

9.2 Fluids and electrolytes

(เฉพาะ Ringer acetate solution)

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Sodium lactate intravenous infusion compound (Hartmann's solution for injection; Ringer-Lactate solution for injection)	Sterile sol	บัญชี ก เงื่อนไข (ไม่ระบุ)
2	Ringer-acetate solution	Sterile sol	ไม่เลือก เหตุผล ringer lactate solution และ ringer acetate solution ไม่มีความชัดเจนว่าแตกต่างกันในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย ในขณะที่มีรายงานว่า ringer acetate solution ทำให้เกิด lactic acidosis อีกทั้งข้อมูลจาก Volume replacement 2010 ระบุว่าบางงานวิจัย โดยเฉพาะในผู้ป่วย renal dialysis พบว่า acetate อาจสัมพันธ์กับการเกิด myocardial contractility และกระตุ้น iNOS ซึ่งมีผลในการเหนี่ยวนำให้เกิด peripheral vasodilatation อีกด้วย ส่วนราคา ringer lactate solution ใกล้เคียงกับ ringer acetate solution

Original table

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3 rd	2 nd	1 st		51	สรุปเหตุผลการเลือกยา
					Anes	Nutri		
1.	Sodium lactate intravenous infusion compound (Hartmann's solution for injection; Ringer-Lactate solution for injection)	Sterile sol	ก	ก	ก	ก	ก	บ/ช 51 : ก คทง. วิสัญญีฯ : คงยาไว้บัญชี ก คทง. โภชนาการ : คงยาไว้บัญชี ก และตัดคำว่า "Sodium lactate intravenous infusion compound (Hartmann's solution for injection)" คทง.ประสานผลฯ (ครั้งที่ 7/2554) : 1. คงยาไว้บัญชี ก 2. ปรับการเขียนชื่อยาเป็น "Ringer-Lactate solution Sodium lactate intravenous infusion compound (Ringer-Lactate solution for injection; Hartmann's solution for injection)" คณอนุกรรมการฯ: เห็นชอบตาม คทง.ประสานผลฯ
2.	Ringer-acetate solution	Sterile sol	x	x	ก	ก	x	บ/ช 51 : -

