/kg/min).

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part III: Baseline characteristic: Modified NUTRIC

Variable	Range	points	Value	Patient's points
Age	< 50	0		
	50-74	1		
	≥ 75	2		
APACHE II	< 15	0		
	15-19	1		
	20-28	2		
	≥ 28	3		
SOFA score	< 6	0		
	6-9	1		
	≥ 10	2		
Day from hospital to ICU administration	0	0		
	≥ 1	1		
**Number of comorbidities	0-1	0		
	≥ 2	1		

**Co-morbidity Yes No If yes, please check all that apply:

Myocardial

- Angina
- Arrhythmia
- Congestive heart failure (or heart disease)
- Myocardial infarction
- Valvular

Vascular

- Cerebrovascular disease (Stroke or TIA)
- Hypertension
- Peripheral vascular disease or claudication

Pulmonary

- Asthma
- Chronic obstructive pulmonary disease (COPD, emphysema)

Gastrointestinal

- Gastrointestinal Disease (hernia or reflux)
- GI Bleeding
- inflammatory bowel
- Mild liver disease
- Moderate or severe liver disease
- Peptic ulcer disease

Cancer/Immune

- AIDS
- Any Tumor
- Leukemia
- Lymphoma
- Metastatic solid tumor

<p>Neurologic</p> <p><input type="checkbox"/> Dementia</p> <p><input type="checkbox"/> Hemiplegia (paraplegia)</p> <p><input type="checkbox"/> Neurologic illnesses (such as Multiple sclerosis or Parkinsons)</p> <p>Endocrine</p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes Type I or II</p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes with end organ damage</p> <p><input type="checkbox"/> Obesity and/or BMI > 30 kg/m²</p> <p>Renal</p> <p><input type="checkbox"/> Moderate or severe renal disease</p> <p>Miscellaneous</p> <p><input type="checkbox"/> Hearing impairment (very hard of hearing even with Hearing aids)</p> <p><input type="checkbox"/> Visual impairment (cataracts, glaucoma, macular degeneration)</p>	<p>Psychological</p> <p><input type="checkbox"/> Anxiety or Panic Disorders</p> <p><input type="checkbox"/> Depression</p> <p>Muskoskeletal</p> <p><input type="checkbox"/> Arthritis (Rheumatoid or osteoarthritis)</p> <p><input type="checkbox"/> Connective Tissue disease</p> <p><input type="checkbox"/> Degenerative Disc disease (back disease or spinal stenosis or severe chronic back pain)</p> <p><input type="checkbox"/> Osteoporosis</p> <p>Substance Use</p> <p><input type="checkbox"/> Heavy alcohol use or binge drinking history</p> <p><input type="checkbox"/> Current smoker</p> <p><input type="checkbox"/> Drug abuse history</p>
<p>Total NUTRIC score</p>	
	<p><input type="checkbox"/> High risk malnutrition (5-9 คะแนน)</p> <p><input type="checkbox"/> Low risk malnutrition (< 5 คะแนน)</p>

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part III: Baseline characteristic: Concomitant

Has the participant used any concomitant medication? <input type="checkbox"/> H/D or CVH <input type="checkbox"/> Plasma exchange <input type="checkbox"/> ECMO				<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, complete below		
Medication (record generic name)	Dose and units	Frequency	Route	Start date (DD/MM/YYYY)	Stop date (DD/MM/YYYY)	OR check if ongoing at the end of study
1.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
2.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
3.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
4.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
5.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
6.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
7.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
8.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
9.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
10.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
11.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
12.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
13.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
14.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
15.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
16.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
17.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>
18.			/...../...../...../.....	<input type="checkbox"/>

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part III: Baseline characteristic: Concomitant

Medication	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
1.Morphine (mg/day)							
2.Fentanyl (µg/day)							
3.Pethidine (mg/day)							
4. Midazolam (mg/day)							
5. Norepinephrine (µg/kg/min)							
6. Epinephrine (µg/kg/min)							
7. Dopamine (µg/kg/min)							
8. cisartracutium							
9. propofol							
10. insulin							

Part III: Baseline characteristic: Laboratory

Laboratory	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
serum K ⁺ (mEq/L)							
Calcium (correct) (mg/dL)							
serum Mg ²⁺ (mg/L)							
TBil (mg/dL)							
AST (U/L)							
ALT (U/L)							
Scr (mg/dL)							
albumin (g%)							
DTX (mg%)							

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part IV : GRV measurement

วันที่เข้าโครงการวิจัย / / เวลา .

วันที่สิ้นสุดการติดตามผู้ป่วย / / เวลา . (กรณีระบุสาเหตุที่สิ้นสุดการติดตามผู้ป่วย)

24-hr GRV ก่อนเข้างานวิจัย มิลลิลิตร (ตัวอย่างการบันทึก เช่น ผู้ป่วยเข้างานวิจัยเมื่อ 10/10/2017 เวลา 10.00 น. จะนับปริมาณ GRV รวมตั้งแต่วันที่ 09/10/2017 เวลา 10.00 น. - 10/10/2017 เวลา 10.00 น.)

		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5	ครั้งที่ 6	
Day1 (0.0-24hr)	วันที่							
	เวลา							
	Gastric content , GRV (mL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	เริ่ม feed ด้วยอัตราเร็ว 20 mL/hr	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง
	การปรับ Rate of feeding (mL/hr)	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold
	หมายเหตุ							

		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5	ครั้งที่ 6
	(เช่น แพทย์สั่ง NPO เพื่อทำ tracheostomy, เปลี่ยน conc.)						
	stool (ลักษณะ+ ปริมาณ)	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi-solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi-solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi-solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi-solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi-solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi-solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL
	ผู้บันทึก						
Day2 (24-48hr)	วันที่						
	เวลา						
	Gastric content , GRV (mL)	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□
	การจัดการ	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ □ ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ □ ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ □ ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ □ ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ □ ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ □ ดูดทิ้ง
	การปรับ Rate of feeding (mL/hr)	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/>

		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5	ครั้งที่ 6
		80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold
	หมายเหตุ						
	stool (ลักษณะ+ ปริมาณ)	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL
	ผู้บันทึก						
Day3 (48-72hr)	วันที่						
	เวลา						
	Gastric content , GRV (mL)	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□
	การจัดการ	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง
	การปรับ Rate of feeding (mL/hr)	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40

		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5	ครั้งที่ 6
		<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold
	หมายเหตุ						
	stool (ลักษณะ+ ปริมาณ)	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL
	ผู้บันทึก						
Day4 (72-96hr)	วันที่						
	เวลา						
	Gastric content , GRV (mL)	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□
	การจัดการ	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง
	การปรับ Rate of feeding (mL/hr)	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40

		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5	ครั้งที่ 6
		<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold
	หมายเหตุ						
	stool (ลักษณะ+ ปริมาณ)	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL
	ผู้บันทึก						
Day5 (96-120hr)	วันที่						
	เวลา						
	Gastric content , GRV (mL)	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□
	การจัดการ	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง
	การปรับ Rate of feeding (mL/hr)	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40

		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5	ครั้งที่ 6
		<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold
	หมายเหตุ						
	stool (ลักษณะ+ ปริมาณ)	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL
	ผู้บันทึก						
Day6 (120-144hr)	วันที่						
	เวลา						
	Gastric content , GRV (mL)	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□
	การจัดการ	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง
	การปรับ Rate of feeding (mL/hr)	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40

		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5	ครั้งที่ 6
		<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold
	หมายเหตุ						
	stool (ลักษณะ+ ปริมาณ)	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL
	ผู้บันทึก						
Day7 (144-168hr)	วันที่						
	เวลา						
	Gastric content , GRV (mL)	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□	□□□□
	การจัดการ	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง	<input type="checkbox"/> ใส่กลับ <input type="checkbox"/> ดูดทิ้ง
	การปรับ Rate of feeding (mL/hr)	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40

		ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5	ครั้งที่ 6
		<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold	<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hold
	หมายเหตุ						
	stool (ลักษณะ+ ปริมาณ)	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL	<input type="checkbox"/> FormedmL <input type="checkbox"/> Semi- solid.....mL <input type="checkbox"/> LiquidmL
	ผู้บันทึก						

สิ้นสุดการติดตามอาสาสมัคร โดย

- ติดตามครบ 168 ชั่วโมง (1)
- ย้ายหอผู้ป่วย (2) ชื่อหอผู้ป่วย
- Off NG (3)
- เกิดผลข้างเคียงจากยาจนต้องหยุดการให้ยาวิจัย (ได้แก่ arrhythmias (4), neurological disorders (5), drug induced liver injury (6), drug allergy (7), diarrhea (8))
- ไม่ตอบสนองต่อยา ทำให้ต้องรับการรักษาแบบ rescue therapy (9) (ได้แก่ เปลี่ยนสูตรอาหารเป็น peptamen, ได้รับ TPN)
- เสียชีวิต (10)
- อาสาสมัครหรือญาติปฏิเสธการรักษา (NR) (11)
- อาสาสมัครหรือญาติตัดสินใจออกจากงานวิจัย (12)
- แพทย์เจ้าของไข้ตัดสินใจให้อาสาสมัครหยุดยาวิจัย (13)
- พบผู้ป่วยเข้าได้กับเกณฑ์ exclusion criteria หลังจากเข้างานวิจัย (14)
- NPO \geq 24 ชั่วโมง (15)
- อื่นๆ (16) ระบุ.....

Completed by:.....

