



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ISSN 1513-4067 (Print), ISSN 2773-8663 (Online)

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตในสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกแรกเกิด
ที่ประกอบด้วยสารละลายกรดอะมิโนในซีการค้ำอะมิพาเรน

Compatibility of calcium gluconate and sodium glycerophosphate in neonatal parenteral nutrition
containing Amiparen[®], a commercial amino acid solution 105

กฤติยา สอนเสาวภาคย์, อรุณรัตน์ อริยวังโส, นวกรณ์ วิมลสารวงค์

บทความพิเศษวิทยา

พิษวิทยาของพืชกระท่อม 118

วุฒิชัย รุ่งเรือง

พิษวิทยาของกัญชา..... 125

ธนพล นิมสมบุรณ์

การทำให้ปัสสาวะเป็นด่างในภาวะพิษจากซาลิไซเลต..... 137

พรชนก มนแก้ว

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

ATP Citrate Lyase Inhibitors: A Novel Target for Treatment of Dyslipidemia 149

ภาณุพงศ์ เทียนสุวรรณ, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-07-2563



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy) (ISSN 1513-4067) เป็นวารสารที่ได้รับการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ (peer-reviewed journal) จัดทำในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ โดย สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) กำหนดออกปีละ 3 ฉบับ เผยแพร่สำหรับสมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ บนเว็บไซต์ www.thaihp.org

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล ของสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
2. ให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และผู้สนใจ

ที่ปรึกษา

(Consultants)

- : ญ.รศ. อิตา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ. ปราณิ ภิญโญพัฒน์กร สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. อำนวย พฤกษ์ภาคภูมิ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

บรรณาธิการ

(Editor in Chief)

- : ญ.รศ.ดร. บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

รองบรรณาธิการ

(Associate Editors)

- : ญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ.รศ.ดร. สุวัฒนา จุฬาวัดนทล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ญ. จันทิมา โยธาพิทักษ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
ภก.รศ. ธนรัตน์ สรรวเสนห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

กองบรรณาธิการ

(Editorial Board)

- : ภก.รศ.ดร. จีรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภก.ผศ. ศุภทัต ชูมนุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ญ. ลักขณา สุวรรณน้อย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ญ. ศยามล สุขขา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภก.รศ.ดร. ขาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ญ.ผศ.ดร. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ภก.รศ.ดร. ธีระ ฤทธิรอด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ญ.รศ.ดร. นฤมล เจริญศิริพรกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ญ.รศ.ดร. วีรวรรณ อุทัยภักดี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
 ภก.ผศ.ดร. เชิดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
 ญ.รศ.ดร. อัญชลี เพิ่มสุวรรณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 ญ.ผศ.ดร. พัทธวิภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 ญ.ผศ.ดร. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 ภก.ผศ. พิวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
 ภก.ผศ.ดร. แสง วัชรธนาภิ จ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
 ญ.รศ.ดร. จุราพร พงศ์เวชรักษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
 ภก.รศ.ดร. อรัณย์ เกษฏาณเมธา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
 ภก.ผศ.ดร. คณินท์ รังสาดทอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
 ญ.ผศ.ดร. อินทิรา กาญจนพิบูลย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
 ภก.รศ.ดร. สุรศักดิ์ ไชยสงค์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม
 ญ. นวภรณ์ วิมลสารวงค์ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
 ญ. มณรัตน์ เลหาจรีพันธ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
 ญ.รศ.ดร. โปยม วงศ์ภูวรักษ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
 ญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ผู้จัดการวารสาร : ญ. มุยะรี องค์กรเจริญ
(TJHP Manager)

ฝ่ายศิลป์ : นายชาคร นรเวทวงศ์กุล
(Graphic & Design)

เจ้าของ : สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(Owner) เลขที่ 3850/2 ถนนพระราม 4 แขวงพระโขนง เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110
 โทรศัพท์ 02-2499333 โทรสาร 02-2499331 e-mail: hp@thaihp.org

Website ของสมาคม : <http://www.thaihp.org>

ลิขสิทธิ์ : บทความในวารสารเป็นความคิดเห็นและอยู่ในความรับผิดชอบของผู้พิมพ์ และถือเป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ห้ามนำบทความทั้งหมด หรือบางส่วนไปใช้ประโยชน์ เช่น พิมพ์ซ้ำ ถ่ายทอดหรือเก็บไว้เป็นข้อมูลในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่ง ไม่ว่าโดยทางกายภาพ ทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือถ่ายสำเนา เว้นเสียแต่จะได้รับอนุญาตจากสมาคมฯ เป็นลายลักษณ์อักษร

คำชี้แจงจากบรรณาธิการ

วารสารฉบับที่ 2 ของปี พ.ศ. 2563 ประกอบด้วยนิพนธ์ต้นฉบับ 1 เรื่อง คือ ความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตในสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกแรกเกิดที่ประกอบด้วยสารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้าอะมิพาเรน เป็นการศึกษาทดลองที่มีประโยชน์สำหรับเภสัชกรผู้เตรียมสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกแรกเกิด ที่จะสามารถปรับเปลี่ยนสูตรได้โดยพิจารณาให้ตรงตามความต้องการของผู้ป่วย และมั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์ที่เตรียมขึ้นนั้นไม่มีตะกอน

บทความพิษวิทยาจำนวน 3 เรื่อง เรื่องแรก คือ พิษวิทยาของพืชกระท่อม เรื่องที่สอง คือ พิษวิทยาของกัญชา เรื่องที่สาม คือ การทำให้ปัสสาวะเป็นด่างในภาวะพิษจากซาลิไซเลต บทความพิษวิทยา 2 เรื่องแรก เป็นพิษที่เกิดจากการเสพยาในทางที่ผิด ซึ่งการแก้พิษไม่มียาต้านพิษจำเพาะ ต้องรักษาตามอาการ บทความพิษวิทยาเรื่องที่สาม เป็นพิษที่เกิดจากซาลิไซเลตที่การแก้พิษทำได้โดยการทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง อันเป็นการใช้ความรู้ทางเคมีและความรู้เกี่ยวกับการเคลื่อนย้ายของสารผ่านเซลล์

บทความสุดท้ายของวารสารฉบับนี้เป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง เรื่อง ATP Citrate Lyase Inhibitors: A Novel Target for Treatment of Dyslipidemia มีเนื้อหาเกี่ยวกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ATP citrate lyase ยาสามารถลดระดับ low-density lipoprotein cholesterol และลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ เป็นยากลุ่มใหม่ที่มีความน่าสนใจมาก เภสัชกรสามารถอ่านและตอบคำถามท้ายบทเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิต โดยจะได้ 3 หน่วยกิต

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร. ปุษบา จินดาวิจักขณ์

บรรณาธิการ

คำแนะนำแก่ผู้นิพนธ์บทความสำหรับส่งตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล เป็นวารสารวิชาการของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) มีวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์แก่สมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ โดยมีประเภทของบทความที่ตีพิมพ์ ได้แก่ นิพนธ์ต้นฉบับ (original article), บทความรายงานผู้ป่วย (case report), บทความ medication safety, บทความพิษวิทยา, บทความโรคและยา, บทความปริทัศน์ (review article), และ บทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education; CPE)

วิธีการส่งต้นฉบับบทความ: ส่งทาง e-mail มาที่ TJHP@thaihp.org และใช้ชื่อ subject ว่า send article โดยส่งไฟล์บทความที่เป็น Microsoft Word และ pdf พร้อมแบบฟอร์มส่งบทความ

การเตรียมต้นฉบับ

1. พิมพ์ด้วย Microsoft Word ใช้ font CordiaUPC ขนาด 14 และพิมพ์เป็นคอลัมน์เดียว
2. ต้นฉบับต้องอยู่ในรูปแบบตามที่กำหนด หากไม่ถูกต้อง ต้นฉบับจะถูกส่งคืนผู้นิพนธ์หลักเพื่อแก้ไข จากนั้นจึงจะเข้าสู่กระบวนการทบทวนตรวจสอบ (peer review) โดยผู้ทรงคุณวุฒิ
3. ภาษาที่ใช้ในบทความ เป็นได้ทั้งภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ โดยไม่ใส่ชื่อสถานที่ทำการวิจัย เช่น ชื่อโรงพยาบาล/จังหวัด ไว้ในชื่อเรื่อง หากมีคำย่อ ให้ใช้คำย่อที่เป็นสากล และต้องใส่คำเต็มไว้ครั้งแรกก่อน คำศัพท์ทางวิทยาศาสตร์ ให้ใช้ตามที่ยกย่องโดยสำนักงานราชบัณฑิตยสภา ชื่อวิทยาศาสตร์ของเชื้อจุลินทรีย์และพืช ให้ใช้ตัวเอน
4. ชื่อผู้นิพนธ์ ให้ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) โดยผู้นิพนธ์หลักต้องเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
5. ให้มีบทคัดย่อทุกประเภทบทความ และคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ บทความที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งชื่อ นามสกุล คุณวุฒิ และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคนเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ
6. กรณีนิพนธ์ต้นฉบับ ต้องระบุในต้นฉบับด้วยว่าได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (ethic committee) ให้ดำเนินการวิจัยได้ พร้อมแนบสำเนาหนังสือรับรองที่ได้รับอนุญาตนั้น (scan ได้)
7. บทความทุกประเภทรวมทั้งนิพนธ์ต้นฉบับที่ได้รับทุนสนับสนุน ให้ระบุแหล่งเงินทุนไว้ด้วย และผู้นิพนธ์ต้องเปิดเผยว่ามีผลประโยชน์ทับซ้อนหรือไม่
8. เอกสารอ้างอิง ให้เขียนตามแบบ Vancouver และเรียงลำดับด้วยเลขตามให้อ้างอิงในเนื้อเรื่อง รูปภาพ ตาราง ไดอะแกรม ที่ไม่ได้เขียนขึ้นเองให้อ้างอิงแหล่งที่มาด้วย

รูปแบบของบทความ

1. **นิพนธ์ต้นฉบับ (original article):** เป็นบทความผลงานวิจัย หรือ นวัตกรรม ที่ดำเนินการอย่างมีแบบแผน และได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยแล้ว ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้ากระดาษ A4 เนื้อเรื่องเขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ ก็ได้ รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)

- บทคัดย่อ: เขียนทั้งภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ ในบทคัดย่อแสดงหัวข้อย่อย ได้แก่

- o ความเป็นมา (Background)

- o วัตถุประสงค์ (Objectives)

- o วิธีวิจัย (Method)

- o ผลการวิจัย (Results)

- o สรุปผล (Conclusion)

- เนื้อเรื่อง: เขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ ความยาวไม่เกิน 4,000 คำ ประกอบด้วยหัวข้อย่อย ได้แก่

- o บทนำ (Introduction)

- o วัตถุประสงค์ (Objectives)

- o วัสดุและวิธีการศึกษา/วิจัย (Materials and Methods) พร้อมทั้งระบุว่าได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (ethic committee) แล้ว และแนบสำเนาหนังสือรับรองที่ได้รับอนุญาตนั้น (scan ได้)

- o ผลการศึกษา/วิจัย (Results)

- o วิจารณ์ผล/อภิปรายผล (Discussion)

- o สรุปผลการวิจัย (Conclusion)

- o ข้อเสนอแนะ (ถ้ามี) (Suggestion)

- o กิตติกรรมประกาศ และ การเปิดเผยชื่อผู้ให้ทุนวิจัย (ถ้ามี) ตลอดจนการเปิดเผยว่าผู้นิพนธ์มีผลประโยชน์ทับซ้อนหรือไม่

- o เอกสารอ้างอิง (References) ใช้แบบ Vancouver

2. **บทความรายงานผู้ป่วย (case report):** เป็นบทความที่รายงานผู้ป่วยที่เภสัชกรได้พบการเกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา เช่น แพ้ยา (drug allergy) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction) ยาตีกัน (adverse drug interaction) เป็นต้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 4 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยา และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)

- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)

- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- บทนำ: ความยาวไม่เกิน 1 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อของยา ประกอบด้วย เกสัชวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา และอาการข้างเคียง
- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย
 - o ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย
 - o อาการสำคัญ
 - o ผลการตรวจร่างกาย
 - o ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - o ยาที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล
 - o การรักษาที่ได้รับในโรงพยาบาล
- อภิปราย: แสดงการวิเคราะห์ปัญหาที่เกิดกับผู้ป่วย การคัดเลือกการรักษา และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ
- บทสรุป: ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

3. บทความ medication safety: เป็นบทความเกี่ยวกับเหตุการณ์ความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา โดยมีการทบทวนความรู้ทางเภสัชวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา อาการข้างเคียง และการแก้ไข/ป้องกันเหตุการณ์ที่เกิดความไม่ปลอดภัยนั้น เพื่อให้ความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วย อันจะนำไปสู่ความปลอดภัยทางยา (medication safety) ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยาและศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้พิมพ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author)
- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- บทนำ: ความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อของยา ประกอบด้วย เกสัชวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา อาการข้างเคียง และอาการที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา และกลไกการเกิดอาการนั้น
- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย
 - o ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการใช้ยา
 - o อาการ/เหตุการณ์ที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยานั้น
 - o ผลการตรวจร่างกาย
 - o ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - o การรักษา/การจัดการแก้ไข ที่ได้รับในโรงพยาบาล
- อภิปราย: แสดงการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดกับผู้ป่วยนั้น การคัดเลือกการรักษา/การจัดการแก้ไข และ

สรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ

- บทสรุป: ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

4. บทความพิษวิทยา: เป็นบทความเกี่ยวกับอาการ/เหตุการณ์ที่เกิดจากการได้รับพิษจากยา สารพิษ พิษพิษ หรือสัตว์พิษ โดยมีการทบทวนความรู้ด้านพิษวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ และอาการพิษ ของยา สารพิษ พิษพิษ หรือ สัตว์พิษ เหล่านั้น ตลอดจนการแก้ไขเหตุการณ์ที่เกิดความเป็นพิษนั้น เพื่อให้ความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วย เพื่อแก้ไขภาวะพิษ (toxicity) ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยา สารพิษ พิษพิษ สัตว์พิษ และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้พิมพ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author)
- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- บทนำ: ความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อทางพิษวิทยาของ ยา สารพิษ สัตว์พิษ หรือ พิษพิษ อาการพิษ และกลไกการเกิดพิษ
- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย

- o ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการได้รับยา สารพิษ พิษพิษ หรือสัตว์พิษ
- o อาการที่แสดงถึงความเป็นพิษ
- o ผลการตรวจร่างกาย
- o ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- o การรักษา และการแก้ไข/การจัดการแก้ไข ที่ได้รับในโรงพยาบาล
- อภิปราย: แสดงการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดกับผู้ป่วยนั้น การคัดเลือกการรักษา และการแก้ไข/การจัดการแก้ไข และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ

- บทสรุป: ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

5. บทความโรคและยา เป็นบทความปริทัศน์ (review article): ที่เรียบเรียงจากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัย ของยาที่มีการจำหน่ายในประเทศไทย แล้วนำมาอธิบาย หรือเปรียบเทียบคุณสมบัติของยา โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ของผู้เขียน ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อโรค ชื่อยา และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้พิมพ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author)
- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ

- บทนำ: แสดงข้อมูลอย่างย่อของโรค สาเหตุของโรค อาการของโรค การรักษา กลุ่มยาที่ใช้ ข้อจำกัดของยาที่มีอยู่ แนวคิดในการพัฒนายาที่ต้องการเขียน

- เนื้อเรื่อง: แสดงข้อมูลยา ประกอบด้วย

- o ข้อมูลทั่วไป (ชื่อสามัญ ชื่อทางเคมี สูตรโมเลกุล รูปแบบยา)
- o เกสซ์พลศาสตร์ (กลไกการออกฤทธิ์ และ ผลต่อระบบของร่างกาย)
- o เกสซ์จลนศาสตร์ (การดูดซึมยา การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงยา การกำจัดยา)
- o ปฏิกริยาระหว่างยา
- o การศึกษาทางคลินิก
- o ข้อบ่งใช้
- o คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา
- o ขนาดยาและวิธีการให้ยา (ขนาดยาในเด็ก ผู้ใหญ่ ผู้ที่มีภาวะตับ/ไตบกพร่อง)
- o อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ
- o ข้อห้ามใช้ (ข้อห้ามใช้ในเด็ก สตรีตั้งครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร)
- o อื่นๆ เช่น การเก็บรักษายา การละลายยา ความคงตัวหลังการเปิดใช้หรือหลังการละลายยา

- บทเปรียบเทียบ: แสดงการวิเคราะห์เปรียบเทียบยาที่ผู้เขียนต้องการเขียนกับยาอื่นๆในกลุ่มเดียวกัน/ต่างกลุ่ม
ในประเด็นที่ผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์ได้ โดยผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน

- บทสรุป: ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์

- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

6. บทความปริทัศน์ (review article): เป็นบทความที่เรียบเรียงขึ้นใหม่จากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัยของตนเองหรือของผู้อื่น แล้วนำมาอธิบาย โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ขึ้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)

- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)

- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญไม่เกิน 5 คำ

- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย บทนำ เนื้อหา อภิปรายและข้อเสนอแนะที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน

- บทสรุป: ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์

- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

7. บทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education; CPE): เป็นบทความที่ให้ความรู้เรื่องยาแก่เภสัชกร เพื่อให้เภสัชกรได้ทบทวนความรู้และ/หรือได้ความรู้ใหม่

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง

- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก

- บทคัดย่อ พร้อม คำสำคัญ
- วัตถุประสงค์
- เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย บทนำ เนื้อหา บทสรุป
- เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver
- แบบทดสอบ 4 ตัวเลือก จำนวน 15 ข้อเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

การเขียนเอกสารอ้างอิง (References)

ในเนื้อเรื่องให้อ้างอิงด้วยตัวเลข (ใช้เลขอารบิก) ที่เป็นตัวยกขึ้น เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบทนำเรื่อยไปจนจบบทความ และเขียนเรียงเอกสารอ้างอิงตามแบบ Vancouver

1. การอ้างอิงบทความประเภทวารสาร ให้เขียนเรียงลำดับดังนี้

ชื่อผู้นิพนธ์ทุกคน (ถ้ามีมากกว่า 6 ชื่อ ใส่ 6 ชื่อแรก ตามด้วย et al). ชื่อบทความ. ชื่อวารสาร (ดูจาก Pubmed Journals Database). ปี ค.ศ. หรือ พ.ศ. ที่พิมพ์;ปีที่(ฉบับที่):เลขหน้า ดังตัวอย่าง

Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005;200(6):869-75.

น้องเล็ก คุณวราดิศัย, แสง วชิระชนกิจ, วีระ ดุลย์สุประภา, ธมลวรรณ นันทา, ธรรมฤทธิ์ สินธุสกุล. การประเมินการตรวจติดตามการใช้ยาเทียมในผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2558;26(1):9-19.

2. การอ้างอิงบทความประเภทวารสารอิเล็กทรอนิกส์ ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้นิพนธ์ (ถ้ามีมากกว่า 6 ชื่อ ใส่ 6 ชื่อแรก ตามด้วย et al). ชื่อบทความ. ชื่อวารสาร (ดูจาก Pubmed Journals Database)[อินเทอร์เน็ต]. ปีที่พิมพ์ พร้อมวันที่และเดือน หากมี [สืบค้นเมื่อวันเดือนปี];ปีที่(ฉบับที่):เลขหน้า. สืบค้นจาก: URL DOI ดังตัวอย่าง

Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee: a systematic review. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: <http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872> DOI: 10.1177/0363546512458223.