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3 rd	2 nd	1 st		51	สรุปเหตุการณ์เลือกยา
					Anes	Nutri		
<p>คทง. วิสัญญีฯ : คัดเลือกไว้ในบัญชี ก เพื่อเป็นการเพิ่มทางเลือกให้กับบุคลากรวิสัญญีในการให้สารน้ำชนิด crystalloid แก่ผู้ป่วย ในระหว่างการผ่าตัด หรือกรณีประสพอุบัติเหตุฉุกเฉิน หรือกรณีเสียเลือดมาก หรือขณะระหว่างผ่าตัดเกิด hypotension, shock และ cardiovascular collapse ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยง ที่จะเกิด lactic acidosis สูงถ้าเลือกใช้ Ringer-lactate solution และราคาไม่แตกต่างกัน</p> <p>ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับ Ringer-lactate solution พบว่ายา Acetated Ringer's solution มีข้อดีกว่าในกรณีผู้ป่วยมีภาวะมีเลือดไปเลี้ยงตบ่น้อย หรือขาดเลือดไปเลี้ยงตบไม่เกิดภาวะ metabolic acidosis จาก lactic acid ที่คั่ง แม้ว่าจะไม่มีผลการศึกษา Head-to-Head ที่แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่ายา Acetated Ringer's solution ดีกว่า Ringer-lactate solution แต่เนื่องจากเป็นสารน้ำที่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยทางวิสัญญีและผู้ป่วยวิกฤตซึ่งมีโอกาสเกิดภาวะความดันโลหิตลดลง, shock และ cardiovascular collapse ได้ทุกเมื่อ ทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆรวมทั้งตบลดลง วิสัญญีแพทย์จึงใช้ Ringer-acetate solution เป็นทางเลือกแรกในการ preload fluid และ resuscitate เพราะไม่ต้องการเสี่ยงต่อการเพิ่ม lactic acid จากการใช้ Ringer-lactate solution และจากประสบการณ์ในการเลือกใช้ยาของวิสัญญีแพทย์เลือกใช้ยา Ringer-acetate solution นี้ (Expert opinion)</p> <p>คทง. โภชนาการ : คัดเลือกไว้ในบัญชี ก เนื่องจากมีประสิทธิผลในการรักษาไม่แตกต่างกัน (CP 2011) โดย Ringer-acetate solution มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง เนื่องจากสามารถ metabolize นอกตบได้ (Berry MN. Et al 1967) ปัจจุบันยาทั้งสองชนิดมีราคาใกล้เคียงกัน</p> <p>คทง. ประสานผลฯ (ครั้งที่ 15/2554) : ไม่เลือก Ringer acetate solution เนื่องจากหลักฐานเชิงประจักษ์ของ ringer lactate solution และ ringer acetate solution ไม่มีความชัดเจนว่าแตกต่างกันในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย ในขณะที่มีรายงานว่า ringer acetate solution ทำให้เกิด lactic acidosis อีกทั้งข้อมูลจาก Volume replacement 2010 ระบุว่าบางงานวิจัย โดยเฉพาะในผู้ป่วย renal dialysis ยังพบว่า acetate อาจสัมพันธ์กับการเกิด myocardial contractility และกระตุ้น iNOS ซึ่งมีผลในการเหนี่ยวนำให้เกิด peripheral vasodilatation อีกด้วย และประเด็นราคา ringer lactate solution ใกล้เคียงกับ ringer acetate solution</p> <p>ข้อมูลเพิ่มเติม : จากการสืบค้นข้อมูลเอกสารวิชาการ Ringer-acetate solution และ Ringer-lactate solution มีประสิทธิผลไม่แตกต่างกันในการรักษา mild to moderate metabolic acidosis (Clinical pharmacology 2011, Boldt J.et al 2010) และจากการสืบค้นพบว่า guideline ส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ Lactated Ringer's Solution มากกว่า</p> <p>คณะกรรมการฯ: เห็นชอบตาม คทง.ประสานผลฯ</p>								

หมายเหตุ:

- 51 = บัญชีย่อยของยา ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ปี 2551;
- 1st = บัญชีย่อยของยา ตามข้อสรุปจากคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา
Anes ; สาขาวิสัญญีวิทยาและการระงับปวด Nutri ; สาขาโภชนาการ
- 2nd = บัญชีย่อยของยา ตามข้อสรุปจากคณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ;
- 3rd = บัญชีย่อยของยา ตามข้อสรุปจากอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
จึงเสนอที่ประชุมเพื่อพิจารณา

ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

การให้สารน้ำทดแทนในกรณีเช่น ท้องร่วง การผ่าตัด แนวเวชปฏิบัติในต่างประเทศมักแนะนำให้ใช้ Ringer-lactate solution เป็นสารน้ำทดแทน⁽¹⁻⁴⁾ สำหรับ ringer-acetate solution ซึ่งเป็นสารน้ำที่เสนอเปรียบเทียบกันนั้น พบว่า ในด้านประสิทธิภาพ สารน้ำทั้งมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในการรักษา mild to moderate metabolic acidosis⁽⁵⁾ ในด้านความปลอดภัย พบว่า สารน้ำทั้งสองห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับเช่นเดียวกัน⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า acetate อาจสัมพันธ์กับการเกิด contractility และกระตุ้น iNOS ซึ่งมีผลในการเหนี่ยวนำให้เกิด peripheral vasodilatation รวมทั้งเกิด alkalosis เนื่องจากความแตกต่างของ strong ion เพิ่มขึ้นเร็วเกินไป⁽⁶⁾ ส่วนในด้านค่าใช้จ่าย พบว่า สารน้ำทั้งสองมีราคาใกล้เคียงกัน

