

กลุ่มโรคจรรยาเรียนบกพร่อง Urea Cycle Disorders



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-03-2565

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 มีนาคม 2565

วันที่หมดอายุ : 28 กุมภาพันธ์ 2566

รัชสิณี กาญจนอลงกรณ์, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail : Feriona_PC@hotmail.com

Tachsinee Kanchanaalongkorn, Pharm.D.

Pharmacy Department, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University

e-mail : Feriona_PC@hotmail.com

บทคัดย่อ

กลุ่มโรคจรรยาเรียนบกพร่อง คือ กลุ่มโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกที่มีอุบัติการณ์โดยประมาณที่ 1 : 35,000 ของประชากรทารกแรกเกิดในสหรัฐอเมริกา ผู้ป่วยกลุ่มโรคจรรยาเรียนบกพร่องในทารกแรกเกิดร้อยละ 50 พบว่ามีภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง และมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 25 - 50 ตามมาด้วยอาการทางระบบประสาทอย่างรุนแรงในผู้รอดชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที กลุ่มโรคจรรยาเรียนบกพร่องเกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ 1 ใน 6 ชนิด หรือโปรตีนขนส่ง 2 ตัว ที่เกี่ยวข้องในวงจรยูเรีย ทำให้ร่างกายไม่สามารถเปลี่ยนแอมโมเนียให้อยู่ในรูปของยูเรียเพื่อขับออกผ่านไตได้ตามปกติ เกิดความเป็นพิษจากภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงต่อระบบต่าง ๆ ภายในร่างกาย ในการรักษากลุ่มโรคจรรยาเรียนบกพร่อง ควรจำกัดการรับประทานโปรตีนที่จะสลายไปเป็นแอมโมเนีย และเลือกรับประทานเฉพาะโปรตีนคุณภาพสูงร่วมกับการรับประทานยาซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ กลุ่มแรกคือกลุ่มยาที่เป็น nitrogen scavengers ได้แก่ sodium benzoate, sodium phenylbutyrate, sodium phenylacetate และ glycerol phenylbutyrate กลุ่มที่สองคือ กลุ่มยาที่เป็น deficient metabolites ได้แก่ L-arginine, L-citrulline, และ carbamoylglutamate โดยมีวัตถุประสงค์

Abstract

Urea cycle disorders (UCDs) are metabolic genetic disorders with an estimated incidence of 1:35,000 in the United States newborn population. Fifty percent of neonatal UCDs develop hyperammonemia, with a mortality rate of 25 to 50 percent, followed by severe neurological symptoms in survivors if not treated promptly. UCDs are caused by abnormalities in 1 of the 6 enzymes or 2 transport proteins involved in the urea cycle, preventing the body from converting ammonia into urea to be normally excreted through the kidneys, which causes toxicity from hyperammonemia to various endogenous systems within the body. In the treatment of UCDs, patients should limit their intake of proteins that break down into ammonia and choose to consume only high-quality protein together with medication. Medications are divided into two groups based on their mechanism of action: 1. Nitrogen scavengers: sodium benzoate, sodium phenylbutyrate, sodium phenylacetate and glycerol phenylbutyrate 2. Deficient metabo-

รับบทความ: 24 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 21 กุมภาพันธ์ 2565

ตอบรับ: 27 กุมภาพันธ์ 2565

เพื่อควบคุมระบบเมแทบอลิซึมที่จะส่งผลต่อการเจริญเติบโตหรือพัฒนาการของร่างกายให้เป็นปกติ และเพื่อป้องกันโรคแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในอนาคต

lites: L-arginine, L-citrulline, and carbamoylglutamate. The aim of these drug treatments is to regulate the metabolism that affects normal growth or development and to prevent future complications.

คำสำคัญ: กลุ่มโรควงจรยูเรียบกพร่อง; ภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง; sodium benzoate; arginine

Keyword: urea cycle disorders; hyperammonemia; sodium benzoate; arginine

การอ้างอิงบทความ:

รัชสีนี กาญจนอลงกรณ์. กลุ่มโรควงจรยูเรียบกพร่อง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(1):87-102

Citation:

Kanchanaalongkorn T. Urea cycle disorders. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(1):87-102.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายหน้าที่ของวงจรยูเรียได้
2. ระบุสาเหตุการเกิดความบกพร่องของวงจรยูเรียที่พบบ่อยได้
3. ระบุลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัยกลุ่มโรควงจรยูเรียบกพร่องได้
4. อธิบายการจัดการกลุ่มโรควงจรยูเรียบกพร่องทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะยาวได้

บทนำ

กลุ่มโรควงจรยูเรียบกพร่อง (urea cycle disorders; UCDs) จัดเป็นกลุ่มโรคทางพันธุกรรมเมแทบอลิก (inherited metabolic disorders หรือ inborn errors of metabolism; IEM) รูปแบบหนึ่งที่เกิดจากความผิดปกติในระดับ DNA ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำหน้าที่สร้างโปรตีนต่าง ๆ เช่น เอนไซม์ ตัวรับ โปรตีนขนส่ง โปรตีนโครงสร้างหรือส่วนประกอบอื่น เช่น สารควบคุม/ส่งเสริมการทำงานของเอนไซม์ (cofactor) การกลายพันธุ์ดังกล่าวส่งผลต่อการทำงานของกระบวนการย่อยสลาย (catabolism) หรือกระบวนการสังเคราะห์ (anabolism) สารอาหารของเซลล์ ทำให้เกิดการคั่งของสารตั้งต้นและการขาดของสารปลายทาง จนมีอาการแสดงทางคลินิกขึ้น อาการของโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกคล้ายคลึงกับโรคในเด็กหลายโรค ก่อให้เกิดอาการในระบบเดียวหรือหลายระบบก็ได้ โดยที่พบบ่อย

จะเป็นอาการทางระบบประสาท ระบบทางเดินอาหาร และหัวใจ สามารถแสดงอาการครั้งแรกเมื่ออายุใดก็ได้แม้จะเป็นโรคเดียวกัน ทั้งนี้ขึ้นกับระดับเอนไซม์ที่เหลือและปัจจัยกระตุ้น ถ้าการกลายพันธุ์ทำให้ไม่เหลือเอนไซม์ที่ปกติเลย ผู้ป่วยอาจเกิดอาการเร็วภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังเกิด แต่ถ้าการกลายพันธุ์ทำให้ระดับเอนไซม์ลดลงแต่ยังมีอยู่บ้าง ผู้ป่วยอาจไม่แสดงอาการเลยจนกว่าจะมีปัจจัยมากระตุ้น¹

หน้าที่หลักของวงจรยูเรีย

วงจรยูเรีย (urea cycle) มีหน้าที่หลัก คือ

1. ทำหน้าที่สังเคราะห์กรดอะมิโนบางชนิดภายในร่างกาย ได้แก่ arginine, ornithine และ citrulline เพื่อนำกลับมาใช้ในวงจรยูเรียอีกครั้ง
2. เป็นกลไกหลักในการเปลี่ยนของเสียในรูปของไนโตรเจน คือ แอมโมเนีย (ammonia; NH_3) ที่เกิดจาก

การหมุนเวียนของโปรตีน (protein turnover) ไปเป็นยูเรีย (urea) เพื่อขับออกจากร่างกายผ่านทางหน่วยไต^{2,3}

3. เป็นกลไกหลักในการเมแทบอลิซึมของสารประกอบไนโตรเจนอื่น ๆ ในร่างกาย เช่น adenosine monophosphate

4. เป็นวงจรที่มีเอนไซม์เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้าง nitric oxide ได้แก่ เอนไซม์ argininosuccinate synthase (ASS) และ argininosuccinate lyase (ASL)³

กลุ่มโรคจรรยาบรรณพร่อง

กลุ่มโรคจรรยาบรรณพร่อง (UCDs) มีอุบัติการณ์โดยประมาณอยู่ที่ 1:35,000 ของประชากรทารกแรกเกิดในสหรัฐอเมริกา เป็นกลุ่มความผิดปกติด้านกระบวนการสร้างและสลาย ที่ร่างกายไม่สามารถเปลี่ยนแอมโมเนียให้อยู่ในรูปของยูเรียเพื่อขับออกได้ ดังนั้น ค่าชีวเคมีหลักที่ผิดปกติในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือระดับแอมโมเนียในเลือดที่สูงกว่าปกติ (hyperammonemia) ร่วมกับการสะสมของสารตั้งต้นตัวอื่น ๆ ตามความผิดปกติของเอนไซม์ในแต่ละขั้นตอนของจรรยาบรรณพร่อง **ทารกที่เอนไซม์ในวงจรยูเรียไม่สามารถทำงานได้เลย (null activities)** มักปรากฏอาการแสดงตั้งแต่ในช่วงแรกเกิด เช่น ซึม ปฏิเสธการดูดนม อาเจียน ชัก หดสติ โคมา และอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต อาการแสดงเหล่านี้เกิดจากระดับแอมโมเนียในเลือดที่สูงขึ้นและส่งผลกระทบต่อสมอง (hyperammonemic encephalopathy) ทารกที่เสียชีวิตจากภาวะ hyperammonemia มีจำนวนมากถึงร้อยละ 25 - 50 ตามมาด้วยผลสืบเนื่องทางระบบประสาทที่รุนแรงในรายที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที **ผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ในวงจรยูเรียทำงานได้เพียงบางส่วน** อาจมีอาการแสดงเกิดขึ้นได้ทุกช่วงวัย จากปัจจัยกระตุ้นในชีวิตประจำวัน ตัวอย่างเช่น การได้รับโปรตีนในปริมาณสูงหรือยาบางชนิด ที่ส่งผลต่อกระบวนการสลายสารโมเลกุลใหญ่ (catabolic stress) ภายในร่างกาย ก่อให้เกิดภาวะวิกฤตจากระดับแอมโมเนียในเลือดสูง (hyperammonemic crisis) เป็นสาเหตุความผิดปกติของระบบประสาท ความพิการ หรือโรคแทรกซ้อน เช่น ภาวะสมอง