3. การอ้างอิงหนังสือ ตำรา

3.1 ถ้าอ้างอิงทั้งเล่ม ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้นิพนธ์. ถ้าเป็นบรรณาธิการให้ใส่คำว่าบรรณาธิการไว้ในวงเล็บ. ชื่อหนังสือ. ครั้งที่พิมพ์ (edition). เมือง/จังหวัดที่พิมพ์: สำนักพิมพ์, ปีที่พิมพ์: จำนวนหน้า ดังตัวอย่าง

Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

3.2 ถ้าเป็นบทความในหนังสือตำรา ให้เขียนเรียงลำดับดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์. ชื่อบท. ใน: ชื่อบรรณาธิการ. ชื่อหนังสือ. ครั้งที่พิมพ์ (edition). เมือง/จังหวัดที่พิมพ์: สำนักพิมพ์, ปีที่พิมพ์: เลขหน้าของบท. ดังตัวอย่าง

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press;1976. p. 165-78.

4. การอ้างอิงเว็บไซต์ ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์/หน่วยงาน. ชื่อบทความ [อินเทอร์เน็ต]. ชื่อเมือง: ชื่อเว็บไซต์ที่สืบค้น; ปีที่พิมพ์ พร้อมวันที่และเดือน หากมี [สืบค้นเมื่อวันเดือนปี]. สืบค้นจาก: URL ดังตัวอย่าง

Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; updated 2012 June 15; [cited 2012 Nov 5]. Available from: <http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/DiabetesGlobally/>

5. การอ้างอิงวิทยานิพนธ์ ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์. ชื่อวิทยานิพนธ์ [วิทยานิพนธ์ระดับปริญญา]. จังหวัด: สถาบันการศึกษา; ปีที่จัดพิมพ์ ดังตัวอย่าง

Ritsri W. Subjective global assessment of nutritional status of medical patients at Ramathibodi Hospital [A thesis submitted in partial fulfillment of requirements for the degree of Master of Science in Pharmacy (Clinical Pharmacy)]. Bangkok: the Faculty of Graduate Studies, Mahidol University; 2002.

6. การอ้างอิงรายงาน ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้เขียนรายงาน/หน่วยงาน. ชื่อรายงาน. ชื่อเมือง: ชื่อหน่วยงานที่ตีพิมพ์รายงาน; วัน เดือน ปีที่รายงาน ดังตัวอย่าง

สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). รายงานกิจกรรมประจำปี 2546. กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); พฤษภาคม 2547.

Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report No.: 4.

แบบฟอร์มส่งบทความเพื่อพิจารณาลงวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....

ขอส่งบทความประเภท () นิพนธ์ต้นฉบับ () บทความรายผู้ป่วย (case report)
() บทความ Medication Safety () บทความพิษวิทยา
() บทความโรคและยา () บทความปริทัศน์
() บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ชื่อเรื่อง (กรณีนิพนธ์ต้นฉบับ ให้ระบุทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)

(ไทย).....

.....

(อังกฤษ).....

.....

ชื่อเรื่องอย่างย่อ (ใช้ภาษาตามเนื้อเรื่อง).....

ชื่อ-สกุล ผู้นิพนธ์/คณะผู้นิพนธ์ (กรณีนิพนธ์ต้นฉบับ ให้ระบุทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)

(ไทย).....

.....

(อังกฤษ).....

.....

ชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) (กรณีนิพนธ์ต้นฉบับ ให้ระบุทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)

(ไทย).....

(อังกฤษ).....

หมายเลขสมาชิกสมาคมฯ ของผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ของผู้นิพนธ์หลัก.....

โทรศัพท์.....e-mail address.....

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า () บทความนี้เป็นผลงานของข้าพเจ้า หรือ เป็นผลงานร่วมของข้าพเจ้าและผู้ร่วมงาน
ตามชื่อที่ระบุในบทความ

() บทความนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์ในวารสารใดมาก่อน และจะไม่นำไปเพื่อพิจารณาตีพิมพ์
ในวารสารอื่นภายใน 90 วันนับจากวันที่ข้าพเจ้าได้ส่งบทความฉบับนี้

() ได้จัดทำบทความที่มีรูปแบบการเขียนตามข้อกำหนดที่ชี้แจงไว้ในวารสาร

ลงนาม.....

()

ผู้นิพนธ์หลัก

วัน/เดือน/ปี.....

*บทความที่มีรูปแบบและคุณสมบัติครบถ้วนตามข้อกำหนด จะได้รับการตอบรับขั้นต้นภายใน 14 วัน และจะได้รับการประเมินจากผู้ทรงคุณวุฒิต่อไป





ใบสมัคร สมาชิก สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า ภก./ภญ. (ยศ).....นามสกุล.....

หมายเลขบัตรประชาชน.....

เกิดวันที่.....เดือน..... พ.ศ..... อายุ.....ปี

จบการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต พ.ศ.....จากมหาวิทยาลัย.....

ประเทศ.....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์/วิชาชีพ.....

ที่อยู่ปัจจุบันเลขที่.....ตรอก/ซอย.....ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

ที่ทำงาน/สังกัด.....

เลขที่.....ตรอก/ซอย.....ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

E-mail address.....

ตำแหน่งปัจจุบัน.....งานวิชาชีพที่สนใจ/ถนัด.....

ต้องการให้ส่งเอกสารที่ ☐ บ้าน ☐ ที่ทำงาน

ขอสมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ตั้งแต่วันที่.....

(สมาชิกตลอดชีพเสียค่าบำรุงครั้งเดียว 1,000.- บาท หนึ่งพันบาทถ้วน)

พร้อมกันนี้ได้ชำระค่าบำรุงสมาชิกเป็น ☐ เงินสด

☐ โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57

เลขที่ 046-2-73779-3 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

☐ โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกรุงเทพ สาขาลุมพินี

เลขที่ 124-4-32953-6 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมฯ ที่มีอยู่แล้วหรือที่จะมีต่อไป และจะปฏิบัติเพื่อประโยชน์ส่วนรวมแห่งความเจริญก้าวหน้าของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ทุกประการ

ลงชื่อ.....ผู้สมัคร

(.....) ตัวบรรจง

วันที่.....

หมายเหตุ: ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงชื่อ/ที่อยู่ของสมาชิก โปรดแจ้งสมาคมฯ โทร. 0-2249-9333 Fax. 0-2249-9331



ความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตในสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกแรกเกิดที่ประกอบด้วยสารละลายกรดอะมิโนในซีอการค้ำอะมิพาเรน

กฤติยา สธนเสาวภาคย์, ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)*[†]; อรุณรัตน์ อริยวังโส, ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)*; นวภรณ์ วิมลสาระวงศ์, ว.ท.ม. (เภสัชกรรมคลินิก), อ.ภ. (เภสัชกรรมบำบัด)*

กฤติยา สธนเสาวภาคย์, อรุณรัตน์ อริยวังโส, นวภรณ์ วิมลสาระวงศ์. ความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตในสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกแรกเกิดที่ประกอบด้วยสารละลายกรดอะมิโนในซีอการค้ำอะมิพาเรน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2563;30(2):105-117.

ความเป็นมา: การเตรียมสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกแรกเกิด ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี มีการใช้กรดอะมิโนในซีอการค้ำอะมิพาเรนเป็นส่วนประกอบซึ่งอาจมีผลต่อความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟต

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตในสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำที่เตรียมด้วยกรดอะมิโนในซีอการค้ำอะมิพาเรนสำหรับทารกแรกเกิด

วิธีวิจัย: ทำการศึกษา 2 ระยะ ระยะที่ 1 ศึกษาความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตที่ความเข้มข้น 0-50 mmol/L ในตัวอย่างสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำที่ประกอบด้วยเด็กซ์โตรสความเข้มข้น 10% กรดอะมิโนในซีอการค้ำอะมิพาเรน ความเข้มข้น 1% และ 4% วัดขนาดอนุภาคในสารอาหารเมื่อเตรียมเสร็จทันทีและหลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมง ระยะที่ 2 ศึกษาความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตในสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำที่แพทย์สั่งให้ผู้ป่วยวัดขนาดอนุภาคเมื่อเตรียมเสร็จทันทีและเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

ผลการวิจัย: จากการศึกษาระยะที่ 1 และ 2 พบว่า แคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตมีความเข้ากันได้ทางกายภาพในทุกตัวอย่างของสารอาหารทั้งเมื่อเตรียมเสร็จทันทีและเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ

สรุปผล: แคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตมีความเข้ากันได้ทางกายภาพในสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่ผสมกรดอะมิโนในซีอการค้ำอะมิพาเรนสำหรับทารกแรกเกิด

คำสำคัญ: สารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำ, แคลเซียม, ออร์แกนิกฟอสเฟต, ทารกแรกเกิด, ความเข้ากันได้

*กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

[†]ผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) e-mail: nampeungs@gmail.com

Stonsaovapak K, Ariyawangso U, Vimolsarawong N. Compatibility of calcium gluconate and sodium glycerophosphate in neonatal parenteral nutrition containing Amiparen®, a commercial amino acid solution. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2020;30(2):105-117.

Background: Neonatal parenteral nutrition is prepared in Queen Sirikit National Institute of Child Health with Amiparen®, a commercial amino acid, as a composition which may influence compatibility between calcium gluconate and sodium glycerophosphate.

Objective: To evaluate the compatibility of calcium gluconate and sodium glycerophosphate in neonatal parenteral nutrition composed of Amiparen® a commercial amino acid.

Method: The study composed of 2 phases. Phase I, compatibility of calcium gluconate and sodium glycerophosphate at 0-50 mmol/L concentration in 10% of dextrose and 1 and 4% of amino acid (Amiparen®) were evaluated. Particles were determined in the parenteral nutrition immediately after mixing and after storage at 2-8°C for 24, 48, and 72 hours. Phase II, compatibility of calcium gluconate and sodium glycerophosphate in the parenteral nutrition prepared according to the medical prescription were evaluated. Particles were determined immediately after mixing and after storage at 2-8 °C for 24 hours.

Results: Phase I and II study showed that calcium gluconate and sodium glycerophosphate were physically compatible in all parenteral nutrition formulas, immediately after mixing and after storage at 2-8 °C for 24, 48, and 72 hours, and 24 hours, respectively.

Conclusion: Calcium gluconate and sodium glycerophosphate were physically compatible in neonatal parenteral nutrition containing Amiparen®, a commercial amino acid.

Keywords: Parenteral nutrition, calcium, organic phosphate, neonate, compatibility

บทนำ

การให้นมแม่หรือสารอาหารผ่านทางเดินอาหาร (enteral) เป็นทางเลือกที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยทารกแรกเกิด แต่ผู้ป่วยที่น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม (very low birthweight) มีความจำเป็นต้องได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition, PN)¹

ปัญหาความเข้ากันไม่ได้ของแคลเซียมและฟอสเฟตเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในการเตรียม PN สำหรับทารกแรกเกิด ระยะเวลาที่ผ่านมาในประเทศไทยใช้สารอนินทรีย์ฟอสเฟต (inorganic phosphate) เช่น ไดโพแทสเซียมฟอสเฟตในการเตรียม PN และพบว่าไม่

สามารถเตรียม PN ที่มีปริมาณแคลเซียมและฟอสเฟตสูงๆ ตามความต้องการของผู้ป่วยได้ จำเป็นต้องแยกการบริหารแคลเซียมและฟอสเฟตเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยบริหารแยกขวดและเวลา ส่งผลถึงประสิทธิภาพในการนำแคลเซียมและฟอสเฟตไปใช้ในการสร้างกระดูก

ความสามารถในการละลายของแคลเซียมฟอสเฟตขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ อุณหภูมิ ชนิด ความเข้มข้นของกรดอะมิโน ความเข้มข้นของกลูโคส (เดกซ์โทรส) ความเป็นกรดต่าง (pH) ลำดับการผสมแคลเซียมและฟอสเฟตในสารอาหารทางหลอดเลือดดำและชนิดของเกลือแคลเซียมและฟอสเฟต^{2,3} ปัจจุบันประเทศไทยมีสาร

อนินทรีย์ฟอสเฟต (inorganic phosphate) เช่น โซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตซึ่งเข้ากันได้กับแคลเซียม สามารถเตรียม PN ให้มีปริมาณแคลเซียมและฟอสเฟตเพียงพอต่อความต้องการของทารกแรกเกิด⁴⁻⁸ อนึ่ง สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีใช้สารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้าอะมิพาเรน (Amiparen®) ในการเตรียม PN แต่ปัจจุบันข้อมูลความเข้ากันได้ของโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตกับแคลเซียมกลูโคเนตในสารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้าอะมิพาเรน (Amiparen®) มีค่อนข้างจำกัด

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตใน PN สำหรับทารกแรกเกิด เมื่อใช้สารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้า Amiparen®
2. สร้างเครื่องมือแสดงความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟต ในสารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้า Amiparen®

วัสดุและวิธีการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี เลขที่ 60-054 วันที่ 9 ตุลาคม 2560 อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้มีความเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโดยตรง

สารเคมี

10% amino acid (Amiparen®; บริษัท ไทยโอชูก้า จำกัด), sodium glycerophosphate injection (Glycophos®; บริษัท เฟรเซนีอุส คาบี ประเทศไทย จำกัด), 10% calcium gluconate injection (องค์การเภสัชกรรม), 50% dextrose injection (บริษัท Euro-Med Laboratories Phil. จำกัด), sterile water for

injection (บริษัท เยนเนอร์ล ฮอสพิทัล โปรดักส์ จำกัด (มหาชน) ประเทศไทย), 15% potassium chloride injection (บริษัท Pharma Innova จำกัด), 50% magnesium sulfate injection (บริษัท Atlantic Laboratories จำกัด), heparin injection (บริษัท LEO pharmaceutical product จำกัด) และ vitamins (OMVI®; บริษัทไทยโอชูก้า จำกัด)

20% sodium chloride injection, zinc sulphate injection (ใน 1 มิลลิลิตร ประกอบด้วย 1 มิลลิกรัม elemental zinc) และ trace element injection (ใน 1 มิลลิลิตร ประกอบด้วย copper 200 ไมโครกรัม, manganese 10 ไมโครกรัม, iodine 10 ไมโครกรัม, chromium 2 ไมโครกรัม, molybdenum 2.5 ไมโครกรัม) ซื้อจากงานผลิตยา โรงพยาบาลราชวิถี

เครื่องมือ

1. เครื่องวัดขนาดอนุภาค บริษัท Horiba รุ่น Nano Particle Analyzer SZ-100 ทำงานโดยใช้หลักการเทคนิค Dynamic Light Scattering วัดขนาดอนุภาคในช่วง 0.3 นาโนเมตร – 8 ไมโครเมตร⁹
2. pH meter รุ่น Thermo Scientific™ Orion™ 2-Star Benchtop pH Meter

วิธีการวิจัย

ดำเนินการศึกษาเป็น 2 ระยะ

การศึกษาระยะที่ 1 : ศึกษาความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตที่ความเข้มข้น 0-50 mmol/L

การเตรียม PN ที่ใช้ในการศึกษา

PN ที่ใช้ในการศึกษาอ้างอิงจากความต้องการสารอาหารของผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักตัวน้อย โดยมีความเข้มข้นสุดท้ายของเด็กซ์โตรส 10 %, ความเข้มข้นสุดท้ายของกรดอะมิโน 1% และ 4% และ ความ

เข้มข้นของแคลเซียม และฟอสเฟต ที่ทำการศึกษา คือ 0, 10, 20, 30, 40, 50 mmol/L โดยกำหนดความเข้มข้นในแต่ละตัวอย่างตามที่แสดงในตารางที่ 1 แต่ละความเข้มข้นเตรียม 3 ตัวอย่าง ตัวอย่างละ 60 มิลลิลิตร ทำการประเมินทางเคมีและกายภาพของ PN หลังเตรียมเสร็จทันทีและหลังเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมง ได้จำนวนตัวอย่างในการศึกษาระยะที่ 1 รวม 312 ตัวอย่าง โดยแต่ละตัวอย่างมีส่วนประกอบดังแสดงในตารางที่ 2

การประเมินทางกายภาพและเคมี

1. ประเมินด้วยตาเปล่า โดยส่องดูความใสหรือตะกอนในสารละลายตัวอย่างบนพื้นขาวและพื้นดำ
2. PN ที่ไม่พบตะกอนจะนำมาศึกษาทางกายภาพและเคมี ด้วยการวัดขนาดอนุภาคโดยเครื่องวัดขนาดอนุภาค Nano Particle Analyzer SZ-100 และการวัดความเป็นกรด-ด่าง ด้วย pH meter โดยตัวอย่างจะถูกประเมินในสภาวะต่างๆ 4 สภาวะ ได้แก่ เมื่อเตรียม

เสร็จทันทีและหลังเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมง

การศึกษาระยะที่ 2 : ศึกษาความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตที่ความเข้มข้นที่แพทย์สั่งใช้ในผู้ป่วย

การเตรียม PN ที่ใช้ในการศึกษา

เตรียมตัวอย่างตามสูตร PN ที่แพทย์สั่งใช้ในผู้ป่วยทารกแรกเกิด โดยเก็บข้อมูลสูตร PN ที่แพทย์สั่งใช้ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดทุกราย เป็นเวลา 7 วันติดต่อกัน ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด ชั้น 9 และหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ย้อนหลังตั้งแต่วันที่ 19-25 ธันวาคม พ.ศ.2561 ซึ่งเก็บได้จำนวน 50 สูตร แล้วเลือกสูตรที่มีความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตสูงที่สุด 30 สูตร (ตารางที่ 3, รูปที่ 1) เพื่อทำการเตรียมตัวอย่างใช้ประเมินทางเคมีและกายภาพต่อไป ได้จำนวนตัวอย่างในการศึกษาระยะที่ 2 รวม 180 ตัวอย่าง โดยแต่ละตัวอย่างมีส่วนประกอบดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 1 ความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตในการศึกษา โดยศึกษาที่ความเข้มข้นสุดท้ายของกรดอะมิโน 1% และ 4%

Phosphate (mmol/L)	Calcium (mmol/L)					
	0	10	20	30	40	50
10						
20						
30						
40						
50						

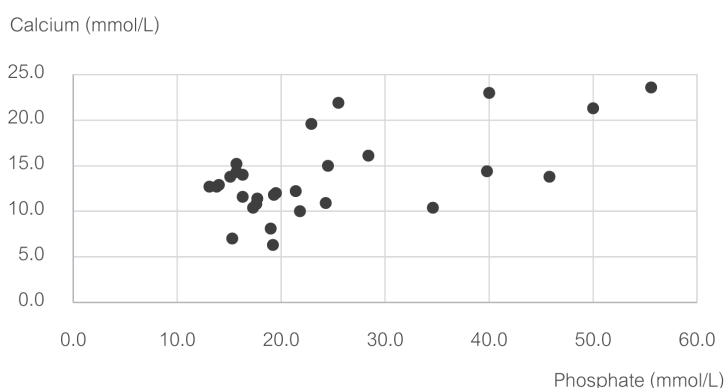
หมายเหตุ: แถบสีดำแสดงความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตที่ทำการศึกษา

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบของตัวอย่าง PN ที่ใช้ในการศึกษาระยะที่ 1