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้พิจารณาแล้วเห็นว่า สารน้ำทั้งสองมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน ความปลอดภัยของ ringer-lactate solution อาจดีกว่าเล็กน้อย ส่วนราคาใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตาม แนวเวชปฏิบัติในต่างประเทศแนะนำการใช้ ringer-lactate solution มากกว่า ringer-acetate solution จึงคง ringer-lactate solution ไว้ตามเดิม และไม่เลือก ringer-acetate solution ไว้ในบัญชี

ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

ยากลุ่ม fluids and electrolytes กรณีเฉพาะ ringer-acetate solution และ ringer-lactate solution ถูกพิจารณาโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาวิสัญญีวิทยาและการระงับปวด และสาขาโภชนาการ โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และค่าใช้จ่าย เพื่อเลือกเฉพาะเพียงรายการเดียวที่ดีที่สุดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ส่วนที่ 3 รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1 สรุปการเปรียบเทียบในภาพรวมของ ringer-acetate solution และ ringer-lactate solution

ตารางที่ 1 ข้อมูลเปรียบเทียบระหว่าง Ringer-acetate solution และ Ringer-lactate solution

ประเด็น	Ringer-acetate solution	Ringer-lactate solution
แนวทางการรักษา มาตรฐาน	Guideline ส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ Ringer-lactate solution WHO - ในการรักษา diarrhea ในกรณีที่ ORS ใช้ไม่ได้ แนะนำให้ใช้ Ringer's lactate ⁽¹⁾ - กรณีการผ่าตัดแนะนำให้ใช้ Ringer-lactate solution (<i>Guide to infrastructure, supplies and anaesthesia standards</i>) ⁽²⁾ British : British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients แนะนำให้ใช้ Ringer-lactate solution หรือ Ringer-acetate solution ⁽³⁾ NICE ในกรณีที่เด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีเกิด severe dehydration และ/หรือ hypovolaemic shock แนะนำให้ใช้ Ringer-lactate solution ⁽⁴⁾	
แนวทางการรักษาใน ผู้ป่วยที่มีภาวะการ ทำงานตับบกพร่อง	- การใช้ lactated Ringer เพื่อทดแทนการสูญเสียของ ECF ในผู้ป่วยที่ภาวะการทำงานของตับเสียหายหรือเปลี่ยนไป อาจจะเป็นการรักษาที่ไม่ถูกต้อง เพราะว่าการใช้ lactated solution นั้น จะมีส่วนทำให้ระดับของ lactate ในเลือดสูงขึ้นได้ ⁽⁷⁾ - จากการสืบค้นใน pubmed ด้วย “ringer's lactate solution and liver disease” พบรายงานการศึกษา Comparative Study 1 ฉบับ ซึ่งรายงานว่า Ringer-acetate และ lactate ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ⁽⁸⁾	
รายงานการศึกษา	- จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed ด้วยคำว่า ("Ringer's acetate"[Supplementary Concept] AND "Ringer's lactate"[Supplementary Concept]) AND "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] พบรายงานการทดลอง RCT ทั้งหมด 2 รายงาน ซึ่งไม่พบรายงานที่เกี่ยวข้อง - พบการทดลอง RCT ของ Ringer-lactate solution 159 ฉบับ - พบการทดลอง RCT ของ Ringer-acetate solution 27ฉบับ	
Mechanism of actions ⁽⁷⁾	acetate สามารถ metabolize นอกตับในเซลล์ กล้ามเนื้อทั่วไปโดยใช้ insulin และ glucose ซึ่ง pathway ของ acetate สามารถเปลี่ยนเป็น acetyl CoA และเข้าสู่ Citric acid cycle ได้โดยตรง จำนวน	Lactate ถูกเมแทบอลิซึมโดยตับได้ bicarbonate หรือ glycogen (clinical pharmacology 2011) ซึ่งภาวะขาด oxygen (anoxia)ของตับ ซึ่งอาจเป็น