พิการ โรคทางจิตเวช โรคลมชัก อีกทั้งระดับแอมโมเนียที่สูงนี้ มีผลต่อการเพิ่มปริมาณโปรตีน tryptophan ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสร้าง serotonin ส่งผลต่อการแสดงออกทางพฤติกรรมที่ผิดปกติ (behavioral abnormalities) ดังนั้นการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้อง รวดเร็ว ทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะยาวจึงเป็นสิ่งสำคัญ^{2, 4-6}

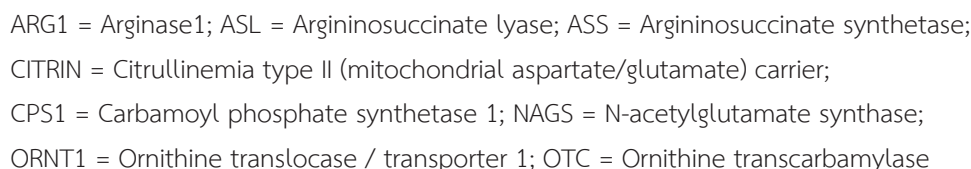
กลไกความผิดปกติในระดับชีวเคมี

กลไกการกำจัดแอมโมเนียผ่านจรรยาบรรณพร่องเกี่ยวข้องกับการทำงานของโปรตีน ทั้งที่อยู่ใน mitochondrial matrix และ cytoplasm ของเซลล์ตับ ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยความบกพร่องของเอนไซม์และสารที่เกี่ยวข้องเกือบทั้งหมดจะมีการถ่ายทอดแบบยีนด้อย ยกเว้นความบกพร่องของเอนไซม์ ornithine transcarbamylase (OTC) ที่ความผิดปกติของยีนถ่ายทอดบนโครโมโซม X⁵

สาเหตุของการเกิด UCDs ค่อนข้างซับซ้อน มีกลไกการเกิดพยาธิสภาพ 5 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 เกิดขึ้นภายในไมโทคอนเดรีย เอนไซม์ carbamoylphosphate synthetase I (CPS1) ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยารวมแอมโมเนียเข้ากับไบคาร์บอเนต เกิดเป็น carbamoyl phosphate เคลื่อนเข้าสู่จรรยาบรรณพร่อง (รูปที่ 1) การทำงานของเอนไซม์ CPS1 ในการเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์ carbamoyl phosphate ถูกควบคุมโดย N-acetylglutamate ซึ่งเป็นตัวช่วยกระตุ้นเอนไซม์ (allosteric activator) ซึ่ง N-acetylglutamate ถูกสังเคราะห์มาจาก glutamate และ acetyl-CoA โดยอาศัยเอนไซม์ N-acetylglutamate synthase (NAGS) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ผลของความผิดปกติของเอนไซม์ NAGS คล้ายคลึงกับของเอนไซม์ CPS1 คือส่งผลให้เกิดภาวะ hyperammonemia^{6,7}

ขั้นตอนที่ 2 เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ ornithine transcarbamylase (OTC) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาให้ carbamoyl phosphate จับกับ ornithine เกิดเป็น citrulline (รูปที่ 1) ความบกพร่องของเอนไซม์ OTC นี้ จัดเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของ UCDs โดยเอนไซม์นี้ถูกสร้าง



โดยยีน *SLC25A15* ที่อยู่บนโครโมโซม X ดังนั้น ในเพศชายที่มีความผิดปกติของยีนดังกล่าวจึงมีความรุนแรงของโรครุนแรงกว่า เนื่องจากเพศหญิงมีการสุ่มเลือกการแสดงออกของโครโมโซม X ซึ่งมีผลต่อระดับความรุนแรงของโรค อาการแสดงที่พบในผู้ป่วยเพศหญิงจึงมีทั้งแบบที่ไม่แสดงอาการเลยจนถึงอาการรุนแรงมาก

ได้เป็น argininosuccinate ความบกพร่องของเอนไซม์ ASS จึงทำให้เกิดภาวะ citrullinemia และ hyperammonemia ได้

Citrin คือ โปรตีนขนส่งที่อยู่บริเวณไมโทคอนเดรียทำหน้าที่พา aspartate ในไมโทคอนเดรียออกสู cytoplasm เพื่อใช้ในวงจรยูเรีย อีกทั้งยังพา glutamate จาก cytoplasm เข้าสู่ไมโทคอนเดรียเช่นกัน ดังนั้น ความผิดปกติของยีน *SLC25A13* ที่ทำหน้าที่สร้างโปรตีนขนส่งนี้อาจทำให้เกิดภาวะ citrullinemia และ hyperammonemia ได้^{6,7}

ขั้นตอนที่ 4 อาศัยตัวเร่งปฏิกิริยา argininosuccinate lyase (ASL) ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาตัด argininosuccinate ได้เป็น fumarate และ arginine ความผิดปกติของเอนไซม์ ASL ทำให้ระดับ citrulline และ argininosuccinate ในเลือดสูงขึ้น ก่อให้เกิด UCDs ใน

ทารกแรกเกิดและในผู้ใหญ่ได้^{6,7}

ขั้นตอนที่ 5 อาศัยตัวเร่งปฏิกิริยา **arginase** ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาตัด arginine ได้เป็น urea และ ornithine โดย ยีน **ARG1** ทำหน้าที่สร้าง arginase หากเกิดความผิดปกติกับยีนหรือเอนไซม์ดังกล่าว จะทำให้เกิดภาวะ argininemia คือ มีระดับ arginine ในเลือดสูงร่วมกับ hyperammonemia โดยอาการแสดงมักเกิดขึ้นในเด็กอายุ 3 ปีขึ้นไป^{6,7}

การวินิจฉัย UCDs

อาการแสดงทางคลินิก

อาการทางสมองเหตุจากแอมโมเนีย (ammonia-triggered encephalopathy) มักเป็นอาการแสดงของ UCDs ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทและ/หรือทางจิตเวช ภาวะตัววูบเฉียบพลัน ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะพิษหรือการวินิจฉัยแยกโรคของภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด ควรพิจารณาถึง UCDs และแนะนำให้มีการตรวจวัดระดับแอมโมเนียในเลือดร่วมกับการวิเคราะห์หาสาเหตุอย่างเร่งด่วน

UCDs อาจแสดงอาการที่ไม่จำเพาะเจาะจงเกี่ยวกับ ระบบการทำงานของตับ-การย่อยอาหาร ภาวะอาการคล้ายโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (stroke-like episodes) อาการเคลื่อนไหวผิดปกติโคเรีย (chorea) ภาวะสมองพิการ ภาวะสมองบวม สูญเสียการมองเห็นจากความผิดปกติของสมอง (episodic cortical visual losses) อาการคล้ายออทิสซึม (autism-like symptoms)⁶

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกควรได้รับการวินิจฉัยและตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ดังนี้

1. การตรวจวัดระดับแอมโมเนียในเลือด

การตรวจวัดระดับแอมโมเนียในเลือดจำเป็นอย่างยิ่งเนื่องจากระยะเวลาที่เกิด hyperammonemia สัมพันธ์กับผลลัพธ์ในการรักษาของผู้ป่วย ทารกแรกเกิดและผู้ใหญ่ที่มีภาวะ hyperammonemia มีระดับความเข้มข้นของแอมโมเนียในเลือด มากกว่า 100 $\mu\text{mol/L}$ และ

50 $\mu\text{mol/L}$ ตามลำดับ (โดยในผู้ป่วยทารกแรกเกิดมักมีระดับกลูตาามีนในเลือดสูงร่วมด้วย) เพื่อการวินิจฉัยที่รวดเร็วควรใช้ระบบบันทึกและการแจ้งเตือนอิเล็กทรอนิกส์ ตรวจวัดระดับแอมโมเนียภายใน 2 ถึง 7 วันหลังคลอด^{6,8}

2. การตรวจวิเคราะห์ blood gas เพื่อหาภาวะ respiratory alkalosis ที่มักเกิดขึ้นร้อยละ 50 ของผู้ป่วย UCDs แบบเฉียบพลันเนื่องจากแอมโมเนียที่สูงขึ้นจะจับกับ free hydrogen ion (H^+) กลายเป็น ammonium ion (NH_4^+) มีผลต่อศูนย์ควบคุมการหายใจทำให้ผู้ป่วยหายใจถี่ขึ้นจนเกิดภาวะเลือดเป็นด่างจากการหายใจ^{1,7}

3. การตรวจวัดระดับ blood urea nitrogen (BUN) คือ การวัดค่าไนโตรเจนจากยูเรียในเลือด ผู้ป่วย UCDs มักตรวจพบค่า BUN ต่ำกว่าปกติ เนื่องจากตับไม่สามารถเปลี่ยนแอมโมเนียให้เป็นยูเรียได้ โดยช่วงค่าปกติของระดับ BUN มีดังนี้^{1,9,10}

- Newborn (ทารกแรกเกิด) : 3-12 mg/dL
- Infant (ทารกอายุ 1-12 เดือน) : 5-18 mg/dL
- Child (เด็ก) : 5-18 mg/dL
- Adult (ผู้ใหญ่) : 10-20 mg/dL หรือ 3.6-7.1 mmol/L (SI units)
- Elderly (ผู้สูงอายุ) : ระดับ BUN อาจมากกว่าในผู้ใหญ่เล็กน้อย

นอกจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ควรมีการตรวจทางชีวเคมีเพื่อสนับสนุนโรคในกลุ่มนี้ คือ การตรวจกรดอะมิโนในพลาสมาหรือหยดเลือด ร่วมกับการตรวจ urine organic acids และ orotic acid โดยควรทราบผลการตรวจภายใน 24 ชั่วโมง และสามารถทำการรักษาผู้ป่วยได้เลยแม้ยังไม่ทราบผลตรวจแน่ชัด⁶ (ในประเทศไทยสามารถส่งตรวจทางชีวเคมีได้ โดยมีการรายงานผลกลับภายในหนึ่งถึงเจ็ดวันแล้วแต่ห้องปฏิบัติการ)

การวินิจฉัยแยกโรค

ส่วนใหญ่ UCDs ในทารกที่มีอาการแสดงช่วงต้น (early-onset hyperammonemia) มักได้รับการวินิจฉัยผิดเป็นภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งนอกจาก

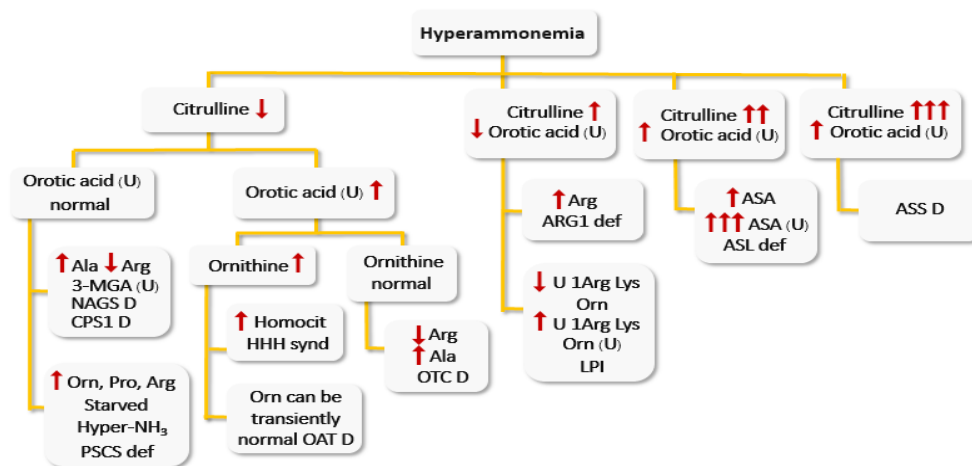
ภาวะ UCDs แล้วความผิดปกติที่อาจทำให้เกิด hyperammonemia นั้นมีหลายสาเหตุด้วยกัน เช่น ภาวะตับวาย การติดเชื้อแต่กำเนิดในทารก และการคลอดก่อนกำหนด ในส่วนของ late-onset hyperammonemia อาจมีสาเหตุจากระดับแอมโมเนียในเลือดที่สูงกว่าปกติเมื่ออายุมากขึ้น การสลายตัวของโปรตีนที่เพิ่มขึ้น (เช่น ผู้หญิงในช่วงระยะหลังคลอด การได้รับยาเคมีบำบัดหรือ ยาสแตียรอยด์ มีบาดแผล/บาดเจ็บ มีเลือดออกในทางเดินอาหาร) ภาวะตับวายเฉียบพลันหรือเรื้อรัง การได้รับสารพิษจากภายนอกร่างกาย การได้รับยาบางชนิด (เช่น valproate และ L-asparaginase/pegaspargase) โรคเส้นเลือดลัดข้ามตับ (porto-systemic shunting) โรคเรย์ซินโดรม (Reye syndrome) ภาวะที่มีการสร้างแอมโมเนียในร่างกายปริมาณมาก (เช่น urease-positive bacteria overgrowth และ genito-urinary infection) และการได้รับสารที่มีไนโตรเจนในปริมาณ

มาก (เช่น การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ การได้รับสารละลาย glycine ในการผ่าตัดต่อมลูกหมากด้วยวิธีส่องกล้อง)⁶

การตรวจวิเคราะห์ทางชีวเคมีและเอนไซม์

ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติควรส่งตรวจวัดระดับกรดอะมิโนในพลาสมา โดยเครื่อง amino acid analyzer ซึ่งอาศัยหลักการของ liquid chromatography¹ การตรวจทางคลินิกและวิธีวิเคราะห์ดังกล่าวสามารถแยกการเกิดภาวะ hyperammonemia จากสาเหตุอื่นได้ โดยทั่วไปภาวะ UCDs มักตรวจพบความผิดปกติของระดับกรดอะมิโนในเลือด ทั้งนี้ ขั้นตอนการวินิจฉัยภาวะ hyperammonemia ที่มีรูปแบบค่าชีวเคมีค่อนข้างเฉพาะเจาะจงตามชนิดของเอนไซม์หรือยีนที่ผิดปกติ ดังแสดงในรูปที่ 2^{4,6}

หากไม่พบความผิดปกติของค่าชีวเคมี การวินิจฉัยสุดท้าย คือ การตรวจสอบการทำงานของเอนไซม์ที่



(U) = urine หรือปัสสาวะ; 3-MGA = 3-methylglutaconic acid; Ala = alanine; Arg = arginine; ARG1 = arginase 1; ASA = arginosuccinic acid; ASS = argininosuccinate synthetase; CPS = carbamoyl phosphate synthetase; HHH = hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria; LPI = lysinurix protein intolerance; Lys = lysine; NAGS = N-acetylglutamate synthase; OAT = ornithine aminotransferase; Orn = ornithine; OTC = ornithine transcarbamylase; P5CS = pyrroline-5-carboxyl synthetase; Pro = proline

รูปที่ 2 ขั้นตอนการวินิจฉัยผู้ป่วย late onset hyperammonemia โดยระดับ citrulline ในเลือดและ orotic acid ในปัสสาวะ สามารถใช้ระบุหรือนำไปวิเคราะห์หาความผิดปกติของ UCDs แต่ละรูปแบบได้ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

เกี่ยวข้องกับวงจรวารี ซึ่งเอนไซม์ทั้งหมดอยู่ในตับและเอนไซม์บางส่วนอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดง เซลล์เยื่อบุลำไส้ และเซลล์ไฟโบรบลาสต์ อย่างไรก็ตาม วิธีการตรวจเอนไซม์ไม่เป็นที่นิยม แต่จะนำมาใช้เมื่อการตรวจทางอนุพันธุกรรม (molecular genetic analysis) ให้ผลเป็นลบ หรือใช้สำหรับการวิจัยเพื่อยืนยันผลการตรวจทางพันธุกรรมที่ให้ผลไม่ชัดเจน⁶

การจัดการภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเฉียบพลัน

การพยากรณ์ความรุนแรงของโรคขึ้นอยู่กับ 2 ปัจจัย ได้แก่ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเกิดภาวะโคม่า และระดับความเข้มข้นสูงสุดของแอมโมเนียในเลือด ความรวดเร็วในการรักษาเป็นปัจจัยสำคัญที่ทุกสถานพยาบาลควรมีมาตรการในการจัดการและมีความพร้อมในส่วนของการเลือกแรก ตารางที่ 1 แสดงการจัดการผู้ป่วยตามอาการและระดับแอมโมเนียในเลือด⁶ สามารถเริ่มการรักษาได้โดยไม่ต้องทราบชนิดของเอนไซม์ที่ผิดปกติ มีเป้าหมายในการรักษา คือ ลดปริมาณการสร้าง เพิ่มการขับออกของแอมโมเนียผ่านวิถีทางเลือกอื่น⁴ ตารางที่ 2 แสดงขนาดยาที่ใช้รักษาภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเฉียบพลัน และภาวะทรุดหนักเฉียบพลัน (acute decompensation) ในกลุ่มโรคทวารวารีแบบพร่อง⁶ ซึ่งเป็นยาในรูปแบบฉีดที่ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย การบริหารยาในประเทศไทยจึงเป็นในรูปแบบรับประทานโดยขนาดยาที่ใช้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

การจัดการภาวะบกพร่องของวงจรวารีในระยะยาว

การจัดการภาวะบกพร่องของวงจรวารีระยะยาวมีวัตถุประสงค์ในการควบคุมระบบเมแทบอลิซึม ป้องกันโรคแทรกซ้อน และเพื่อให้พัฒนาการเจริญเติบโตของผู้ป่วยเป็นปกติ มีการปฏิบัติดังต่อไปนี้⁶

- รับประทานยาที่มีกลไกในการกำจัดของเสียในรูปของไนโตรเจนและขับออกจากร่างกาย ได้แก่ sodium benzoate, sodium phenylacetate และ glycerol phenylbutyrate (GPB) (ขนาดรับประทาน ดังแสดงในตารางที่ 3)

- จำกัดการรับประทานโปรตีน (low-protein diet)
- รับประทานโปรตีนเสริม arginine และ/หรือ citrulline (ขนาดรับประทาน ดังตารางที่ 3)
- รับประทานอาหารเสริม เช่น วิตามินและแร่ธาตุที่จำเป็น
- รับประทานกรดอะมิโนจำเป็นเสริมในผู้ป่วยบางราย
- เตรียมการจัดการหรือการรักษาฉุกเฉินของอาการแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้น