ส่วนประกอบ	ความเข้มข้นสุดท้ายในตัวอย่าง
Amino acid	1, 4 %
Dextrose	10 %
Calcium	0-50 mmol/L
Phosphate	0-50 mmol/L

ตารางที่ 3 ความเข้มข้นแคลเซียม ฟอสเฟต และความเข้มข้นกรดอะมิโนใน PN ตามสูตรที่ผู้ป่วยได้รับจริง

สูตรที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Calcium (mmol/L)	12.2	23.6	11.4	8.1	11.6	21.3	23.0	21.9	23.6	6.3
Phosphate (mmol/L)	21.4	55.6	17.7	19.0	16.3	50.0	40.0	25.5	55.6	19.2
% Amino acid	3.6	4.2	3.5	1.9	4.8	4.8	4.0	2.5	4.2	4.0
สูตรที่	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Calcium (mmol/L)	14.0	11.8	7.0	10.0	14.3	15.0	16.1	19.6	14.4	10.4
Phosphate (mmol/L)	16.3	19.3	15.3	21.8	15.7	24.5	28.4	22.9	39.8	17.3
% Amino acid	4.9	4.5	3.4	7.6	2.1	3.3	3.8	3.8	3.2	4.0
สูตรที่	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Calcium (mmol/L)	12.7	10.4	13.8	10.9	13.8	12.7	12.0	15.2	10.8	12.9
Phosphate (mmol/L)	13.1	34.6	45.8	24.3	15.1	13.8	19.5	15.7	17.6	14.0
% Amino acid	4.6	2.3	1.5	4.9	3.8	3.4	3.3	4.7	3.5	4.2



รูปที่ 1 ความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตใน PN ทั้ง 30 สูตรตามผู้ป่วยที่ได้รับจริง

ตารางที่ 4 ส่วนประกอบของตัวอย่าง PN ที่ใช้ในการศึกษาระยะที่ 2

ส่วนประกอบ	ความเข้มข้นสุดท้ายในตัวอย่าง
Amino acid	1.5 - 7.6 %
Dextrose	7.5 - 22 %
Calcium	7 - 23.6 mmol/L
Phosphate	13.1 - 55.6 mmol/L
Potassium	25 - 110 mmol/L
Sodium	0 - 110.5 mmol/L
Magnesium	0 - 8 mmol/L
Zinc sulphate	150 - 1,073 ug/L
Trace element	0 - 5 ml/L
Heparin	500 unit/L
Multivitamin	7.5 - 37.5 ml/L

การประเมินทางกายภาพและเคมี

1. ประเมินด้วยตาเปล่า โดยส่องดูความใสหรือตะกอนในตัวอย่างสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำบนพื้นขาวและพื้นดำ

2. PN ที่ไม่พบตะกอนจะนำมาศึกษาทางกายภาพและเคมี ด้วยการวัดขนาดอนุภาคโดยเครื่องวัดขนาดอนุภาค Nano Particle Analyzer SZ-100 และการวัดความเป็นกรด-ด่าง ด้วย pH meter โดยตัวอย่างจะถูกประเมินในสถานะต่างๆ ได้แก่ เมื่อเตรียมเสร็จทันที และหลังเก็บที่อุณหภูมิ 2 - 8 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

ผลการวิจัย

ผลการศึกษาระยะที่ 1 : ศึกษาความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟต ที่ความเข้มข้น 0 - 50 mmol/L

ได้ผลการศึกษา ดังนี้

1. เมื่อส่องดูด้วยตาเปล่า ไม่พบตะกอนหรืออนุภาคที่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าในทุกตัวอย่างของ PN ที่ศึกษา

2. เมื่อนำ PN ทุกตัวอย่างมาศึกษาทางกายภาพและเคมี ด้วยการวัดขนาดอนุภาคและการวัดความเป็นกรด-ด่าง ในสถานะต่างๆ ได้แก่ หลังเตรียมเสร็จทันที

และหลังเก็บที่อุณหภูมิ 2 - 8 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมง ได้ผลดังนี้

2.1 ผลการวัดขนาดอนุภาค (เส้นผ่านศูนย์กลาง)

พบว่าขนาดอนุภาคใน PN ที่ความเข้มข้นกรดอะมิโน 1% และความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟต 0 - 50 mmol/L มีค่ามัธยฐานเฉลี่ยในช่วง 0 - 0.07 นาโนเมตร และค่าสูงสุดของขนาดอนุภาคที่พบ คือ 10 นาโนเมตร ดังแสดงในตารางที่ 5 และขนาดอนุภาคใน PN ที่ความเข้มข้นกรดอะมิโน 4% และความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟต 0 - 50 mmol/L มีค่ามัธยฐานเฉลี่ยในช่วง 0 - 0.02 นาโนเมตร และค่าสูงสุดของขนาดอนุภาคที่พบ คือ 4.7 นาโนเมตร ดังแสดงในตารางที่ 6

ร้อยละของตัวอย่างที่มีการเข้ากันได้ของแคลเซียมและฟอสเฟต

การศึกษาการวัดขนาดอนุภาคแคลเซียมฟอสเฟตใน PN สำหรับทารกแรกเกิดด้วยเทคนิค Dynamic Light Scattering ก่อนหน้านั้น มีการพิจารณาความเข้ากันได้ของส่วนประกอบใน PN และสรุปว่า PN ที่มีความเข้ากันได้ต้องมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางอนุภาคต่ำกว่า 4,000 นาโนเมตร^{7,10} จากผลการศึกษาครั้งนี้พบว่าตัวอย่างร้อยละ 100 มีขนาดต่ำกว่า 4,000 นาโนเมตร โดยขนาด

ตารางที่ 5 ค่ามัธยฐานเฉลี่ยขนาดอนุภาค (นาโนเมตร) ใน PN ที่ความเข้มข้นกรดอะมิโน 1% (จำนวนตัวอย่างแต่ละความเข้มข้น = 3)

เวลาที่ทดสอบ	ความเข้มข้นของ calcium (mmol/L) และ phosphate (mmol/L)												
Calcium	0	20	30	40	50	10	20	30	40	50	50	50	50
Phosphate	0	20	30	40	50	50	50	50	50	10	20	30	40
ทันที	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24 ชั่วโมง	0	0	0	0	0	0	0	0.20	0	0.10	0.25	0	0
48 ชั่วโมง	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72 ชั่วโมง	0	0	0	0	0	0	0	0	0.70	0	0	0	0
ค่าต่ำสุด	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ค่าสูงสุด	1.70	3.10	1.20	0.60	2.50	3.80	1.40	9.10	1.20	10.00	1.00	1.70	3.80

ตารางที่ 6 ค่ามัธยฐานเฉลี่ยขนาดอนุภาค (นาโนเมตร) ใน PN ที่ความเข้มข้นกรดอะมิโน 4% (จำนวนตัวอย่างแต่ละความเข้มข้น = 3)

เวลาที่ทดสอบ	ความเข้มข้นของ calcium (mmol/L) และ phosphate (mmol/L)												
Calcium	0	20	30	40	50	10	20	30	40	50	50	50	50
Phosphate	0	20	30	40	50	50	50	50	50	10	20	30	40
ทันที	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24 ชั่วโมง	0	0	0	0	0	0.10	0	0	0	0	0	0	0
48 ชั่วโมง	0.15	0	0	0	0	0.05	0	0	0	0	0	0	0
72 ชั่วโมง	0	0	0	0	0.20	0	0	0	0	0	0	0	0
ค่าต่ำสุด	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ค่าสูงสุด	1.60	1.40	4.60	4.70	2.10	2.10	4.30	3.10	1.90	2.00	1.70	1.60	2.40

อนุภาคสูงสุดที่พบ คือ 10 นาโนเมตร จึงสรุปได้ว่า PN ดังกล่าวมีความเข้ากันได้ของแคลเซียมและฟอสเฟต

2.2 ผลการวัดค่าความเป็นกรด-ด่างของ PN ที่ศึกษา

2.2.1 ค่า pH ของ PN ที่ความเข้มข้นกรดอะมิโน 1%

ค่า pH (เฉลี่ย) ของ PN ที่มีความเข้มข้นกรดอะมิโน 1% หลังเตรียมเสร็จและเมื่อเก็บไว้ไม่เกิน 72 ชั่วโมง อยู่ในช่วง 6.51 - 7.22 โดยสูตรที่ไม่เติมแคลเซียมและฟอสเฟต มีค่า pH (เฉลี่ย) หลังเตรียมเสร็จและเมื่อเก็บไว้ไม่เกิน 72 ชั่วโมง อยู่ในช่วง 6.51 - 6.66 สำหรับสูตรที่เติมแคลเซียมและฟอสเฟต มีค่า pH (เฉลี่ย) หลังเตรียมเสร็จและเมื่อเก็บไว้ไม่เกิน 72 ชั่วโมง อยู่ในช่วง 6.76 - 7.22 ทั้งนี้ค่า pH เพิ่มขึ้นเมื่อเติมฟอสเฟตและ

แคลเซียม และค่า pH มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเวลาผ่านไป (ตารางที่ 7)

2.2.2 ค่า pH ของ PN ที่ความเข้มข้นกรดอะมิโน 4%

ค่า pH (เฉลี่ย) ของ PN ที่มีความเข้มข้นกรดอะมิโน 4% หลังเตรียมเสร็จและเมื่อเก็บไว้ไม่เกิน 72 ชั่วโมง อยู่ในช่วง 6.57 - 7.01 โดยสูตรที่ไม่เติมแคลเซียมและฟอสเฟต มีค่า pH (เฉลี่ย) หลังเตรียมเสร็จและเมื่อเก็บไว้ไม่เกิน 72 ชั่วโมง อยู่ในช่วง 6.57 - 6.64 สำหรับสูตรที่เติมแคลเซียมและฟอสเฟต มีค่า pH (เฉลี่ย) หลังเตรียมเสร็จและเมื่อเก็บไว้ไม่เกิน 72 ชั่วโมง อยู่ในช่วง 6.64 - 7.01 ทั้งนี้ค่า pH เพิ่มขึ้นเมื่อเติมฟอสเฟตและแคลเซียม และค่า pH มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเวลาผ่านไป (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 7 ค่า pH เฉลี่ยของ PN ที่ความเข้มข้นกรดอะมิโน 1 % (จำนวนตัวอย่างแต่ละความเข้มข้น = 3)

เวลาที่ทดสอบ	ค่า pH ของ PN ที่ความเข้มข้นของ calcium (mmol/L) : phosphate (mmol/L)												
	0 : 0	20 : 20	30 : 30	40 : 40	50 : 50	10 : 50	20 : 50	30 : 50	40 : 50	50 : 10	50 : 20	50 : 30	50 : 40
ทันที	6.6	6.9	7.00	7.10	7.10	7.10	7.00	7.10	7.00	6.80	6.90	6.90	7.00
24 ชั่วโมง	6.66	6.93	7.05	7.15	7.09	7.21	7.16	7.15	7.09	6.82	6.92	6.99	7.04
48 ชั่วโมง	6.54	6.97	7.00	7.08	7.09	7.22	7.18	7.11	7.10	6.76	6.87	7.02	7.06
72 ชั่วโมง	6.51	6.80	7.03	7.09	7.15	7.17	7.12	7.14	7.14	6.82	6.90	7.05	7.10

ตารางที่ 8 ค่า pH เฉลี่ยของ PN ที่ความเข้มข้นกรดอะมิโน 4% (จำนวนตัวอย่างแต่ละความเข้มข้น = 3)

เวลาที่ทดสอบ	ค่า pH ของ PN ที่ความเข้มข้นของ calcium (mmol/L) : phosphate (mmol/L)													
	0 : 0	20 : 20	30 : 30	40 : 40	50 : 50	10 : 50	20 : 50	30 : 50	40 : 50	50 : 10	50 : 20	50 : 30	50 : 40	
ทันที	6.58	6.78	6.83	6.68	6.64	6.98	6.93	6.92	6.87	6.64	6.72	6.79	6.86	
24 ชั่วโมง	6.64	6.83	6.90	6.80	6.84	7.01	6.99	6.96	6.87	6.64	6.73	6.82	6.83	
48 ชั่วโมง	6.58	6.77	6.82	6.87	6.90	6.97	6.92	6.88	6.92	6.70	6.76	6.81	6.83	
72 ชั่วโมง	6.57	6.76	6.82	6.80	6.77	6.98	6.92	6.87	6.89	6.68	6.75	6.80	6.83	

ผลการศึกษาระยะที่ 2 : ศึกษาความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตที่ความเข้มข้นที่แพทย์สั่งใช้ในผู้ป่วย

จากการคัดเลือกสูตร PN ที่มีความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตสูงสุด 30 สูตร พบความเข้มข้นของแคลเซียม อยู่ในช่วง 7 – 23.6 mmol/L และฟอสเฟต 13.1 – 55.6 mmol/L โดยความเข้มข้นแคลเซียมและฟอสเฟตสูงสุดใน PN ได้แก่ สูตรที่มีความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตเท่ากับ 23.6 และ 55.6 mmol/L ตามลำดับ ความเข้มข้นของกรดอะมิโนอยู่ในช่วง 1.5 – 7.6% โดยความเข้มข้นสูงสุดคือ 7.6% และต่ำสุด คือ 1.5% จากนั้นนำทั้ง 30 สูตรมาเตรียมสูตรละ 3 ตัวอย่าง รวม 90 ตัวอย่างเพื่อการศึกษาลักษณะทางเคมีและทางกายภาพ

ผลการศึกษาลักษณะทางกายภาพและเคมีของการศึกษาระยะที่ 2

1. เมื่อส่องดูด้วยตาเปล่า ไม่พบตะกอนหรืออนุภาคที่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าในทุกตัวอย่างของ PN ที่ศึกษา

2. PN ที่ไม่พบตะกอนจะนำมาศึกษาทางเคมีและกายภาพ ด้วยการวัดขนาดอนุภาคและการวัดความเป็นกรด-ด่าง ในสภาวะต่างๆ ได้แก่ เมื่อเตรียมเสร็จทันทีและหลังเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ได้ผลดังนี้

2.1 ผลการวัดขนาดอนุภาค (เส้นผ่านศูนย์กลาง)

พบว่าขนาดอนุภาคใน PN มีค่ามัธยฐานเฉลี่ยในช่วง 3.3 – 1,594.9 นาโนเมตร ดังแสดงในตารางที่ 9

ร้อยละของตัวอย่างที่มีความเข้ากันได้ของแคลเซียมและฟอสเฟต

การศึกษากการวัดขนาดอนุภาคแคลเซียมฟอสเฟตใน PN สำหรับทารกแรกเกิดด้วยเทคนิค Dynamic Light Scattering ก่อนหน้านี้ มีการพิจารณาความเข้ากันได้ของสารละลายที่ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางอนุภาคต่ำกว่า 4,000 นาโนเมตร 7,10 จากผลการศึกษาพบว่าตัวอย่างร้อยละ 100 มีขนาดต่ำกว่า 4,000 นาโนเมตร โดยขนาดอนุภาคสูงสุดที่พบ คือ 1,594.90 นาโนเมตร จึงสรุปได้ว่าสารละลายดังกล่าวมีความเข้ากันได้ของแคลเซียมและฟอสเฟต

2.2 ผลการวัดค่าความเป็นกรด-ด่างของ PN

พบว่า PN ในแต่ละความเข้มข้น มีค่า pH (เฉลี่ย) อยู่ในช่วง 6.55 – 6.92 เมื่อเตรียมเสร็จทันทีและมีค่า pH (เฉลี่ย) อยู่ในช่วง 6.57 – 6.94 หลังเก็บ PN ไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ซึ่งจะเห็นได้ว่าการเก็บ PN ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส มีผลเปลี่ยนแปลง pH เพียงเล็กน้อย ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 9 ค่ามัธยฐานเฉลี่ยขนาดอนุภาค (นาโนเมตร) ของ PN ตามสูตรที่แพทย์สั่งใช้ในผู้ป่วย (จำนวนตัวอย่างแต่ละความเข้มข้น = 3)

สูตรที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ทันทีที่เตรียมเสร็จ	188.90	33.60	126.70	27.60	22.20	35.65	25.90	413.95	37.90	44.80
เก็บที่ 2-8 °C 24 ชั่วโมง	24.50	31.70	23.10	127.00	15.80	31.20	24.35	27.20	30.20	573.45
ค่าต่ำสุด	18.90	19.70	22.30	19.40	3.30	26.20	19.50	22.50	20.10	23.50
ค่าสูงสุด	663.20	199.20	224.80	715.00	27.30	186.10	32.30	508.90	158.90	1,052.60
สูตรที่	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
ทันทีที่เตรียมเสร็จ	26.60	24.70	104.20	336.80	723.90	227.70	205.60	19.60	363.45	689.20
เก็บที่ 2-8 °C 24 ชั่วโมง	25.90	20.95	21.10	24.55	15.70	16.85	20.80	13.40	19.90	25.15
ค่าต่ำสุด	19.10	14.50	21.10	20.70	12.20	11.70	16.90	12.00	17.70	19.20
ค่าสูงสุด	235.50	86.00	584.40	419.60	935.20	509.60	574.20	577.00	610.00	747.40
สูตรที่	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
ทันทีที่เตรียมเสร็จ	47.30	24.80	28.70	41.60	351.10	241.85	445.10	284.00	21.80	146.25
เก็บที่ 2-8 °C 24 ชั่วโมง	26.80	24.30	28.10	39.20	25.90	21.10	23.40	20.30	15.70	29.50
ค่าต่ำสุด	15.20	16.60	26.50	32.90	25.90	19.70	16.20	16.10	10.60	22.40
ค่าสูงสุด	851.60	53.80	39.40	494.00	435.00	469.00	445.10	510.90	1,594.90	594.30

ตารางที่ 10 ค่า pH เฉลี่ยของ PN ในการศึกษาระยะที่ 2 (จำนวนตัวอย่างแต่ละความเข้มข้น = 3)

เมื่อเตรียม PN เสร็จทันที															
สูตรที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pH เฉลี่ย	6.79	6.90	6.78	6.91	6.63	6.83	6.55	6.72	6.83	6.71	6.75	6.77	6.85	6.82	6.79
สูตรที่	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
pH เฉลี่ย	6.79	6.80	6.73	6.92	6.78	6.67	6.88	6.89	6.59	6.74	6.77	6.82	6.73	6.79	6.75
หลังเก็บ PN ที่อุณหภูมิ 2-8°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง															
สูตรที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pH เฉลี่ย	6.79	6.87	6.80	6.94	6.67	6.87	6.59	6.79	6.89	6.76	6.68	6.72	6.79	6.74	6.73
สูตรที่	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
pH เฉลี่ย	6.83	6.79	6.69	6.90	6.76	6.65	6.85	6.86	6.57	6.70	6.77	6.80	6.69	6.73	6.69

เครื่องมือแสดงความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟต ในสารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้า Amiparen®

