

Terbutaline-Induced Lactic Acidosis in a Pregnant Patient with Preterm Labor: A Case Report and Literature Review

Krit Tipchaichatta, Naowanit Nata

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand

Abstract

Preterm labor, defined as regular uterine contractions with cervical changes occurring between 20+0/7 and 36+6/7 weeks of gestation, is a significant cause of perinatal morbidity and mortality. Before 34 weeks of gestation, corticosteroids are administered to enhance fetal lung maturity. Tocolytic agents, such as calcium-channel blockers and beta-adrenergic receptor agonists, are used to delay labor, allowing time for corticosteroid efficacy. This case report describes a pregnant patient with preterm labor treated with terbutaline, a beta-adrenergic receptor agonist. During treatment, the patient developed metabolic acidosis, which laboratory tests confirmed was due to terbutaline-induced lactic acidosis. The condition resolved after discontinuing terbutaline. Terbutaline-induced lactic acidosis requires careful exclusion of other causes and typically resolves spontaneously once the drug is stopped. Studies suggest terbutaline may increase glycolysis, leading to elevated pyruvate and lactate levels.

Keywords: acidemia; pregnancy; bronchodilator; metabolic acidosis; wide-gap metabolic acidosis

Corresponding author: Krit Tipchaichatta

Email: krit7369@gmail.com

Received: 15 December 2024 ; **Revised:** 18 January 2025; **Accepted:** 2 February 2025



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกจากการใช้ยาเทอร์บูทาลีนในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด: รายงานผู้ป่วยและบททบทวนวรรณกรรม

กฤษฎี ทิพย์ชัยเชษฐา และ เนาวนิตย์ นาทา

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเป็นภาวะที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีนิยาม คือ ภาวะที่มดลูกบีบตัวอย่างสม่ำเสมอ ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของปากช่องคลอดที่เกิดในอายุครรภ์ 20+ 0/7 สัปดาห์ ถึง 36+ 6/7 สัปดาห์ ภาวะคลอดก่อนกำหนดเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของทารกแรกเกิด กรณีคลอดที่อายุครรภ์ก่อน 34 สัปดาห์ ระบบทางเดินหายใจของทารกในครรภ์ยังเจริญเติบโตไม่เต็มที่ จึงมีความจำเป็นต้องรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อ จากภาวะดังกล่าวจึงได้มีการนำยามาใช้ในการยับยั้งไม่ให้มดลูกหดตัวเพื่อระยะเวลาของการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ออกฤทธิ์ เช่น ยากลุ่ม calcium-channel blockers และ ยากลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists เป็นต้น รายงานผู้ป่วยนี้กล่าวถึงผู้หญิงที่มาด้วยอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่ได้รับการรักษาด้วยยาเทอร์บูทาลีน (terbutaline) โดยระหว่างได้รับยาผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดเป็นกรดเมแทบอลิก (metabolic acidosis) จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการสรุปได้ว่ามีสาเหตุมาจากการคั่งของกรดแลคติก (lactic acidosis) ที่เกิดจากการใช้ยาเทอร์บูทาลีน หลังจากหยุดยาพบว่าภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกดีขึ้นและหายไป ในการวินิจฉัยจำเป็นต้องค้นหาสาเหตุอื่นก่อน ในกรณีที่ไม่มีพบสาเหตุอื่น ๆ ร่วมกับการที่ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกหายไปหลังหยุดใช้ยา จึงช่วยให้สามารถสรุปได้ว่าเป็นภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกจากการใช้ยาเทอร์บูทาลีน ในส่วนของกลไกมีรายงานว่ายาเทอร์บูทาลีน ไปเพิ่มกระบวนการไกลโคไลซิสส่งผลให้ไพรูเวตและแลคเตตเพิ่มสูงขึ้น

คำสำคัญ: ภาวะเลือดเป็นกรด, ตั้งครรภ์, ยาขยายหลอดลม, ภาวะเลือดเป็นกรดเมแทบอลิก, ภาวะเลือดเป็นกรดเมแทบอลิกชนิด anion gap กว้าง

บทนำ

ภาวะคลอดก่อนกำหนดตามนิยามขององค์การอนามัยโลก คือ การคลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์¹ อุบัติการณ์ของการคลอดก่อนกำหนดอยู่ที่ร้อยละ 11.7 ในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งภาวะคลอดก่อนกำหนดมักมีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดนำมาก่อนประมาณร้อยละ 45² ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติโดยมีนิยาม คือ ภาวะที่มดลูกบีบตัวอย่างสม่ำเสมอร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของปากช่องคลอดที่เกิดในอายุครรภ์ 20+ 0/7 สัปดาห์ ถึง 36+ 6/7 สัปดาห์³ ภาวะ

คลอดก่อนกำหนดเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะเจ็บป่วยและการเสียชีวิตได้ในทารกแรกเกิด¹ พบว่าช่วงอายุครรภ์ก่อน 34 สัปดาห์ ระบบทางเดินหายใจของทารกในครรภ์ยังเจริญเติบโตไม่เต็มที่ จึงมีความจำเป็นต้องได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) ชนิดฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อของหญิงตั้งครรภ์ ข้อมูลในปัจจุบันพบว่า การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อสามารถลดอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตได้ในทารกแรกเกิดได้⁴

กรณีหญิงตั้งครรภ์เจ็บครรภ์คลอดก่อน 34 สัปดาห์ ระหว่างรอให้ระบบทางเดินหายใจของทารกในครรภ์เจริญเติบโตเต็มที่