ประเด็น	Ringer-acetate solution	Ringer-lactate solution
	acetate ที่ร่างกายสามารถ metabolized ได้เร็วกว่า lactate มาก (lactate ¹ = 100 mEq/cm ³ , acetate ² = 200-400 mEq/cm ³) และ acetate เองยังเป็น physiological buffer ด้วย	ผลต่อการเสียเลือด อาจทำให้การสังเคราะห์ glycogen จาก lactate น้อยลง เป็นเหตุให้มีภาวะคั่งของ lactic acid
Efficacy ⁽⁵⁾	- Ringer-acetate solution และ Ringer-lactate solution มีประสิทธิผลไม่แตกต่างกันในการรักษา mild to moderate metabolic acidosis	
Contraindications ทั้ง 2 รายการมีข้อห้ามใช้ใน hepatic disease ⁽⁵⁾	Requires dilution in a large volume fluid prior to administration. Bartter's syndrome, breast-feeding, children, cirrhosis, Cushing's syndrome, edema, elderly, heart failure, <u>hepatic disease</u> , hyperaldosteronism, hypernatremia, hypocalcemia, hypokalemia, metabolic alkalosis, pregnancy, renal disease, renal failure, renal impairment, respiratory alkalosis. Avoid extravasation during infusion.	beriberi, breast-feeding ,elderly ,heart failure, <u>hepatic disease</u> ,hypernatremia, hypoxemia ,lactic acidosis ,pregnancy ,renal disease ,renal failure ,renal impairment , shock
Patients with Hepatic Impairment Dosing ⁽⁵⁾	No data	Specific guidelines for dosage adjustments in hepatic impairment are not available; it appears <u>that no dosage adjustments are needed.</u>
Safety	<ul style="list-style-type: none"> - Adverse Reactions: Hypernatremia, hyperosmolarity, hypocalcemia, hypokalemic metabolic alkalosis, injection site reaction (including cellulitis), lactic acidosis**, peripheral edema, pulmonary edema, seizures, tetany, thrombosis, tremor⁽⁵⁾ - ข้อมูลจาก Volume replacement 2010 : ระบุว่าไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สนับสนุนว่า Acetate เหนือกว่า lactate ทั้งนี้บางงานวิจัย โดยเฉพาะในผู้ป่วย renal dialysis ยังพบว่า acetate อาจสัมพันธ์กับการเกิด myocardial contractility และกระตุ้น iNOS ซึ่งมีผลในการเหนี่ยวนำให้เกิด peripheral vasodilatation อีกด้วย - ข้อมูลระบุว่า acetate สามารถถูกเมตาบอลิซึมอย่างรวดเร็ว ทาง peripheral tissue แต่อาจส่งผลให้เกิดปัญหา alkalosis เนื่องจากความแตกต่างของ strong ion เพิ่มขึ้นเร็วเกินไป⁽⁶⁾ 	Adverse Reaction Edema, Injection site reaction, hypernatremia, metabolic alkalosis, hypervolemia, tissue necrosis ⁽⁵⁾

¹ Berry MN. The liver and lactic acidosis. Proc R Soc Med 1967; 60(12): 1260-2.

² Vreman HJ et al. Acetate metabolism and acid-base homeostasis during hemodialysis : influence of dialyzer efficiency and rate of acetate metabolism. Kidney Int 1980; 18(Suppl 10): s-62 – s-74.

ประเด็น	Ringer-acetate solution	Ringer-lactate solution
	("the fact that it is rapidly metabolized may actually worsen the alkalosis problem as strong ion difference will increase more rapidly")	
ราคาเฉลี่ยที่รพ.สต. จัดซื้อปี 53 (บาท/ขวด)	34 บาท/ 500 mL 43.50 บาท/ 1000 mL 80 บาท/ 200 mL	32.50 บาท/ 500 mL 42.00 บาท / 1000 mL
ปริมาณผลิตและ นำเข้า ยาปี 52 (ขวด)	1,360,522 ขวด คิดเป็น 1,406,384,500 mL	1,937,125ขวด คิดเป็น 1,538,530,500 mL
บริษัทจำหน่าย	4 บริษัท	6 บริษัท