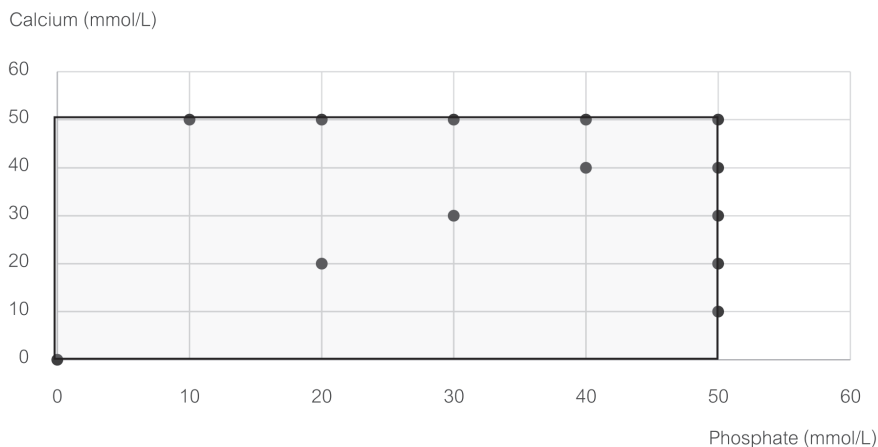
ข้อมูลจากการศึกษา พบว่ามีความเข้ากันได้ของสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำ เมื่อเตรียมสารละลายที่ความเข้มข้นกรดอะมิโนในชื่อการค้า Amiparen® 1% และ 4% ที่ความเข้มข้นของแคลเซียมกลูโคเนต 50 mmol/L และโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตที่ความเข้มข้น 50 mmol/L ดังแสดงในรูปที่ 2

อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟต ใน PN สำหรับทารกแรกเกิดเมื่อใช้สารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้า Amiparen® ทำการศึกษา 2 ระยะ ระยะที่ 1 เป็นการศึกษาตามความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตที่กำหนด รวม 13 ความเข้มข้น ความเข้มข้นที่สูงที่สุด คือ แคลเซียม:ฟอสเฟต 50:50 mmol/L ในสถานะต่างๆ คือ หลังเตรียมเสร็จทันที และหลังเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24, 48 และ 72

ชั่วโมง รวม 4 สภาวะ ค่าความเป็นกรดต่าง (เฉลี่ย) ของ PN ในการศึกษาระยะที่ 1 อยู่ในช่วง 6.51 - 7.22 และมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยเมื่อเวลาผ่านไป วัดขนาดอนุภาคด้วยเครื่องวัดขนาดอนุภาค Nano Particle Analyzer SZ-100 พบขนาดอนุภาคสูงสุด 10 นาโนเมตร สำหรับการศึกษาระยะที่ 2 เป็นการศึกษาความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตตามสูตรที่ผู้ป่วยได้รับจริง จำนวน 30 สูตร ใน 2 สภาวะคือเมื่อเตรียมเสร็จทันทีและหลังเก็บที่อุณหภูมิ 2 - 8 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ค่าความเป็นกรดต่าง (เฉลี่ย) ของ PN ในการศึกษาระยะที่ 2 อยู่ในช่วง 6.55 - 6.94 และมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยเมื่อเวลาผ่านไป พบขนาดอนุภาคสูงสุด 1,594.9 นาโนเมตร เมื่อพิจารณาความเข้ากันได้ของ PN ที่ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางอนุภาคต่ำกว่า 4,000 นาโนเมตร 7,10 จากข้อมูลพบว่า PN ในการศึกษามีความเข้ากันได้ของแคลเซียมและฟอสเฟต

จากผลการศึกษาดังกล่าวสามารถนำมาสร้างแผนภาพแสดงความเข้ากันได้ทางกายภาพของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตในสารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้า Amiparen® ที่ความเข้มข้น



หมายเหตุ: พื้นที่แรเงาแสดงความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตที่มีความเข้ากันได้ทางกายภาพ

รูปที่ 2 แสดงความเข้ากันได้ทางกายภาพของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตในสารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้า Amiparen® ที่ความเข้มข้นกรดอะมิโน 1 % และ 4%

กรดอะมิโน 1% และ 4% (รูปที่ 2) วิธีที่ใช้ เริ่มที่การคำนวณค่าความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตใน PN ในหน่วย mmol/L และนำมาสร้างจุดในแผนภาพ หากจุดอยู่ในพื้นที่แรงงาซึ่งมีความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 mmol/L แสดงว่ามีความเข้ากันได้ทางกายภาพของแคลเซียมและฟอสเฟตจากข้อมูลในการศึกษานี้

การศึกษาความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟตก่อนหน้านี้ทำในสารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้า Troph Amine^{® 5-6} และ Aminoven infant^{® 7-8} การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ใช้กรดอะมิโนในชื่อการค้า Amiparen[®] ความเข้มข้นของกรดอะมิโนในการศึกษาก่อนหน้านี้⁵⁻⁸ มีค่าต่ำสุดคือ 1.5% สำหรับการศึกษาที่มีความเข้มข้นกรดอะมิโนต่ำสุด คือ 1% การศึกษาทุกการศึกษาก่อนหน้านี้มีการวัดความเป็นกรดต่างด้วย pH meter⁵⁻⁸ เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาความเข้ากันได้ของแคลเซียมและฟอสเฟตมีหลากหลาย ได้แก่ กล้องจุลทรรศน์⁶ Turbidimeter^{5,8} Spectrophotometer^{7,8} สำหรับเครื่อง Nano Particle Analyzer SZ-100 ที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นเครื่องมือที่ใช้หลักการ Dynamic Light Scattering เช่นเดียวกับเครื่อง Zetasizer Nano ZS ที่ใช้ในการศึกษาของ Thowladda และ Siritientong⁷ เมื่อปี พ.ศ.2559

United States Pharmacopeia Standards (USP)¹² มีข้อกำหนดการศึกษานอนุภาคในยาชนิด อยางไรก็ตามไม่ได้มีข้อกำหนดการศึกษานอนุภาคใน PN โดยเฉพาะ จากการสืบค้นข้อมูลพบ 2 งานวิจัย^{7,10} ที่มีการศึกษานอนุภาคใน PN สำหรับทารกแรกเกิดด้วยเทคนิค Dynamic Light Scattering ซึ่งเป็นเทคนิคเดียวกับการศึกษานี้ การศึกษาก่อนหน้านี้ใช้เครื่อง Zetasizer Nano ZS บริษัท Malvern มีช่วงวัดขนาดอนุภาคที่ 0.3 – 10,000 นาโนเมตร สำหรับการศึกษาที่ใช้เครื่อง Nano Particle Analyzer SZ-100 บริษัท Horiba มีช่วงการวัดขนาดอนุภาคที่ 0.3 – 8,000 นาโนเมตร ผลการ

ศึกษาสอดคล้องกันคือมีความเข้ากันได้ของแคลเซียมและฟอสเฟต ตามเกณฑ์ในการพิจารณา

ผลการศึกษาพบว่าแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟต มีความเข้ากันได้กับความเข้มข้นแคลเซียม:ฟอสเฟต 50:50 mmol/L สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำการศึกษาที่ความเข้มข้นกรดอะมิโน 1.5% และ 4% โดยใช้กรดอะมิโนในชื่อการค้า Troph Amine^{® 5,6} สำหรับการศึกษาเมื่อปี พ.ศ.2561 ของ Thowladda และ Siritientong⁸ มีความเข้มข้นสูงสุดของแคลเซียม:ฟอสเฟต 100:50 mmol/L โดยศึกษาที่ความเข้มข้นกรดอะมิโน 1.5%, 2% และ 2.5% และใช้กรดอะมิโนในชื่อการค้า Aminoven infant[®] แสดงว่าผลิตภัณฑ์และความเข้มข้นกรดอะมิโนใน PN มีผลต่อความเข้ากันได้และความเข้มข้นสูงสุดของแคลเซียม:ฟอสเฟตใน PN

การศึกษานี้ ทำการศึกษาในสารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้า Amiparen[®] (pH 6.5 – 7.5) เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Thowladda และ Siritientong⁸ ซึ่งใช้สารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้า Aminoven infant[®] (pH 5.5 – 6.0) ถึงแม้ว่าจะมีส่วนประกอบของกรดอะมิโนและค่า pH แตกต่างกัน กรดอะมิโนในชื่อการค้า Amiparen[®] มีค่า pH ที่สูงกว่า โดยค่า pH ที่สูงกว่าจะมีความสามารถในการละลายตะกอนที่เกิดขึ้นของแคลเซียมและฟอสเฟตที่ต่ำกว่า อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าทั้งสองการศึกษาให้ผลที่สอดคล้องกัน คือ มีความเข้ากันได้ของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟต ที่ความเข้มข้นแคลเซียม:ฟอสเฟต 50:50 mmol/L และความเข้มข้นกรดอะมิโนอย่างน้อย 1% ซึ่งสอดคล้องกับสูตร PN โดยทั่วไปในผู้ป่วยทารกแรกเกิด โดยไม่ต้องมีการแยกบริหารแคลเซียมกลูโคเนตทางหลอดเลือดดำ และจากผลการศึกษาระยะที่ 2 ในการศึกษาที่เตรียม PN ด้วยส่วนประกอบที่มีการใช้ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติ ในปัจจุบัน พบว่ามีขนาดอนุภาคสูงสุด 1,594.90 นาโน-

เมตร อยู่ในช่วงขนาดอนุภาคที่แสดงความเข้ากันได้ตาม การศึกษาก่อนหน้านี้^{7,9} สำหรับขนาดอนุภาคที่พบใน การศึกษาระยะที่ 2 มีขนาดอนุภาคใหญ่กว่าที่พบใน การศึกษาระยะที่ 1 อาจเนื่องจากส่วนประกอบอื่นๆ ใน สารละลาย เช่น วิตามิน ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้ไม่สามารถ บอกได้ว่ามาจากสารใด

สรุปผล

แคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลีเซอโรฟอสเฟต เมื่อผสมรวมใน PN สำหรับทารกแรกเกิด และใช้สาร ละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้า Amiparen[®] มีขนาด อนุภาคเล็กกว่าและสอดคล้องกับขนาดอนุภาคที่ใช้ พิจารณาความเข้ากันได้ของการวัดขนาดอนุภาคของ แคลเซียมฟอสเฟตใน PN ด้วยวิธี Dynamic Light Scattering ในการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยสามารถให้ แคลเซียมและฟอสเฟตตามความต้องการของผู้ป่วย จาก การวิจัยนี้สามารถสร้างแผนภาพแสดงความเข้ากันได้ ทางกายภาพของแคลเซียมกลูโคเนตและโซเดียมกลี- เซอโรฟอสเฟตในสารละลายกรดอะมิโนในชื่อการค้า Amiparen[®] ที่ความเข้มข้นกรดอะมิโน 1% และ 4%

ข้อเสนอแนะ

เมื่อพิจารณาการนำมาใช้กับผู้ป่วย การใช้โซเดียม

กลีเซอโรฟอสเฟตทำให้ผู้ป่วยได้รับโซเดียมมากขึ้นเมื่อ เทียบกับไดโพลแทสเซียมฟอสเฟต อาจเป็นข้อจำกัดการ ใช้ในผู้ป่วยที่จำกัดโซเดียม และบางกรณีทำให้ต้องลด การใช้โซเดียมจากแหล่งอื่น เช่น โซเดียมคลอไรด์และ โซเดียมอะซิเตท ซึ่งจำเป็นสำหรับผู้ป่วยในบางสภาวะ การ ไม่ต้องแยกให้แคลเซียมกลูโคเนตทางหลอดเลือดดำ น่า จะส่งผลให้ผู้ป่วยนำแคลเซียมและฟอสเฟตไปใช้ในการ สร้างกระดูกได้อย่างเต็มประสิทธิภาพมากขึ้น ลดความ เสี่ยงจากการเกิดหลอดเลือดดำอักเสบจากการบริหาร แคลเซียม คำสารน้ำในการเจือจางแคลเซียมและลดงาน พยาบาล และควรมีการศึกษาผลทางคลินิกทั้งทางด้าน ประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและความคุ้มค่าต่อไปใน อนาคต

กิตติกรรมประกาศ

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสมาคมเภสัช- กรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) (สัญญาทุนเลขที่ Thai- HP-2560-01) ได้รับการอนุเคราะห์จากสถาบันวิจัย และพัฒนา องค์การเภสัชกรรมในการใช้เครื่องวัดขนาด อนุภาค Nano Particle Analyzer SZ-100 คำแนะนำ ในการใช้เครื่องมือจากบริษัท HORIBA (Thailand) จำกัด และการใช้ pH meter จากงานจุลชีววิทยา สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

เอกสารอ้างอิง

1. มิรา โครนา. Enteral and parenteral nutrition. ใน: วราภรณ์ แสงทวีสิน, วิบูลย์ กาญจนพัฒนกุล, สุนทร อ้อเผ่าพันธ์, บรรณาธิการ. ปัญหาทารกแรกเกิด. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ธนาเพลส จำกัด; พ.ศ.2550. หน้า 250-65.
2. Ronchera-OMS CL, Jimenez NV, Peidro J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. Clin Nutr. 1995;14:373-80.
3. Allwood MC, Keane M. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. Nutrition. 1998;14 (9):697-706.
4. Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Sadeghipour F, Bonnabry P. Maximizing calcium and phosphate content in neonatal parenteral nutrition solutions using organic calcium and phosphate salts. J Parenter Enteral Nutr. 2010;34:542-5.
5. Mackey M, Anderson C. Physical compatibility of sodium glycerophosphate and calcium gluconate in pediatric parenteral nutrition solutions. J Parenter Enteral Nutr. 2015;39(6):725-8.
6. Anderson C, Mackey M. Physical compatibility of calcium chloride and sodium glycerophosphate in pediatric parenteral nutrition solutions. J Parenter

- Enteral Nutr. 2016;40(8):1166-9.
7. Thowladda N, Siritientong T. Compatibility of calcium and sodium glycerophosphate in parenteral nutrition solutions. TJPS. 2016;40 (special issue);176-9.
 8. Thowladda N, Siritientong T. Are there maximum compatible concentrations of calcium gluconate and sodium glycerophosphate in infant parenteral nutrition solutions? J Pharm Sci & Res. 2018;10:2074-8.
 9. Horiba SZ-100 Nanopartica Series Instruments. [internet]. [cited 2020 November 2] Available from: https://www.horiba.com/en_en/products/detail/action/show/Product/sz-100-1356/.
 10. Huston RK, Christensen JM, Rosa JE. Calcium chloride in neonatal parenteral nutrition: compatibility studies using laser methodology. PLOS ONE 2014;9:1-5.
 11. Malvern Zetasizer Nano ZSP. [internet]. [cited 2020 November 2] Available from: <http://www.strec.chula.ac.th/base/equipments-rates/zetasizer-zetasizer>.
 12. The United States Pharmacopeia, The National Formulary. Vol1, USP 41: NF 41. Rockville, Maryland; United States Pharmacopeia Convention Inc; 2018.

พิษวิทยาของพืชกระท่อม

วุฒิชัย รุ่งเรือง, ภ.บ., ว.ม. (การจัดการการสื่อสารองค์กร)*

บทคัดย่อ

พืชกระท่อม (Kratom) มีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. ในตำรายาไทย ใบกระท่อมมีสรรพคุณใช้ระงับอาการปวดท้อง แก้บิด แก้ท้องเสีย ระงับอาการปวดเมื่อยตามร่างกาย เป็นต้น ปัจจุบันพืชกระท่อมยังมีการใช้แบบดั้งเดิมในชุมชนภาคใต้ของประเทศไทย โดยการเคี้ยวใบกระท่อมสด หรือนำไปแปรรูป เช่น ต้มน้ำดื่ม ตากแห้ง หรือบดเป็นผงเพื่อชงดื่ม เพื่อให้สามารถทำงานกลางแจ้งได้นานขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากในใบกระท่อมมีสารสำคัญหลักคือ mitragynine ซึ่งออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับโอปิออยด์ ส่งผลให้พืชกระท่อมมีฤทธิ์แก้ปวด รวมถึงฤทธิ์อื่นๆ ที่คล้ายโอปิออยด์ เช่น ฤทธิ์ที่ทำให้รู้สึกเคลิ้มสุข เริ่มออกฤทธิ์ภายใน 30 นาทีหลังจากรับประทานใบกระท่อม ด้วยฤทธิ์ดังกล่าว จึงเกิดปัญหาการนำพืชกระท่อมไปใช้ในทางที่ผิด โดยนำน้ำต้มใบกระท่อมไปผสมกับยาแผนปัจจุบัน น้ำอัดลม เครื่องดื่มบำรุงกำลัง หรือสารอื่นเพื่อให้เกิดความมึนเมา คึกคะนอง สนุกสนาน ในกลุ่มเยาวชน ที่รู้จักกันในชื่อ “สี่คูณร้อย” จากปัญหาดังกล่าวจึงมีผู้ป่วยหลายรายเกิดภาวะพิษจากพืชกระท่อม (เช่น เกิดอาการใจสั่น สับสน กระสับกระส่าย ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ความดันโลหิตสูง) รวมถึงภาวะพิษจากยาหรือสารอื่นที่ใช้ร่วมกัน ซึ่งการดูแลรักษาที่สำคัญคือการรักษาประคับประคองและการรักษาตามอาการ รวมถึงการติดตามอาการอย่างเหมาะสม ไม่มียาด้านพิษจำเพาะ ทั้งนี้พืชกระท่อมยังคงเป็นยาเสพติดให้โทษประเภท 5 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ.2562 เพียงแต่ผ่อนปรนให้ใช้พืชกระท่อมเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์และการศึกษาวิจัยเท่านั้น

คำสำคัญ: กระท่อม, kratom, *Mitragyna speciosa*, mitragynine

บทนำ

พืชกระท่อม (Kratom) มีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. เป็นพืชในวงศ์ Rubiaceae เป็นพืชพื้นถิ่นที่พบมากในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เป็นไม้ยืนต้นที่มีความสูงประมาณ 4-9 เมตร (อาจสูงได้ถึง 15-30 เมตร) ใบเดี่ยว เรียงตรงกันข้าม ลักษณะหนาทึบ สีเขียวแก่ รูปใบเป็นรูปไข่ปลายแหลม เส้นใบและก้านใบชัดเจน ก้านใบมีทั้งชนิดก้าน

สีแดงและก้านสีเขียว ในตำรายาไทยใบกระท่อมมีสรรพคุณใช้ระงับอาการปวดท้อง แก้บิด แก้ท้องเสีย ระงับอาการปวดเมื่อยตามร่างกาย ระงับประสาท และใช้ขัดฟัน เป็นต้น ในใบกระท่อมมีสารสำคัญหลัก คือ mitragynine ซึ่งเป็นสารกลุ่มแอลคาลอยด์ (alkaloids) ที่พบมากที่สุด ใบกระท่อม กลไกการออกฤทธิ์ของ mitragynine และอนุพันธ์ (เช่น 7-hydroxymitragynine) เกิดจากการจับกับตัวรับโอปิออยด์ (opioid receptors) ส่งผลให้

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: runwu007@gmail.com

กระท่อมมีฤทธิ์คล้ายโอปิออยด์ (opioid-like effects) เช่น ง่วงซึม (sedation) รู้สึกเคลิ้มสุข (euphoria) แก้ปวด (analgesia) จึงทำให้มีการนำกระท่อมไปใช้ทดแทนสารหรือยาในกลุ่มโอปิออยด์ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันมีการนำน้ำต้มใบกระท่อมไปผสมกับยาหรือเครื่องดื่มบำรุงกำลังเพื่อให้เกิดความมึนเมา คึกคะนอง สนุกสนาน ซึ่งจากปัญหาการนำไปใช้ในทางที่ผิดดังกล่าว ส่งผลให้ในหลายประเทศยังคงมีมาตรการเพื่อควบคุมทั้งการผลิต การใช้ และการจำหน่าย