Name

Signature

Date

Part V : Intervention drugs record

Date	Intervention drugs	Time to administration	Time to administration	Time to administration	Time to administration	Total dose (mg) /day	Mean (mg)/day
D1	Metoclopramide						
	Erythromycin estolate						
D2	Metoclopramide						
	Erythromycin estolate						
D3	Metoclopramide						
	Erythromycin estolate						
D4	Metoclopramide						
	Erythromycin estolate						
D5	Metoclopramide						
	Erythromycin estolate						
D6	Metoclopramide						
	Erythromycin estolate						
D7	Metoclopramide						
	Erythromycin estolate						

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part VI : Outcomes

Outcomes	Baseline	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Pneumonia (new)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Aspiration Pneumonia(new)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
*Arrhythmias	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
*Diarrhea	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
*Death		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Failure of treatment								
<ul style="list-style-type: none"> ■ GRV \geq 250 mL \geq 2 consecutive times within 24 hr, after enteral feeding with rate \leq 40 mL/hr 	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Successful of feeding								
<ul style="list-style-type: none"> ■ administered/ targeted calorie requirement ratio > 80% 	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<ul style="list-style-type: none"> ■ Achieved Primary Outcome 		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No						
Safety and ADR monitoring								
*Neurological disorders	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
*Drug induced liver injury	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Decrease in renal function from baseline	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
*Drug allergy	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

*Please give more information on Part VI: Adverse event

Targeted calories requirement (kcal)	25 (kcal/kg) x <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (kg); ABW/IBW 11 (kcal/kg) x <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (kg) ; ABW 22 (kcal/kg) x <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (kg) ; IBW	Targeted calories (TC) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Goal = 80% of TC <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Doctor's order		
Date of start feeding		
ชนิดของอาหารก่อนเข้างานวิจัย		

Day	Period	Rate of feeding (mL/hr)	GRV	Total volume intake	Conc.	Calories
1.	t4	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t8	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t12	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t16	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t20	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t24	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
Day 1 Total calories						<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2.	t28	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t32	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t36	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t40	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t44	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				

Day	Period	Rate of feeding (mL/hr)	GRV	Total volume intake	Conc.	Calories
	t48	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
Day 2 Total calories						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	t52	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t56	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t60	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t64	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t68	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t72	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
Day 3 Total calories						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	t76	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t80	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t84	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t88	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t92	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t96	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
Day 4 Total calories						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.	t100	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				

Day	Period	Rate of feeding (mL/hr)	GRV	Total volume intake	Conc.	Calories
	t104	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t108	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t112	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t116	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t120	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
Day 5 Total calories						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.	t124	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t128	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t132	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t136	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t140	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t144	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
Day 6 Total calories						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.	t148	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t152	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t156	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t160	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40				

Day	Period	Rate of feeding (mL/hr)	GRV	Total volume intake	Conc.	Calories
		<input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t164	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
	t168	<input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....				
Day 7 Total calories						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Length of hospital stayDate of hospital admission: // (DD-MM-YYYY)Date of hospital discharge: // (DD-MM-YYYY)Length of hospital stay: days (ไม่ต้องกรอก)**Mortality rate**Did the patient die at hospital? Yes NoDate of death: // (DD-MM-YYYY)

Cause of death: cardiac arrest Respiratory failure
 sepsis septic shock
 Malignancies Intracranial hemorrhage
 GI hemorrhage cardiovascular disease
 Others

Date of last F/U: // (DD-MM-YYYY)ID number: ----Did the protocol deviate? Yes No- Feeding protocol deviation Yes No- NPO for intervention or hemodynamic unstable Yes No- Drug administration Yes No- receive prokinetic drugs within 24 hours Yes No

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part VII : Adverse Events

No (0)

AE No.	Event Name (please give Diagnosis if known)	Start date (DD/MM/YYYY) and Time	Stop Date (DD/MM/YYYY) and Time	Severity 1 = Mild 2 = Moderate 3 = Severe 4 = Life-threatening	SAE code (if yes, please complete SAE form)	Causality code 0 = Not related 1 = Unlikely 2 = Possible 3 = Probable 4 = Definite 5 = Not assessable	Action Taken code 0 = None 1 = Temporality interrupted 2 = permanently withdraw 3 = Need for pharmacotherapy treatment 4 = Need for non-pharmacotherapy treatment	Outcome code 1 = Resolved 2 = Resolved with sequelae 3 = Not resolved 4 = Condition worsening 5 = Death 6 = unknown
	/...../...../...../.....		<input type="checkbox"/> No (0) <input type="checkbox"/> YES (1)			
	/...../...../...../.....		<input type="checkbox"/> No (0) <input type="checkbox"/> YES (1)			
	/...../...../...../.....		<input type="checkbox"/> No (0) <input type="checkbox"/> YES (1)			
	/...../...../...../.....		<input type="checkbox"/> No (0) <input type="checkbox"/> YES (1)			
	/...../...../...../.....		<input type="checkbox"/> No (0) <input type="checkbox"/> YES (1)			
<p>I have reviewed the AEs on this page and have assessed them for seriousness, causality, severity and outcome and confirm that, to the best of my knowledge, it accuracy reflects the study information obtained for this participant.</p> <p>PI signature..... Date:</p>								

Part VIII: Trial Completion

Did participant complete the trial?	<input type="checkbox"/> Yes (1), Please provide date of complete the trial <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (DD-MM-YYYY)
	<input type="checkbox"/> No, Please provide date of early ending <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (DD-MM-YYYY)
<p>Early ending: Please check most appropriate reason for participant not completing the trial:</p> <input type="checkbox"/> Transfer participant to another ward (2) <input type="checkbox"/> Off NG tube (3) <input type="checkbox"/> Adverse events related : arrhythmias (4), neurological disorders (5), drug induced liver injury (6), drug allergy (7), diarrhea (8) <input type="checkbox"/> Failure to the intervention and need for rescue therapy (9) <input type="checkbox"/> Death (10) <input type="checkbox"/> NR (11) <input type="checkbox"/> Participant's decision (12), specify:..... <input type="checkbox"/> Investigator's decision (13), specify:..... <input type="checkbox"/> Meet the exclusion criteria (14), specify:..... <input type="checkbox"/> NPO \geq 24 hr (15), specify:..... <input type="checkbox"/> Other (16), specify:.....	

Completed by

.....

Name

Signature

Date

Part IX: Principle Investigator' sign off

Principal Investigator's Signature Statement	
<p>I have reviewed this CRF and confirm that, to the best of my knowledge, its accuracy reflects the study information obtained for this participant. All entries were made either by me or by a person under my supervision who has signed the Delegation and signature Log.</p>	
<p>Principle Investigator's Signature</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Principle Investigator's Name:</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p>Date of Signature:</p> <p>□□/□□/□□</p> <p>□□</p> <p>(DD-MM-YYYY)</p>
<p>Once signed, no further changes can be made to this CRF without a signed data query form</p>	

The logo of Siam University is a circular emblem. It features a central shield with a crown on top, surrounded by a wreath. The shield is set against a background of radiating lines. The emblem is encircled by a thick border with a rope-like texture. The Thai text 'มหาวิทยาลัยสยาม' is written along the top inner edge of the circle, and the English text 'SIAM UNIVERSITY' is written along the bottom inner edge.

ภาคผนวก ง

เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events)

**เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของ
ระบบเลือด (Hematology)**

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
Hemoglobin	9.5 - 10.5 g/dL	8.0 - 9.4g/dL	6.5 - 7.9 g/dL	< 6.5 g/dL
Absolute Neutrophil Count (ANC)	1000-1500/mm ³	750-999/mm ³	500-749/mm ³	<500/mm ³
Platelets	75,000 -99,999/mm ³	50,000 - 74,999/mm ³	20,000 - 49,999/mm ³	<20,000/mm ³
WBCs	> 13,000/ mm ³	13,000 - 15,000 /mm ³	15,000 - 30,000/mm ³	>30,000 or <1,000 /mm ³
% Polymorphonuclear Leucocytes + Band Cells	> 80%	90 – 95%	>95%	-
Abnormal Fibrinogen	Low: 100-200 mg/dL High: 400-600 mg/dL	Low: <100 mg/dL High: >600 mg/dL	Low: < 50 mg/dL -	Fibrinogen associated with gross bleeding or with disseminated coagulation
Fibrin Split Product	20-40 µg/ml	41-50 µg/ml	51-60 µg/ml	> 60 µg/ml
Prothrombin Time (PT)	1.01 - 1.25 x ULN	1.26-1.5 x ULN	1.51 -3.0 x ULN	>3 x ULN
Activated Partial Thromboplastin (APPT)	1.01 -1.66 x ULN	1.67 - 2.33 x ULN	2.34 - 3 x ULN	> 3 x ULN
Methemoglobin	5.0 - 9.9 %	10.0 - 14.9 %	15.0 - 19.9%	> 20.0 %

เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของผล
ตรวจทางห้องปฏิบัติการเคมี (Chemistries)

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
Hyponatremia	130-135 mEq/L	123-129 mEq/L	116-122 mEq/L	< 116 mEq/L or abnormal sodium with mental status changes or seizures
Hypernatremia	146-150 mEq/L	151-157 mEq/L	158-165 mEq/L	> 165 mEq/L or abnormal sodium with mental status changes or seizures
Hypokalemia	3.0 - 3.4 mEq/L	2.5 - 2.9 mEq/L	2.0 - 2.4 mEq/L or intensive replacement therapy or hospitalization required	< 2.0 mEq/L or abnormal potassium with paresis, ileus or life-threatening arrhythmia
Hyperkalemia	5.6 - 6.0 mEq/L	6.1 - 6.5 mEq/L	6.6 - 7.0 mEq/L	> 7.0 mEq/L or abnormal potassium with life-threatening arrhythmia
Hypoglycemia	55-64 mg/dL	40-54 mg/dL	30-39 mg/dL	<30 mg/dL or abnormal glucose with mental status changes or coma
Hyperglycemia (nonfasting and no prior	116 - 160 mg/dL	161- 250 mg/dL	251 - 500 mg/dL	> 500 mg/dL or abnormal