เภสัชบำบัดในการรักษา UCDs

ยาที่ใช้ในการรักษา UCDs แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มยาที่ทำหน้าที่กำจัดไนโตรเจน (nitrogen scavengers) ยาในกลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับกับสารประกอบไนโตรเจน และขับออกจากร่างกาย ได้แก่ sodium benzoate, sodium phenylbutyrate (prodrug) / sodium phenylacetate และ glycerol phenylbutyrate (GPB)⁶
2. กลุ่มยาที่เป็น deficient metabolites ได้แก่ L-arginine, L-citrulline และ carbamoylglutamate^{6,11}

Sodium benzoate และ sodium phenylbutyrate/sodium phenylacetate

Sodium phenylacetate หรือ phenylbutyrate เป็น prodrug เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะจับกับ glutamine (มีไนโตรเจนในโครงสร้าง 2 อะตอม) ได้เป็น phenylacetylglutamine (PAGN) และในขณะที่ sodium benzoate จับกับ glycine (มีไนโตรเจนในโครงสร้าง 1 อะตอม) ได้เป็น hippurate โดยเมแทบอลิซึมทั้ง 2 ชนิดนี้จะถูกขับออกทางปัสสาวะ ดังแสดงในรูปที่ 3⁴

ในการรักษา UCDs ระยะเฉียบพลัน ช่องทางการบริหารยา sodium benzoate และ sodium phenylacetate คือ การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV bolus) ซึ่งการบริหารยารูปแบบดังกล่าวในขนาดสูง หรือมีการให้ซ้ำแบบ IV bolus ต้องระวังความเสี่ยงจากการสะสมของยาในร่างกาย ซึ่งจะก่อให้เกิดความเป็นพิษได้ (ปัจจุบัน

ตารางที่ 1 การจัดการผู้ป่วยตามอาการและระดับแอมโมเนียในเลือด^a

ระดับแอมโมเนียในเลือด ($\mu\text{mol/L}$)	ผู้ป่วยที่ ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย	ผู้ป่วยที่ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น UCDs	คำแนะนำเพิ่มเติม
สูงกว่าขอบบนของค่าปกติ	- หยุดการบริโภคโปรตีน - ให้ glucose ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดที่เหมาะสม เพื่อป้องกันการเกิดแคลเทบอลิซึม : (10 mg/kg/min ในทารกแรกเกิด, 8 mg/kg/min ในทารก และ 6 mg/kg/min ในผู้ป่วยทั่วไป) $\pm$ insulin^b - ตรวจวัดระดับแอมโมเนียในเลือดทุก 3 ชั่วโมง	- หยุดการบริโภคโปรตีน - ให้ glucose ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดที่เหมาะสม เพื่อป้องกันการเกิดแคลเทบอลิซึม : (10 mg/kg/min ในทารกแรกเกิด, 8 mg/kg/min ในทารก และ 6 mg/kg/min ในผู้ป่วยทั่วไป) $\pm$ insulin^b - ตรวจวัดระดับแอมโมเนียในเลือดทุก 3 ชั่วโมง	- หยุดการให้โปรตีนนานที่สุด 24 ชั่วโมง - หลีกเลี่ยงการเปลี่ยนถ่ายเลือดซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดแคลเทบอลิซึม - ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเป็นอันตรายอย่างมาก (hyperosmolarity) - หากเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงรุนแรงร่วมกับระดับแลคเตทสูง (>3 mmol/L) ให้ลดอัตราการให้กลูโคสและเพิ่มการให้อินซูลิน - หลีกเลี่ยงการให้สารละลายไฮโปโทนิก
>100 และ $<250^a$	- เริ่มการรักษาด้วย L-arginine และ sodium benzoate ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ตารางที่ 2) - เริ่มการรักษาด้วย carbamoylglutamate, carnitine, vitamin B₁₂, biotin (ตารางที่ 2)	- รักษาต่อด้วย L-arginine (ให้ต่อเนื่อง หรือ + L-citrulline สำหรับ mitochondrial UCDs) และ sodium benzoate $\pm$ sodium PBA/ phenylacetate^c (ตารางที่ 2), เพิ่มขนาดยาหรือพิจารณาให้ยาทางหลอดเลือดดำ - พิจารณาให้แหล่งพลังงานที่ปราศจากโปรตีน (glucose polymer และ lipid emulsions) ทางสายยาง (NG tube) ยกเว้นกรณีเด็กอายุเกิน 10 g carbohydrate จาก glucose polymer และ 4 g lipids = ~ 76 kcal/100 ml)	- เสริมโซเดียมและโพแทสเซียมให้ผู้ป่วยตามระดับอิเล็กโทรไลต์ที่ตรวจวัดได้ - พิจารณาปริมาณโซเดียมที่ผู้ป่วยได้รับ หากมีการให้ยา sodium benzoate หรือ sodium phenylbutyrate^d - ไม่ให้ L-arginine ในผู้ป่วย ARG1D (Arginase-1 Deficiency) - มีข้อกังวลบางประการกับการใช้ sodium benzoate ในผู้ป่วย organic acidurias (OAs) - หลีกเลี่ยงการบริหารยาในรูปแบบยาฉีดซ้ำหลายครั้ง - ตรวจวัดระดับฟอสเฟตในเลือดและเสริมให้ในช่วงต้น โดยเฉพาะขณะทำการฟอกเลือด
250 - 500	- ตามที่กล่าวไว้ด้านบน - เตรียมการฟอกเลือดในผู้ป่วยที่มีอาการ encephalopathy และ/หรือมีระดับแอมโมเนียในเลือดสูงเร็วหรือในรายที่เริ่มมีอาการแสดงเร็ว (ในวันที่ 1 หรือ 2) - เริ่มการฟอกเลือดหากระดับแอมโมเนียในเลือดไม่ลดลง ภายใน 3-6 ชั่วโมง	- ตามที่กล่าวไว้ด้านบน แต่ให้ยาทุกรายการทางหลอดเลือดดำ - เตรียมการฟอกเลือดในผู้ป่วยที่มีอาการ encephalopathy และ/หรือมีระดับแอมโมเนียในเลือดสูงเร็วหรือในรายที่เริ่มมีอาการแสดงเร็ว (ในวันที่ 1 หรือ 2) - เริ่มการฟอกเลือดหากระดับแอมโมเนียในเลือดไม่ลดลง ภายใน 3-6 ชั่วโมง	
500 - 1000	- ตามที่กล่าวไว้ด้านบน - เริ่มการฟอกเลือดทันที	- ตามที่กล่าวไว้ด้านบน - เริ่มการฟอกเลือดโดยเร็วที่สุด	
>1000	ประเมินการรักษาแบบเฉพาะเจาะจงต่อเนื้อ หรือเริ่มการดูแลแบบประคับประคอง	ประเมินการรักษาต่อ หรือเริ่มการดูแลแบบประคับประคอง	

^a เป็นเกณฑ์สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในช่วงทารกแรกเกิด (เกณฑ์สำหรับผู้ป่วยทารกแรกเกิด คือ ระดับแอมโมเนียในเลือด >150 และ <250 $\mu\text{mol/L}$)^b ตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด 30 นาที และทุกชั่วโมง หลังจากผู้ป่วยได้รับ insulin เนื่องจากทารกแรกเกิดบางรายไวต่ออินซูลินมาก^c สามารถให้สารละลาย sodium benzoate และ sodium phenylacetate ทางหลอดเลือดดำ: 250 mg/kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย 250 mg/kg IV infusion ต่อเนื่องนาน 24 ชั่วโมง โดยยาสูตรผสม sodium benzoate และ sodium phenylacetate เป็นยาที่ถูกจดทะเบียนโดยองค์การอาหารและยา (มีใช้ในสหภาพยุโรปจัดเป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม Named Patient Basis แต่ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย) มีข้อบ่งชี้ใช้เสริมการรักษาภาวะ hyperammonemia เฉียบพลันและ encephalopathy ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของเอนไซม์ในวงจรรูเรีย^d 1 g sodium benzoate และ sodium phenylbutyrate (PBA) ให้ปริมาณโซเดียม เท่ากับ 7 และ 5.4 mmol ตามลำดับ

(เนื่องจากยังไม่มีรูปแบบยาฉีดจำหน่ายในประเทศไทย จึงทำการบริหารยาในรูปแบบรับประทาน โดยขนาดยาที่ใช้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ)

ตารางที่ 2 ขนาดยาที่ใช้รักษาภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเฉียบพลัน และภาวะทรุดหนักลงเฉียบพลัน (acute decompensation) ในกลุ่มโรคจรรยาบรรณพร่อง^๑

รูปแบบความผิดปกติ	Sodium benzoate (ผสมยาในสารละลาย 10% glucose แล้วให้ทางหลอดเลือดดำ)	Sodium PBA/sodium phenylacetate (ผสมยาในสารละลาย 10% glucose แล้วให้ทางหลอดเลือดดำ)	L-arginine hydrochloride (ผสมยาในสารละลาย 10% glucose แล้วให้ทางหลอดเลือดดำ)	N-carbamylglutamate (ให้เฉพาะรูปแบบยารับประทาน/ผ่านทางเดินอาหารเท่านั้น)
ยังไม่มีรูปแบบยาคิด จำหน่ายในประเทศไทย ^๑				
Undiagnosed patient ^๓	ให้ขนาดยา 250 mg/kg คัดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย maintenance: 250-500 mg/kg/d ^๔ (กรณีน้ำหนักมากกว่า 20 kg ให้ขนาดยา 5.5 g/m ² /d)	ให้ขนาดยา 250 mg/kg คัดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย maintenance: 250-500 mg/kg/d ^๔	ให้ขนาดยา 250 (ถึง 400) mg/kg (1-2 mmol/kg) คัดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย maintenance: 250 mg/kg/d (1.2 mmol/kg/d)	ให้ยา 100 mg/kg ทางสายยาง (NG tube) หลังจากนั้นให้ 25-62.5 mg/kg ทุก 6 ชั่วโมง
NAGSD	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ให้ขนาดยา 250 mg/kg (1.2 mmol/kg) คัดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย maintenance: 250 mg/kg/d (1.2 mmol/kg/d)	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน
CPS1D และ OTCD	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	-
ASSD	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	-
ASLD ^๔	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ให้ขนาดยา 200-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) คัดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย maintenance: 200-400 mg/kg/d (1-2 mmol/kg/d)	-
ARG1D ^๖	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	-	หลีกเลี่ยงการใช้ยา ^๗	-
HHH syndrome	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ให้ขนาดยา 250 mg/kg (1.2 mmol/kg) คัดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย maintenance: 250 mg/kg/d (1.2 mmol/kg/d)	-