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: กฤษฎี ทิพย์ชัยเชษฐา

อีเมล: krit7369@gmail.com

รับบทความ: 15 ธันวาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 18 มกราคม 2568; รับผิดชอบ: 2 กุมภาพันธ์ 2568



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

หลังได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จึงมีความจำเป็นต้องให้ยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูก โดยยาที่นิยมนำมารักษา ได้แก่ ยากลุ่ม calcium-channel blockers (CCBs), ยากลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists, ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) และ แมกนีเซียมซัลเฟต (magnesium sulfate)³

ผู้ป่วยในรายงานการศึกษานี้ได้รับยาเทอร์บูทาลีน (terbutaline) ซึ่งเป็นหนึ่งในกลุ่มยา beta-adrenergic receptor agonists ยานี้มีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง, ภาวะโพแทสเซียมต่ำ, ใจสั่น และหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น⁵ โดยผลข้างเคียงที่พบในผู้ป่วยรายนี้คือ ภาวะเลือดเป็นกรดเมแทบอลิก (metabolic acidosis) จากการคั่งของกรดแลคติก (lactic acidosis) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อย โดยภาวะ terbutaline-induced lactic acidosis สามารถหายได้เองหลังหยุดยา terbutaline⁶ เคยมีรายงานการศึกษาปี ค.ศ.1978 พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่ได้รับยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูกชนิดริโทดรีน (ritodrine) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists แล้วเกิดภาวะ metabolic acidosis จากภาวะ lactic acidosis⁶

อย่างไรก็ตาม ภาวะ lactic acidosis จากการใช้ยา beta-adrenergic receptor agonists ยังไม่มีคำจำกัดความที่แน่นอน โดยการวินิจฉัยจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคและสืบค้นหาสาเหตุอื่นของภาวะ lactic acidosis ก่อนเสมอ โดยกลไกการเกิดภาวะ terbutaline-induced lactic ยังไม่ทราบแน่ชัด โดยอาจเกิดจาก beta-adrenergic receptor agonists ไปเพิ่มกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) ส่งผลให้ไพรูเวต (pyruvate) และแลคเตท (lactate) เพิ่มขึ้น^{7,8} บทความนี้ได้รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยนี้หายาร ซึ่งหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดและได้รับยาเพื่อยับยั้งการหดตัวของมดลูกด้วยยา terbutaline และเกิดภาวะ lactic acidosis

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 27 ปี G4P0212 อายุครรภ์ 32⁺₆ สัปดาห์ มาด้วยอาการเลือดออกทางช่องคลอด 30 นาทีก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเริ่มมีอาการเลือดออกทางช่องคลอด ปริมาณเล็กน้อยไหลปนกับน้ำปัสสาวะ ไม่มีอาการท้องแข็ง ไม่มีอาการน้ำเดิน ลูกดิ้นดี ไม่มีไข้ ไม่มีอาการปัสสาวะแสบขัด ปฏิเสธอาการหอบเหนื่อย ปฏิเสธอาการท้องเสียถ่ายเหลว ปฏิเสธอาการคลื่นไส้ หรืออาเจียน ปฏิเสธอาการหน้ามืดเวลาลุกเปลี่ยนท่าทาง อาการไม่ดีขึ้นจึงมาโรงพยาบาล

ประวัติการตั้งครรภ์มีดังนี้ ครรภ์ที่ 1 (10 ปีก่อนมาโรงพยาบาล) ครรภ์แฝดคลอดก่อนกำหนดซึ่งทำการคลอดโดยคลอดธรรมชาติที่อายุครรภ์ 31 สัปดาห์ ครรภ์ที่ 2 (5 ปีก่อนมาโรงพยาบาล)

ตั้งครรภ์นอกมดลูก สถานะหลังผ่าตัดท่อนำไข่ออก ครรภ์ที่ 3 (2 ปีก่อนมาโรงพยาบาล) ภาวะครรภ์เป็นพิษชนิดรุนแรงมาก สถานะหลังผ่าตัดคลอดที่อายุครรภ์ 35 สัปดาห์ ครรภ์ที่ 4 (ปัจจุบัน) ฝากครรภ์ครั้งแรกที่อายุครรภ์ 13 สัปดาห์ที่คลินิก ตรวจพบโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์ โดยความดันโลหิตขณะตั้งครรภ์ 110-130/70-80 มิลลิเมตรปรอท ขณะที่รับไว้ในโรงพยาบาลครั้งนี้ อายุครรภ์ 32⁺₆ สัปดาห์โดยการตรวจอัลตราซาวด์

ยาที่รับประทาน มี 1) Neutral protamine hagedorn (NPH) ฉีดใต้ผิวหนัง ขนาด 14 และ 6 ยูนิต เวลา 8.00 และ 20.00 น. 2) Insulin aspart 8 ยูนิต ฉีดใต้ผิวหนัง ก่อนรับประทานอาหารเช้า กลางวัน เย็น (ได้รับยาช่วงตั้งครรภ์) 3) Calcium carbonate (1,500 มก.) รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า 4) Vitamin B6 รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า 5) Folic acid รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า และ 6) Ferrous fumarate รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า