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
diabetes)				glucose with ketoacidosis or seizures
Hypocalcemia (corrected for albumin)	8.4 - 7.8 mg/dL	7.7 - 7.0 mg/dL	6.9 - 6.1 mg/dL	< 6.1 mg/dL or abnormal calcium with life threatening arrhythmia or tetany
Hypercalcemia (correct for albumin)	10.6 - 11.5 mg/dL	11.6 - 12.5 mg/dL	12.6 - 13.5 mg/dL	> 13.5 mg/dL abnormal calcium with life threatening arrhythmia
Hypomagnesemia	1.4 - 1.2 mEq/L	1.1 - 0.9 mEq/L	0.8 - 0.6 mEq/L	< 0.6 mEq/L or abnormal magnesium with life-threatening arrhythmia
Hypophosphatemia	2.0 - 2.4 mg/dL	1.5 - 1.9 mg/dL or replacement Rx required	1.0 - 1.4 mg/dL intensive therapy or hospitalization required	< 1.0 mg/dL or abnormal phosphate with life-threatening arrhythmia
Hyperbilirubinemia	1.1 - 1.5 x ULN	1.6 - 2.5 x ULN	2.6 - 5 x ULN	> 5 x ULN
BUN	1.25 - 2.5 x ULN	2.6 - 5 x ULN	5.1 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Hyperuricemia (uric acid)	7.5 - 10.0 mg/dL	10.1 - 12.0 mg/dL	12.1 - 15.0 mg/dL	> 15.0 mg/dL
Creatinine	1.1 - 1.5 x ULN	1.6 - 3.0 x ULN	3.1 - 6 x ULN	> 6 x ULN or dialysis required

เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติการทำงานของตับ (Liver enzyme)

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
AST (SGOT)	1.25 - 2.5 x ULN	2.6 - 5 x ULN	5.1 - 10 x ULN	> 10 x ULN
ALT (SGPT)	1.25 - 2.5 x ULN	2.6 - 5 x ULN	5.1 - 10 x ULN	> 10 x ULN
GGT	1.25 - 2.5 x ULN	2.6 - 5 x ULN	5.1 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Alkaline Phosphatase	1.25 - 2.5 x ULN	2.6 - 5 x ULN	5.1 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Amylase	1.1 - 1.5 x ULN	1.6 - 2.0 x ULN	2.1 - 5.0 x ULN	> 5.1 x ULN
Lipase	1.1 - 1.5 x ULN	1.6 - 2.0 x ULN	2.1 - 5.0 x ULN	> 5.1 x ULN

เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะ (Urinalysis)

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
Proteinuria	1+ or 200 mg - 1 g loss/day	2-3+ or 1- 2 g loss/day	4+ or 2-3.5 g loss/day	nephrotic syndrome or > 3.5 gm loss/day
Hematuria	microscopic only <10 rbc/hpf	gross, no clots >10 rbc/hpf	gross, with or without clots, OR red blood cell casts	obstructive or required transfusion

**เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของ
ระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular)**

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
Cardiac Rhythm	-	asymptomatic, transient signs, no Rx required	recurrent/persistent; symptomatic Rx required	unstable dysrhythmia; hospitalization and treatment required
Hypertension	transient increase > 20 mm/Hg; no treatment	recurrent, chronic increase > 20mm/Hg. /treatment required	acute treatment required; outpatient treatment or hospitalization possible	end organ damage or hospitalization required
Hypotension	transient orthostatic hypotension with heart rate increased by < 20 bpm or decreased by < 10mmHg systolic BP, No treatment required	symptoms due to orthostatic hypotension or BP decreased by < 20 mmHg systolic; correctable with oral fluid treatment	requires IV fluids; no hospitalization required	MAP < 60mmHg or end organ damage or shock; requires hospitalization and vasopressor treatment
Pericarditis	minimal effusion	mild/moderate asymptomatic effusion, no treatment	symptomatic effusion; pain; EKG changes	tamponade; pericardiocentesis or surgery required
Hemorrhage, Blood Loss	microscopic/occult	mild, no transfusion	gross blood loss; 1-2 units transfused	massive blood loss; > 3 units transfused

เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของ
ระบบหายใจ (Respiratory)

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
Cough	transient- no treatment	persistent cough; treatment responsive	Paroxysmal cough; uncontrolled with treatment	-
Bronchospasm, Acute	transient; no treatment; 70% - 80% FEV1 of peak flow	requires treatment; normalizes with bronchodilator; FEV1 50% - 70% (of peak flow)	no normalization with bronchodilator; FEV1 25% - 50% of peak flow; or retractions present	cyanosis: FEV1 < 25% of peak flow or intubation necessary
Dyspnea	dyspnea on exertion	dyspnea with normal activity	dyspnea at rest	dyspnea requiring Oxygen therapy

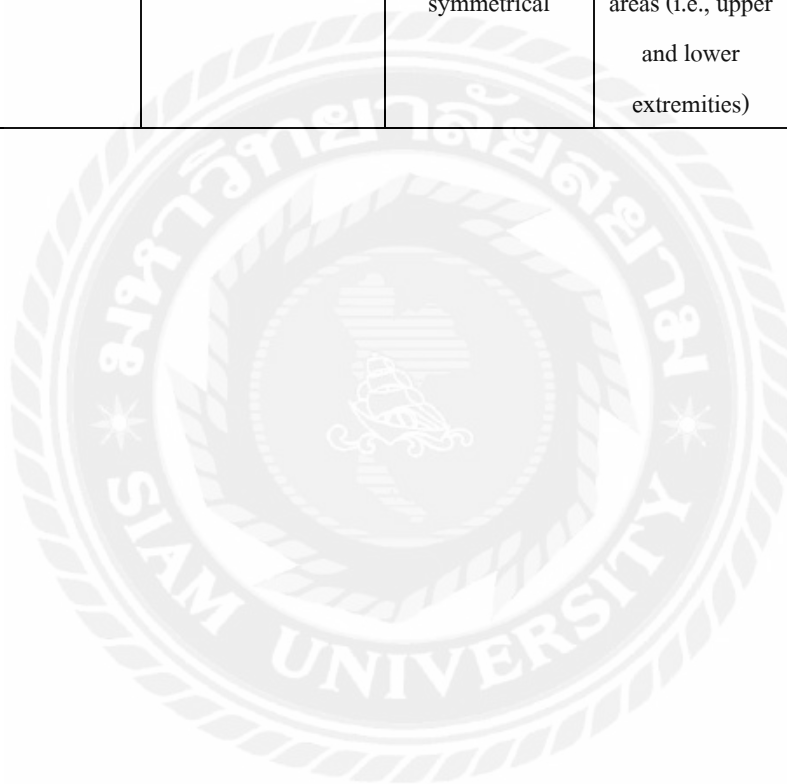
**เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของ
ระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal)**

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
Nausea	mild or transient; maintains reasonable intake	moderate discomfort; intake decreased significantly; some activity limited	no significant intake; requires IV fluids	hospitalization required;
Vomiting	1 episode in 24 hours	2-5 episodes in 24 hours	> 6 episodes in 24 hours or needing IV fluids	physiologic consequences requiring hospitalization or requiring parenteral nutrition
Constipation	requiring stool softener or dietary modification	requiring laxatives	obstipation requiring manual evacuation or enema	obstruction or toxic megacolon
Oral Discomfort/Dysphagia	mild discomfort; no difficulty swallowing	some limits on eating/drinking	eating/talking very limited; unable to swallow solid foods	unable to drink fluids; requires IV fluids

**เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของ
ระบบประสาท (Neurological)**

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
Neuro-Cerebellar	slight incoordination dysdiadochokinesis	intention tremor, dysmetria, slurred speech; nystagmus	locomotor ataxia	incapacitated
Psychiatric	mild anxiety or depression	moderate anxiety or depression; therapy required; change in normal routine	severe mood changes requiring therapy; or suicidal ideation; or aggressive ideation	acute psychosis requiring hospitalization; or suicidal gesture/attempt or hallucinations
Muscle Strength	subjective weakness no objective symptoms/ signs	mild objective signs/symptoms no decrease in function	objective weakness function limited	paralysis
Paresthesia (burning, tingling, etc.)	mild discomfort; no treatment required	moderate discomfort; non-narcotic analgesia required	severe discomfort; or narcotic analgesia required with symptomatic improvement	incapacitating; or not responsive to narcotic analgesia
Neuro-sensory	mild impairment in sensation (decreased sensation, e.g., vibratory, pinprick,	moderate impairment (moderate decreased sensation, e.g.,	severe impairment (decreased or loss of sensation to	sensory loss involves limbs and trunk; paralysis; or seizures

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
	hot/cold in great toes) in focal area or symmetrical distribution; or change in taste, smell, vision and/or hearing	vibratory, pinprick, hot/cold to ankles) and/or joint position or mild impairment that is not symmetrical	knees or wrists) or loss of sensation of at least mod degree in multiple different body areas (i.e., upper and lower extremities)	



เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของ
ระบบกล้ามเนื้อ (Musculoskeletal)

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
Arthralgia (joint pain)	mild pain not interfering with function	moderate pain, analgesics and/or pain interfering with function but not with activities of daily living	severe pain; pain and/or analgesics interfering with activities of daily living	disabling pain
Arthritis	mild pain with inflammation, erythema or joint swelling – but not interfering with function	moderate pain with inflammation, erythema or joint swelling – interfering with function, but not with activities of daily living	severe pain with inflammation, erythema or joint swelling –and interfering with activities of daily living	permanent and/or disabling joint destruction
Myalgia	myalgia with no limitation of activity	muscle tenderness (at other than injection site) or with moderate impairment of activity	severe muscle tenderness with marked impairment of activity	frank myonecrosis

เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของ
ระบบผิวหนัง (Skin)

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
Mucocutaneous	erythema; pruritus	diffuse, maculo papular rash, dry desquamation	vesiculation or moist desquamation or ulceration	exfoliative dermatitis, mucous membrane involvement or erythema, multiforme or suspected Stevens- Johnson or necrosis requiring surgery
Induration	< 15 mm	15-30 mm	> 30 mm	-
Erythema	< 15 mm	15-30 mm	> 30 mm	-
Edema	< 15 mm	15-30 mm	> 30 mm	-
Rash at Injection Site	< 15 mm	15-30 mm	> 30 mm	-
Pruritus	slight itching at injection site	moderate itching at injection extremity	itching over entire body	-

เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความผิดปกติของระบบทั่วไป (Systemic)