3.2 ข้อมูลทะเบียนตำรับยา

ข้อบ่งใช้ของ Ringer-acetate solution คือ เพิ่มน้ำและอิเล็กโทรไลต์ ให้แก่ร่างกายในผู้ป่วย

ข้อบ่งใช้ของ Ringer-lactate solution คือ ใช้เป็น systemic alkalizer เพิ่มน้ำ, อิเล็กโทรไลต์ ให้แก่ร่างกายในผู้ป่วย

สูตรตำรับ Ringer-acetate solution Each 100 mL contains :

Calcium chloride	=	0.02 g
Potassium chloride	=	0.03 g
Sodium chloride	=	0.60 g
Sodium acetate	=	0.38 g
Water for injection	q.s. to	100 mL

สูตรตำรับ Ringer-lactate solution Each 100 mL contains :

Calcium chloride	=	0.02 g
Potassium chloride	=	0.03 g
Sodium chloride	=	0.60 g
Sodium lactate anhydrous	=	0.31g
Water for injection	q.s. to	100 mL

สูตรตำรับ Ringer-lactate solution and dextrose Each 100 mL contains :

sodium lactate solution	0.60 g
potassium chloride	0.03 g
sodium chloride	0.6 g
calcium chloride	0.02 g
anhydrous dextrose	5 g
Water for injection	q.s. to 100 mL

3.3 Guidelines

- WHO : องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ Ringer-lactate solution เป็น the best IV solution ในการรักษาภาวะ diarrhea : The treatment of diarrhea 2005⁽¹⁾

Preferred solutions

- Ringer's Lactate Solution (also called Hartmann's Solution for Injection) is the best commercially available solution¹⁴. It supplies an adequate concentration of sodium and sufficient lactate (which is metabolized to bicarbonate) for the correction of acidosis. The concentration of potassium is low and there is no glucose to prevent hypoglycaemia. It can be used in all age groups for the initial treatment of severe dehydration caused by acute diarrhoea of any etiology.
- Ringer's Lactate Solution with 5% dextrose has the added advantage of providing glucose to help prevent hypoglycaemia. If available, it is preferred to Ringer's Lactate Solution without dextrose.

Acceptable solution

- Normal saline (0.9% NaCl; also called isotonic or physiological saline) is often available. It does not contain a base to correct acidosis and does not replace potassium losses.

Unsuitable solution

- Plain glucose (dextrose) solution should *not* be used since it does not contain electrolytes and thus does not correct the electrolyte losses or the acidosis. It does not effectively correct hypovolaemia.

First steps for managing an outbreak of acute diarrhea 2009⁽⁹⁾

BOX 1: CHECK THE SUPPLIES YOU HAVE AND RECORD AVAILABLE QUANTITIES

- IV fluids (Ringer Lactate is the best)
- Drips
- Nasogastric tubes
- Oral Rehydration Salt (ORS)
- Antibiotics (see Box 6)
- Soap
- Chlorine or bleaching powder
- Rectal swabs and transport medium (Cary Blair or TCBS) for stool samples
- Safe water is needed to rehydrate patients and to wash clothes and instruments

- British : British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients⁽³⁾
ในประเทศไทยแนะนำให้ใช้ Ringer-lactate solution หรือ Ringer-acetate solution

Recommendation 1

Because of the risk of inducing hyperchloraemic acidosis in routine practice, when crystalloid resuscitation or replacement is indicated, balanced salt solutions e.g. Ringer's lactate/acetate or Hartmann's solution should replace 0.9% saline, except in cases of hypochloraemia e.g. from vomiting or gastric drainage.

Evidence level 1b¹⁻⁷

Recommendation 7

Where mechanical bowel preparation is used, fluid and electrolyte derangements commonly occur and should be corrected by simultaneous intravenous fluid therapy with Hartmann's or Ringer-Lactate/acetate type solutions.