การตรวจร่างกาย ตรวจพบสัญญาณชีพดังนี้ อุณหภูมิกาย 37.2 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 117/70 มม.ปรอท ชีพจร 88 ครั้ง/นาที และอัตราการหายใจ 18 ครั้ง/นาที ตรวจพบน้ำหนัก 57 กก. ดัชนีมวลกาย 26 กก./ตร.ม. ผู้ป่วยรู้สึกตัวและให้ความร่วมมือในการตรวจอย่างดี ไม่มีภาวะช็อค และเหลือง ไม่มีภาวะขาดน้ำ ตรวจระบบหัวใจและระบบทางเดินหายใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจช่องท้องพบมดลูกอยู่ในระดับ 32 เซนติเมตร ตับม้ามไม่โต และตรวจขาทั้งสองข้างไม่บวม

บันทึกความก้าวหน้า

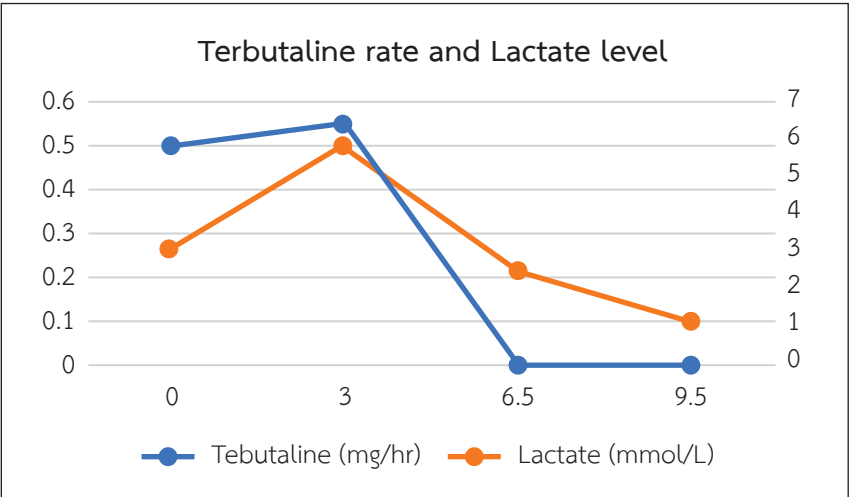
แรกรับตรวจพบมีเลือดออกจากช่องคลอดและได้ทำการตรวจการตรวจอัลตราซาวด์พบอายุครรภ์ 32⁺₆ สัปดาห์ จึงพิจารณารับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อรักษาและสังเกตอาการ

วันที่สองหลังรับไว้ในโรงพยาบาล ผู้ป่วยเริ่มมีอาการท้องแข็งซึ่งเข้าได้กับภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด จึงเริ่มให้การรักษาโดยการให้ยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูก เริ่มด้วยยาไนเฟดิปีน (nifedipine) ชนิดรับประทานเป็นยาลดอันดับแรก หลังจากนั้นได้มีการติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่อง ร่วมกับมีการให้ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยใช้ยาเดกซามิธาโซน (dexamethasone) เพื่อช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโตของระบบทางเดินหายใจของทารกในครรภ์ โดยให้ขนาด 6 มิลลิกรัม (มก.) ฉีดทางกล้ามเนื้อทุก 6 ชั่วโมง และมีการให้อินซูลินหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำพร้อมกับติดตามการรักษาและมีการปรับยาอินซูลินตามระดับน้ำตาล ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนให้ยา terbutaline ทางหลอดเลือดดำ serum: BUN 9.4 มก./ดล., Creatinine (Cr) 0.45 มก./ดล., Na⁺ 137.9 มิลลิควิวาเลนต/ลิตร, K⁺ 3.8

มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, Cl^- 105.4 มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, HCO_3^- 20.8 มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, plasma glucose 81 มก./ดล., และ albumin 3.51 กรัม/ดล. หลังจากนั้นพบว่าผู้ป่วยยังมีการบีบตัวของมดลูกอย่างต่อเนื่อง จึงได้เปลี่ยนการรักษาโดยการให้ยา terbutaline ทางหลอดเลือดดำ เริ่มต้นด้วยขนาดยา 0.25 มก. ทางหลอดเลือดดำทันที หลังจากนั้นให้ยาหยุดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำในอัตรา 0.6 มก./ชั่วโมง และมีการให้น้ำเกลือทางหลอดเลือดดำด้วย 5%D/NSS อัตรา 60 มล./ชั่วโมง โดยติดตามการบีบตัวของมดลูกเพื่อปรับระดับยา terbutaline เป็นระยะเมื่อประเมินไม่พบการบีบตัวของมดลูกใน 10 นาที จึงพิจารณาหยุดให้ยา terbutaline และได้ติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า Serum: HCO_3^- 13.3 มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, blood sugar 192 มก./ดล., anion gap (AG) 17.4 (corrected AG 18.6), lactate 6.45 มิลลิโมล/ลิตร, และ ketone 0.2 มิลลิโมล/ลิตร ประเมินพบภาวะ metabolic acidosis ยังไม่พบสาเหตุแน่ชัด แต่เบื้องต้นสงสัยสาเหตุอาจมาจากภาวะติดเชื้อเพราะตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ 3-5 ตัว/high power field (HPF) และเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ 50-100 ตัว/HPF จึงพิจารณาส่งตรวจเพาะเชื้อในกระแสเลือดและทางเดินปัสสาวะ และเริ่มให้ยาฆ่าเชื้อ ceftriaxone ขนาด 2 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชั่วโมง ร่วมกับยา ampicillin ขนาด 2 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ทันที หลังจากนั้นให้ยาขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4 ชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตาม สาเหตุของ metabolic acidosis ยังไม่แน่ชัดเพราะขณะนั้นประเมินแล้วผู้ป่วยไม่มีไข้และความดันโลหิตคงที่ตลอด