หมายเหตุ:

ARG1D = arginase-1 deficiency; ASLD: arginosuccinic acid lyase deficiency; ASSD = arginosuccinic acid synthetase 1 deficiency; CPS1D = carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency; HHH syndrome = hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria; NAGSD = N-acetyl glutamate synthetase deficiency; OTCD = ornithine transcarbamylase deficiency;

- สามารถเริ่มการรักษาโดยใช้ขนาดยาที่ระบุในตาราง แต่ต้องมีการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมตามระดับแอมโมเนีย และกรดอะมิโนในพลาสมาของผู้ป่วย
- ควรให้ยา sodium benzoate และ sodium phenylbutyrate (PBA) /phenylacetate คู่ขนานกันไปในการรักษาภาวะทรุดหนักลงเฉียบพลันของ UCDs
- ในกรณีที่ความรุนแรงน้อย ช่วงแรกอาจเริ่มต้นการรักษาด้วยยา sodium benzoate และสามารถให้ยา sodium PBA/phenylacetate ร่วมด้วย หากภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงยังคงมีอยู่หรือแย่ลง
- ภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเป็นสาเหตุของภาวะสมองบวม จึงควรเพิ่มการให้ NaCl ที่ไม่ใช้สารละลายไฮโปโทนิก เพื่อลดอาการดังกล่าว และควรคำนึงถึงปริมาณโซเดียมในยาอื่นที่ให้ทางหลอดเลือดดำ
- ขนาดยาสูงสุดต่อวัน: sodium benzoate 12 g/d, sodium PBA 12 g/d และ L-arginine 12 g/d

^๑ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย สามารถใช้ยาที่ระบุในตารางร่วมกันรักษา และพิจารณาการเสริมยา carnitine 100 mg/kg IV/d, hydroxycobalamin 1 mg IM/IV/d และ biotin 10 mg IV/PO/d

^๒รูปแบบความผิดปกติ ARG1D มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะทรุดหนักลงจากแอมโมเนียในเลือดสูงเฉียบพลัน

^๓หากผู้ป่วยอยู่ในช่วงฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis/hemodiafiltration) ควรเพิ่มขนาดยาเป็น 350 mg/kg/d (maintenance dose)

^๔ในรูปแบบความผิดปกติ ASLD การรักษาด้วยยา L-arginine อาจเพียงพอในการรักษาภาวะทรุดหนักลงเฉียบพลันสำหรับผู้ป่วยบางราย (เนื่องจากยังไม่มีรูปแบบยาคิดจำหน่ายในประเทศไทย จึงทำการบริหารยาในรูปแบบรับประทาน โดยขนาดยาที่ใช้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ)

ตารางที่ 3 ขนาดยารับประทานในการรักษากลุ่มโรควงจรยูเรียบกพร่องระยะยาว⁶

รูปแบบ ความผิดปกติ	Sodium benzoate ^e	Sodium PBA ^{a,e} , or GPB	L-arginine ^e (hydrochloride and/or free base)	L-citrulline ^e	Carbamoyl-glutamate ^e
NAGSD	-	-	-	-	ขนาดยา 10–100 mg/kg/d
CPS1D	ขนาดยาได้ถึง 250 mg/kg/d ^{b,c} ขนาดยาสูงสุด 12 g/d	น้ำหนัก <20 kg: ขนาดยาได้ถึง 250 mg/kg/d ^{b,c} น้ำหนัก >20 kg: ขนาดยา 5 g/m ² /d ^c ขนาดยาสูงสุด 12 g/d	น้ำหนัก <20 kg: ขนาดยา 100–200 ^b mg/kg/d หรือ 0.5–1 mmol/kg/d น้ำหนัก >20 kg: ขนาดยา 2.5–6 g/m ² /d ขนาดยาสูงสุด 6 g/d	100–200 mg/kg/d ^d ขนาดยาสูงสุด 6 g/d	-
OTCD	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	100–200mg/kg/d ^d ขนาดยาสูงสุด 6 g/d	-
ASSD	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	น้ำหนัก <20 kg: ขนาดยา 100–300 ^{b,c} mg/kg/d หรือ 0.5–1.5 mmol/kg/d น้ำหนัก >20 kg: ขนาดยา 2.5–6 g/m ² /d ^c ขนาดยาสูงสุด 8 g/d	-	-
ASLD	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	น้ำหนัก <20 kg: ขนาดยา 100–300 ^{b,c} mg/kg/d หรือ 0.5–1.5 mmol/kg/d น้ำหนัก >20 kg: ขนาดยา 2.5–6 g/m ² /d ^c ขนาดยาสูงสุด 8 g/d	-	-
ARG1D	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	หลีกเลี่ยงการใช้น้ำนี้		
HHH syndrome	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	น้ำหนัก <20 kg: ขนาดยา 100–200 ^b mg/kg/d น้ำหนัก >20 kg: ขนาดยา 2.5–6 g/m ² /d ขนาดยาสูงสุด 6 g/d	100–250 mg/kg/d ^d ขนาดยาสูงสุด 6 g/d	-

หมายเหตุ:

ARG1D = arginase-1 deficiency; ASLD = arginosuccinic acid lyase deficiency; ASSD = arginosuccinic acid synthetase 1 deficiency; CPS1D = carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency; HHH syndrome = hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria; NAGSD = N-acetyl glutamate synthetase deficiency; OTCD = ornithine transcarbamylase deficiency;

ยาทั้งหมดควรแบ่งการรับประทานออกเป็นสามถึงสี่ครั้งต่อวันพร้อมมื้ออาหาร และช่วงมื้ออาหารควรห่างที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

^a สมาชิกกลุ่มแนวปฏิบัติส่วนใหญ่พิจารณาว่า sodium phenylbutyrate (PBA) จัดเป็นยาทางเลือกที่สองสำหรับการรักษา UCDs ในระยะยาว และควรใช้ร่วมกับยา sodium benzoate ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย sodium benzoate อย่างเดียวไม่เพียงพอ

GPB (glycerol phenylbutyrate) และ sodium phenylbutyrate สามารถให้ phenylbutyrate ได้ในปริมาณที่เท่ากัน (มากกว่า 5%)

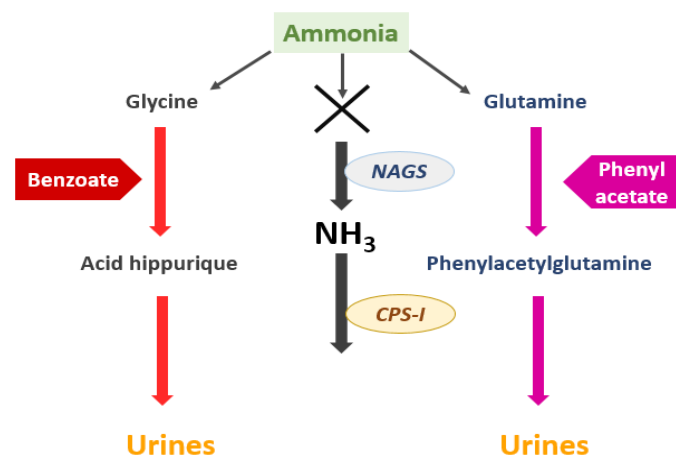
^b ควรมีการตรวจติดตามระดับยา benzoate/PBA และ arginine ในเซรัม/พลาสมา

^c ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องใช้ขนาดที่สูงขึ้น (จากการศึกษาขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา พิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 450–600 mg/kg/d

ในเด็กที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 20 kg และ 9.9–13.0 g/m²/d ในเด็กที่มีน้ำหนักมากกว่า 20 kg เด็กวัยรุ่นและผู้ใหญ่) ตามคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ

^d ไม่จำเป็นต้องให้ยา arginine ในผู้ป่วยที่ทำการรักษาด้วยยา citrulline

^e น้ำหนักยา 100 mg ให้ปริมาณ sodium benzoate เท่ากับ 0.694 mmol, sodium PBA เท่ากับ 0.537 mmol, esterified phenylbutyrate in GPB เท่ากับ 0.566 mmol, arginine hydrochloride เท่ากับ 0.475 mmol, arginine base เท่ากับ 0.574 mmol, citrulline เท่ากับ 0.571 mmol และ carbamoylglutamate เท่ากับ 0.532 mmol



รูปที่ 3 กลไกการกำจัดแอมโมเนียโดยวิธีทางเลือก (alternative pathway) ของยาในกลุ่ม nitrogen scavengers ได้แก่ benzoate และ phenylacetate (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