ในประเทศไทยพืชกระท่อมยังคงเป็นยาเสพติดให้โทษประเภท 5 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ.2562 ประกาศในราชกิจจานุเบกษาเมื่อวันที่ 18 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2562 และมีผลใช้บังคับตั้งแต่วันที่ 19 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2562 เพียงแต่ผ่อนปรนให้สามารถนำพืชกระท่อมออกมาใช้เพื่อประโยชน์ทางการแพทย์และการศึกษาวิจัยเท่านั้น ดังนั้นการผลิต นำเข้า ส่งออก จำหน่าย ครอบครอง หรือเสพพืชกระท่อมโดยไม่ได้รับอนุญาต จึงเป็นความผิดและมีโทษตามกฎหมายทั้งจำคุกหรือปรับตามที่บัญญัติไว้ในพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ.2562¹⁻⁵

วิธีการใช้พืชกระท่อมในประเทศไทย

ในพื้นที่บางแห่งโดยเฉพาะในเขตภาคใต้ของประเทศไทย มีการใช้ประโยชน์จากพืชกระท่อมเพื่อการทำงานเป็นหลัก (เชื่อว่าจะทำให้มีพลังกำลังและความอดทนต่อการทำงานกลางแจ้งได้มากกว่าปกติ) บางกรณีใช้เพื่อการรับรองแขกผู้มาเยือน ซึ่งวิธีการใช้ใบกระท่อมแบบดั้งเดิมในชุมชนภาคใต้ คือ การเคี้ยวใบกระท่อมสด โดยลอกก้านใบหรือดึงเส้นกลางใบออก เคี้ยวแล้วจะคายชานออกหรือไม่ก็ได้ บางรายนิยมเคี้ยวใบสดแล้วตามด้วยกาแฟ หรือน้ำอุ่น นอกจากนี้ยังพบการแปรรูปใบกระท่อม เช่น ต้มน้ำ ตากแห้ง หรือบดเป็นผงเพื่อชงดื่ม^{2,6}

เมื่อปี พ.ศ.2547 ประเทศไทยเริ่มมีการระบาค

ของการนำน้ำต้มใบกระท่อมไปผสมกับยาแก้ไอ น้ำอัดลม และในบางรายมีการเติมสารอื่นลงไปด้วย (เช่น ยาจุดกันยุงชนิดขด) กลายเป็นเครื่องดื่มผสม (cocktail) ที่รู้จักกันในชื่อ “สี่คูณร้อย” (4x100) ซึ่งนิยมเสพในกลุ่มเยาวชน ที่อาศัยอยู่ในพื้นที่จังหวัดชายแดนภาคใต้²

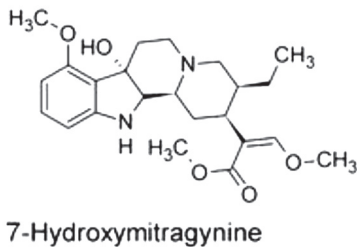
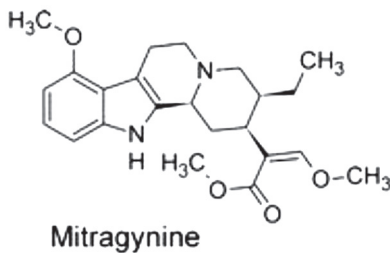
จากรายงานประจำปีงบประมาณ 2561 ของสำนักงานยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ตัวอย่างยาเสพติดที่พบร่วมกับยาที่นำไปใช้ในทางที่ผิดมากที่สุด คือ น้ำต้มพืชกระท่อม ปีงบประมาณ 2561 ตรวจพบของกลางที่เป็นน้ำต้มพืชกระท่อม และน้ำต้มพืชกระท่อมผสมยาแผนปัจจุบัน คิดเป็นร้อยละ 38.1 และ 61.9 ของตัวอย่างน้ำต้มพืชกระท่อมที่ได้รับ ตามลำดับ ยาแผนปัจจุบันที่พบผสมกับน้ำต้มพืชกระท่อม ได้แก่ ยาแก้แพ้ chlorpheniramine, ยาแก้แพ้ diphenhydramine และยาแก้ปวด tramadol โดยตัวอย่างที่พบยาแผนปัจจุบันในน้ำต้มพืชกระท่อมมีสัดส่วนเพิ่มขึ้นในแต่ละปี⁷

โดยภาพรวมในปัจจุบัน การใช้พืชกระท่อมเป็นยาเสพติดยังคงระบาดในพื้นที่จังหวัดชายแดนภาคใต้ ดังจะเห็นได้จากสถิติการตรวจยึดของกลางยาเสพติดของศูนย์ปฏิบัติการร่วมอำเภอ 37 อำเภอ (ศปรอ. 37 อำเภอ) ในการแก้ไขปัญหายาเสพติดในพื้นที่จังหวัดชายแดนภาคใต้ ในระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561 ถึง 11 มิถุนายน พ.ศ.2562 ซึ่งมีการตรวจยึดใบกระท่อมมากถึง 14,758 กิโลกรัม และน้ำต้มพืชกระท่อม 10,317 ลิตร⁸

พฤกษเคมี

สารเคมีที่พบในพืชกระท่อมมีหลากหลายกลุ่ม เช่น alkaloids, flavonoids, triterpenes, phenolic compounds โดยสารกลุ่ม indole alkaloids เป็นสารกลุ่มใหญ่ที่พบในพืชกระท่อม และมีสารสำคัญหลักคือ mitragynine ซึ่งพบในใบกระท่อมของไทยสูงถึง

ร้อยละ 66 โดยน้ำหนักเมื่อเทียบกับปริมาณสารสกัด alkaloids ทั้งหมด นอกจากนี้ยังพบสาร alkaloids ตัวอื่น ๆ ได้อีก เช่น 7-hydroxymitragynine (มีฤทธิ์แรงกว่า mitragynine 4 เท่า)^{1,4}



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของสารสำคัญที่พบในพืชกระท่อม⁹

เภสัชจลนศาสตร์

กระบวนการดูดซึม เมื่อให้โดยการรับประทาน mitragynine มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 3.03 ฤทธิ์ของ mitragynine จะเริ่มภายใน 30 นาทีหลังจากรับประทานในกระท่อม ออกฤทธิ์สูงสุดภายใน 2-4 ชั่วโมง และจะหมดฤทธิ์ไปภายใน 5 - 7 ชั่วโมง^{1,3,4}

กระบวนการกระจาย mitragynine และ 7-hydroxymitragynine สามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ดี (มากกว่าร้อยละ 90) การศึกษาในผู้ที่รับประทานกระท่อมมาเป็นเวลานาน (มากกว่า 1 ปี) ปริมาตรกระจาย (apparent volume of distribution) ของ mitragynine มีค่าเท่ากับ 38.04 ± 24.32 ลิตร

ต่อกิโลกรัม ส่วนอีกการศึกษาทำในอาสาสมัครสุขภาพดีซึ่งได้รับประทานน้ำต้มใบกระท่อมปริมาตร 50 มิลลิตร เพียงครั้งเดียว (มีปริมาณ mitragynine เฉลี่ย 46.20 ± 3.57 มิลลิกรัม) มีปริมาตรกระจายของ mitragynine เท่ากับ 69.82 ± 30.01 ลิตรต่อกิโลกรัม^{3,10}

กระบวนการเมแทบอลิซึม mitragynine ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายผ่านกลไก phase I และ phase II โดยเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ตรงหมู่ methyl ester ที่ตำแหน่ง 16 เกิด O-demethylation ตรงหมู่ methoxy ตำแหน่งที่ 9 และ 17 เกิดปฏิกิริยา oxidation และ reduction เปลี่ยนหมู่ aldehyde เป็น carboxylic acid และ alcohol ตามลำดับ จากนั้นเชื่อมต่อกับหมู่ glucuronide และ sulfate แล้วขับออกทางปัสสาวะ^{1,3,10}

กระบวนการขับออก ขับออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปริมาณน้อยมากทางปัสสาวะ³

ค่าครึ่งชีวิต mitragynine มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 3.5 ชั่วโมง ในขณะที่ 7-hydroxymitragynine มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2.5 ชั่วโมง¹

ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ mitragynine และ 7-hydroxymitragynine ในผู้ป่วยเด็ก สตรีมีครรภ์ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายหรือตับวาย และผู้สูงอายุ^{1,3,4,10}

กลไกการออกฤทธิ์

Mitragynine ออกฤทธิ์ต่อตัวรับโอปิออยด์ชนิดมิว เดลต้า และแคปปา (mu, delta and kappa receptors) โดยออกฤทธิ์หลักที่ตัวรับชนิดมิว ทำให้มีฤทธิ์คล้ายโอปิออยด์ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า มีฤทธิ์กระตุ้น descending noradrenergic และ serotonergic pathways ในไขสันหลัง และสามารถกระตุ้นตัวรับ post-synaptic alpha-2 adrenergic ในไขสันหลังอีกด้วย ซึ่งเป็นกลไกที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ระงับ

ปวด^{3,4}

7-hydroxymitragynine ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ mitragynine ออกฤทธิ์ต่อตัวรับโอปิออยด์ชนิดมิว และมีฤทธิ์แรงกว่า mitragynine 4 เท่า⁴

ขนาดที่ทำให้เกิดพิษ

ประมาณ 1 - 5 กรัมของใบกระท่อม (ใบสด 1 - 3 ใบ) มีฤทธิ์กระตุ้น (stimulant effects) แต่อาจส่งผลให้เกิดอาการกระสับกระส่าย (agitation)^{3,11}

ประมาณ 5 - 15 กรัมของใบกระท่อม (ใบสด 3 - 9 ใบ) มีฤทธิ์คล้ายโอปิออยด์ (opioid-like effects) เช่น ง่วงซึม (sedation) รู้สึกเคลิ้มสุข (euphoria) แก้วปวด (analgesia)^{3,11}

ทั้งนี้ไม่มีรายงานขนาดน้อยที่สุดที่ทำให้เสียชีวิต (minimum lethal dose)⁴

อาการและอาการแสดง

ในกรณีเกิดพิษเฉียบพลัน ผู้ป่วยอาจเกิดอาการใจสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ชัก ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง (alteration of consciousness) ประสาทหลอน (hallucinations) สับสน กระสับกระส่าย ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ เหงื่อออก ความดันโลหิตสูง และอาจพบอาการซึมมาก (stupor) ในผู้ป่วยที่รับประทานใบกระท่อมในขนาดสูงมาก (มากกว่า 15 กรัมของใบกระท่อม)^{3,4}

ผู้ป่วยที่ใช้กระท่อมมาเป็นระยะเวลานาน อาจพบว่ามีความผอมแห้ง ผิดคลั่ง (โดยเฉพาะบริเวณแก้ม) ริมฝีปากคล้ำ ชูบผอม (emaciation) เบื่ออาหาร (anorexia) น้ำหนักลด ปัสสาวะบ่อย บางรายอาจมีความผิดปกติทางจิต (psychosis)^{3,4}

ในกรณีที่ใช้กระท่อมมาเป็นระยะเวลานานจนเกิดเป็นการเสพติดและเมื่อหยุดใช้กะทันหัน จะเกิดอาการถอน (withdrawal symptom) ได้แก่ อาการ

ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ นอนไม่หลับ หงุดหงิด อ่อนเพลีย ท้องเสีย น้ำมูกไหล แขนขากระตุก^{3,4}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการเฝ้าระวังอาการของผู้ป่วย

โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ ในกรณีผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสียรุนแรง อาจพิจารณาตรวจ electrolytes ในกรณีผู้ป่วยมีอาการปวดท้องหรือมีภาวะดีซ่าน (jaundice) อาจพิจารณาตรวจ liver enzymes ในกรณีผู้ป่วยที่ใช้กระท่อมในขนาดสูง ควรพิจารณาตรวจเพิ่มเติมและเฝ้าระวังอาการทางระบบประสาทและการหายใจ^{3,4}

การตรวจหา mitragynine ในปัสสาวะของผู้ป่วยที่ใช้ใบกระท่อม ไม่สามารถตรวจได้ด้วย urine toxicology screening อย่างไรก็ตามในกรณีที่มีการร้องขอไปยังสำนักงานและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ การตรวจหา mitragynine ในปัสสาวะสามารถทำได้โดยใช้วิธี gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS)^{3,4}

การดูแลรักษาผู้ป่วย

1. การช่วยเหลือฉุกเฉินและการรักษาประคับประคอง (emergency and supportive measures)

- ให้ยาในกลุ่ม benzodiazepines เช่น diazepam ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หากผู้ป่วยมีอาการกระสับกระส่ายหรืออัมพาต⁴

- ใส่ท่อช่วยหายใจ (intubation) ในผู้ป่วยที่มีอาการกระสับกระส่ายหรืออัมพาตรุนแรง อยู่ในภาวะโคม่า หรือมีอาการชัก⁴

2. การชำระสิ่งปนเปื้อน (decontamination)

- ให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) 50 กรัม (ในเด็กให้ 1 กรัม/กิโลกรัม) ในกรณีที่ผู้ป่วยรับประทานพืชกระท่อมปริมาณมาก หรือรับประทาน

พิษกระท่อมร่วมกับยาอื่นๆ ก่อนมาถึงโรงพยาบาลไม่เกิน 4 ชั่วโมง เนื่องจากจะให้ผลดีในขณะที่สำคัญในพิษกระท่อมหรือยาที่รับประทานร่วมกันยังถูกดูดซึมไม่หมด ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ซึมหรือไม่รู้สึกตัว ห้ามให้ผงถ่านกัมมันต์ ยกเว้นว่าผู้ป่วยได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจก่อน จึงให้ผงถ่านกัมมันต์ได้ เพื่อป้องกันผู้ป่วยไม่ให้เกิดการสูดสำลักจนทำให้ปอดอักเสบ⁴

3. การรักษาจำเพาะด้วยยาต้านพิษ (specific antidote therapy)

ไม่มียาต้านพิษจำเพาะ (specific antidote) ใดๆก็ตามในผู้ป่วยที่มีภาวะกดการหายใจ (respiratory depression) ซึม โดยอาจมีหรือไม่มีรูม่านตาเล็ก ซึ่งอาจเกิดจากสารสำคัญในพิษกระท่อมทำให้ผู้ป่วยมีอาการคล้าย opioid overdose อาจพิจารณาให้ยา naloxone injection (หลอดละ 1 mL มี naloxone 400 mcg/mL) ได้^{3,4}

ขนาดยาเริ่มต้น คือ 40 mcg ต่อครั้ง slow IV push แล้วค่อยๆ titrate เป็น 400 mcg โดยมีระยะห่างการให้ยาแต่ละครั้ง 2 - 3 นาที หากยังมี respiratory depression สามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง 2 mg เพื่อลดความเสี่ยงการเกิดภาวะถอนยาโอปิออยด์ (opioid withdrawal)^{4,12}

ในผู้ป่วยที่ใช้พิษกระท่อมมาเป็นระยะเวลานาน และมีอาการซึมร่วมกับภาวะกดการหายใจ อาจจำเป็นต้องพิจารณาการหยุดยา naloxone injection เข้าทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง (continuous IV infusion) ด้วยขนาดยาต่อชั่วโมงเท่ากับ 2 ใน 3 ของขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ผู้ป่วยหายใจเป็นปกติ (เช่น ขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ผู้ป่วยหายใจเป็นปกติคือ 120 mcg ดังนั้นขนาดยาที่จะให้ continuous IV infusion จึงเท่ากับ 80 mcg ต่อชั่วโมง) เนื่องจาก naloxone มีค่าครึ่งชีวิตสั้น (60 - 90 นาที) และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์เพียง 1 ชั่วโมง แต่ mitragynine มีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่ามาก

ทั้งนี้ต้องสังเกตว่าผู้ป่วยมีอาการซึมหรือมีภาวะกดการหายใจหรือไม่ อย่างน้อย 2 ชั่วโมง หลังจากหยุดยา naloxone^{4,12}

วิธีการเจือจางยา naloxone เพื่อให้ continuous IV infusion คือ เจือจางยา 4 หลอด (2 mg) ด้วย D5W หรือ NSS จนครบ 500 mL ในกรณีจำกัดสารน้ำ ความเข้มข้นสูงสุดหลังเจือจางยาเท่ากับ 40 mcg/mL¹²

4. การเร่งการขับออก (enhanced elimination)

ไม่มีวิธีการเร่งการขับออกที่มีประสิทธิภาพสำหรับผู้ที่ได้รับพิษจากพิษกระท่อม⁴

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 23 ปี

อาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล: ตั้งใจรับประทานน้ำต้มใบกระท่อม 2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล และรับประทานยา tramadol ผสมยาน้ำ Procodyl® และน้ำอัดลม 3 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 3 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล รับประทานยา tramadol (2 - 3 เม็ด) ผสมยาน้ำ Procodyl® 1 ขวด (promethazine 1 mg/mL ขวดละ 100 mL) และน้ำอัดลม 1 ลิตร ร่วมกับเพื่อน ผู้ป่วยรับประทานประมาณ 3 แก้ว หลังจากนั้นไปวิ่งออกกำลังกายประมาณ 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยรู้สึกเหนื่อยเพลีย จึงรับประทานน้ำต้มใบกระท่อมประมาณ 2 ลิตร หลังรับประทานมีอาการใจสั่น

ประวัติในอดีต: ไม่มีโรคประจำตัวและไม่มีประวัติแพ้ยา มีประวัติรับประทานน้ำต้มใบกระท่อมทุกวัน (หยุดมาแล้ว 3 วัน)

ตรวจร่างกายแรกพบ: ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี (coma score: E4V5M6), BP 138/68 mmHg, HR 140 beats/min, RR 24 times/min, T 37.8 °C, EKG: Sinus tachycardia rate 140 beats/min

การรักษา:

- ได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ
- ติดตามอาการของผู้ป่วยและรักษาประคับประคอง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการกระสับกระส่ายหรืออ่อนวายเป็น จึงไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาในกลุ่ม benzodiazepines

การดำเนินโรค:

แพทย์อนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ภายหลังจากสังเกตอาการข้ามคืน ผู้ป่วยไม่มีอาการใจสั่น

อภิปราย

ผู้ป่วยรับประทานน้ำต้มใบกระท่อม ไม่ได้รับประทานในรูปแบบใบสด จึงยากที่จะทำนายว่าผู้ป่วยรับประทานใบกระท่อมในขนาดเท่าใด อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยก็คือ อาการใจสั่น แต่ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสียรุนแรง จึงไม่จำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ การรักษาภาวะพิษจากพืชกระท่อมเป็นการรักษาประคับประคองและการรักษาตามอาการ รวมถึงการติดตามอาการอย่างเหมาะสม ไม่มียาต้านพิษจำเพาะ โดยทั่วไปอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นมักหายไปได้เอง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ใช้ใบกระท่อมในทางที่ผิด เป็นกลุ่มวัยรุ่น ซึ่งมักจะพบว่าไม่ได้ใช้พืชกระท่อมเพียงอย่างเดียว แต่มีการใช้ร่วมกับยาแผนปัจจุบันอื่นๆ ด้วย เช่น ยาแก้ปวด tramadol ยาแก้แพ้ promethazine ดังนั้นต้องระมัดระวังปฏิกิริยาที่อาจส่งผลให้เกิดการเสริมฤทธิ์กระบบประสาท และปฏิกิริยาที่อาจส่งผลให้ยา

แผนปัจจุบันถูกขจัดออกจากร่างกายได้ลดลง และอาจเป็นผลทำให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย ทั้งนี้มีรายงานว่า mitragynine ซึ่งเป็นสารสำคัญหลักที่พบในใบกระท่อมสามารถยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6¹³ จึงมีผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาที่เป็น substrate ของ CYP2D6 ได้ เช่น ยา promethazine¹⁴ และหากในกรณีศึกษาที่ promethazine อยู่ในร่างกายได้นานขึ้น ผู้ป่วยอาจเกิดอันตรายจากภาวะพิษของ promethazine อีกด้วย ตัวอย่างอาการและอาการแสดงจากภาวะพิษของ promethazine ได้แก่ ง่วงซึม กระสับกระส่าย สับสน พูดไม่ชัด หัวใจเต้นเร็ว เวียนศีรษะ และประสาทหลอน¹⁵

บทสรุป

จากรายงานประจำปีงบประมาณ 2561 ของสำนักงานและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และจากกรณีศึกษาผู้ป่วยที่เกิดพิษเฉียบพลันจากพืชกระท่อมที่ปรึกษามายังศูนย์พิษวิทยาศิริราช สะท้อนให้เห็นว่า การใช้พืชกระท่อมในทางที่ผิดยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญในสังคมไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้พืชกระท่อมร่วมกับยาแผนปัจจุบันในทางที่ผิด ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะได้รับอันตรายจากปฏิกิริยาที่อาจเกิดขึ้น การชักประวัติเพื่อให้ทราบถึงยาแผนปัจจุบันหรือสารเสพติดชนิดอื่นที่ผู้ป่วยใช้ร่วมกันหรือเคยใช้มาก่อน เป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่งเพื่อนำไปสู่การวางแผนดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างถูกต้องและเหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. จุไรทิพย์ หวังสินทวีกุล. พืชกระท่อม [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; [สืบค้นเมื่อวันที่ 24 กรกฎาคม 2562]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=251
2. ดวงแก้ว ปัญญาภู, สุเมธี นามเกิด, นิธาดา อินชัย, กุลสิริ

- ยศเสถียร. กระท่อม: สมุนไพรหรือยาเสพติด. วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก 2559;14(3):242-56.
3. สาทรียา ตระกูลศรีชัย. กระท่อม. ใน: สัมมน โฉมฉาย, จุฬิธา โฉมฉาย. ภาวะพิษจากสารเสพติดเพื่อผ่นคลายในวัยรุ่นไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เดือนตุลา จำกัด, 2560:173-86.
4. POISINDEX® System (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA.