วันที่สามหลังรับไว้ในโรงพยาบาล พบว่าเริ่มมีการบีบตัวของมดลูกเพิ่มขึ้น จึงพิจารณาให้ยา terbutaline ทางหลอดเลือดดำอีกครั้ง อัตรา 0.6 มก./ชั่วโมง และมีการติดตามการบีบตัวของมดลูกเพื่อปรับระดับยาให้เหมาะสมต่อไป ได้ติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ขณะได้รับยา terbutaline อัตรา 0.5 มก./ชั่วโมง) พบว่า Serum: HCO_3^- 16.3 มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, plasma glucose 198 มก./ดล., anion gap 15.1 (corrected AG 16.3), lactate 3.1 มิลลิโมล/ลิตร, ABG: pH 7.32, pCO_2 33.5 มม.ปรอท, pO_2 59 มม.ปรอท หลังจากนั้นเพิ่ม terbutaline เป็นอัตรา

0.55 มก./ชั่วโมง และอินซูลินทางหลอดเลือดดำ อัตรา 4 ยูนิต/ชั่วโมง พบว่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ Serum: HCO_3^- 13.3 มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, plasma glucose 254 มก./ดล., anion gap 16.9 (corrected AG 18.1), lactate 5.9 มิลลิโมล/ลิตร และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ Serum: Hb 12.4 กรัม/ดล., Hct 37.8 %, WBC 15,700 เซลล์/ตรม. (PMN 87.8%, lymphocyte 6.9%), platelet 234,000/ตรม., albumin 3.51 กรัม/ดล., globulin 3.4 กรัม/ดล., total bilirubin 0.2 มก./ดล., direct bilirubin 0.08 มก./ดล., aspartate transaminase 27 ยูนิต/ลิตร, alanine transaminase 29 ยูนิต/ลิตร, alkaline phosphatase 206 ยูนิต/ลิตร หลังจากนั้นการบีบตัวของมดลูกลดลง จึงได้พิจารณาหยุดการให้ยา terbutaline ระหว่างนั้นได้ทำการประเมินและสืบค้นหาสาเหตุเพิ่มเติมของภาวะ metabolic acidosis วิเคราะห์จากที่มีระดับไบคาร์บอเนตในเลือดลดลงร่วมกับมี serum AG สูง จึงคิดถึงภาวะ wide (high) AG metabolic acidosis และเมื่อคำนวณค่า $\Delta \text{anion gap}$, $\Delta \text{HCO}_3^- = 0.41$ แสดงว่ามีร่วมกับ normal AG metabolic acidosis สรุปว่าภาวะ metabolic acidosis เกิดจาก mixed wide (high) with normal AG metabolic acidosis โดยสาเหตุของ normal AG metabolic acidosis เกิดจากภาวะ hyperchloremic metabolic acidosis จากการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (normal saline solution, NSS) ปริมาณมาก ส่วนสาเหตุของ wide AG metabolic acidosis เกิดจาก lactic acidosis เนื่องจากมี serum lactate 5.9 มิลลิโมล/ลิตร (>5 มิลลิโมล/ลิตร) โดยสาเหตุของภาวะ lactic acidosis น่าจะมาจาก terbutaline-induced lactic acidosis เนื่องจากตรวจไม่พบภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis เช่น ภาวะเนื้อเยื่อพร่องออกซิเจน (tissue hypoxia) หรือภาวะช็อก (shock) และไม่มีไข้ ผลการตรวจเพาะเชื้อในปัสสาวะและโลหิตไม่พบการติดเชื้อ ความดันโลหิตปกติตลอดอยู่ในช่วง 120-130/60-80 มม.ปรอท ไม่มีภาวะขาดออกซิเจน ปัสสาวะออกปกติปริมาณ 3 มล./กก./ชั่วโมง ร่วมกับหลังหยุดการให้ยา terbutaline พบว่าระดับ serum lactate ค่อย ๆ ลดลงกับสู่ภาวะปกติ (serum lactate < 2 มิลลิโมล/ลิตร) ภายใน 3.5 ชั่วโมง หลังหยุดยา ดังรูปที่ 1 และ ตารางที่ 1



รูปที่ 1 กราฟความสัมพันธ์ของอัตราการให้ยา terbutaline และระดับ serum lactate

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ของอัตราการเต้นของหัวใจ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และอัตราการให้ยา

Parameters	0 hour	At 3 hour	At 6.5 hour	At 9.5 hour
Heart rate (beats/min)	133	140	99	93
Blood sugar (mg/dL)	198	254	140	105
Lactate (mmol/L)	3.1	5.9	2.5	1.18
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	16.3	13.3	17.8	19
Terbutaline (mg/hour)	0.5	0.55	off	-
Regular insulin (unit/hour)	2.5	6	5	off

สรุปการวินิจฉัยสาเหตุของ lactic acidosis ของกรณีศึกษาผู้ป่วย

ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกในผู้ป่วยรายนี้ เกิดจากการใช้ยาเทอร์บูทาลีน (terbutaline-induced lactic acidosis) ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