ยังไม่มีรูปแบบยาจัดจำหน่ายในประเทศไทย) อาการข้างเคียงที่เกิดจากยากลุ่มนี้ คือ คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ การขาดประจำเดือนหรือภาวะประจำเดือนผิดปกติ ความอยากอาหารลดลง การรับรสเปลี่ยน มีกลิ่นกาย และภาวะเลือดเป็นกรด (โดยเฉพาะการให้ยาในขนาดสูง) เป็นต้น ในรูปแบบยารับประทาน sodium phenylbutyrate และ sodium benzoate อาจทำให้เกิดภาวะ mucositis หรือ gastritis ซึ่งสามารถบรรเทาอาการดังกล่าวโดยการแบ่งการรับประทานยาเป็นสี่ครั้งต่อวัน พร้อมมื้ออาหาร และดื่มน้ำตามในปริมาณมาก⁶

สูตรตำรับ sodium phenylbutyrate ได้ถูกนำมาพัฒนาเภสัชชาติไม่พึงประสงค์ทำให้รับประทานง่ายขึ้น จนได้รับการอนุมัติสูตรตำรับจาก European Medicines Agency (EMA) นอกจากนี้ ยังมีการนำ sodium phenylbutyrate มาทำให้อยู่ในรูปแบบสารประกอบเอสเทอร์ ได้เป็น glycerol phenylbutyrate (GPB) ซึ่งมีข้อดี คือ ไม่มีโซเดียมในโครงสร้าง และเป็นของเหลวที่ไม่มีรสชาติ ได้รับการอนุมัติจาก EMA เช่นกัน⁶

ทั้งนี้หลายหน่วยงานในยุโรป ยังยกให้ sodium benzoate เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษา UCDs

ระยะยาว เนื่องจากมีข้อมูลการใช้มายาวนาน ปลอดภัย อาการข้างเคียงต่ำ และราคาเหมาะสม ซึ่งในปัจจุบัน sodium benzoate ไม่มีจำหน่ายในท้องตลาด โดยรูปแบบยาที่นิยมใช้ คือ ยาน้ำรับประทาน เนื่องจากง่ายต่อการบริหารยา และให้ขนาดยาที่ค่อนข้างแม่นยำเหมาะสมกับการรักษาผู้ป่วยเด็ก^{12,13} โดย sodium phenylbutyrate (PBA) เป็นยาทางเลือกที่สองสำหรับการรักษา UCDs ในระยะยาว และควรใช้ร่วมกับยา sodium benzoate ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย sodium benzoate อย่างเดียวไม่เพียงพอ⁶

การตั้งตำรับยารับประทาน sodium benzoate 100 mg/mL (10% W/V) 120 mL

Sodium benzoate เป็นเกลือที่เกิดจาก benzoic acid ที่จับกับโซเดียม ละลายได้ใน ethanol, methanol, ethylene glycol และน้ำ (ความสามารถในการละลายน้ำเท่ากับ 550 – 630 g/L ที่อุณหภูมิ 20°C) มีค่า pH 7.5 ที่ความเข้มข้นหลังละลายน้ำเท่ากับ 10 g/L ผงยาไม่มีรสชาติขมและเค็ม⁹ มีการศึกษาความคงตัวของสารละลาย 10% sodium benzoate ที่เตรียมจากผง sodium benzoate และ sterile water พบว่า หลังละลายได้สารละลายใสเป็นเนื้อเดียวกัน มีความคงตัว

ทางเคมีและกายภาพ เก็บในอุณหภูมิห้องและอุณหภูมิ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ ในสภาวะป้องกันแสงได้นาน 30 วันนับจากวันที่เตรียม¹³

โรงพยาบาลรามาริบัติ ผลิตยารับประทาน sodium benzoate 100 mg/mL โดยการแบ่งบรรจุ sodium benzoate 12 g ในรูปแบบผงแห้ง ลงในขวดพลาสติกพร้อมฝาปิดสนิท ขนาดบรรจุ 120 mL วิธีใช้ คือ ผสมน้ำต้มสุกที่เย็นแล้วเพื่อทำการละลายยา และปรับปริมาตรให้ถึงขีดบอกปริมาตร 120 mL เขย่าผสมจนได้เป็นสารละลายใสเนื้อเดียวกัน สภาวะการเก็บรักษายาผงแห้งสามารถเก็บที่อุณหภูมิห้อง อายุยาก่อนทำการละลายเท่ากับ 180 วัน และมีอายุยาหลังผสม 30 วัน ที่สภาวะการเก็บ $2-8^{\circ}\text{C}$ ¹³

L-arginine และ L-citrulline

มีการรายงานถึงประสิทธิภาพการรักษา UCDs ในผู้ป่วยเด็ก อายุมากกว่า 30 วันและมากกว่า 12 ปี ที่อยู่ในภาวะ hyperammonemic crisis โดยการให้ sodium benzoate ร่วมกับยา phenylacetate และ arginine พบอัตราการรอดชีวิต สูงถึงร้อยละ 98 และ 99 ตามลำดับ ผู้ป่วย UCDs ทุกชนิด (ยกเว้น ARG1D) มีระดับ arginine ในเลือดต่ำ ส่งผลกระตุ้นให้ร่างกายเพิ่มการสลายโปรตีน เนื่องจากวงจรการย่อยสลาย/การสังเคราะห์ถูกรบกวน การให้ arginine ในผู้ป่วยเหล่านี้จึงมีเป้าหมายเพื่อจำกัดกระบวนการสลายโปรตีน ซึ่งเป็นปัจจัยส่งเสริมให้ระดับยูเรียลดลงเช่นกัน⁴

L-arginine และ L-citrulline (สารตั้งต้นในการสร้าง arginine) จัดเป็นกรดอะมิโนจำเป็นที่ใช้ในการรักษา UCDs ทุกชนิด (ยกเว้น ARG1D) โดยมีเป้าหมายเพื่อเพิ่มการขับออกของแอมโมเนียผ่านวงจรยูเรีย ในผู้ป่วย UCDs ที่มีความผิดปกติแบบ ASLD และ ASSD การให้ arginine ทำให้วงจรยูเรียสามารถผลิต ornithine และลดความถี่ในการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการขับออกของ argininosuccinate และ citrulline ทางปัสสาวะ ซึ่งถือเป็นการกำจัดไนโตรเจนออกจากร่างกายอีกรูปแบบหนึ่ง ในผู้ป่วย UCDs ที่มีความผิดปกติแบบ NAGSD, CPS1D, OTCD

และ HHH syndrome สามารถให้ L-citrulline แทน L-arginine ได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาแสดงประสิทธิภาพเปรียบเทียบกันระหว่างยาทั้ง 2 ชนิดนี้ (L-arginine จัดเป็นข้อห้ามใช้ใน ARG1D เนื่องจากความผิดปกติรูปแบบนี้มีระดับ arginine ในเลือดที่สูงอยู่แล้ว)⁶

ขณะทำการรักษา ควรตรวจวัดระดับ arginine ในเลือดของผู้ป่วยทุกราย โดยผู้ป่วยควรมีระดับความเข้มข้นของ arginine ในเลือดขณะอดอาหาร อยู่ในช่วง $70 - 120 \mu\text{mol/L}$ ⁶

การตั้งตำรับยารับประทาน arginine hydrochloride 100 mg/mL (10% W/V) 120 mL

L-arginine หรือ L-arginine HCl ถูกใช้ในการรักษา UCDs ทั้งแบบเฉียบพลันและระยะยาว โดยมีเป้าหมายหลักเพื่อให้ร่างกายได้รับ L-arginine ในปริมาณที่เพียงพอต่อการเจริญเติบโต และเพื่อเพิ่มการขับออกของเสียในรูปแบบของไนโตรเจนออกจากร่างกาย¹⁴

โรงพยาบาลรามาริบัติ ผลิตยารับประทาน arginine hydrochloride 100 mg/mL โดยแบ่งบรรจุ L-arginine hydrochloride 12 g ในรูปแบบผงแห้ง ลงในขวดพลาสติกพร้อมฝาปิดสนิท ขนาดบรรจุ 120 mL วิธีใช้ คือ ผสมน้ำต้มสุกที่เย็นแล้วเพื่อทำการละลายยา และปรับปริมาตรให้ถึงขีดบอกปริมาตร 120 mL เขย่าผสมจนได้เป็นสารละลายใสเนื้อเดียวกัน กำหนดอายุผงยาก่อนทำการละลายเท่ากับ 180 วัน ที่สภาวะการเก็บรักษายาอุณหภูมิห้อง และอายุยาหลังผสม 14 วัน ที่สภาวะการเก็บ $2-8^{\circ}\text{C}$ อ้างอิงตามข้อมูลเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopoeia USP General Chapters <795> Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations)¹⁵ รูปแบบยาที่นิยมใช้ในการรักษา คือ ยารับประทาน แต่เนื่องจาก L-arginine เป็นสารที่มีรสขม การพัฒนาสูตรตำรับที่กลบรสชาติไม่พึงประสงค์ของยาได้จะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้ตรงตามแผนการรักษามากขึ้น¹⁴

N-carbamoyl-L-glutamate (carglumic acid หรือ carbamoylglutamate)

N-carbamoyl-L-glutamate คือ deacylase-resistant NAG analogue เป็นยาที่ค่อนข้างเฉพาะเจาะจงกับ UCDs ชนิด NAGSD โดยมีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับ NAG คือ สามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CPS1 ในวงจรยูเรียให้ทำงานปกติ อนุพันธ์นี้สามารถนำไปใช้ในการวินิจฉัยแยกชนิดของ UCDs ในทารกที่มีระดับแอมโมเนียในเลือดสูงแบบไม่ทราบสาเหตุ แต่ควรใช้อย่างระมัดระวัง EMA อนุมัติให้ N-carbamoyl-L-glutamate เป็นยาที่ใช้ในการรักษา UCDs ชนิด NAGSD และภาวะ hyperammonemia ที่เกิดจากโรคทางพันธุกรรม organic acidurias ขณะนี้ยังไม่มีรายงานความปลอดภัย หรืออาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาวของยาดังกล่าว แต่มีข้อมูลการใช้ในขนาดสูงว่าอาจทำให้เกิดอาการคล้ายโรคภัยตาคาร์จีน (Chinese restaurant syndrome)⁶ หรืออาการแพ้ผื่นผื่น มีอาการแสดง คือ ปวดศีรษะ วิงเวียน เหงื่อออก ปวดท้อง ลมพิษ หรืออาการบวมของเนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนัง (angioedema) หลังจากรับประทาน monosodium glutamate (MSG)¹⁶