	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4
Allergic Reaction	pruritus without rash	localized urticaria	generalized urticaria; angioedema	anaphylaxis
Headache	mild, no treatment required	transient, moderate; treatment required	severe; responds to initial narcotic therapy	intractable; requires repeated narcotic therapy
Fever: oral	37.7 - 38.5 °C	38.6 - 39.5 °C	39.6 - 40.5 °C	> 40 °C
Fatigue	normal activity reduced < 48 hours	normal activity decreased 25-50% > 48 hours	normal activity decreased > 50% can't work	unable to care for self

กรณีที่ไม่ตรงตามตารางข้างต้น ให้ประเมินระดับความรุนแรงแบบคาดการณ์โดยใช้เกณฑ์ประเมินดังนี้

	ระดับความรุนแรง	คำนิยาม
GRADE 1	Mild	Transient or mild discomfort (< 48 hours); no medical intervention/therapy required
GRADE 2	Moderate	Mild to moderate limitation in activity - some assistance may be needed; no or minimal medical intervention/therapy required
GRADE 3	Severe	Marked limitation in activity, some assistance usually required; medical intervention/therapy required, hospitalizations possible
GRADE 4	Life-threatening	Extreme limitation in activity, significant assistance required; significant medical intervention/therapy required, hospitalization or hospice care probable

ภาคผนวก จ

แบบประเมินความสัมพันธ์ของยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามองค์การอนามัยโลก
(WHO-UMC causality assessment)



แบบประเมินความสัมพันธ์ของยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามองค์การอนามัยโลก (WHO-UMC causality assessment)

Causality term	Assessment criteria	AE	AE	AE	AE	AE	AE	AE	AE	AE	AE
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Certain	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake ▪ Cannot be explained by disease or other drugs ▪ Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) ▪ Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognized pharmacological phenomenon) ▪ Rechallenge satisfactory, if necessary 										
Probable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▪ Unlikely to be attributed to disease or other drugs ▪ Response to withdrawal clinically reasonable ▪ Rechallenge not required 										
Possible	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▪ Could also be explained by disease or other drugs ▪ Information on drug withdrawal may be lacking or unclear 										
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) ▪ Disease or other drugs provide plausible explanations 										



ภาคผนวก ฉ

จริยธรรมการวิจัย

เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย

ชื่อโครงการ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้อิริโทรไมซินเอสโทเลต ชนิดรับประทาน ร่วมกับเมโทโคลพราไมด์เปรียบเทียบกับการใช้เมโทโคลพราไมด์ชนิดเดียวในผู้ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่รับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง: การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มชนิดปกปิด 2 ทาง

ชื่อผู้วิจัย นางสาวธนิยา เจริญเสรีรัตน์

สถานที่วิจัย โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ผู้ให้ทุน 1) ทุนสนับสนุนการทำวิจัยสำหรับอาจารย์ มหาวิทยาลัยสยาม ประจำปี 2560
2) ทุนอุดหนุนการวิจัยสุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
3) ทุนสนับสนุนการทำวิจัยจากหลักสูตรการฝึกอบรมเป็นผู้มีความรู้ความชำนาญ
ใน

การประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาเภสัชบำบัด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ก่อนที่ท่านจะลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอมร่วมวิจัย ท่านควรได้รับทราบว่

- โครงการนี้เป็นโครงการวิจัย ไม่ใช่ การรักษาตามปกติ
- ท่าน ไม่จำเป็นจะต้องเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ และสามารถถอนตัวออกจากโครงการได้ทุกเมื่อ โดยจะไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพการบริการหรือการรักษาพยาบาลที่ท่านพึงได้รับตามสิทธิ
- ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามหัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้แทนให้ช่วยอธิบายจนกว่าจะเข้าใจดี
- นักวิจัยผู้ขอความยินยอมต้องให้ ข้อมูลและเวลาที่เพียงพอ ในการตัดสินใจอย่างอิสระ ก่อนที่ท่านจะเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านอาจจะขอเอกสารนี้กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อนสนิท แพทย์ประจำตัวของท่าน หรือแพทย์ท่านอื่น เพื่อช่วยในการตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย

● โรค (ภาวะ หรือเรื่องทำวิจัย).....นี้ เป็นอย่างไร

ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจมีอุบัติการณ์ของการบิบตัวทางเดินอาหารที่ลดลงถึงร้อยละ 50 ส่งผลให้ต้องใช้ระยะเวลาในการบิบตัวของกระเพาะอาหารเพื่อดันอาหารลงสู่ลำไส้เล็ก (gastric emptying time) นานกว่าปกติ ผลโดยตรงที่ตามมาจากภาวะดังกล่าวจะทำให้มีการดูดซึมสารอาหารที่ลำไส้เล็กได้ลดลง ผู้ป่วยอาจได้รับพลังงานจากอาหารไม่เพียงพอต่อความต้องการใน

แต่ละวัน และมีปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะมากขึ้น ซึ่งเพิ่มโอกาสการเกิดคลื่นไส้ อาเจียน หรือสำลักอาหาร และเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อที่ปอดตามมา

งานวิจัยนี้ทำเพื่อต้องการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยากระตุ้นการบีบตัวของทางเดินอาหารสองชนิดร่วมกันคือ 1) ยามเมโทโคลพราไมด์ และ 2) ยาอีริโทรไมซินเอสโตเลต ในการรักษาผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจและไม่สามารถรับอาหารเหลวผ่านทางสายยางให้อาหารได้จากการที่มีภาวะการบีบตัวของทางเดินอาหารที่ลดลง โดยยาทั้งสองชนิดมีข้อมูลการวิจัยในมนุษย์ของต่างประเทศพบว่า ตัวยาอีริโทรไมซินมีประสิทธิภาพที่ดีกว่ายามเมโทโคลพราไมด์เมื่อเปรียบเทียบรูปแบบการใช้ยาเพียงชนิดเดียว และถ้าใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันนั้นจะมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าการใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงชนิดเดียว แต่ด้วยข้อจำกัดของประเทศไทยที่มีรูปแบบการบริหารยาอีริโทรไมซินเป็นแบบชนิดรับประทานเท่านั้นซึ่งต่างจากรูปแบบยาที่ใช้ในการศึกษาของต่างประเทศ ซึ่งในทางปฏิบัติเดิมมีการนำยาอีริโทรไมซิน รูปแบบยาน้ำรับประทานมาใช้แทนยาในรูปแบบฉีดเข้าทางเส้นเลือดเพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาภาวะดังกล่าวจริง แต่ยังไม่มีความหลักฐานทางวิชาการของการใช้ยาในรูปแบบนี้อย่างชัดเจน จึงเป็นที่มาของการทำงานวิจัยในครั้งนี้

● เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้

- ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ เพราะเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะรับอาหารเหลวผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง โดยท่านสามารถอ่านรายละเอียดข้อมูลตามด้านล่าง (หรือผู้วิจัยได้อ่านให้ท่านรับทราบ) หากท่านมีข้อข้องใจใดๆ เกี่ยวกับการวิจัยนี้และสิทธิของท่าน กรุณาซักถามจากผู้ทำการวิจัย หากท่านตัดสินใจเข้าร่วมการศึกษาวิจัย ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยและสำเนาใบยินยอมที่ท่านเซ็นชื่อกำกับเก็บไว้ 1 ฉบับ

- ผู้ป่วยแต่ละรายที่เข้าสู่โครงการวิจัยจะได้รับการติดตามด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยเป็นระยะเวลา 7 วัน และหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีสาเหตุสงสัยว่าเกิดจากยาวิจัยระหว่างที่ท่านเข้าร่วมงานวิจัย จะมีการติดตามด้านความปลอดภัยอย่างต่อเนื่องที่ระยะเวลา 3 และ 7 วัน หลังจากที่ท่านออกจากงานวิจัย ทั้งนี้มีกำหนดระยะเวลาทำการวิจัยทั้งสิ้นของโครงการนี้คือ 2 ปี และจะมีผู้เข้าร่วมการวิจัยนี้ทั้งสิ้น 66 คน

● ข้อมูลที่ได้จากการทำวิจัยจะนำไปทำอะไร

- โครงการนี้ทำเพื่อหาผลของการรักษาแบบใช้ยาสองชนิดร่วมกันคือยามเมโท-

โคลพราไมด์ และยาอีริโทรไมซินเอสโทเลต ในการรักษาภาวะการรับอาหารเหลวผ่านทางเดินอาหารได้ลดลงในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ที่อาจมีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้นกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว รวมทั้งติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยารักษาแบบสองชนิดร่วมกันเพื่อเป็นข้อมูลด้านความปลอดภัยในการใช้ยา

- ข้อมูลที่เก็บจะนำไปใช้พัฒนาเป็นแนวทางในการใช้ยารักษาภาวะการรับอาหารเหลวผ่านทางเดินอาหารได้ลดลงในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ

● ยา (หรือเครื่องมือ หรือวิธีการทดสอบ) ที่ใช้ในโครงการนี้

- ยาวิจัย ในโครงการนี้มีทั้งสิ้น 2 ชนิด คือ 1) ยามโทโคลพราไมด์ ในรูปแบบยานิดเข้าหลอดเลือดดำ ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมและ 2) ยาอีริโทรไมซินเอสโทเลต ในรูปแบบยาน้ำสำหรับรับประทาน ผลิตโดยบริษัท SEVEN STARS PHARMACEUTICAL (ห้างขายยา ตราเจ็ดดาว จำกัด) โดยยาทั้งสองชนิดเป็นยาที่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของประเทศไทย ข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพที่ดีในการช่วยเพิ่มการบีบตัวของทางเดินอาหารทำให้สามารถรับอาหารเหลวผ่านทางสายยางได้เพิ่มขึ้น และอาสาสมัครส่วนใหญ่ทนต่อผลข้างเคียงได้ดี

- วิธีการประเมินประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในงานวิจัยนี้คือ จำนวนผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรับอาหารผ่านทางสายยาง โดยหมายถึงท่านจะต้องได้รับพลังงานจากอาหารผ่านทางสายยางมากกว่าร้อยละ 80 เมื่อเทียบกับพลังงานเป้าหมายที่ท่านสมควรได้รับการดูแลด้านโภชนาการตามแนวทางมาตรฐาน ทั้งนี้ท่านจะได้รับการใส่สายยางให้อาหาร ซึ่งเป็นการใส่สายให้อาหารทางจมูกผ่านหลอดอาหาร และมีปลายสายเข้าไปยังกระเพาะอาหาร ขนาดตั้งแต่ 12 French ขึ้นไป (1 French เท่ากับ 0.33 มิลลิเมตร) เพื่อเป็นวิถีทางให้อาหาร และใช้วิธีการวัดปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะมาเป็นตัวช่วยประเมินความสำเร็จในการรับอาหารทางสายยางดังกล่าว วิธีการวัดปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะทำได้โดยการใส่กระบอกฉีดยาควบคุมปริมาณอาหารที่เหลือค้างในกระเพาะของท่านผ่านทางสายยางการให้อาหารทุก 4 ชั่วโมงก่อนที่จะเริ่มให้อาหารทางสายยางมือต่อไป ซึ่งวิธีนี้เป็นไปตามมาตรฐานการดูแลท่านอยู่เดิม ดังนั้นการวัดประสิทธิภาพของยาในงานวิจัยนี้ไม่ได้มีการใช้เครื่องมือหรือวิธีการวัดอื่นๆเพิ่มเติมอีก

- ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลของท่าน โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลการรักษา ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ รายการยาที่ได้รับ และอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

- **ขั้นตอนการปฏิบัติเมื่อท่านเข้าร่วมโครงการ (หรือ การศึกษานี้เกี่ยวข้องกับตัวท่านอย่างไรบ้าง)**

- ถ้าท่านสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะถูกขอร้องให้เซ็นชื่อลงในใบยินยอม ท่านจะได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและเจาะเลือด 1 ครั้ง ปริมาณ 10 มิลลิลิตร (2 ช้อนชา) เพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่จำเป็น และผู้วิจัยจะขอบันทึกข้อมูลการรักษา ข้อมูลการใช้ยา ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และข้อมูลส่วนตัวบางอย่างของท่านลงในแบบบันทึกข้อมูล

- งานวิจัยนี้มีการสุ่มอาสาสมัครด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มยาวิจัยและกลุ่มยาหลอก โดยท่านมีโอกาที่จะถูกสุ่มอยู่ในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งเท่าๆกัน คล้ายกับโอกาสจากการโยนเหรียญหัวหรือก้อย ซึ่งท่านอาจจะถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาดังต่อไปนี้

- 1) ยามโทโคพามาซึ่ นิดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 10 มิลลิกรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง (ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์) ร่วมกับยาอิริโทรมัยซินเอสโทเลต ในรูปแบบยาน้ำเชื่อม ขนาด 250 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมงเป็นระยะเวลา 7 วัน หรือ

- 2) ยามโทโคพามาซึ่ นิดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 10 มิลลิกรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง (ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์) ร่วมกับยาหลอก (ยาที่ผลิตเพื่อให้มีรูปร่างเหมือนกับยาวิจัย แต่ไม่ออกฤทธิ์ใดๆ เป็นระยะเวลา 7 วัน

- ท่านสามารถหยุดการได้รับยาวิจัยก่อนระยะเวลาครบ 7 วัน ในกรณีที่ท่านมีอาการไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรง หรือท่านสามารถรับประทานอาหารเหลวผ่านทางสายยางได้ดี หรือได้รับการพิจารณาให้ถอดสายยางให้อาหาร หรือสามารถย้ายหอผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการรักษาค่อยๆ หอผู้ป่วยอื่นๆ ตามดุลพินิจของแพทย์ผู้รักษา ผู้วิจัยจะถือว่าท่านได้สิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย และข้อมูลของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติมอีก

- ในกรณีที่ท่านยังคงไม่สามารถรับประทานอาหารเหลวผ่านทางสายยางได้หลังจากได้รับมาตรการดังกล่าว การปกปิดการรักษาจะถูกยกเลิกและท่านจะได้รับการรักษาภาวะดังกล่าวด้วยวิธีการอื่นๆ เช่น การเพิ่มยาอิริโทรมัยซินเอสโทเลตในกลุ่มที่ได้ยาหลอก หรือเปลี่ยนสูตรอาหารเป็นชนิดย่อยและดูดซึมได้ง่าย หรือการได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์ผู้รักษา

- ในระหว่าง 7 วันที่เข้าร่วมงานโครงการวิจัย ท่านจะได้รับการวัดปริมาณอาหารเหลือค้างในกระเพาะทุก 4 ชั่วโมง ได้รับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาและการแพ้ยา ซึ่งเป็นไปตามมาตรฐานการรักษาพยาบาลตามปกติ ทั้งนี้ในกรณีที่ท่านเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีสาเหตุสงสัยว่าเกิดจากยาที่ใช้ในงานวิจัย ท่านจะได้รับการติดตามอาการต่อเนื่องที่ระยะเวลา 3 และ 7 วันหลังจากที่ท่านออกจากงานวิจัย

● ประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการเข้าร่วม

- ท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงจากการเข้าร่วมวิจัยนี้ แต่ผลการศึกษาวิจัยที่ได้จะถูกนำไปพัฒนาเพื่อใช้เป็นแนวทางในการใช้ยาเพื่อรักษาภาวะการรับอาหารเหลวผ่านทางเดินอาหาร ได้ลดลงในผู้ป่วยวิกฤตในอนาคต
- อาการต่างๆของท่านอาจจะดีขึ้นหากโรคของท่านตอบสนองต่อยาวิจัย แต่ก็มีความเสี่ยงที่อาการจะคงเดิมหรือแย่ลงจากการดำเนินโรค หรือยาวิจัยไม่ได้ผล

● ความเสี่ยงและความไม่สะดวกสบายที่อาจจะเกิดจากการเข้าร่วมโครงการ และวิธีการป้องกัน/ แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

- การใส่สายยางให้อาหาร อาจทำให้รู้สึกเจ็บ ไม่สุขสบายขณะที่ใส่เป็นระยะเวลาประมาณ 5 นาที และอาจทำให้เกิดการสำลักหรืออาเจียนได้หากปลายสายอยู่ผิดตำแหน่ง ผู้วิจัยพยายามลดความเสี่ยงโดยการกำหนดให้พยาบาลผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้ทำ และมีวิธีการตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งปลายสายยางให้อาหารทุกครั้งก่อนเริ่มให้มืออาหาร
- การเจาะเลือด อาจทำให้รู้สึกเจ็บบริเวณที่เจาะ อาจมีเลือดออก หรือรอยช้ำเขียวได้ 3-4 วัน มีการติดเชื่อบริเวณที่เจาะเลือด (พบน้อย) ผู้วิจัยได้พยายามลดความเสี่ยงโดยการกำหนดให้พยาบาลผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้ทำการเจาะ ทั้งนี้ในอาสาสมัครบางรายอาจไม่จำเป็นต้องเจาะเลือดตำแหน่งใหม่ หากมีตำแหน่งเจาะเลือดเดิมอยู่แล้ว
- การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ไม่ก่อให้เกิดอันตรายจากรังสี แต่จำเป็นต้องนำขั้วไฟฟ้ามาติดบริเวณแขนขา และหน้าอก ท่านอาจไม่สุขสบายจากการที่ต้องนอนนิ่งในท่าเดียวเป็นเวลา 5 นาที และอาจเกิดรอยแดงบริเวณผิวหนังตรงตำแหน่งที่ติดขั้วไฟฟ้า
- ยามโทโคลพราไมด์ มีข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ง่วงซึม (ร้อยละ 10-70) ท้องเสีย และอ่อนเพลีย (ร้อยละ 2-10) สำหรับผลข้างเคียงอื่นที่อาจพบได้แต่น้อย ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำหรือสูง, หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ, ใต้ามโตในผู้ชาย, จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นต้น สำหรับอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ อี พี เอส (Extrapyramidal symptom: EPS) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท พบได้ร้อยละ 1-25 อาจเกิดได้กับผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุและเกิดได้แม้ใช้ยาในขนาดรักษา แต่มักพบบ่อยในเด็กและวัยรุ่นหนุ่มสาว หรือเมื่อใช้ยาในขนาดสูงเพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากการใช้เคมีบำบัดรักษาโรคมะเร็ง
- ยาอิริโทรไมซินเอสโทเลต มีข้อมูลผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 11-30) คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อาการข้างเคียงเหล่านี้สามารถดีขึ้นได้เอง หรือแก้ไขได้ด้วยการลดขนาดยา ผลข้างเคียงที่ร้ายแรงแต่พบบได้น้อย (น้อยกว่าร้อยละ 5) คือ หัวใจเต้นผิดปกติ หรือค่าการ

ทำงานของตับผิดปกติ หรือการแพ้ยาชนิดรุนแรง ซึ่งจะมีอาการผื่นแดง ผิวหนังลอกเป็นตุ่มน้ำ ปากไหม้ ตาแดง ซึ่งอาจทำให้ตาบอด หรือเสียชีวิตได้หากรักษาไม่ทัน สำหรับอาการข้างเคียงอื่นๆ แสดงดังในตาราง

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย (ร้อยละ 11-30)	<ul style="list-style-type: none"> - ปวดท้อง - คลื่นไส้ เบื่ออาหาร - ท้องเสีย
ผลข้างเคียงที่พบน้อย (ร้อยละ 5-10)	<ul style="list-style-type: none"> - แพ้ยาชนิดระดับความรุนแรงน้อย เช่น ผื่นลมพิษ หรือผื่นแดงตามร่างกาย - ภาวะลำไส้อักเสบที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ <i>Clostridioides difficile</i>
ผลข้างเคียงที่พบน้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 5)	<ul style="list-style-type: none"> - หัวใจเต้นผิดจังหวะ - ค่าการทำงานของตับผิดปกติ (เอนไซม์ตับสูงขึ้น) - แพ้ยาชนิดรุนแรง (กลุ่มอาการสตีเวน จอห์นสัน)