อภิปราย และบททวนวรรณกรรม

ผู้พินิจนำเสนอรายงานการศึกษาผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ โดยภาวะนี้มีความสำคัญเนื่องจากเป็นสาเหตุที่นำไปสู่การคลอดก่อนกำหนด และภาวะคลอดก่อนกำหนดส่งผลให้เกิดภาวะเจ็บป่วย และการเสียชีวิตได้ในทารกแรกเกิด¹ ปกติทารกคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ ระบบทางเดินหายใจของทารกในครรภ์ยังเจริญเติบโตไม่เต็มจึงมีความจำเป็นที่ต้องได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อของมารดา โดยจากข้อมูลในปัจจุบันพบว่า การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อสามารถลดภาวะเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตได้ในทารกแรกเกิดได้² ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการให้ยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูก เพื่อรอเวลาให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ออกฤทธิ์ โดยทั่วไปใช้เวลาประมาณ 48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มยา ซึ่งจากข้อมูลการวิเคราะห์หออภิบาล (meta-analysis) ปี ค.ศ. 2009 พบว่าข้อมูลจาก 58 การศึกษา แสดงให้เห็นว่าการให้ยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูก สามารถเลื่อนระยะเวลาการคลอดออกไปได้น้อยกว่า 48 ชั่วโมง โอกาสสำเร็จที่ร้อยละ 75-93 เมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอกโอกาสสำเร็จที่ร้อยละ 53¹⁰

จากคำแนะนำของสมาคมเวชศาสตร์ปริกำเนิดโลก (World Association of Perinatal Medicine, WAPM) ปี ค.ศ. 2023 ได้แนะนำว่าควรพิจารณาให้ยา nifedipine ชนิดรับประทานเป็นยาลำดับแรกในการยับยั้งไม่ให้มดลูกหดตัว และหากไม่ได้ผลสามารถพิจารณาให้ยา terbutaline ซึ่งเป็นยาที่ควรพิจารณาใช้ในลำดับถัดไป¹¹ ในส่วนคำแนะนำของสมาคมสูตินรีแพทย์ของประเทศสหรัฐอเมริกา (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) ปี ค.ศ. 2016³ แนะนำให้ใช้ยา beta-adrenergic receptor agonists เป็นลำดับแรก โดยใช้

ในระยะเวลาสั้น ๆ ไม่เกิน 48 ชั่วโมง เพื่อรอการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ออกฤทธิ์ และ ACOG ได้แนะนำให้พิจารณาเสมอว่าผู้ป่วยที่เจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด มีข้อห้ามในการให้ยาที่ยังไม่ห้ามคลอดหรือไม่ว่าง

ผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดต่อมารดา ทารกในครรภ์ และทารกแรกเกิด มีความแตกต่างกันในแต่ละชนิดและข้อห้ามใช้ยา ซึ่งยาที่ผู้นิพนธ์ได้นำเสนอในผู้ป่วยรายนี้ คือ ยา terbutaline ซึ่งเป็นหนึ่งในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยต่อหญิงตั้งครรภ์ ซึ่งจำแนกเป็นผลข้างเคียงต่อมารดา เช่น หัวใจเต้นเร็ว ความดันต่ำ ภาวะสั่น ใจสั่น หายใจถี่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และผลข้างเคียงต่อทารกแรกเกิด คือ หัวใจเต้นเร็ว^{3,12} ผลข้างเคียงที่ผู้นิพนธ์นำมาเสนอ คือ ภาวะ metabolic acidosis จากภาวะ lactic acidosis ที่เกิดจากการใช้ยา terbutaline

กรณีศึกษาผู้ป่วยรายนี้พบว่า หลังจากที่ได้รับยา terbutaline เพื่อยับยั้งการหดตัวของมดลูก ผู้ป่วยเริ่มมีภาวะ metabolic acidosis มากขึ้น ซึ่งได้พิจารณาพบว่า delta anion gap ส่วน delta HCO₃⁻ เท่ากับ 0.41 เข้าได้กับว่าผู้ป่วยมีภาวะ wide AG ร่วมกับ normal AG metabolic acidosis ซึ่งสาเหตุของ normal AG metabolic acidosis คือ hyperchloremic metabolic

acidosis จากสารน้ำ NSS ที่ได้ทางหลอดเลือดดำ และ wide AG metabolic acidosis เกิดได้จากหลาย ๆ สาเหตุ ได้แก่ L-lactic acidosis, D-lactic acidosis, ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน (ketoacidosis), สารพิษ (intoxication) และภาวะยูรีเมีย (uremia)¹³ โดยในผู้ป่วยรายนี้ทำการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมพบว่า serum lactate 5.9 มิลลิโมล/ลิตร ซึ่งเข้าได้กับภาวะ lactic acidosis เนื่องจากมีระดับ serum lactate >5 มิลลิโมล/ลิตร

ภาวะ lactic acidosis เกิดจากการเพิ่มขึ้นของกรด lactic ที่ถูกสร้างเพิ่มมากขึ้น โดยแบ่งเป็นกรด lactic ชนิด L (L-lactic acidosis) และ กรด lactic ชนิด D (D-lactic acidosis) โดย L-lactic acidosis ยังแบ่งออกเป็น ชนิดเอ (A) และชนิดบี (B) โดย lactic acidosis ชนิด A เกิดจากภาวะที่ออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia), ภาวะ tissue hypoxia, และภาวะ shock เป็นต้น ส่วน lactic acidosis ชนิด B เกิดจากภาวะที่ไม่มีภาวะ tissue hypoxia หรือภาวะ shock แต่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น การใช้ยาบางชนิด, มะเร็งบางชนิด ความผิดปกติของการเผาผลาญแต่กำเนิด (inborn errors of metabolism) โดยสาเหตุต่าง ๆ ของ L-lactic acidosis สรุปดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สาเหตุของ L-lactic acidosis^{8,13,23}