Carnitine

ผู้ป่วย UCDs บางรายอาจเกิดภาวะ carnitine deficiency จากการจำกัดอาหารจำพวกโปรตีน และการรับประทานยาในกลุ่ม nitrogen scavengers เนื่องจากยากลุ่มนี้สามารถจับกับ carnitine และขับออกทางปัสสาวะได้ ดังนั้น ในระหว่างการรักษาผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระดับ carnitine ในเลือดอยู่เป็นประจำ⁶ และหากพบภาวะขาดคาร์นิทีนที่รุนแรง สามารถทำการรักษาโดยรับประทาน carnitine 25–50 mg/kg/day¹⁷

L-Carnitine มีผลช่วยปกป้องสมองจากภาวะ hyperammonemia โดยยาสามารถซึมผ่านเข้า blood brain barrier ไปออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการหายใจระดับเซลล์ในไมโทคอนเดรีย ที่ขั้นตอนปฏิกิริยา pyruvate oxidation, Krebs cycle และ การทำงานของเอนไซม์ glutamate dehydrogenase จึงเป็นสาเหตุให้ระดับแอมโมเนียในเลือดลดลง⁴

การตั้งตำรับยารับประทาน carnitine syrup

100 mg/mL (10% W/V) 60 mL

โรงพยาบาลรามยาธิปัตย์ ผลิตยารับประทาน carnitine syrup 100 mg/mL โดยแบ่งบรรจุ L-carnitine 6 g ในรูปแบบผงแห้ง ลงในขวดพลาสติกสีขาวพร้อมฝาปิดสนิท ขนาดบรรจุ 60 mL จัดชุดคู่กับน้ำกระสายยาที่ใช้ในการละลายยา คือ USP syrup 85% W/V 60 mL ที่มีพาราเบน (paraben) ทำหน้าที่เป็นสารกันเสีย วิธีใช้ คือ เทน้ำกระสายยาปริมาตร 60 mL ลงในขวดที่บรรจุผงยา ปิดฝา และทำการเขย่าผสมจนเป็นเนื้อเดียวกัน สภาวะการเก็บรักษายาผงแห้งสามารถเก็บที่อุณหภูมิห้อง กำหนดอายุยาก่อนทำการละลายเท่ากับ 180 วัน และอายุยาหลังผสมน้ำกระสายยาเท่ากับ 30 วัน ที่สภาวะการเก็บ 2–8°C¹⁸

การจัดการด้านโภชนาการ

การจัดการด้านโภชนาการของผู้ป่วย UCDs แบบเฉียบพลัน คือ การหยุดให้โปรตีนเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วยเป็นเวลา 24-48 ชั่วโมง แล้วจึงกลับมาให้อีกครั้งเพื่อป้องกันการสลายตัวของโปรตีนภายในร่างกาย นอกจากนี้ ยังควรเพิ่มการให้สารน้ำ 10-30% dextrose และ 20% fat emulsion เพื่อเพิ่มพลังงานให้ผู้ป่วย และป้องกันภาวะแคลเซียมที่ต่ำที่จะเกิดตามมาได้ กรณีที่ผู้ป่วยสามารถรับประทานได้ แต่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน สามารถให้ยาด้านอาเจียนในการบรรเทาอาการดังกล่าว และแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานโปรตีนเสริมการรักษา ได้แก่ L-arginine หรือ L-citrulline เพื่อส่งเสริมกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกายให้เป็นปกติ⁴

การฟอกไต (Dialysis)

การรักษาภาวะ hyperammonemia coma (ammonia > 250 µmol/L) อาศัยการเสริมฤทธิ์กันของ 2 ปัจจัย คือ การให้ sodium benzoate (± phenylacetate) ร่วมกับการฟอกเลือด พบว่า การฟอกเลือดนอกจากส่งผลให้ผู้ป่วยหายจากภาวะ encephalopathy แล้ว ยังสามารถป้องกันภาวะสมองบวมและการเสียชีวิตได้⁴

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis; HD) หรือ การบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous venovenous hemofiltration; CVVH) จัดเป็นการรักษาทางเลือกแรกในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะทรุดหนักลงเฉียบพลัน เนื่องจากผู้ป่วยผู้ใหญ่มีโอกาสเกิดภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง และสมองบวมได้เร็วกว่าในเด็ก จึงควรเริ่มพิจารณาการฟอกเลือดเมื่อระดับแอมโมเนียในเลือดมากกว่า $200 \mu\text{mol/L}$ ภายใต้การพิจารณาอาการและการทนต่อยาของผู้ป่วย และควรเริ่มการรักษาทันทีเมื่อระดับแอมโมเนียในเลือดมากกว่า $500 \mu\text{mol/L}$ ⁶

ภาวะแทรกซ้อนและการไหลเวียนโลหิตของทารกส่งผลให้การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีประสิทธิภาพในการกำจัดแอมโมเนียลดลง การฟอกเลือดเป็นช่วง (intermittent HD) จะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาได้ การบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) หรือ continuous veno-venous hemodia-filtration (CVVHDF) จัดเป็นการรักษาทางเลือกแรกในทารกแรกเกิด เนื่องจากมีประสิทธิภาพกำจัดแอมโมเนียอย่างต่อเนื่อง และผู้ป่วยทนต่อการรักษาได้ดี เริ่มการรักษาทันทีเมื่อระดับแอมโมเนียในเลือดมากกว่า $500 \mu\text{mol/L}$ ⁶

การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis; PD) เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพน้อยกว่ามาก ควรใช้วิธีนี้เฉพาะในกรณีที่ไม่สามารถทำ hemodialysis และไม่สามารถเคลื่อนย้ายผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่มีความพร้อมได้ ณ ขณะนั้น⁶

การปลูกถ่ายตับ (Liver transplantation)

การปลูกถ่ายตับคือวิธีการรักษาขั้นสุดท้ายสำหรับผู้ป่วย UCDs (ยกเว้น NAGSD) โดยพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำหลายครั้งของภาวะ hyperammonemia หรือดื้อต่อยา รักษา โดยวิธีนี้ควรทำก่อนที่ระบบประสาทของผู้ป่วยจะได้รับความเสียหายถาวร ช่วงอายุที่เหมาะสมในการปลูกถ่ายตับ คือ 3-12 เดือน ไม่ควรทำในทารกที่มีอายุต่ำกว่า 3 เดือนหรือมีน้ำหนักน้อย

กว่า 5 กิโลกรัม เพราะมีอัตราการรอดชีวิตต่ำและมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะแทรกซ้อน จากรายงานระบุว่าผู้ป่วย UCDs จำนวน 51 ราย ทำการผ่าตัดปลูกถ่ายตับแล้วได้ผลลัพธ์และคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ไม่ต้องจำกัดการรับประทานอาหารหรือยากลุ่ม scavenging agents อีกต่อไป^{4,6}

สถานการณ์โรคหายากในประเทศไทย

จากมติการประชุมคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (ครั้งที่ 10/2562 วันที่ 10 ตุลาคม 2562) ได้มีการเห็นชอบ ให้มีการดำเนินการบริการดูแลผู้ป่วยโรคหายากเป็นการเฉพาะ ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2563 โดยเริ่มในกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของสารโมเลกุลเล็ก (disorders of small molecules) จำนวน 24 โรค ให้จัดระบบส่งต่อวิธีพิเศษเพื่อเข้ารับการรักษาในศูนย์โรคหายาก จำนวน 7 แห่ง จัดค่าใช้จ่ายในการให้บริการทางการแพทย์สำหรับโรคหายาก เป็นค่าวินิจฉัย การตรวจยืนยัน การรักษาพยาบาล การติดตามผลการรักษา และค่าพาหนะรับส่งต่อส่งกลับไปยังโรงพยาบาล (ผู้ป่วยใน ผู้ป่วยนอก) หรือชุมชน

UCDs จัดอยู่ในกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของสารโมเลกุลเล็ก ยาที่มีในประเทศส่วนใหญ่ คือ การนำสารเคมีมาทำเป็นผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบรับประทานเท่านั้น ได้แก่ sodium benzoate 100 mg/mL 120 mL, arginine hydrochloride 100 mg/mL 120 mL และ carnitine syrup 100 mg/mL 60 mL หรือมีการนำเข้ายาบางรายการ เช่น Carbaglu® (carglumic acid) ที่ถูกขึ้นทะเบียนเป็นยากำพร้าในประเทศไทยแล้ว (ประกาศจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาบัญชีรายการยากำพร้า พ.ศ. 2561) ทั้งนี้ยังคงมียาบางรายการที่ขณะนี้ ยังไม่มีการผลิต นำเข้า หรือจำหน่ายในประเทศ ซึ่งสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) จะเป็นผู้ประสานกับองค์การเภสัชกรรม เพื่อผลิตและจัดหาในการรักษาโรคหายาก 24 โรค และประสานสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) เพื่อดำเนินการขับเคลื่อนเรื่องยากำพร้าและยา จ.2 อย่างเป็นระบบควบคู่