- ผู้วิจัยจะประเมินความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ก่อนอาสาสมัครจะเข้าร่วมงานวิจัยและมีระบบในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นกับอาสาสมัครอย่างใกล้ชิด ระหว่างที่อาสาสมัครได้เข้าร่วมงานวิจัย ในกรณีที่เกิดเหตุการณ์ดังกล่าวในระดับรุนแรง ผู้วิจัยจะขอให้อาสาสมัครออกจากงานวิจัยและให้รับการรักษาที่เหมาะสมตามมาตรฐานของการรักษานั้นๆ ตลอดจนประเมินหาสาเหตุที่เกิดขึ้น รวมทั้งจะมีการติดตามอาการผิดปกติดังกล่าวที่ระยะเวลา 3 และ 7 วันหลังจากอาสาสมัครออกจากงานวิจัยเพื่อความปลอดภัย อย่างไรก็ตาม อาสาสมัครมีอิสระในการตัดสินใจที่จะออกจากโครงการได้ทุกเมื่อ

● **หน้าที่ของท่านในฐานะของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

- งดสูบบุหรี่และยาอื่นที่นอกเหนือจากการรักษาจากทางโรงพยาบาลในระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านต้องแจ้งผู้วิจัย/แพทย์ผู้รักษา/พยาบาล ทันทีที่พบว่ามีอาการผิดปกติ เช่น อาการใจสั่น ผื่นแดง คัน รู้สึกเกร็งกล้ามเนื้อหรือมีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ เป็นต้น

- **ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะถูกเก็บไว้อย่างไร และจะมีครนำไปใช้หรือไม่**

- นักวิจัยจะบันทึกข้อมูลการรักษาของท่านลงในแบบบันทึกข้อมูลและเก็บในตู้ที่ล็อกอย่างปลอดภัย สำหรับไฟล์อิเล็กทรอนิกส์จะถูกเก็บในคอมพิวเตอร์ของโครงการวิจัยซึ่งต้องใช้รหัสผ่านในการเข้าถึงข้อมูล

- เพื่อรักษาความลับของข้อมูล ในแบบบันทึกข้อมูลจะใช้รหัสแทนการใช้ชื่อนามสกุล ของท่าน เพื่อให้ระบุตัวตนได้โดยง่าย นอกจากนี้ จะไม่มีการเผยแพร่ผลการวิจัยที่มีข้อมูลที่ระบุถึงตัวตนของท่าน แต่จะนำเสนอเป็นข้อมูลวิชาการในภาพรวมเท่านั้น จะไม่มีการส่งต่อข้อมูลของท่านไปให้กับบุคคลอื่นโดยไม่ได้รับอนุญาต

- อย่างไรก็ตาม ผู้ตรวจสอบมาตรฐานโครงการวิจัย และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ อาจขอตรวจสอบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร เพื่อให้มั่นใจว่าโครงการวิจัยมีการดำเนินการที่ถูกต้องเหมาะสม

- **ท่านมีสิทธิถอนตัวจากโครงการหรือไม่ และต้องทำอย่างไร**

- ท่านมีสิทธิถอนตัวออกจากโครงการได้ทุกเมื่อ โดยท่านสามารถแจ้งความประสงค์ของท่านต่อนักวิจัยตามที่อยู่ที่ให้ไว้ และลงนามยืนยันการถอนตัวจากโครงการ การถอนตัวของท่านจะไม่มีผลกระทบต่อการรักษาตามมาตรฐานปกติที่ท่านควรได้รับ

- หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆของท่านอาจถูกนำไปใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมโครงการวิจัยได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับเพื่อใช้ในการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

- **กรณีที่นักวิจัยอาจขอให้ท่านออกจากโครงการวิจัยโดยที่ท่านไม่ได้ถอนตัว**

- ผู้วิจัยอาจขอถอนท่านออกจากกรเข้าร่วมวิจัยเพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน เช่น ท่านเกิดปฏิกิริยาแพ้ยา และ/หรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาอย่างรุนแรงเมื่อได้รับยาวิจัยนี้ หรือท่านมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยาที่ใช้ในงานวิจัยนี้ได้

- **ท่านต้องเสียค่าใช้จ่ายในการเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือไม่ และอย่างไร**

- ค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าอาหารทางการแพทย์ ค่าอุปกรณ์

ที่ใช้สำหรับให้อาหารผ่านทางสายยาง หรือคำวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการบางรายการที่เพิ่มเติมจากการรักษาตามปกติ ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

- ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายสำหรับยาที่ใช้เฉพาะส่วนของงานวิจัย ได้แก่ ยาอิริโทโรไมซินเอสโทเลต แต่ท่านอาจต้องรับภาระค่าใช้จ่ายของการรักษามาตรฐานที่ท่านได้รับอยู่เดิมตามสิทธิการรักษาที่ท่านมีก่อนจะเข้าร่วมโครงการ

- เนื่องจากระยะเวลาที่ดำเนินการทำวิจัยอยู่ระหว่างที่ท่านเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล และเป็นไปตามมาตรฐานการรักษา ดังนั้นท่านจะไม่ได้รับค่าตอบแทน/ค่าเสียเวลา หรือค่าเดินทางจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

- **หากท่านได้รับอันตรายที่เกี่ยวข้องกับการร่วมในโครงการวิจัย**

- หากขณะร่วมวิจัยท่านได้ปฏิบัติตามคำแนะนำทางการแพทย์แล้ว เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือการบาดเจ็บทางร่างกายใดๆ อันเป็นผลโดยตรงจากการวิจัย ท่านควรแจ้งแพทย์ที่รับผิดชอบโครงการทันที ทั้งนี้ท่านจะได้รับการรักษาผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นอย่างเหมาะสมและเป็นไปตามมาตรฐานการรักษาตามสิทธิที่ท่านพึงมี และผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลและชดเชยการบาดเจ็บที่เกิดจากการวิจัยตามที่กฎหมายระบุไว้

- **หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง**

- ทางเลือกอื่นๆในการรักษาภาวะที่ท่านเป็น ได้แก่ การได้รับยาเมโทโคพามาซด์เพียงชนิดเดียว และ/หรือ การเปลี่ยนสูตรอาหารทางการแพทย์เป็นสูตรสำหรับการย่อยง่าย และเพิ่มการดูดซึม และ/หรือ การได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำ ท่านสามารถสอบถามแพทย์ถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่นเพิ่มเติม รวมถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับในแต่ละทางเลือก

- ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการนี้หากท่านไม่ต้องการ โดยจะไม่มีผลต่อการได้รับบริการตามมาตรฐานที่ท่านจะได้รับ

- **จะเกิดอะไรขึ้น หากนักวิจัยพบข้อมูลใหม่ที่เกิดขึ้นขณะกำลังทำวิจัยนี้**

- หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่เกี่ยวกับการรักษาที่เป็นมาตรฐานอื่นๆ หรือข้อมูลใหม่ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอลถอนตัวออกจากกรวิจัย

หากท่านมีข้อข้องใจเกี่ยวกับขั้นตอนของการวิจัยหรือได้รับผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับ นางสาวชนิษา เจริญเสรีรัตน์ ไปได้ที่ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ หมายเลขโทรศัพท์ 0-7428-8871-2 (ในเวลาราชการ) และโทรศัพท์เคลื่อนที่ 090-6488732 ได้ตลอด 24 ชั่วโมงหรือ นายแพทย์รังสรรค์ ภูรยานนทชัย หมายเลขโทรศัพท์ 0-7445-51375-6 (ในเวลาราชการ) และโทรศัพท์เคลื่อนที่ 081-5990583 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง หรือ แพทย์หญิงอัสมา นวสกุลพงศ์ หมายเลขโทรศัพท์ 0-7445-51490 (ในเวลาราชการ) และโทรศัพท์เคลื่อนที่ 089-7911126 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

หากท่านได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย สามารถขอรับคำปรึกษา/แจ้งเรื่อง/ร้องเรียน ได้ที่สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โทรศัพท์ 0-7445-1157 หรือจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ medpsu.ec@gmail.com

อาสาสมัครโปรดให้ความสำคัญ

- ท่านจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือแสดงเจตนายินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้ 1 ชุด ท่านควรเก็บไว้กับตัวเพื่อเป็นหลักฐานและอ่านเมื่อมีข้อสงสัย
- ส่วนทำยหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการ จะต้องมี 1) ลายมือชื่อของท่าน 2) ลายมือชื่อนักวิจัยที่ให้คำอธิบายเกี่ยวกับโครงการ และ 3) วันที่ที่ลงนาม ซึ่งท่านต้องเป็นผู้ลงวันที่ด้วยตนเอง

**หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
(Informed Consent Form)**

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....นามสกุล.....
อายุ.....ปี อยู่บ้านเลขที่.....หมู่.....ตำบล.....อำเภอ.....
จังหวัด..... ขอแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย ในโครงการวิจัยเรื่อง “ประสิทธิภาพ
และความปลอดภัยของการใช้อิริโทรมิซินเอสโทเลต ชนิดรับประทานร่วมกับเมโทโคลพราไมด์
เปรียบเทียบกับการใช้เมโทโคลพราไมด์ชนิดเดียวในผู้ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่รับอาหารผ่าน
ทางเดินอาหาร ได้ลดลง: การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มชนิดปกปิด 2 ทาง”

โดยข้าพเจ้าได้อ่านเอกสารคำอธิบายโครงการวิจัยและ /หรือได้รับฟังคำอธิบาย
จากทีมผู้วิจัยและได้รับทราบถึงรายละเอียดของโครงการวิจัยเกี่ยวกับ วัตถุประสงค์และระยะเวลา
ที่ทำการวิจัย ขั้นตอนและวิธีการปฏิบัติที่ข้าพเจ้าต้องปฏิบัติ ผลประโยชน์ที่ข้าพเจ้าจะได้รับ
ผลข้างเคียงหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมโครงการตลอดจนค่าตอบแทนที่จะได้รับ และ
ค่าใช้จ่ายที่ข้าพเจ้าจะต้องรับผิดชอบจ่ายเอง