Evidence level 5

Recommendation 8

Excessive losses from gastric aspiration/vomiting should be treated preoperatively with an appropriate crystalloid solution which includes an appropriate potassium supplement. Hypochloreaemia is an indication for the use of 0.9% saline, with sufficient additions of potassium and care not to produce sodium overload. Losses from diarrhoea/ileostomy/small bowel fistula/ileus/obstruction should be replaced volume for volume with Hartmann's or Ringer-Lactate/acetate type solutions. "Saline depletion," for example due to excessive diuretic exposure, is best managed with a balanced electrolyte solution such as Hartmann's.

Evidence level 5 Consensus for the electrolyte content of secretions (Table III) based on Geigy Scientific Tables²⁴

Evidence level 2a for Hartmann's versus 0.9% saline.¹⁻⁷

Recommendation 26

Balanced electrolyte solutions containing potassium can be used cautiously in patients with AKI closely monitored on HDU or ICU in preference to 0.9% saline. If free water is required 5% dextrose or dextrose saline should be used. Patients developing hyperkalaemia or progressive AKI should be switched to non potassium containing crystalloid solutions such as 0.45% saline or 4%/0.18 dextrose/saline

Ringer's lactate versus 0.9% saline for patients with AKI¹

Evidence level 1b

➤ Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009)⁽¹⁰⁾

What are we to do when the irresistible force of the need to offer clinical advice meets with the immovable object of flawed evidence? All we can do is our best: give the advice, but alert the advisees to the flaws in the evidence on which it is based.

The CEBM 'Levels of Evidence' document sets out one approach to systematising this process for different question types.

(For definitions of terms used see our [glossary](#))

level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR" validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR" with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval";j)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR" validated in a single population	Validating** cohort study with good" " " reference standards; or CDR" tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts" "	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses " " " "
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80%	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT;	Exploratory** cohort study with good" " " reference standards; CDR" after	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited

level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	follow-up)	Derivation of CDR" or validated on split-sample§§§ only	derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases		review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

➤ NICE Guidance: Diarrhoea and vomiting diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years caused by gastroenteritis⁽⁴⁾

ในกรณีที่เกิดอายุต่ำกว่า 5 ปี เกิด severe dehydration และ/หรือ hypovolaemic shock การศึกษาส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ Ringer-lactate solution

Evidence summary

No study was identified which gave direct evidence on the immediate IVT regimen in children with severe dehydration and/or hypovolaemic shock. However, processes followed in various trials suggest that these children were initially rehydrated with Ringer's lactate solution given at a rate of 20–40 ml/kg per hour over a period of 1–2 hours or until there was improvement in blood pressure and pulse volume.

➤ หนังสือ Volume replacement 2010: ระบุว่าไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สนับสนุนว่า Acetate เหนือกว่า lactate ทั้งนี้บางงานวิจัย โดยเฉพาะในผู้ป่วย renal dialysis ยังพบว่า acetate อาจสัมพันธ์กับการเกิด myocardial contractility และกระตุ้น iNOS ซึ่งมีผลในการเหนี่ยวนำให้เกิด peripheral vasodilatation อีกด้วย⁽⁶⁾

In view of the concerns expressed regarding the lactate component for the anion mixture of balance salt solutions, other anions have been included in more recent preparations, notably acetate. There is, however, no evidence at all that acetate is superior to lactate and some evidence, particularly from renal dialysis literature, that acetate may be associated with diminished myocardial contractility [45] and the stimulation of iNOS [46], leading to peripheral vasodilatation, which may be detrimental in shocked patients. Other arguments in favour of acetate include the fact that it can be metabolised by peripheral tissues and is not

solely dependent on the liver for its breakdown. However, the fact that it is rapidly metabolised may actually worsen the alkalosis problem as the strong ion difference will increase more rapidly. Glucuronate has also been used as an alternative anion in some solutions but again there are no comparative studies of efficacy and safety of this anion. Recent animal data suggest that ethyl pyruvate may attenuate the inflammatory response to trauma and may have some advantages in haemorrhage and shock [47], but human data are not yet available.