- [cited 2019 July 24]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>.
5. พิสิทธิ์ ศรีวรานันท์. สถานะของกัญชาและพืชกระท่อมตามกฎหมายว่าด้วยยาเสพติดให้โทษปัจจุบัน[อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: กรมการปกครอง กระทรวงมหาดไทย; [สืบค้นเมื่อวันที่ 24 กรกฎาคม 2562]. สืบค้นจาก: <https://multi.dopa.go.th/legal/news/download/126>.
 6. ศยามล เจริญรัตน์. พืชกระท่อมกับสังคมไทย [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สำนักงานคณะกรรมการป้องกันและปราบปรามยาเสพติด กระทรวงยุติธรรม; [สืบค้นเมื่อวันที่ 24 กรกฎาคม 2562]. สืบค้นจาก: https://nctc.oncb.go.th/download/article/article_20190604090655.pdf.
 7. สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานประจำปี สำนักยาและวัตถุเสพติด 2561 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์; [สืบค้นเมื่อวันที่ 24 กรกฎาคม 2562]. สืบค้นจาก: <https://bdn.go.th/attachment/about/download.php?WP=q2WZLJ1CM5O0hJatrTgJWz0lqmOZZ21CM5O0hJatrTDo7o3Q>.
 8. วสันต์พรพร จำเริญนุสิต. กอ.รมน.ภาค 4 สน. เดินหน้านโยบายแก้ไขปัญหายาเสพติด สร้างศักยภาพเยาวชนร่วมพัฒนาพื้นที่ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สำนักข่าว กรมประชาสัมพันธ์; [สืบค้นเมื่อวันที่ 24 กรกฎาคม 2562]. สืบค้นจาก: <http://thainews.prd.go.th/th/news/detail/TCATG190626094203180>.
 9. Warner ML, Kaufman NC, Grundmann O. The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse. *Int J Legal Med.* 2016;130(1):127-38.
 10. สมชาย ศรีวิริยะจันทร์, สมสมร ชิตตระกูล, จุไรทิพย์ หวังสินทวีกุล. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พิษวิทยา และการวิจัยในมนุษย์. ใน: สถาบันสำรวจและติดตามการปลูกพืชเสพติด สำนักงานคณะกรรมการป้องกันและปราบปรามยาเสพติด กระทรวงยุติธรรม. เอกสารวิชาการ พืชกระท่อม: การใช้ประโยชน์จากองค์ความรู้ชุมชน และงานวิจัยเกี่ยวกับพืชกระท่อมเพื่อกำหนดนโยบายการแก้ไขปัญหายาเสพติดของประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. เชียงใหม่: บริษัท ทรีโอ แอดเวอร์ไทซิง แอนด์ มีเดีย จำกัด, 2562:61-70.
 11. ณัฐ ตันศรีสวัสดิ์, ศรินันท์ เอี่ยมภักดิ์. กระท่อม. ใน: ณัฐ ตันศรีสวัสดิ์, ศรินันท์ เอี่ยมภักดิ์. นิติพิชวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บริษัท วี.พี.เอ็น (1991) จำกัด, 2550:106-8.
 12. Wong J. Naloxone and nalmefene. In: Olson KR, editor. *Poisoning & drug overdose*. 6th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2012. p. 514-7.
 13. สมสมร ชิตตระกูล, จุไรทิพย์ หวังสินทวีกุล, สมชาย ศรีวิริยะจันทร์. รายงานผลกระทบต่อสุขภาพจากการใช้พืชกระท่อมร่วมกับสารออกฤทธิ์ประเภทอื่น. ใน: สถาบันสำรวจและติดตามการปลูกพืชเสพติด สำนักงานคณะกรรมการป้องกันและปราบปรามยาเสพติด กระทรวงยุติธรรม. เอกสารวิชาการ พืชกระท่อม : การใช้ประโยชน์จากองค์ความรู้ชุมชน และงานวิจัยเกี่ยวกับพืชกระท่อมเพื่อกำหนดนโยบายการแก้ไขปัญหายาเสพติดของประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. เชียงใหม่: บริษัท ทรีโอ แอดเวอร์ไทซิง แอนด์ มีเดีย จำกัด, 2562:71-8.
 14. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [cited 2019 September 18]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
 15. จุฬิตา โฉมฉาย. โปรเมทดาซีน ยาแก้แพ้ และยาแอนติ-โคลิเนอร์จิกอื่น ๆ. ใน: สัมมน โฉมฉาย, จุฬิตา โฉมฉาย. ภาวะพิษจากสารเสพติดเพื่อผ่อนคลายในวัยรุ่นไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เดือนตุลา จำกัด, 2560:123-30.

พิษวิทยาของกัญชา

ธนพล นิยมสมบูรณ์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมชุมชน)*

บทคัดย่อ

กัญชามีสารออกฤทธิ์ที่สำคัญ คือ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) ซึ่งออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทและอารมณ์ จึงมีผู้นำมาใช้เป็นยาเสพติด และคาดว่าเป็นสารที่ทำให้มีฤทธิ์ทางยา กัญชามีประสิทธิภาพในการรักษาความผิดปกติต่างๆ ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด อาการคันจากภาวะคันของน้ำดี โรคต่อหีนและกล้ามเนื้อหดเกร็ง แต่ข้อมูลการศึกษาวิจัยยังมีน้อย อย่างไรก็ตาม กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขแนะนำให้ใช้น้ำมันกัญชาใน 4 ข้อบ่งใช้ คือ คลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด โรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชัก กล้ามเนื้อหดเกร็งในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง และภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท เนื่องจากมีผลการศึกษาว่ามากกว่าโรคอื่นๆ THC ออกฤทธิ์โดยการเข้าจับกับ cannabinoid receptor ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาท การได้รับกัญชาโดยการสูบจะดูดซึมได้ดีกว่าการรับประทาน/ดื่ม ยังไม่สามารถสรุปข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่อใช้กัญชาโดยการหยดได้แน่ชัด เนื่องจากปัจจุบันยังมีข้อมูลจำกัด ภาวะพิษจากกัญชาเกิดได้ 2 รูปแบบ คือ ภาวะพิษเฉียบพลัน และภาวะพิษเรื้อรัง โดยภาวะพิษเฉียบพลันมักเกิดกับผู้ที่เพิ่งเริ่มใช้กัญชาเป็นครั้งแรก และภาวะพิษเรื้อรังมักเกิดกับผู้ที่เสพยาเป็นยาเสพติด การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แนะนำ คือ การตรวจหาสาร THC ในปัสสาวะ สำหรับการรักษากัญชาพิษจากกัญชาเป็นการรักษาตามอาการ ไม่มียาต้านพิษที่จำเพาะ

คำสำคัญ: กัญชา, พิษ, cannabis, cannabinoid

บทนำ

กัญชา (cannabis, marijuana) มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Cannabis sativa* เป็นพืชที่มีการนำมาใช้ประโยชน์เป็นเวลานานมากกว่า 4,000 ปี จากบันทึกทางโบราณคดีพบว่าประเทศจีนเป็นประเทศแรกที่มีการใช้ประโยชน์จากกัญชา แล้วจึงแพร่ขยายมายังประเทศอินเดีย ทวีปแอฟริกาเหนือ และทวีปยุโรป ในช่วงแรกของประวัติศาสตร์มีการปลูกกัญชาเพื่อเป็นแหล่งของเส้นใย จนกระทั่งปี พ.ศ.2441 นักวิจัยสามารถสกัด

สารสำคัญในกัญชาได้สำเร็จเป็นครั้งแรก สารสำคัญที่สกัดได้ คือ cannabidiol ต่อมาในปี พ.ศ.2507 พบสารสำคัญ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) จากแท่งเรซินกัญชา (hashish)¹

สารเสพติดที่ได้จากกัญชาสามารถพบได้ในส่วนต่างๆ ได้แก่ ใบ ดอก เมล็ด และลำต้น กลุ่มของสารสำคัญที่พบในกัญชามีชื่อรวมเรียกว่า cannabinoids ซึ่งประกอบด้วยสารสำคัญต่างๆ มากกว่า 60 ชนิด โดยพบว่า THC เป็นสารที่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาทและอารมณ์

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: tthanapon@gmail.com

มากที่สุด สารสำคัญอื่นๆ ที่พบในกัญชา ได้แก่ cannabidiol (CBD), cannabichomene (CBC) และ cannabinol (CBN) เป็นต้น^{2,3}

กัญชาจัดเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 5 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2562 ห้ามมิให้ผู้ใดผลิต นำเข้า ส่งออก จำหน่าย หรือมีไว้ในครอบครองเว้นแต่ในกรณีจำเป็นเพื่อประโยชน์ของทางราชการ การแพทย์ การรักษาผู้ป่วย หรือการศึกษา วิจัยและพัฒนา รวมถึงทางการเกษตรกรรม พาณิชยกรรม วิทยาศาสตร์ หรืออุตสาหกรรม และเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์โดยต้องได้รับใบอนุญาตเท่านั้น สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้กัญชาเพื่อการรักษาความเจ็บป่วยของตนเอง สามารถมีกัญชาไว้ในครอบครองไม่เกินปริมาณที่จำเป็นสำหรับใช้รักษาโรคเฉพาะตัว โดยมีใบสั่งยาหรือหนังสือรับรองของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม ผู้ประกอบวิชาชีพทันตกรรม ผู้ประกอบวิชาชีพการแพทย์แผนไทย ผู้ประกอบวิชาชีพการแพทย์แผนไทยประยุกต์ หรือหมอพื้นบ้านตามกฎหมายว่าด้วยวิชาชีพการแพทย์แผนไทย ซึ่งเป็นผู้ให้การรักษา นอกจากนี้พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2562 ห้ามมิให้ผู้ใดเสพยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 เว้นแต่การเสพนั้นเป็นการเสพเพื่อการรักษาโรคตามคำสั่งของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม ผู้ประกอบวิชาชีพทันตกรรม ผู้ประกอบวิชาชีพการแพทย์แผนไทย ผู้ประกอบวิชาชีพการแพทย์แผนไทยประยุกต์ หรือหมอพื้นบ้านตามกฎหมายว่าด้วยวิชาชีพการแพทย์แผนไทย ที่ได้รับใบอนุญาต หรือเป็นการเสพเพื่อการศึกษาวิจัย⁴

ระบาดวิทยาของการใช้กัญชา

จากข้อมูลล่าสุด (พ.ศ. 2560) ของ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) ได้รายงานความชุกของผู้ที่เสพกัญชาทั่วโลกที่มีอายุในช่วง 15 – 64 ปี พบว่าประเทศอิสราเอลมีความชุกสูงสุด

(ร้อยละ 27) โดยมีผู้เสพกัญชากระจายอยู่ทั่วโลก สำหรับประเทศไทยมีความชุกร้อยละ 1.25 อย่างไรก็ตามข้อมูลดังกล่าวเป็นข้อมูลที่รวบรวมตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 คาดการณ์ว่าภายหลังจากที่ประเทศไทยได้มีการแก้ไขพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษโดยประกาศในราชกิจจานุเบกษาเล่ม 136 ตอนที่ 19 ก ลงวันที่ 17 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562⁴ ความชุกของผู้ที่เสพกัญชาในประเทศไทยควรมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นซึ่งยังไม่มีรายงานที่แน่ชัด

ข้อมูลทางพฤกษศาสตร์

กัญชาเป็นพืชในวงศ์ cannabaceae มีทั้งหมด 3 สายพันธุ์ คือ *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* และ *Cannabis ruderalis* สำหรับกัญชาที่พบในประเทศไทยจะเป็นสายพันธุ์ *Cannabis sativa*^{6,7}

กัญชาเป็นพืชล้มลุก ลำต้นลักษณะเป็นเหลี่ยมตั้งตรง ใบมีลักษณะเป็นแฉก (5 – 7 แฉก) ก้านใบมีขนที่มีสารที่มีลักษณะเหนียว กัญชาตัวผู้จะมีดอกลักษณะเป็นช่อออกที่บริเวณง่ามใบและยอด ส่วนกัญชาตัวเมียจะมีดอกเป็นดอกเดี่ยว ที่บริเวณง่ามใบและยอด ผลมีรูปร่างคล้ายรูปไข่หรือวงรี มีใบประดับปิดอยู่ด้านนอกของผลจำนวน 2 ใบ^{6,7}

ประโยชน์ของกัญชาในทางการแพทย์

ปัจจุบันมีการนำกัญชามาใช้เพื่อการรักษาโรคและความผิดปกติต่างๆ มากมาย อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาวิจัยในการรักษาโรคและอาการต่างๆ ยังมีข้อมูลจำกัด จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน บางโรค/อาการมีการตอบสนองต่อการรักษาได้ดี (effective) ในขณะที่โรค/อาการบางชนิดยังได้ผลการรักษาที่ไม่แน่นอน (possibly effective) สำหรับโรคและความผิดปกติต่างๆ ที่มีการรักษาด้วยกัญชา⁸ แสดงดังตารางที่ 1

อย่างไรก็ตาม กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ได้จัดทำคำแนะนำการใช้กัญชาทางการแพทย์ เพื่อ

ตารางที่ 1 ข้อมูลการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการใช้กัญชา (สารสำคัญประกอบด้วย delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabichomene, cannabidiol และ cannabinol ในการรักษาโรคและอาการต่างๆ^๑)

ข้อมูลการศึกษาวิจัยในการรักษาโรคและอาการต่างๆ	โรค/อาการ
โรค/อาการที่มีการตอบสนองต่อการรักษาได้ดี	ภาวะเบื่ออาหาร (anorexia) อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (chemotherapy-induced nausea and vomiting) อาการคันที่มีสาเหตุมาจากภาวะน้ำคั่ง (cholestasis-associated pruritus) ต้อหิน (glaucoma) และภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasticity)
โรค/อาการที่ยังได้ผลการรักษาที่ไม่แน่นอน	ความวิตกกังวล (anxiety) โรคหืด (asthma) โรคมะเร็ง (cancer) อาการปวดศีรษะ (headache) ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuropathic pain) อาการปวดที่เกิดจากการผ่าตัด (postoperative pain) กลุ่มอาการทูเรตต์ (Tourette syndrome) และภาวะกลั้นปัสสาวะไม่ได้ (urinary incontinence)

ประชาสัมพันธ์ให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบเกี่ยวกับแนวทางการใช้กัญชาในประเทศไทย^๑ โดยข้อบ่งชี้ของกัญชาที่กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข แนะนำว่าสามารถใช้ได้มี 6 ข้อบ่งชี้ ดังนี้

1. ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด
2. โรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชัก (anticonvulsants)
3. ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis)
4. ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuropathic pain)
5. ภาวะเบื่ออาหารในผู้ป่วยติดเชื่อเอชไอวีที่มีน้ำหนักตัวน้อย
6. การเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคอง หรือผู้ป่วยระยะสุดท้ายของชีวิต (end of life)

นอกจากนี้ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ได้ประกาศข้อห้ามใช้ผลิตภัณฑ์ที่มี THC เป็นส่วนประกอบ 4 ข้อ ดังนี้^๑

1. ผู้ที่มีประวัติแพ้ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสกัดกัญชา
2. ผู้ป่วยโรคหัวใจที่มีอาการรุนแรง และอาการยัง

ไม่คงที่ หรือมีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ

3. ผู้ป่วยโรคจิตเภท หรือโรคอารมณ์แปรปรวนหรือโรควิตกกังวล
4. สตรีมีครรภ์ สตรีให้นมบุตร สตรีที่วางแผนจะตั้งครรภ์ และสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่ไม่ได้คุมกำเนิด

วิธีการใช้กัญชา

วิธีการใช้กัญชาที่มีรายงานจากแพทย์ที่ปรึกษามายังศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช ได้แก่

1. การสูดดม โดยการเผาในเครื่องมือแก้วแล้วสูดดมไอรระเหย
2. การสูบ ได้แก่ การนำเอากัญชาแห้งมาฆนในกระดาชแล้วสูบเช่นเดียวกับการสูบบุหรี่ หรือนำกัญชามาผสมกับบุหรี่เพื่อสูบ
3. การรับประทานหรือดื่ม ได้แก่ การนำเอาใบหรือดอกกัญชามากแห้งมาผสมกับอาหาร ขนม หรือคุกกี้ หรืออาจนำไปชงเป็นเครื่องดื่มคล้ายน้ำชา
4. การหยदन้ำมันกัญชาที่ได้ลิ้น เป็นวิธีการใช้กัญชาที่มีใช้มากในปัจจุบัน ภายหลังจากมีการแก้ไขพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ ทำให้มีการลักลอบผลิตน้ำมันกัญชาเพื่อขายให้แก่ผู้ป่วยโรคต่างๆ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อการบำบัดรักษาโรค

เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของกัญชา

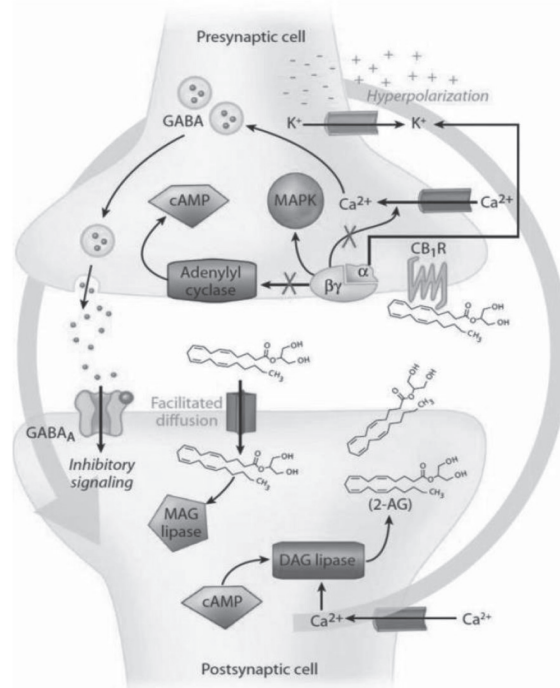
ในร่างกายมนุษย์จะมีการหลั่งสารกลุ่ม cannabinoids เรียกว่า endogenous cannabinoids เพื่อควบคุมกระบวนการต่างๆ ในร่างกาย โดยการเข้าจับโดยตรงกับตัวรับ (receptor) คือ cannabinoid receptor (CB) ซึ่งประกอบด้วยตัวรับ 2 ชนิด คือ ตัวรับ CB1 (CB1 receptor) พบในระบบประสาทส่วนกลาง และตัวรับ CB2 (CB2 receptor) พบในระบบประสาทส่วนปลาย มีรายงานว่าตัวรับ CB2 สามารถพบได้ในระบบประสาทส่วนกลางด้วย ทั้งตัวรับ CB1 และ CB2 สามารถจับกับ cannabinoids จากภายในร่างกาย และ cannabinoids จากภายนอก (exogenous cannabinoids) ได้เช่นเดียวกัน^{1,9}

ตัวรับ CB1 พบมากในสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว การรับรู้ และความรู้สึก แต่พบน้อย

บริเวณก้านสมอง (brain stem) จึงเชื่อว่าตัวรับ CB1 เกี่ยวข้องกับผลทางจิตใจของผู้เสพยา ในขณะเดียวกันการที่พบ CB1 บริเวณก้านสมองในจำนวนน้อยจึงทำให้ผู้ที่เสพยาส่วนใหญ่ไม่เกิดภาวะโคม่า (coma) และการกดการหายใจ (respiratory depression) สำหรับตัวรับ CB2 พบมากบริเวณระบบประสาทส่วนปลาย มีบทบาทเกี่ยวกับการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกัน (immune response) ในร่างกาย^{1,10}

กลไกการออกฤทธิ์ของ endocannabinoids

กลไกการออกฤทธิ์ แสดงในรูปที่ 1 สาร endocannabinoids (2-arachidonolglycerol, 2-AG) สร้างขึ้นจากสารตั้งต้น diacylglycerol ที่มีอยู่ภายในเซลล์ โดยการทำงานของเอนไซม์ DAG lipase ทำหน้าที่เปลี่ยน diacylglycerol เป็น 2-arachidonolglycerol ซึ่งเป็น endocannabinoids ในร่างกาย



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ endocannabinoids¹

CB1R = cannabinoid type 1 receptor, MPAK = mitogen-activated protein kinase, MAG lipase = monoacylglycerol lipase, DAG lipase = diacylglycerol lipase

เมื่อสาร endocannabinoids เข้าจับกับตัวรับ CB1 ที่ presynaptic neurons จะไปกระตุ้นการทำงานของ G protein ให้ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ adenylyl cyclase ที่ presynaptic neurons ส่งผลให้ลดการสร้าง cAMP จึงทำให้แคลเซียมไหลเข้ามาภายใน presynaptic neurons ลดลง ในขณะที่โปแตสเซียมไหลออกสู่ภายนอก presynaptic neurons มากขึ้น ทำให้เกิดสภาวะ hyperpolarization ส่งผลให้ลดการหลั่งสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ออกจาก presynaptic cell สู่ synaptic cleft นอกจากนี้มีการศึกษาที่แสดงว่าเมื่อสาร endocannabinoids เข้าจับกับตัวรับ CB1 แล้ว จะไปกระตุ้นการทำงานของ G protein ซึ่งจะไปกระตุ้นการทำงานของ

MPAK ซึ่งเป็นกลุ่มเอนไซม์ที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่หลักๆ ของเซลล์ ได้แก่ การกลายพันธุ์ของเซลล์ (differentiation) การเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) และการตายของเซลล์ (cell death) สำหรับสาร endocannabinoids ที่เข้าจับกับตัวรับ CB1 เรียบร้อยแล้ว จะเคลื่อนที่เข้าไปใน postsynaptic neurons และถูกทำลายโดยการทำงานของเอนไซม์ monoacylglycerol lipase (MAG lipase)^{1,10-13}

เภสัชจลนศาสตร์ของ cannabinoids

ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ cannabinoids ขึ้นกับวิธีการใช้กัญชา ได้แก่ การรับประทาน/ดื่ม และการสูดหายใจ รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 2^{1,10} สำหรับข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ cannabinoids ที่

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ cannabinoids^{1,10}

ข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์	การรับประทาน/ดื่ม (oral)	การสูดหายใจ (inhalation)
1. การดูดซึม (absorption)	- ดูดซึมในรูป THC ได้ร้อยละ 5 – 20 - ระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ (onset) = 30 – 60 นาที - ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration) = 5 ชั่วโมง	- ดูดซึมในรูป THC ได้ร้อยละ 18 – 50 - ระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ = 6 – 12 นาที - ระยะเวลาการออกฤทธิ์ = 2 – 3 ชั่วโมง
2. การกระจายยา (distribution)	- ระยะเวลาที่ใช้เพื่อได้ระดับยาสูงสุด (time to peak) = 2 – 3 ชั่วโมง - การจับกับโปรตีน (protein binding) = ร้อยละ 97 – 99 - ปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) = 10 ลิตร/กิโลกรัม	- ระยะเวลาที่ใช้เพื่อได้ระดับยาสูงสุด = 5 – 12 นาที
3. การเปลี่ยนแปลงยา (metabolism)	- มี first-pass metabolism THC จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยอาศัยการทำงานของ CYP2C9 และ CYP3A4 โดย THC จะเกิดปฏิกิริยา hydroxylation ไปเป็นสาร active metabolite หลัก คือ 11-hydroxy-delta-9-THC หลังจากนั้นจะเกิดปฏิกิริยา oxidation ต่อเพื่อเปลี่ยนไปเป็น inactive metabolite คือ 11-nor-delta-9-THC carboxylic acid และสารอื่นๆ อีกหลายชนิด ได้แก่ 6B-hydroxy THC, 6 alpha-hydroxy THC, 2'-hydroxy THC, THC-6-one, 6 a, 7-dihydroxy THC, 6 b,7-dihydroxy THC และ 2',7-dihydroxy THC	- ไม่มี first-pass metabolism
4. การขับถ่ายยา (excretion)	- การขับถ่ายทางไต: ขับถ่ายในรูปของ THC และ 11-hydroxy-delta-9-THC พบว่าสารสำคัญร้อยละ 10 – 15 จะถูกขับถ่ายทางไตที่เวลา 72 ชั่วโมงหลังเสพกัญชา - การขับถ่ายทางอุจจาระ: พบว่าสารสำคัญร้อยละ 35 จะถูกขับถ่ายทางอุจจาระที่เวลา 72 ชั่วโมงหลังเสพกัญชา	

ใช้โดยการหยดใต้ลิ้นยังมีจำกัด จึงยังไม่สามารถสรุปข้อมูลได้ชัดเจน โดยมีการศึกษาพบว่าการหยดยากลุ่ม cannabinoids ที่ใต้ลิ้น (ตัวยาสำคัญในการศึกษา คือ CBD และ THC) ระยะเวลาที่ใช้เพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุด คือ 1.67 - 2.17 ชั่วโมง และระดับยาสูงสุด คือ 2.05 - 2.58 นาโนกรัม/มิลลิลิตร¹⁴

อาการและอาการแสดงของผู้ที่เสพกัญชา

อาการและอาการแสดงของผู้ที่เสพกัญชามีความหลากหลายทั้งในผู้เสพคนเดียวกัน และอาจแตกต่างจากผู้เสพอื่น ทั้งนี้เนื่องจากหลายสาเหตุ เช่น ปริมาณสารสำคัญที่เสพแต่ละครั้งไม่เท่ากัน วิธีการเสพที่ต่างกัน ประสบการณ์ของผู้เสพ ความสามารถในการรับรู้ของผู้เสพ สายพันธุ์ของกัญชาที่ใช้เสพ และการใช้ยาหรือสารเสพติดอื่นร่วมด้วย เป็นต้น อาการและอาการแสดงของผู้เสพกัญชาในขนาดที่ไม่ทำให้เกิดพิษ แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มอาการหลัก คือ¹

1. ผลต่อจิตใจ (psychological effect) ได้แก่ ความรู้สึกผ่อนคลาย มีความสุข เวลาผ่านไปช้า และเจริญอาหารมากขึ้น

2. ผลต่อร่างกาย (physiological effect) ได้แก่ เลือดไหลเวียนไปยังสมองมากขึ้น ชีพจรเต้นเร็ว ลดความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงส่วนปลาย ความดันโลหิตสูง (แต่บางครั้งมีภาวะความดันโลหิตต่ำจากการเปลี่ยนอริยาบถ เนื่องจากความต้านทานในหลอดเลือดแดงส่วนปลายลดลง) หายใจสะดวกขึ้น (ทั้งในผู้เสพทั่วไป และผู้เสพที่เป็นโรคหืดร่วมด้วย) ตาแดง และลดความดันในลูกตา

ภาวะพิษที่เกิดจากการเสพกัญชา

สำหรับผู้ป่วยที่เสพกัญชาเกินขนาด หรือผู้ป่วยที่เกิดพิษจากกัญชา สามารถเกิดอาการพิษได้ใน 2 รูปแบบ คือ ภาวะพิษเฉียบพลัน (acute toxicity) และ

ภาวะพิษเรื้อรัง (chronic toxicity)

ภาวะพิษเฉียบพลัน

ภาวะพิษเฉียบพลันสามารถเกิดได้ในผู้เสพกัญชาเป็นประจำแต่เสพในปริมาณมาก ผู้ที่เพิ่งเริ่มเสพกัญชา และผู้ป่วยที่เริ่มใช้กัญชาเพื่อการรักษาเป็นครั้งแรก อาการแสดงของภาวะพิษเฉียบพลัน ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง กล้ามเนื้ออ่อนแรง มือสั่น เหนื่อยง่าย ง่วงซึม ความดันโลหิตต่ำจากการเปลี่ยนอริยาบถ ไม่มีสมาธิ พูดไม่ชัด สติสัมปชัญญะลดลง กระสับกระส่าย ชัก วิดกกังวล ใจสั่น เจ็บหน้าอก หายใจลำบาก ก้าวร้าว และไตวายเฉียบพลัน นอกจากนี้มีรายงานการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้แก่ atrial fibrillation และ ventricular tachycardia^{1,3} จากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า ระยะเวลาที่ใช้เพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุดของการใช้กัญชาทางการสูดหายใจเร็วที่สุด รองลงมา คือ การหยดใต้ลิ้น และการรับประทาน ตามลำดับ^{1,10,14} แต่ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มเกิดอาการผิดปกติจากการใช้กัญชาจะแตกต่างกันขึ้นกับปริมาณกัญชาที่ผู้ป่วยใช้ ความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์ และความถี่ของการใช้กัญชา³

ภาวะพิษเฉียบพลันจะมีความรุนแรงมากขึ้นในผู้ป่วยเด็ก บางครั้งอาจมีความรุนแรงถึงแก่ชีวิต มีรายงานว่า 1 ใน 3 ของเด็กที่เสพกัญชาจะมีภาวะหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) อาการผิดปกติอื่นๆ ที่พบได้น้อย ได้แก่ หยุดหายใจ (apnea) อาการเขียวคล้ำ (cyanosis) หัวใจเต้นช้า (bradycardia) ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวลดลง (hypotonia) และอาการเหยียดเกร็งอย่างรุนแรงคล้ายผู้ป่วยโรคบาดทะยัก (opisthotonus) เช่น มีอาการคอแข็ง หลังแอ่น เป็นต้น^{1,3}

ภาวะพิษเรื้อรัง

การเสพกัญชาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน ก่อให้เกิดภาวะพิษเรื้อรังต่อระบบต่างๆ ของร่างกายได้ดังนี้^{1,3}

1. ระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) กัญชา มีผลรบกวนภูมิคุ้มกันปกติของร่างกาย เนื่องจากกัญชา ไปรบกวนการทำงานของ macrophages, T lymphocyte, B lymphocyte และการหลั่งสาร cytokines ต่างๆ ผู้เสพกัญชาเป็นเวลานานจึงเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ได้ง่ายกว่าคนทั่วไป

2. ระบบทางเดินหายใจ (respiratory system) การเสพกัญชาโดยการสูบบุหรี่ทำให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพ คล้ายบุหรี่ เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (obstructive lung disease) และโรคมะเร็งของระบบทางเดินหายใจ แต่จากการศึกษาวิจัยในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการสูบกัญชาจะเป็นสาเหตุของโรคมะเร็งในระบบทางเดินหายใจ ทั้งนี้อาจเกิดจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างไม่มากพอ หรือระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษาสั้นเกินไป

3. ระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular system) มีการศึกษาพบว่าผู้ที่เสพกัญชามีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) และการเสียชีวิตจากความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าคนทั่วไป

4. ระบบสืบพันธุ์ (reproductive system) การเสพกัญชาเป็นเวลานานก่อให้เกิดภาวะมีบุตรยาก เนื่องจากมีรายงานว่ากัญชาทำให้จำนวนเชื้อสperm น้อย (oligospermia) ประจำเดือนผิดปกติ (abnormal menstruation) และทำให้การตกไข่ลดลง นอกจากนี้ไม่ควรเสพกัญชาในระหว่างการตั้งครรภ์ เนื่องจากการจัดกลุ่มยาตามความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์ (pregnancy category) กัญชาจัดเป็น pregnancy category C ตามเกณฑ์ขององค์การอาหารและยา ของประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ถึงแม้ว่าจะยังไม่มีรายงานว่ากัญชาทำให้เกิดทารกวิรูป (teratogenic effect) อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าในสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจพบกัญชาในปัสสาวะ มีรายงานการศึกษา

พบว่าทารกที่เกิดจากการตั้งครรภ์นี้จะเป็น ทารกคลอด ก่อนกำหนด ทารกน้ำหนักตัวและความยาวนานน้อยกว่า ทารกที่เกิดจากการตั้งครรภ์ทั่วไป

5. ระบบต่อมไร้ท่อ (endocrine system) จากข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่า การได้รับกัญชาส่งผลรบกวน การหลั่งฮอร์โมนเพศ ฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต (growth hormone) โพรแลคติน (prolactin) และ ฮอร์โมนไทรอยด์ (thyroid hormone) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในมนุษย์

6. ระบบประสาท (neurological system) การเสพกัญชาเป็นเวลานานส่งผลให้การรับรู้ สติ-สัมปชัญญะ และการเรียนรู้แย่งลง ซึ่งจะคงอยู่เป็นระยะเวลาดังนั้นแม้ว่าจะหยุดเสพกัญชาไปแล้ว นอกจากนี้มีรายงานว่าผู้เสพกัญชามีพฤติกรรมก้าวร้าว ทำร้ายบุคคล ในครอบครัว และมีความหวาดระแวง

7. ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal system) ผู้ที่เสพกัญชาปริมาณมาก ต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน จะมีภาวะ “cannabinoid hyperemesis syndrome” ผู้ป่วยจะมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน อย่างรุนแรง ซึ่งจะทุเลาลงได้ด้วยการอาบน้ำอุ่น ทำให้ผู้ป่วยมีพฤติกรรมชอบอาบน้ำบ่อยผิดปกติ ปัจจุบัน ยังไม่สามารถระบุสาเหตุที่ชัดเจนว่าเหตุใดการอาบน้ำอุ่น จึงช่วยบรรเทาอาการดังกล่าวได้ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นหลังจากหยุดเสพกัญชาเป็น เวลาประมาณ 24 - 72 ชั่วโมง และจะค่อยๆ ดีขึ้นเอง อาการจากภาวะนี้สามารถแบ่งเป็น 3 ระยะ เกิดวนเวียน กันไป ดังนี้

- ระยะอาการบอเหตุ (prodromal phase)

ผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้ ไม่สบายท้อง โดยมักมีอาการ ในช่วงเช้าของวัน

- ระยะอาเจียน (hyperemesis phase)

ผู้ป่วยจะมีอาการอาเจียนอย่างรุนแรง และมีอาการปวดท้อง ในระยะนี้ผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นเมื่อได้อาบน้ำอุ่น

ทำให้ผู้ป่วยนิยมอาบน้ำอุ่นวันละหลายๆ ครั้ง

- **ระยะฟื้นตัว (recovery phase)** เป็นระยะที่ผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน ระยะนี้จะคงอยู่เป็นเวลาหลายวันจนถึงหลายเดือนขึ้นกับบุคคล

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีประโยชน์ในการให้การรักษาสภาพผู้ป่วยเกิดภาวะพิษจากกัญชาเป็นการตรวจวิเคราะห์เชิงคุณภาพ คือ การตรวจหาสาร THC ในปัสสาวะโดยใช้เทคนิค enzyme immunoassay การได้ผลบวกทำให้ทราบว่าในตัวอย่างปัสสาวะมีสาร THC เป็นส่วนประกอบ แต่ไม่สามารถทราบปริมาณความเข้มข้นของ THC ในปัสสาวะ การตรวจวิธีนี้ไม่สามารถใช้กับยาในกลุ่ม cannabinoids สังเคราะห์ (synthetic cannabinoids) ที่นำมาใช้ทางยา ได้แก่ cannabidiol มีรายงานว่าอาจตรวจพบสาร THC ในปัสสาวะของผู้เสพกัญชาได้นาน 2 – 4 สัปดาห์ หลังการเสพกัญชาครั้งสุดท้าย นอกจากนี้มีข้อมูลว่าหากเติมสารบางชนิดลงในปัสสาวะ ได้แก่ สารลดแรงตึงผิว (detergent) สารฟอกขาว (sodium hypochlorite) น้ำมะนาว glutaraldehyde potassium nitrite และน้ำส้มสายชูลงในตัวอย่างปัสสาวะ จะทำให้ผลการวิเคราะห์เป็นลบลง (false negative)³

สำหรับการตรวจวิเคราะห์เชิงปริมาณเป็นการตรวจหาความเข้มข้นของสาร THC ในเลือด ปัจจุบันสามารถตรวจได้ในห้องปฏิบัติการบางแห่ง อย่างไรก็ตาม การทราบความเข้มข้นของสาร THC ในเลือดไม่น่าไปใช้ประโยชน์ในการวินิจฉัยและแนวทางการให้การรักษาสภาพผู้ป่วย เนื่องจากไม่มีความสัมพันธ์กับอาการจากภาวะพิษของกัญชา ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องตรวจหาความเข้มข้นของ THC ในเลือด³

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เป็นการตรวจทั่วไป เช่น ตรวจปริมาณอิเล็กโทรไลต์ การทำงานของ

ตับ การทำงานของไต กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งอาจตรวจ creatine phosphokinase (CPK) ร่วมด้วย และอาจทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยที่มีชีพจรผิดปกติ³