ชนิด A lactic acidosis	ชนิด B lactic acidosis
ขาดก๊าซออกซิเจน	ยา: ต้านไวรัสเอชไอวี, metformin, catecholamines, isoniazid, เมทานอล, เอทิลีนไกลคอล, กรดซาลิไซลิก
ภาวะช็อค	Diabetic และ alcoholic ketoacidosis
ภาวะลำไส้ขาดเลือด	ภาวะขาดวิตามินบี 1
ภาวะหอบหืด หรือโรคถุงลมโป่งพองชนิดรุนแรง	การเพิ่มของ aerobic glycolysis
ภาวะหัวใจหยุดเต้น/ภาวะหายใจล้มเหลว	ภาวะตับ/ไตวาย
ภาวะเนื้อเยื่อขาดเลือด	ภาวะพร่องเอนไซม์ pyruvate dehydrogenase
ภาวะพิษจากก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์	มะเร็ง
	ภาวะชัก
	ภาวะพิษไซยาไนด์

จากรายงานกรณีศึกษาของผู้ป่วยรายนี้ได้ทำการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของภาวะ lactic acidosis พบว่าไม่มีภาวะ tissue hypoxia หรือภาวะ shock และผลการตรวจเพาะเชื้อไม่พบการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและโลหิต ร่วมกับหลังหยุดการให้ยา terbutaline พบว่าระดับ serum lactate

ค่อย ๆ ลดลงกับสู่ภาวะปกติ (serum lactate < 2 มิลลิโมล/ลิตร) ภายใน 3.5 ชั่วโมงหลังหยุดยา ซึ่งสอดคล้องกับรายงานกรณีศึกษาก่อนหน้านี้ที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1978 ผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์ 32 สัปดาห์ ซึ่งได้มีการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เพื่อช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโตของระบบ

ทางเดินหายใจให้กับทารกในครรภ์ ร่วมกับได้มีการให้ยา ritodrine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists เพื่อช่วยในการยับยั้งไม่ให้เกิดลูกหดตัว โดยเริ่มที่อัตรา 100 ไมโครกรัม/นาที่ และหลังจากนั้น 12 ชั่วโมงทารกในครรภ์พบว่ามีความหัวใจเต้นเร็ว จึงได้ลดอัตราการใช้ยา ritodrine เหลือ 30 ไมโครกรัม/นาที่ ร่วมกับในขณะนั้นได้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีความ metabolic acidosis (serum HCO_3^- 8 มิลลิควิวาเลนต/ลิตร) โดย 2 ชั่วโมงถัดไปได้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า serum lactate 7 มิลลิโมล/ลิตร⁶ จากการศึกษาที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ.1993 ผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในครรภ์แรกโดยมีอายุครรภ์ระหว่าง 27 ถึง 34 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 8 รายได้รับยา terbutaline เป็นระยะเวลา 14 ชั่วโมง มีระดับ serum lactate เพิ่มขึ้นจาก 3.8 ± 1.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เป็น 16.5 ± 4.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ที่ 11 ชั่วโมงหลังเริ่มยา¹⁴ และการศึกษาก่อนหน้านี้ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1997 รายงานว่าผู้ป่วยตั้งครรภ์ 10 คน ที่มีอายุครรภ์ระหว่าง 24 ถึง 36 สัปดาห์ที่มาด้วยอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ได้มาทำการสูดให้ยา ritodrine หรือ terbutaline โดยเพื่อดูผลของยาที่ผลต่อระดับโพแทสเซียม สมดุลกรดเบส และการทำงานของไต โดยที่การใช้ยา ritodrine จะเริ่มที่อัตรา 100 ไมโครกรัม/นาที่ และปรับเพิ่มทีละ 50 ไมโครกรัม/นาที่ ทุก 10 นาที โดยที่ระดับสูงสุดไม่เกินอัตรา 350 ไมโครกรัม/นาที่ เพื่อไม่ให้เกิดลูกหยุดการหดตัว และการให้ยา terbutaline จะเริ่มที่อัตรา 10 ไมโครกรัม/นาที่ และปรับเพิ่มทีละ 5 ไมโครกรัม/นาที่ โดยที่ระดับสูงสุดไม่เกินอัตรา 35 ไมโครกรัม/นาที่ เพื่อไม่ให้เกิดลูกหยุดการหดตัว พบว่าค่าเฉลี่ยของ plasma lactate ก่อนเริ่มยาอยู่ที่ 1.2 ± 0.3 มิลลิโมล/ลิตร เพิ่มขึ้นเป็น 4.7 ± 0.8 มิลลิโมล/ลิตร หลังจากเริ่มยาไป 240 นาที¹⁵