3.4 รายงานการศึกษาจากการสืบค้นฐานข้อมูล pubmed

50. Masui. 1992 Nov;41(11):1707-13.

[Clinical examination of acetated Ringer solution in patients with normal liver function and those with liver dysfunction].

[Article in Japanese]

Isosu T, Akama Y, Tase C, Fujii M, Okuaki A.

Department of Anesthesiology, Fukushima Medical College.

Acetated Ringer solution (AR) was studied clinically to find its usefulness in patients with liver dysfunction compared with lactated Ringer solution (LR). The thirty-eight patients scheduled to be operated were divided into four groups (Group I: with normal liver function and AR infused, Group II: with normal liver function and LR infused, Group III: with liver dysfunction and AR infused, Group IV: with liver dysfunction and LR infused). AR or LR was administered to each group at a speed of 10 ml.kg⁻¹.h⁻¹, and we investigated the differences of these four groups clinically. L-lactic acid increased significantly in all groups after administration of AR or LR. D-lactic acid increased in LR groups, and acetic acid increased in AR groups. However, the other parameters, including the acid-base balance, electrolytes and liver function, showed no significant changes in any group. Therefore the status of liver dysfunction did not affect the metabolism of lactic acid in this study. These findings indicate that as an intraoperative fluid, AR is just as useful as LR. However, there was no significant difference between the data of AR groups compared with those of LR groups. In conclusion, AR is not necessarily a better fluid compared with LR as an intraoperative fluid in patients with liver dysfunction.

3.5 Availability และ ราคา

ตารางที่ 2 ราคายา ringer-acetate solution และ ringer-lactate solution

กลุ่มยา / ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	ราคา (บาท/ขวด)
Ringer-acetate solution	ผู้ผลิต/ผู้จำหน่ายหลายราย	ราคาเฉลี่ย 34/ 500 mL 43.50 / 1000 mL 80/ 200 mL
Ringer-lactate solution	ผู้ผลิต/ผู้จำหน่ายหลายราย	ราคาเฉลี่ย 32.50 / 500 mL 42.00 / 1000 mL

➤ Ringer-lactate solution

ตารางที่ 3 รายละเอียดผลิตภัณฑ์ และ ringer-lactate solution

เลขทะเบียน	Trade Name	ชื่อผู้รับอนุญาต	ความแรง	หน่วย	ราคาที่รพ.สธ. จัดซื้อปี 53 (บาท)	ปริมาณผลิตและ นำเข้ายา ปี 52 (ขวด)	ปริมาณ (mL)
2C 33/38	Compound Sodium Lactate Inj.B.P. (Hartmann's Sol.)	บี.บราวน์ (ประเทศไทย) จำกัด	NaCl 0.6% + KCl 0.04% + CaCl ₂ 0.027% + Sodium lactate 0.312%	Bott (1,000 ml)	No data	10,510	10,510,000
2A 212/27	Lactated Ringer's	เยเนอรัล ฮอสปิทัลโปรดักส์ จำกัด (มหาชน)	NaCl 0.6% + KCl 0.03% + CaCl ₂ 0.02% + Sodium lactate 0.31%	Bott (500 ml)	No data	13,307	6,653,500
				Bott (1,000 ml)	42.60	267,155	267,155,000
2A 190/27	Lactated Ringer's Injection	เอ.เอ็น.บี. ลาบอราตอรี (อำนวยการเภสัช) จำกัด	NaCl 0.6% + KCl 0.03% + CaCl ₂ 0.02% + Sodium lactate 0.31%	Bott (500 ml)	No data	313,945	156,972,500
				Bott (1,000 ml)	42.49	153,680	153,680,000
2A 488/30	Lactated Ringer's Injection	ไทยนครพัฒนา จำกัด	NaCl 0.6% + KCl 0.03% + CaCl ₂ 0.02% + Sodium lactate 0.31%	Bott (500 ml)	32.00	460,414	230,207,000
				Bott (1,000 ml)	42.51	344,008	344,008,000
2A 646/30	Lactated Ringer's Injection U.S.P.	ไทยโอซูก้า จำกัด	NaCl 0.6% + KCl 0.03% + CaCl ₂ 0.02% + Sodium lactate 0.31%	Bott (500 ml)	33.00	9,523	4,761,500
				Bott (1,000 ml)	43.25	363,783	363,783,000
2C 18/51	Ringer-Lactate Solution	สตาร์แล็บ จำกัด	NaCl 0.6% + KCl 0.03% + CaCl ₂ 0.02% + Sodium lactate 0.31%	Bott (1,000 ml)	No data	800	800,000
						1,937,125	1,538,530,500