และข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้วิจัยใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าที่ได้รับจากการวิจัย โดย
ให้นำเสนอเป็นข้อมูลโดยรวมจากการวิจัยนั้นแต่จะไม่เผยแพร่ ต่อสาธารณะเป็นรายบุคคล ทั้งนี้
ข้าพเจ้าสามารถถอนตัวหรืองดเข้าร่วมการวิจัยได้ทุกเมื่อ โดยจะไม่มีผลกระทบและไม่เสียสิทธิ์ใดๆ
ในการรับบริการและการรักษาพยาบาลที่จะได้รับต่อไปในอนาคต

หากข้าพเจ้ามีข้อข้องใจเกี่ยวกับขั้นตอนของการวิจัยหรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึง
ประสงค์จากการวิจัยกับตัวข้าพเจ้า ข้าพเจ้าสามารถติดต่อกับ นางสาวชนิษา เจริญเสรีรัตน์ ได้ที่
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ หมายเลขโทรศัพท์ 0-7428-8871-2 (ในเวลา
ราชการ) และ โทรศัพท์เคลื่อนที่ 090-6488732 ได้ตลอด 24 ชั่วโมงหรือ นายแพทย์รังสรรค์
กุรยานนทชัย หมายเลขโทรศัพท์ 0-7445-51375-6 (ในเวลาราชการ) และ โทรศัพท์เคลื่อนที่
081-5990583 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง หรือ แพทย์หญิงอัสมา นวสกุลพงศ์ หมายเลขโทรศัพท์
0-7445-51490 (ในเวลาราชการ) และ โทรศัพท์เคลื่อนที่ 089-7911126 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

หากได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย
 ข้าพเจ้าสามารถขอรับคำปรึกษา/แจ้งเรื่อง/ร้องเรียน ได้ที่สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการ
 วิจัย คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โทรศัพท์ 0-7445-1157 หรือทางจดหมาย
 อิเล็กทรอนิกส์ medpsu.ec@gmail.com

ข้าพเจ้า เข้าใจข้อความในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย และหนังสือแสดงเจตนา
 ยินยอมนี้โดยตลอดแล้ว จึงได้ลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการ

ลายมือชื่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
 (.....)
 วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อผู้อธิบาย/ผู้ขอความยินยอม
 (.....)
 วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ในกรณีที่ผู้ยินยอมตนให้ทำการวิจัยไม่สามารถตัดสินใจเองได้ เช่นกรณีผู้ยินยอม
 ตนให้ทำการวิจัย อยู่ในภาวะหมดสติ ให้ผู้แทนโดยชอบตามกฎหมาย หรือญาติที่ใกล้ชิดที่สุดเป็นผู้
 ลงนามยินยอม

ลายมือผู้แทนโดยชอบตามกฎหมาย/ญาติ

.....

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อผู้อธิบาย/ ผู้ขอความยินยอม

.....

(.....)

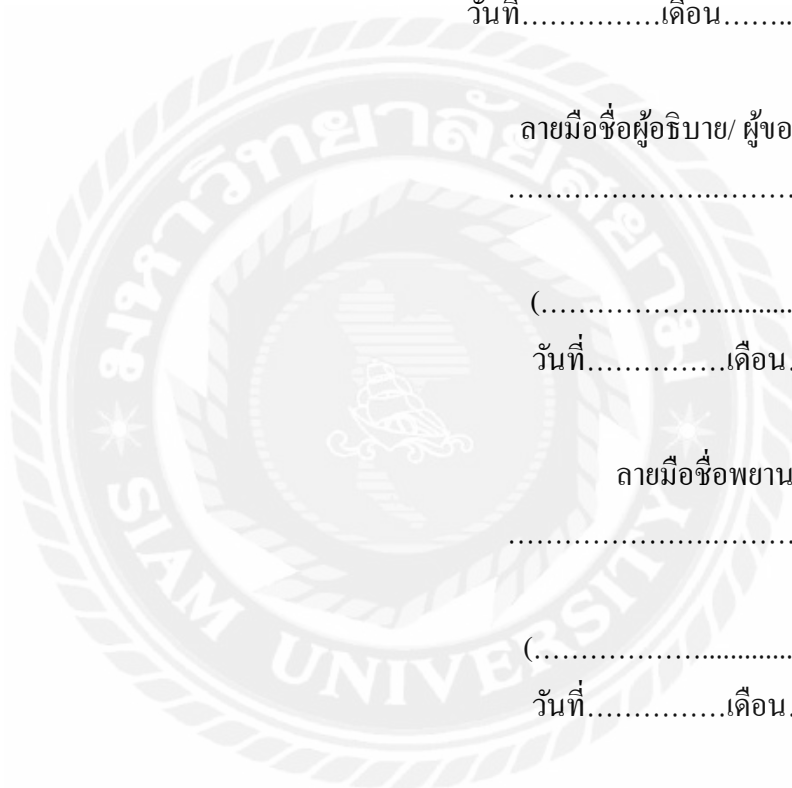
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อพยาน

.....

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....



ทั้งนี้ผู้วิจัยได้ขอความยินยอมจากผู้ป่วยและให้ผู้ป่วยลงนามเองอีกครั้งเมื่อฟื้นคืนสติ

ลายมือชื่อผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย.....

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อผู้อธิบาย/ ผู้ขอความยินยอม.....

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อพยาน.....

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....



กรณีอาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัย ไม่สามารถอ่านหนังสือได้

ผู้ที่อ่านข้อความทั้งหมดแทนอาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัย คือ.....

จึงได้ลงลายมือชื่อไว้ในฐานะพยาน ว่าอาสาสมัครเข้าใจเกี่ยวกับโครงการ

ลงชื่อ

วันที่.....

(.....)

(ว/คค/ปปปป)

พยาน (ผู้อ่านข้อความให้อาสาสมัครฟัง)

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่าน เขียนหนังสือได้ แต่มีผู้อ่านข้อความในแบบคำยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดี ข้าพเจ้าจึงพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือขวาของข้าพเจ้าในแบบคำยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ



พิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือขวา ของ นาย/นาง/นางสาว.....(อาสาสมัครผู้ร่วมวิจัย)

ลงชื่อ

วันที่.....

(.....)

(ว/คค/ปปปป)

พยานคนที่ 1

ลงชื่อ

วันที่.....

(.....)

(ว/คค/ปปปป)

พยานคนที่ 2

เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ครั้งที่ 1

Effective date: 1 Jan 2017

AI-011_TH



คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

หนังสือรับรองฉบับนี้ให้ไว้เพื่อแสดงว่า

รหัสโครงการ:	60-316-19-6
ชื่อโครงการ :	ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้อีริโทรไมซินเอสโตเลตชนิดรับประทานร่วมกับเมโทโคลพราไมด์เปรียบเทียบกับการใช้เมโทโคลพราไมด์ชนิดเดียวในผู้ใช้เครื่องช่วยหายใจที่รับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง: การศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มควบคุมแบบสุ่มชนิดปกปิด 2 ทาง Efficacy and safety of oral erythromycin estolate in combination with metoclopramide versus metoclopramide monotherapy in mechanically ventilated patients who developed enteral feeding intolerance: A randomized double-blind controlled study
ผู้วิจัยหลัก:	น.ส.ธนิยา เจริญเสรีรัตน์ สังกัด: นักศึกษาในหลักสูตรการฝึกอบรมเป็นผู้มีความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมสาขาเภสัชบำบัด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ผู้ร่วมวิจัย:	ดร.ภญ.สิวิภา สิตะรุโน สังกัด: ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ผู้ร่วมวิจัย:	ผศ.นพ.รังสรรค์ ภูยานนทชัย สังกัด: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ผู้ร่วมวิจัย:	พญ.อัสม่า นวสกุลพงศ์ สังกัด: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ผู้ร่วมวิจัย:	รศ.ดร.ภก.สงวน ลือเกียรติบัณฑิต สังกัด: ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ผู้ร่วมวิจัย:	ผศ.ดร.ภญ.สุทธิพร ภัทรชยากุล สังกัด: ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

เอกสารที่รับรอง:

1. แบบเสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เวอร์ชัน 2.0 ฉบับวันที่ 7 ธันวาคม 2560
2. โครงการวิจัยฉบับสมบูรณ์ เวอร์ชัน 2.0 ฉบับวันที่ 7 ธันวาคม 2560
3. เอกสารชี้แจงอาสาสมัคร เวอร์ชัน 2.0 ฉบับวันที่ 7 ธันวาคม 2560
4. เอกสารแสดงเจตนายินยอมของอาสาสมัคร เวอร์ชัน 2.0 ฉบับวันที่ 7 ธันวาคม 2560
5. แบบบันทึกข้อมูล เวอร์ชัน 2.0 ฉบับวันที่ 7 ธันวาคม 2560
6. ประวัติผู้วิจัย


เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ครั้งที่ 1 (ต่อ)

Effective date: 1 Jan 2017

AL-011_TH

ได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โดยยึดหลักจริยธรรมของประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (The International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice) ข้อมูลการพิจารณา บรรจุในบันทึกการประชุมคณะกรรมการ ครั้งที่ 01/2561 ชุดที่ 2 วาระที่ 4.4.02 วันที่ 8 มกราคม 2561

ขอให้นักวิจัยรายงานความก้าวหน้าโครงการวิจัย ทุก 12 เดือนและยื่นต่ออายุก่อนถึงวันหมดอายุอย่างน้อย 30 วัน


 (รองศาสตราจารย์นายแพทย์บุญสิน ตั้งตระกูลวนิช)
 ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

วันที่รับรอง: 8 มกราคม 2561

วันหมดอายุ: 7 มกราคม 2562

เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ครั้งที่ 2



AF/11-06/01.2

Memorandum

At: Human Research Ethics Committee Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