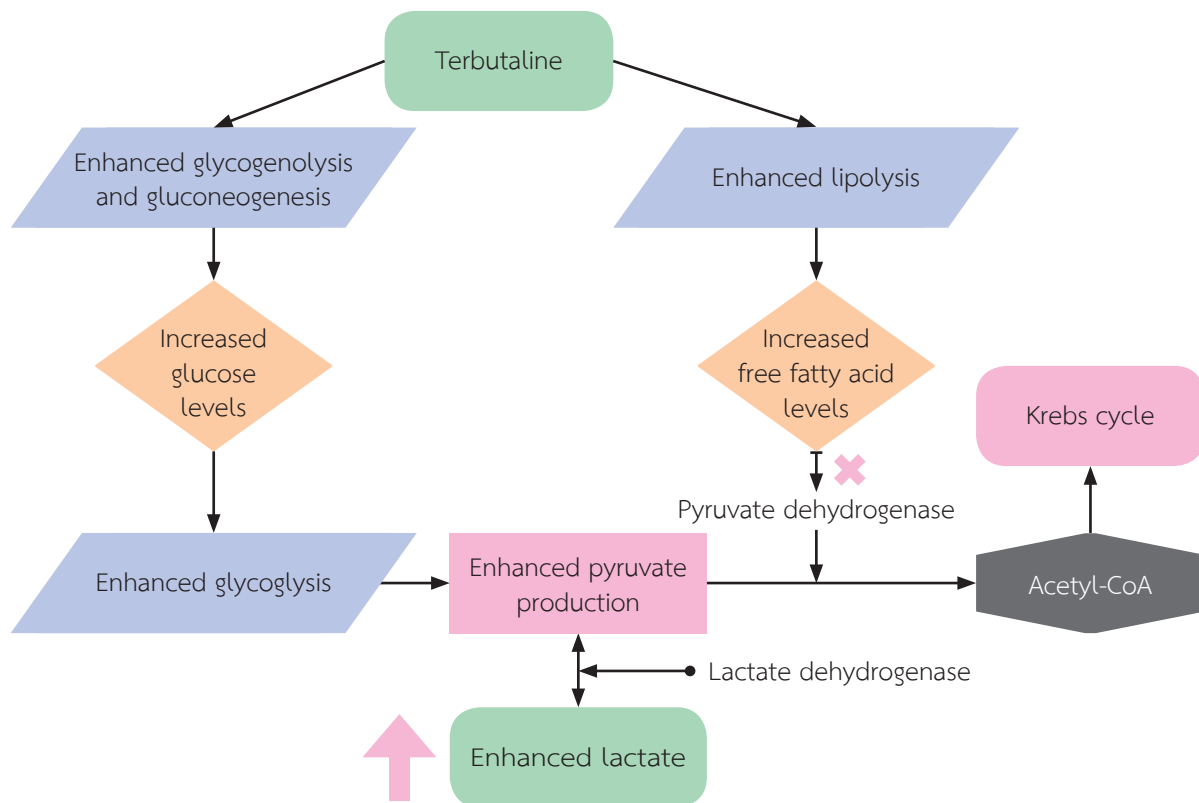
จากการรวบรวมรายงานการศึกษาของการใช้ยา beta-adrenergic receptor agonists เพื่อช่วยในการยับยั้งการหดตัวของมดลูกในหญิงตั้งครรภ์ที่มาด้วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด พบว่าการใช้ยา beta-adrenergic receptor agonists ทั้ง terbutaline และ ritodrine สามารถทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis จากภาวะ lactic acidosis ได้ พบระดับ serum lactate สูงสุดได้ถึง 7 มิลลิโมล/ลิตร โดยเกิดตั้งแต่ 2 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยา^{6,16-18} นอกจากนี้จากรายงานการศึกษาพบว่าการบริหารยา beta-adrenergic receptor agonists ทั้งชนิดพ่น

และชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดสามารถทำให้ระดับ serum lactate สูงขึ้นได้โดยพบได้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีอาการหอบหืดกำเริบเฉียบพลัน จากหลายรายงานการศึกษาผู้ป่วย^{7,19-28} โดยระดับกรด lactic เพิ่มขึ้นสูงสุดได้ถึง 10.47 มิลลิโมล/ลิตร และลดลงมาอยู่ในระดับปกติได้ภายใน 8-24 ชั่วโมงหลังหยุดยา

โดยกลไกการเกิดภาวะ lactic acidosis จากการได้รับยา beta-adrenergic receptor agonists ยังไม่ชัดเจน แต่สามารถอธิบายได้จากการกระตุ้น beta-adrenergic receptor agonists ทำให้เพิ่มกระบวนการ glyconeogenesis และ gluconeogenesis ซึ่งทั้ง 2 กระบวนการนี้ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับกลูโคสในกระแสเลือด และทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ pyruvate ร่วมกับการกระตุ้น beta-adrenergic receptor ยังกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ lipolysis ซึ่งทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) โดยที่ free fatty acid ที่เพิ่มขึ้นจะไปยับยั้งเอนไซม์ pyruvate dehydrogenase ทำให้ pyruvate ที่เพิ่มสูงขึ้นไม่สามารถเปลี่ยนเป็น acetyl-CoA เพื่อเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ (Krebs cycle) ได้ ส่งผลให้ pyruvate ถูกเปลี่ยนเป็นกรดแลคติกมากขึ้นผ่านการทำงานของเอนไซม์ lactate dehydrogenase²³ บางรายงานการศึกษาพบว่าการกระตุ้น beta-adrenergic receptor agonists สามารถกระตุ้นเอนไซม์ adenylate cyclase ซึ่งจะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ในเซลล์ซึ่ง cAMP ที่เพิ่มขึ้นจะกระตุ้นกระบวนการ glycolysis และ lipolysis^{19,29,30} สรุปกลไกการเกิดภาวะ terbutaline-induced lactic acidosis ดังรูปที่ 2

ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกจากการใช้ยาเทอร์บูทาไลน์ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเป็นผลข้างเคียงนี้พบได้น้อยมาก ดังนั้นกรณีพบเป็นภาวะ lactic acidosis ควรต้องวินิจฉัยแยกโรคและส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุอื่นก่อนเสมอ เช่น ภาวะขาดออกซิเจน หรือภาวะช็อค เป็นต้น ก่อนที่จะสรุปว่าเป็นผลจากการใช้ยาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists

จากรายงานกรณีศึกษาสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้ คือ หากมีผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดแล้วมีการใช้ยา ยับยั้งไม่ให้เกิดลูกหดตัวในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists อาจพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกร่วมด้วย



รูปที่ 2 Terbutaline induced lactic acidosis⁸

ดัดแปลงมาจาก Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2309–19.

เอกสารอ้างอิง

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31–8.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl.* 2008; 371(9606):75–84.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e155–64.
4. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004454.
5. Hearne AE, Nagey DA. Therapeutic agents in preterm labor: tocolytic agents. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(4):787–801.
6. Desir D, Van Coevorden A, Kirkpatrick C, Caufriez A. Ritodrine-induced acidosis in pregnancy. *Br Med J.* 1978;2(6146):1194.
7. Phoophiboon V, Singhagowinta P, Boonkaya S, Sriprasart T. Salbutamol-induced lactic acidosis in status asthmaticus survivor. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):23.
8. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014; 371(24):2309–19.
9. Liedtke AG, Lava SAG, Milani GP, Agostoni C, Gilardi V, Bianchetti MG, et al. Selective β_2 -Adrenoceptor Agonists and Relevant Hyperlactatemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;9(1):71.
10. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):585–94.
11. Dagklis T, Akolekar R, Villalain C, Tsakiridis I, Kesrouani A, Tekay A, et al. Management of preterm labor: Clinical practice guideline and recommendation by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine Foundation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;291:196–205.
12. Haas DM, Benjamin T, Sawyer R, Quinney SK. Short-term tocolytics for preterm delivery – current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014;6:343–9.

13. Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, editors. Brenner & Rector's the kidney [Internet]. Eleventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020 [cited 2023 Dec 10]. 2677 p. Available from: <https://www.clinicalkey.com.au/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20161038580>
14. Adam K, Ou CN, Cotton DB. Combined effect of terbutaline and betamethasone on glucose homeostasis in preterm labor. *Fetal Diagn Ther.* 1993;8(3):187–94.
15. Braden GL, Oeyen PT von, Germain MJ, Watson DJ, Haag BL. Ritodrine- and terbutaline-induced hypokalemia in preterm labor: Mechanisms and consequences. *Kidney Int.* 1997;51(6):1867–75.
16. Richards SR, Chang FE, Stempel LE. Hyperlactacidemia associated with acute ritodrine infusion. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(1):1–5.
17. Kirkpatrick C, Quenon M, Desir D. Blood anions and electrolytes during ritodrine infusion in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138(5):523–7.
18. Cotton DB, Strassner HT, Lipson LG, Goldstein DA. The effects of terbutaline on acid base, serum electrolytes, and glucose homeostasis during the management of pre term labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141(5):617–24.
19. Najout H, Moutawakil M, Elkoundi A, Doghmi N, Bekkali H. Salbutamol-induced severe lactic acidosis in acute asthma. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;8:2050313X20969027.
20. Meegada S, Muppidi V, Siddamreddy S, Challa T, Katta SK. Albuterol-Induced Type B Lactic Acidosis: Not an Uncommon Finding. *Cureus.* 2020;12(5):e8269.
21. Rodrigo G, Rodrigo C. Elevated plasma lactate level associated with high dose inhaled albuterol therapy in acute severe asthma. *Emerg Med J EMJ.* 2005;22(6):404–8.
22. Lau E, Mazer J, Carino G. Inhaled β -agonist therapy and respiratory muscle fatigue as under-recognised causes of lactic acidosis. *Case Rep.* 2013;2013:bcr2013201015.
23. Dodda VR, Spiro P. Can albuterol be blamed for lactic acidosis? *Respir Care.* 2012;57(12):2115–8.
24. Sharif Z, Al-Alawi M. Beware of beta! A case of salbutamol-induced lactic acidosis in severe asthma. *Case Rep.* 2018;2018:bcr.
25. Prakash S, Mehta S. Lactic acidosis in asthma: report of two cases and review of the literature. *Can Respir J.* 2002;9(3):203–8.
26. Sturney S, Suntharalingam J. Treating acute asthma – salbutamol may not always be the right answer. *Clin Med.* 2012;12(2):181–2.
27. Assessment UENC for E. Lactic acidosis as a complication of β -adrenergic aerosols [Internet]. 2009 [cited 2023 Nov 28]. Available from: https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/2572404
28. Claret PG, Bobbia X, Boutin C, Rougier M, de la Coussaye JE. Lactic acidosis as a complication of β -adrenergic aerosols. *Am J Emerg Med.* 2012;30(7):1319.e5-6.
29. Manthous CA. Lactic acidosis in status asthmaticus : three cases and review of the literature. *Chest.* 2001;119(5):1599–602.
30. Chasiotis D, Sahlin K, Hultman E. Regulation of glycogenolysis in human muscle in response to epinephrine infusion. *J Appl Physiol.* 1983;54(1):45–50.