➤ Ringer-acetate solution

ตารางที่ 4 รายละเอียดผลิตภัณฑ์ ringer-acetate solution

เลขทะเบียน	Trade Name	ชื่อผู้รับอนุญาต	ความแรง	หน่วย	ราคาที่รพ.สธ. จัดซื้อปี 53 (บาท)	ปริมาณผลิตและ นำเข้ายาปี 52 (ขวด)	ปริมาณ (mL)
2A 352/28	Acetar (Acetate Ringer's Injection)	ไทยโอซูก้า จำกัด	NaCl 0.6% + KCl 0.03% + CaCl ₂ 0.02% + Sodium Acetate 0.38%	Bott (500 ml)	34.00	47,240	23,620,000
				Bott (1,000 ml)	43.87	822,964	822,964,000
				Bott (2,000 ml)	80.00	76,145	152,290,000
2A 304/32	Acetate Ringer's Injection	เอ.เอ็น.บี. ลาบอราตอรี (อำนวยการผลิต) จำกัด	NaCl 0.6% + KCl 0.03% + CaCl ₂ 0.02% + Sodium Acetate 0.38%	Bott (1,000 ml)	No data	45,943	45,943,000
2A 158/34	Ari (Acetate Ringer's Injection)	ไทรนครพัฒนา จำกัด	NaCl 0.6% + KCl 0.03% + CaCl ₂ 0.02% + Sodium Acetate 0.38%	Bott (1,000 ml)	43.55	196,686	196,686,000
2A 66/39	R- Cetate	เยเนอรัล ฮอสปิทัลโปรดักส์ จำกัด (มหาชน)	NaCl 0.6% + KCl 0.03% + CaCl ₂ 0.02% + Sodium Acetate 0.38%	Bott (500 ml)	No data	13,325	6,662,500
				Bott (1,000 ml)	43.21	158,219	158,219,000
						1,360,522	1,406,384,500

References:

1. World Health Organization. The treatment of diarrhea: A manual for physicials and other senior health worker. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. World Health Organization. WHO guidelines for safe surgery 2009: Safe surgery saves lives. . Geneva: World Health Organization; 2009.
3. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, Allison SP, Carlson GL, Gore M, et al. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients. 2008.
4. Murphy S, Abrahamson E, Churchill R, Cook D, Crimmins J, Faust S, et al. Diarrhoea and vomiting diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; 2009.
5. Clinical Pharmacology [database on CD-ROM]. Version 3.09. [cited 2011]. Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2011.
6. Boldt J, Ertmer C, Frietsch P, Gan P, Haljamae P, Hillmann D, et al. Volume replacement. 2nd ed. Bremen: UNI-MED; 2010.
7. ปกจิตต์ วิทยาภรณ์. วารสารจุฬาลงกรณ์เวชสาร. 2529.
8. Isosu T, Akama Y, Tase C, Fujii M, Okuaki A. [Clinical examination of acetated Ringer solution in patients with normal liver function and those with liver dysfunction]. [Article in Japanese]. Masui. 1992;41(11):1707-13.
9. World Health Organization. First steps for managing an outbreak of acute diarrhea. Geneva: World Health Organization; 2009.
10. Medicine CfE-B. Oxford centre for evidence-based medicine - levels of evidence (March 2009) [online]. Oxford: Centre for Evidence Based Medicine; 2009 [updated 2009; cited]; Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.