Ref: PSU.351.7.2/EC2. 1446 Date 26/7/2018

Subject: The result of REC's consideration

Principal Investigator Miss Taniya Charoensareerat
Affiliation Faculty of Pharmaceutical Science, Prince of Songkla University
REC 60-316-19-6
Protocol Number -
Protocol Title Efficacy and safety of oral erythromycin estolate in combination with metoclopramide versus metoclopramide monotherapy in critically ill patients with enteral feeding intolerance: A randomized double-blind controlled study

According to the reference document No. PSU.550/1136 date 20/6/2018

As you notified the committee about the amendment (major)**The document(s) including:**

1. Protocol version 3.0 date 15 June 2018
2. The extension of the project to 30 June 2019
3. Change in title
 Thai: "ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้อีริโทรไมซินเอสโตเลทเลดชนิดรับประทานร่วมกับเมโทโคล-พราไมด์เปรียบเทียบกับการใช้เมโทโคลพราไมด์ชนิดเดี่ยวในผู้ป่วยวิกฤตที่รับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง: การศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มควบคุมแบบสุ่มชนิดปกปิด 2 ทาง" to "ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้อีริโทรไมซินเอสโตเลทเลดชนิดรับประทานร่วมกับเมโทโคลพราไมด์เปรียบเทียบกับการใช้เมโทโคลพราไมด์ชนิดเดี่ยวในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่รับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้ลดลง: การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มชนิดปกปิด 2 ทาง"
 Eng: "Efficacy and safety of oral erythromycin estolate in combination with metoclopramide versus metoclopramide monotherapy in critically ill patients with enteral feeding intolerance: A randomized double-blind controlled study" to "Efficacy and safety of oral erythromycin estolate in combination with metoclopramide versus metoclopramide monotherapy in mechanically ventilated patients who developed enteral feeding intolerance: A randomized double-blind comparative study"
4. Participant Information Sheet version 3.0 date 15 June 2018
5. Informed Consent Form version 3.0 date 15 June 2018
6. Case record form version 3.0 date 15 June 2018

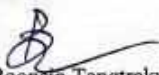
Have/has been reviewed and acknowledged by the committee.

This issue was placed in the minutes agenda 4.6 meeting 19 / 2018 date 9/7/2018

Office of Human Research Ethics Committee
 Faculty of Medicine, Prince of Songkla University
 15 Karnjanavanit Rd, Hat Yai Songkhla 90110
 Tel. +66 7445-1149, +66 7445-1157
 Fax +66 7421-2900

เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ครั้งที่ 2 (ต่อ)

Faithfully Yours,



(Assoc. Prof.Boonsin Tangtrakulwanich)
Chairman of Research Ethics Committee
Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

Date of approval 9/7/2018



Office of Human Research Ethics Committee
Faculty of Medicine, Prince of Songkla University
15 Karjanavanit Rd. Hat Yai Songkhla 90110
Tel. +66 7445-1149, +66 7445-1157
Fax +66 7421-2900

เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ครั้งที่ 3



AF/11-06/01.2

Memorandum

At: Human Research Ethics Committee Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

Re: PSU.351.7.2/ EC2. 0315

Date 8/2/2019

Subject: The result of REC's consideration

Principal Investigator Miss Taniya Charoensareerat**Affiliation** Faculty of Pharmaceutical Science, Prince of Songkla University**REC** 60-316-19-6**Protocol Number****Protocol Title** Efficacy and safety of oral erythromycin estolate in combination with metoclopramide versus metoclopramide monotherapy in mechanically ventilated patients who developed enteral feeding intolerance: A randomized double-blind comparative study

According to the reference document No. PSU.550/2412 date 19/12/2018

As you notified the committee about the amendment (major)**The document(s) including:**

1. Protocol version 4.0 date 19 December 2018
2. CRF version 4.0 date 19 December 2018

Have/has been reviewed and acknowledged by the committee.

This issue was placed in the minutes agenda 4.6 meeting 4 / 2019 date 4/2/2019

Faithfully Yours,

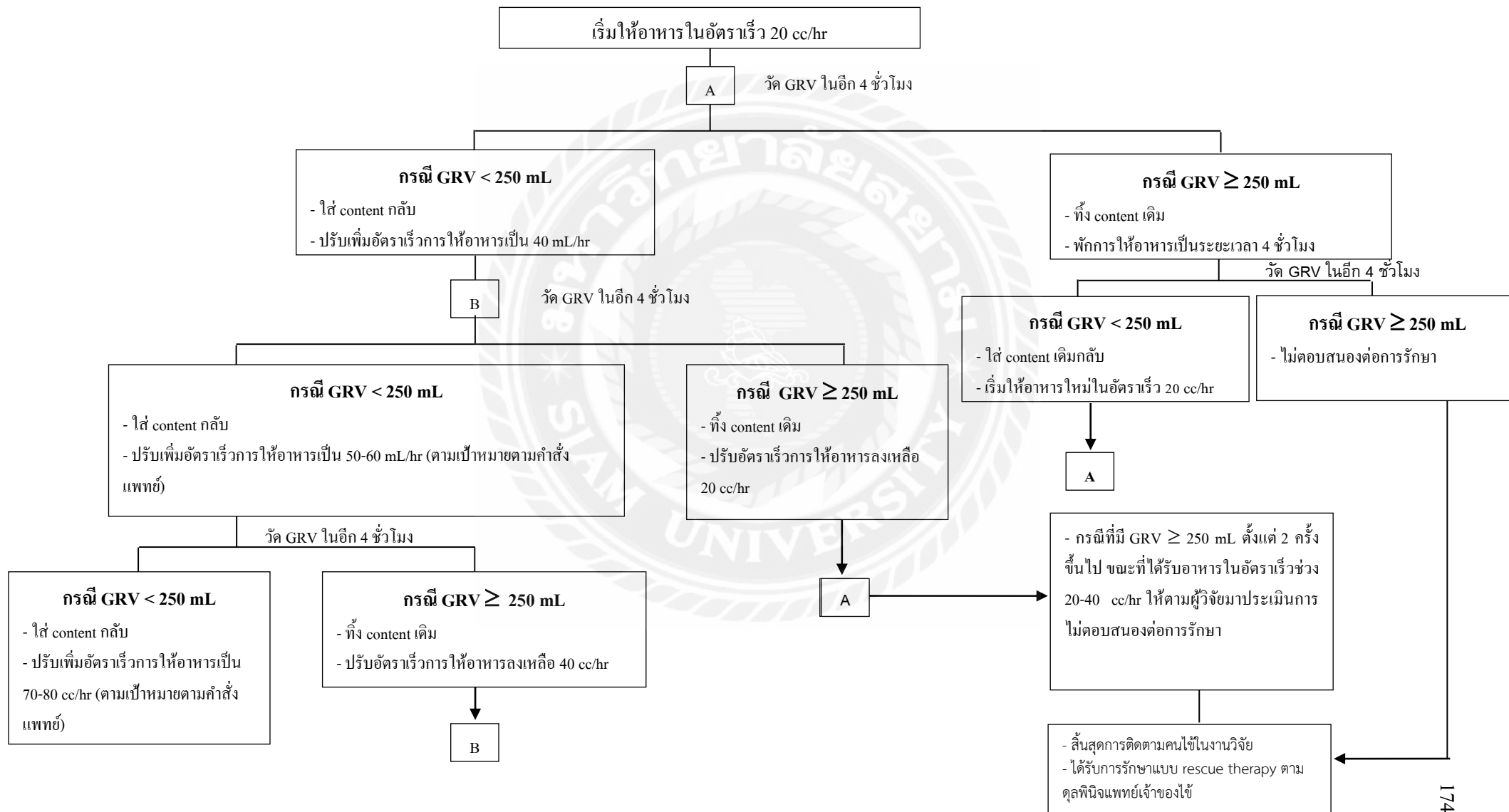
(Assoc. Prof.Boonsin Tangtrakulwanich)
 Chairman of Research Ethics Committee
 Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

Date of approval 4/2/2019

Office of Human Research Ethics Committee
 Faculty of Medicine, Prince of Songkla University
 15 Karnjanavanich Rd. Hat Yai Songkhla 90110
 Tel. +66 7445-1149, +66 7445-1157
 Fax +66 7421-2900



แนวทางการให้อาหารทางสายยาง (Feeding protocol)



ประวัติผู้เขียน

ชื่อ สกุล นางสาวณิชา เจริญเสรีรัตน์

วัน เดือน ปี เกิด 7 มีนาคม 2529

วุฒิการศึกษา

วุฒิ	ชื่อสถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา
เภสัชศาสตรบัณฑิต	มหาวิทยาลัยมหิดล	2552

ตำแหน่งและสถานที่ทำงาน

ตำแหน่ง อาจารย์

สถานที่ทำงาน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประสบการณ์การทำงาน

ตุลาคม 2555 – ปัจจุบัน

อาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

พฤษภาคม 2552 – กันยายน 2555

เภสัชกร, คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

มหาวิทยาลัยนวมินทราชิราช, กรุงเทพมหานคร

ผลงานทางวิชาการ

1. Chaijamorn W, **Charoensareerat T**, Srisawat N, Pattharachayakul S, Boonpeng A. Cefepime dosing regimens in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a Monte Carlo simulation study. J Intensive Care 2018;6:61-. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0330-8>.
2. Chaijamorn W, Puchsaka P, Pattharachayakul S, **Charoensareerat T**, Srisawat N, Boonpeng A, et al. Doripenem dosing regimens in Asian critically ill patients with continuous renal replacement therapy. J Crit Care 2019;52:233-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.04.030>.
3. **Charoensareerat T**, Chaijamorn W, Boonpeng A, Srisawat N, Pummangura C, Pattharachayakul S. Optimal vancomycin dosing regimens for critically ill patients with acute kidney injury during continuous renal replacement therapy: A Monte Carlo simulation study. J Crit Care 2019;54:77-82. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.07.008>.