กันต่อไป

บทสรุป

การรักษาโดยวิธีทางเลือก (alternative pathway therapy) สามารถใช้รักษาผู้ป่วย UCDs ทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะยาว โดยการให้ยาในกลุ่ม nitrogen scavengers และเสริมโปรตีน L- arginine หรือ L-carnitine จะให้ผลการเดี่ยวหรือร่วมกัน ขึ้นอยู่กับลักษณะความบกพร่องของเอนไซม์ในผู้ป่วยแต่ละคน ในส่วนของ hyperammonemic crisis สามารถทำการรักษาโดยการให้ sodium benzoate/sodium phenylacetate ร่วมกับการให้ arginine ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งประเทศไทยยังไม่มีจำหน่ายในรูปแบบยาฉีด จึงทำการบริหารยาในรูปแบบรับประทาน โดยขนาดยาที่ใช้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ การรักษาโดยวิธีทางเลือกนี้ต้องทำร่วมกับการจัดการด้านโภชนาการ สามารถ

ลดความเจ็บป่วย และการเสียชีวิตได้จริง แต่ยังมีข้อเสียคือการได้รับยาเกินขนาดระหว่างการรักษาโดยเฉพาะในผู้ป่วยทารกและเด็กที่ระบบเมแทบอลิซึมหรือการเจริญเติบโตของร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงในแต่ละช่วงวัย ส่งผลต่อการกำหนดปริมาณยาที่ควรได้รับในแต่ละครั้ง อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพจำกัดในการป้องกันการเกิดภาวะ hyperammonemia ดังนั้น กรณีผู้ป่วยที่ต่อการรักษา การปลูกถ่ายตับจัดเป็นการรักษาอีกวิธีหนึ่งที่ต้องพิจารณาในผู้ป่วยที่ยังควบคุมระบบเมแทบอลิซึมได้ไม่ดี มีอาการกำเริบบ่อยครั้ง หรือในผู้ป่วยเด็กที่แสดงอาการตั้งแต่ช่วงแรกเกิด วิธีการรักษาดังกล่าวต้องเกิดจากการปรึกษาและตัดสินใจร่วมกันในทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เนื่องจากมีความเสี่ยงของการผ่าตัด และการเกิดภาวะต่อต้านอวัยวะ โดยมีเป้าหมายการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ไม่จำเป็นต้องจำกัดการรับประทานอาหารหรือยาในกลุ่ม scavenging agents อีกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

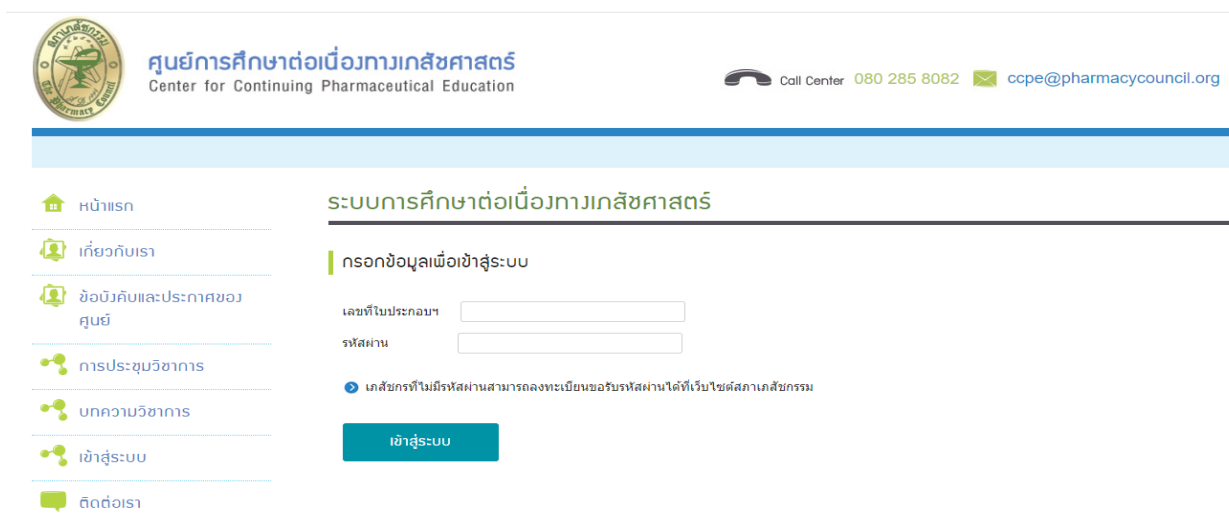
1. พรสวรรค์ วสันต์. โรคพันธุกรรมเมแทบอลิก (Inherited metabolic disorders). ใน: กิตติ อังศุสิงห์, นวลอนงค์ วิศิษฎ์สุนทร, อัจฉรา สัมบุณณานนท์, วาณี วิสุทธิ์เสริวงศ์, กฤตย์วิกรม ดรุรงค์พิศิษฐ์กุล, บรรณาธิการ. กุมารเวชปฏิบัติ ทันยุค. กรุงเทพมหานคร: ชวนพิมพ์; 2542. หน้า 233-49.
2. Scaglia F, Brunetti-Pierri N, Kleppe S, Marini J, Carter S, Garlick P, et al. Clinical consequences of urea cycle enzyme deficiencies and potential links to arginine and nitric oxide metabolism. J Nutr. 2004;134(10):2775S-82S.
3. Mew NA, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 2003 [cited 2021 Jun 27]. 1-21. Available from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/pdf/Bookshelf_NBK1217.pdf
4. Redant S, Empain A, Mugisha A, Kamgang P, Attou R, Honoré P, et al. Management of late onset urea cycle disorders - a remaining challenge for the intensivist? Ann Intensive Care. 2021;11(1):1-10.
5. พิสิษฐ์ ประพันธ์วัฒน์. บทที่ 12 ความผิดปกติแต่กำเนิดของกระบวนการเมแทบอลิซึม. ใน: เมแทบอลิซึมและโภชนาการ. [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2555 [สืบค้น 3 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://biochem.md.chula.ac.th/Data/PDF%20files/IEM2555.pdf>.
6. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inher Metab Dis. 2019;42(6):1192-230.
7. Stone WL, Basit H, Jaishankar G. Urea cycle disorders [Internet]. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information; 2021 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482363>
8. Daniel LI, Angulo-Cruz I, Sánchez-Abdon L, Patriocio-Martínez A. Disturbance of the glutamate-glutamine cycle, secondary to hepatic damage,

- compromises memory function. *Front Neurosci.* 2021;15:1-16.
9. Lerma EV. Blood Urea Nitrogen (BUN) [Internet]. New York: Medscape; 2019 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2073979-overview>
10. Barmore W, Azad F, Stone WL. Physiology, urea cycle [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 2021. [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513323>
11. Batshaw M, Monahan P. Treatment of urea cycle disorders. *Enzyme.* 1987;38(1-4):242-50.
12. Maines E, Urru S, Burri E, Piccoli G, Pedrolli A, Pasqualini A, et al. Formulation and clinical evaluation of sodium benzoate oral solution for the treatment of urea cycle disorders in pediatric patients. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21(100):1-8.
13. Balado A, Fernández A, Barrientos I, Montero J, Rey I, Ferreira A, et al. 3PC-005 Stability study of a 10% sodium benzoate oral solution. Section 3: Production and compounding. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26(Suppl 1):A39.
14. Hussein Q. Paediatric formulations of L-arginine for the use in urea cycle disorders [Internet]. Düsseldorf: Heinrich Heine University; 2009 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-13784/Promotion,%20Qaed%20Abdul%20Hussein.pdf>
15. The United States Pharmacopeial Convention. General Chapters <795> Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations [Internet]. Maryland: The United States Pharmacopeial Convention; updated 2020 May 1 [cited 2021 Jul 13]. Available from: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-795-rb-notice-20200424.pdf
16. Bawaskar HS, Bawaskar PH, Bawaskar PH. Chinese restaurant syndrome. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(1):49–50.
17. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):32.
18. The United States Pharmacopeial Convention. General Chapters <795> Pharmaceutical Compounding - Nonsterile Preparations [Internet]. Maryland: The United States Pharmacopeial Convention; updated 2019 Dec 1 [cited 2021 Jul 13]. Available from: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-795-postpone-ment-rb-notice-20191122.pdf

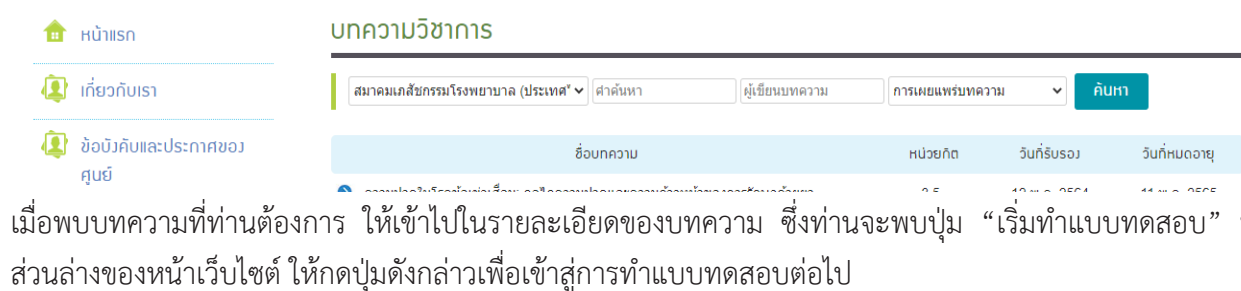
คำชี้แจง

การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>
2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่
เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบ
ประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์
การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์