การดูแลรักษา

ในผู้ป่วยที่เสพกัญชาโดยการรับประทานหรือการสูดดม โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องให้การรักษาโดยการล้างท้อง (gastric lavage) และไม่จำเป็นต้องให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการไม่รุนแรง และอาการพิษจากกัญชามักคงอยู่ไม่นาน แต่ในผู้ป่วยที่ใช้กัญชาจำนวนมากหรือมาถึงโรงพยาบาลด้วยภาวะพิษที่รุนแรงอาจพิจารณาทำการให้ผงถ่านกัมมันต์ (50 กรัม ครั้งเดียว) ได้หากผู้ป่วยยังมีสติรู้ตัวดีเท่านั้น สำหรับผู้ป่วยที่ได้พิษจากกัญชาทางการสูดดมหรืออยู่ในสถานที่ปิดที่มีผู้สูดดมกัญชา กรณีนี้ควรนำผู้ป่วยออกจากสถานที่ดังกล่าวเพื่อให้ผู้ป่วยไม่ได้รับสารสำคัญจากกัญชาทางการสูดดมเพิ่มเติม^{3,10}

การรักษาสภาพผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากกัญชาทั้งหมดเป็นการรักษาตามอาการ ไม่มีการให้ยาด้านพิษที่จำเพาะ หากผู้ป่วยมีอาการกระสับกระส่าย รุนแรง สามารถพิจารณาให้ยาในกลุ่ม benzodiazepines ได้แก่ diazepam และ lorazepam เป็นต้น^{3,10}

ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ cannabinoid hyperemesis syndrome แนะนำให้เริ่มการรักษาโดยการให้ยาฉีดเพื่อบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน เช่น metoclopramide และ ondansetron หากอาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาต่อไปนี้^{3,10}

- ทาผิวหนังด้วยเจลพริก เนื่องจากพริกมีสารสำคัญ คือ capsaicin ซึ่งทำให้เกิดความรู้สึกแสบร้อน โดยไปกระตุ้นตัวรับ transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) โดยปกติตัวรับ TRPV1 มีบทบาทในการรับรู้ความรู้สึกปวด ร้อน ดังนั้นการทาเจลพริก

จึงคล้ายกับการกระตุ้นตัวรับ TRPV1 ด้วยความร้อน ทำให้มีการหลั่งสารหลายชนิด ได้แก่ tachykinins, somatostatin, pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide และ calcitonin gene-related peptide ทำให้เกิดผลในการบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้^{3,10}

- ให้น้ำฉีด haloperidol (5 มิลลิกรัม) เข้าทางหลอดเลือดดำ ทั้งนี้เนื่องจาก haloperidol สามารถใช้บรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้โดยการไปกระตุ้นตัวรับ dopamine D2 ในสมองส่วน chemoreceptor trigger zone จึงสามารถใช้บรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้¹⁰

ภายหลังการให้การรักษาผู้ป่วยจนกระทั่งไม่มีอาการผื่นผดขึ้นแล้ว หรืออาการทุเลาลงแล้ว ควรสนับสนุนให้ผู้ป่วยหยุดเสพยาเสพติดกัญชาโดยการให้คำแนะนำปรึกษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายอย่างเหมาะสมต่อไป

กรณีศึกษาที่ 1

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 52 ปี น้ำหนักตัว 70 กิโลกรัม โรคประจำตัว คือ โรคไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และ non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ใช้น้ำมันกัญชาจากเพื่อน โดยได้รับข้อมูลจากเพื่อนและบุคคลในครอบครัวว่า น้ำมันกัญชาสามารถรักษาได้ทุกโรค ผู้ป่วยตั้งใจจะใช้น้ำมันกัญชาเพื่อการรักษาโรค NAFLD ที่ป่วยเรื้อรังมาเป็นเวลานาน และมาพบแพทย์หลายครั้งแล้ว แต่อาการไม่ดีขึ้น

3 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยใช้น้ำมันกัญชาที่ได้รับมาจากเพื่อน โดยการหยดที่ได้ลิ้นจำนวน 2 หยด หลังจากนั้นประมาณ 30 นาที ผู้ป่วยมีอาการใจสั่น อ่อนเพลียไม่มีแรง แพทย์ตรวจร่างกายไม่พบอาการผื่นผดขึ้น ผู้ป่วยรู้ตัวดี ไม่มีอาการชัก ไม่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง

V/S: HR 125 beats/min, RR 20 times/min,

BP 179/90 mmHg, T 37.7 °C

Coma score: E₄ V₅ M₆

Pupill: 3 mm BRTL

EKG: Sinus tachycardia

การให้การรักษาของแพทย์

แรกรับแพทย์ไม่ได้ให้ผงถ่านกัมมันต์ เนื่องจากเป็นการบริหารยาโดยการหยดใต้ลิ้น คาดว่ายาทั้งหมดถูกดูดซึมไปแล้ว หลังจากนั้นแพทย์ให้ผู้ป่วยนอนพักในห้องสังเกตอาการ และให้การรักษาดตามอาการโดยการให้ยา diazepam ขนาด 5 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำซ้ำๆ เพื่อบรรเทาอาการใจสั่นของผู้ป่วยรายนี้

การติดตามอาการของผู้ป่วย

แพทย์อนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ภายหลังจากสังเกตอาการข้ามคืน ผู้ป่วยไม่มีอาการใจสั่น ไม่มีอาการอ่อนแรง

กรณีศึกษาที่ 2

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 56 ปี น้ำหนักตัว 65 กิโลกรัม มีประวัติโรคประจำตัว คือ โรคความดันโลหิตสูง และ hyperthyroidism โดยผู้ป่วยไม่ได้ไปพบแพทย์ตามนัด และขาดการรักษามาเป็นเวลานาน ต่อมาผู้ป่วยได้รับแจกน้ำมันกัญชาจากเพื่อน เพื่อนแนะนำให้หยदन้ำมันกัญชาที่ได้ลิ้นทุกวัน วันละ 2 – 3 หยด โดยผู้ป่วยมีความเข้าใจว่าน้ำมันกัญชาสามารถใช้รักษาได้ทุกโรค เมื่อผู้ป่วยทดลองหยदन้ำมันกัญชาวันละ 2 – 3 หยด ตามที่เพื่อนแนะนำ ผู้ป่วยเข้าใจว่าปริมาณน้ำมันกัญชาที่ใช้นั้นน้อยเกินไป เพราะอาการของผู้ป่วยคงเดิมเหมือนไม่มีอะไรเกิดขึ้น ต่อมาผู้ป่วยจึงทดลองปรับเปลี่ยนปริมาณน้ำมันกัญชาเป็นการหยดที่ได้ลิ้น 4 หยด หลังจากนั้น 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการแน่นหน้าอก ปากแห้ง ตาแห้ง จึงมาพบแพทย์

V/S: HR 114 beats/min, RR 20 times/min, BP 141/92 mmHg, T 36.9 °C

Coma score: E₄ V₅ M₆

Pupill: 3 mm BRTL

EKG: Sinus tachycardia, ไม่มี ST elevation

การให้การรักษาทันที

แรกรับแพทย์ตรวจร่างกายไม่พบอาการผิดปกติ ไม่มีอาการเกร็งของกล้ามเนื้อ การหายใจปกติ ผู้ป่วยแจ้งว่าแน่นหน้าอก แต่ไม่เจ็บหน้าอก แพทย์จึงให้ผู้ป่วยนอนสังเกตอาการที่โรงพยาบาลจนครบ 24 ชั่วโมง และให้การรักษาทันทีตามอาการ โดยให้ยา diazepam ขนาด 10 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำซ้ำๆ เพื่อบรรเทาอาการแน่นหน้าอกของผู้ป่วยรายนี้

การติดตามอาการของผู้ป่วย

แพทย์อนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ภายหลังจากสังเกตอาการครบ 24 ชั่วโมง

กรณีศึกษาที่ 3

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 33 ปี น้ำหนักตัว 55 กิโลกรัม ไม่มีประวัติโรคประจำตัว ไม่มียาที่ใช้ประจำ ต่อมาผู้ป่วยได้รับน้ำมันกัญชาจากเพื่อน ผู้ป่วยจึงอยากทดลองใช้น้ำมันกัญชาเพื่อรักษาอาการนอนไม่หลับ โดยตั้งใจจะหยดน้ำมันกัญชาที่ได้ลิ้น 1 หยด แต่หยดพลาดเป็น 5 – 6 หยด โดยหยดช่วงเวลา 21.00 น. หลังจากนั้นไม่นานผู้ป่วยก็นอนหลับไปโดยไม่เกิดอาการผิดปกติ ต่อมาช่วงเช้ามืดเริ่มมีอาการเวียนศีรษะ อาเจียน 2 ครั้ง แน่นหน้าอกด้านซ้าย ไม่มีใจสู้ จึงรีบไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาล

V/S: HR 69 beats/min, RR 20 times/min,

BP 80/50 mmHg, T 36.5 °C

Coma score: E₄ V₅ M₆

Pupill: 3 mm BRTL

Physical examination: ไม่พบอาการผิดปกติ

ผู้ป่วยรู้ตัวดี

EKG: second degree AV block Mobitz 1

การให้การรักษาทันที

แรกรับแพทย์สั่งทำ EKG พบว่ามี second degree AV block Mobitz 1 และสรุปว่าสาเหตุที่ทำให้ EKG ผิดปกติ คาดว่ามาจากกัญชา แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการทางคลินิก จึงให้ผู้ป่วยนอนสังเกตอาการที่โรงพยาบาลจนครบ 24 ชั่วโมง โดยไม่จำเป็นต้องให้ยา ทั้งนี้แพทย์ได้ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำในระหว่างที่แพทย์ให้นอนสังเกตอาการที่โรงพยาบาล

การติดตามอาการของผู้ป่วย

แพทย์อนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ภายหลังจากสังเกตอาการครบ 24 ชั่วโมง ภายหลังจากผล EKG เป็นปกติ และอาการอื่นๆ หายเป็นปกติทั้งหมด

กรณีศึกษาที่ 4

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 66 ปี มีประวัติโรคประจำตัว คือ โรคความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง ได้รับยา amlodipine และ simvastatin เป็นประจำ ต่อมาเพื่อนแนะนำให้ไปสั่งซื้อน้ำมันกัญชาจากอินเทอร์เน็ต เมื่อได้รับน้ำมันกัญชาที่สั่งซื้อมา ผู้ป่วยทดลองใช้โดยการรับประทานทั้งขวด (ไม่ทราบว่ามีปริมาณเท่าไร) โดยหวังว่ากัญชาจะทำให้โรคความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูงหายสนิทจนไม่ต้องไปพบแพทย์อีก หลังจากนั้น 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการสับสนคล้ายคนเมาสุรา อ่อนแรง ขาบริเวณปลายมือปลายเท้า

V/S: HR 122 beats/min, RR 18 times/min,

BP 142/67 mmHg, T 37 °C

DTX 203 mg/dL

Coma score: E₄ V₅ M₆

Pupill: 2.5 mm BRTL

EKG: Sinus tachycardia

การให้การรักษาทันที

แพทย์ให้การรักษาทันทีโดยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ และให้เจาะเลือดตรวจ troponin T พบว่าอยู่

ในช่วงปกติ จึงให้ผู้ป่วยสังเกตอาการที่โรงพยาบาลต่อ 24 ชั่วโมง

การติดตามอาการของผู้ป่วย

ผู้ป่วยรู้ตัวดี ไม่มีอาการอ่อนแรง ไม่มีอาการขาบริเวณปลายมือปลายเท้าแล้ว แพทย์จึงให้กลับบ้านได้

อภิปรายกรณีศึกษาที่ 1 – 4

อาการพิษจากกัญชาในกรณีศึกษาที่ 1 – 4 ทั้งหมดเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ทดลองใช้น้ำมันกัญชาในครั้งแรกๆ ผู้ป่วยมีอาการใกล้เคียงกัน คือ ซีพจรเต้นเร็ว (ยกเว้นผู้ป่วยในกรณีศึกษาที่ 3) อ่อนแรง แขนงอก เวียนศีรษะ และคลื่นไส้อาเจียน ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะพิษเฉียบพลันจากกัญชา สำหรับผู้ป่วยในกรณีศึกษาที่ 3 มีภาวะ second degree AV block Mobitz 1 จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่ามีรายงานความผิดปกติ เช่นนี้ได้ ในผู้ป่วยบางราย¹⁵ การรักษาภาวะพิษจากกัญชาทั้งหมดเป็นการรักษาตามอาการ โดยให้ผู้ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาลและเฝ้าสังเกตอาการอย่างน้อย 24 ชั่วโมง และให้การรักษาตามอาการ ดังที่ระบุไว้ในแต่ละกรณีศึกษา ไม่มีการให้ยาด้านพิษ อาการผิดปกติทั้งหมดหายไปได้เอง

เนื่องจากผู้ป่วยทั้งหมดในกรณีศึกษาเป็นผู้ป่วยที่ใช้้ำมันกัญชาในครั้งแรกๆ เกสซ์กรประจำศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช ได้ทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล Poisindex® และฐานข้อมูลของศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช โดยเลือกดูข้อมูลภาวะพิษเฉียบพลันจากกัญชา อาการที่มีรายงานว่าพบได้บ่อย คือ แขนงอก ใจสั่น ความดันโลหิตสูง มึนศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน กระสับกระส่าย ชัก เป็นต้น การรักษาที่แนะนำเป็นการรักษาตามอาการ ไม่มียาด้านพิษที่จำเพาะ เกสซ์กรจึงแนะนำให้แพทย์สังเกตอาการผู้ป่วยที่โรงพยาบาลเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และให้การรักษาตามอาการ

ผู้ป่วยที่ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช ที่มาพบแพทย์ด้วยพิษของกัญชาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับน้ำมันกัญชามาทางการซื้อขายกันทางอินเทอร์เน็ต บางส่วนได้รับน้ำมันกัญชาจากเพื่อนหรือญาติ สำหรับปริมาณน้ำมันกัญชาที่ผู้ป่วยหยดได้ลิ้นทุกราย เป็นการได้รับข้อมูลจากเพื่อน ญาติ ผู้ขายทางอินเทอร์เน็ต ซึ่งมักแนะนำให้หยดเพียง 1 – 2 หยด แต่ผู้ป่วยอาจไม่รู้สึกรู้ว่าได้ผลในการรักษา จึงปรับเพิ่มปริมาณยาด้วยตนเอง บางรายใช้หลอดหยดไม่เป็น ทำให้หยดยาเข้าได้ลิ้นปริมาณมาก ทั้งนี้คำแนะนำในการหยदन้ำมันกัญชาเข้าที่ใต้ลิ้นที่ถูกต้อง มีดังนี้

1. แนะนำให้หยदन้ำมันกัญชาบริเวณหน้ากระຈก เพื่อให้สามารถมองเห็นบริเวณใต้ลิ้นอย่างชัดเจน
2. ให้หยदन้ำมันกัญชาที่ใต้ลิ้น ในจำนวนหยดที่แพทย์ผู้ให้การรักษาด้วยกัญชาสั่ง
3. ห้ามกลืนน้ำลายเป็นเวลาอย่างน้อย 1 – 2 นาที
4. หลังจาก 1 – 2 นาที จึงจะสามารถกลืนน้ำลายได้ นอกจากนี้ไม่ควรรับประทานอาหาร เครื่องดื่ม หรือสูบบุหรี่ หลังจากหยดยาอย่างน้อย 5 นาที

บทสรุป

กัญชาเป็นพืชที่มีการนำมาใช้ประโยชน์มาเป็นเวลายาวนาน ประโยชน์ของกัญชาในทางการแพทย์ที่กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขแนะนำให้ใช้ ได้แก่ ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด การรักษาโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชัก การรักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง และการรักษาภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท ภายหลังจากมีการแก้ไขพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษส่งผลให้มีการใช้กัญชาซึ่งจัดเป็นยาเสพติดให้โทษประเภทที่ 5 เพื่อหวังผลในทางการแพทย์มากขึ้น โดยพบได้ทั้งการลักลอบจำหน่ายอย่างผิดกฎหมาย

และการจ่ายยาอย่างถูกต้องสำหรับผู้ป่วยโดยผู้ประกอบวิชาชีพ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษเฉียบพลันจากกัญชาส่วนใหญ่เป็นผู้ที่เริ่มใช้กัญชาในครั้งแรกๆ โดยได้รับกัญชามาเพื่อใช้ในการรักษาโรคประจำตัว บางรายต้องการ

ทดลองใช้กัญชาโดยไม่มีโรคประจำตัวใดๆ ส่วนภาวะพิษเรื้อรังมักเกิดในผู้เสพยาในลักษณะของยาเสพติด การรักษาภาวะพิษจากกัญชาเป็นการรักษาตามอาการ ไม่มีการให้ยาด้านพิษที่จำเพาะ

เอกสารอ้างอิง

1. Lapoint JM. Cannabinoids. In: Hoffmann RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p.1042-53.
2. ยาใจ อภิคุณโยภาส, วินัย นานกุล. ภาวะพิษจากกัญชา. จุลสารพิษวิทยา. 2552;17(2):3-5.
3. ธัญจิรา จิรนนทกาญจน์. กัญชา. ใน: สัมมน โฉมฉาย, จุฬธิดา โฉมฉาย. ภาวะพิษจากสารเสพติดเพื่อผ่นคลายในวัยรุ่น. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เดือนตุลา จำกัด, 2560:187-94.
4. พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2562 [สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2562].ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 136 ตอนที่ 19 ก ลงวันที่ 17 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2562. สืบค้นจาก: http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2562/A/019/T_0001.PDF
5. United Nations Office on Drugs and Crime. Prevalence of drug use in general population-national data [Internet]: United Nations Office on Drugs and Crime:[cited 2019 Jul 15]. Available from: https://dataunodc.un.org/drugs/prevalence_map_2017
6. ผกาทิพย์ รื่นระเรงศักดิ์. บทความเผยแพร่ความรู้สู่ประชาชน กัญชากับการรักษาโรค [อินเทอร์เน็ต]. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. [สืบค้นเมื่อ 5 กรกฎาคม 2562]. สืบค้นจาก: <https://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/453/กัญชา/>
7. สำนักงานข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. กัญชา[อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 5 กรกฎาคม 2562]. สืบค้นจาก: <http://www.medplant.mahidol.ac.th/pharm/botanicasp?bc=0051&kw=%A1%D1%AD%AA%D2%>
8. IBM Micromedex® Alternative Medicine (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2019 Jul 30] Available from: <https://www.micro-medexsolutions.com>.
9. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. คำแนะนำการใช้กัญชาทางการแพทย์ ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 3/2563 [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 16 ตุลาคม 2563]. สืบค้นจาก: http://cannabis.fda.moph.go.th/wp-content/uploads/PDF/manual/February_2020/Guidance-Updated-v-4_update-20200120-cover.pdf
10. POISINDEX® System (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited: 2019 July 30]. Available from: <https://www.micro-medexsolutions.com/>
11. นันทกานต์ เมืองพิล. การเปรียบเทียบวิธีการส่งสัญญาณไมโทเจน-แอคทีเวเตดโปรตีนไคเนส และวิถีวัฏจักรเซลล์ในสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง 6 ชนิดที่ทราบรหัสจีโนมแล้วโดยเทียบรหัสสายลำดับกรดอะมิโนของโปรตีนที่ตรงกับรหัสโปรตีนของคน [วิทยานิพนธ์หลักสูตรปริญญาการศึกษามหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี]. กรุงเทพมหานคร: มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ; 2551.
12. Bouaboula M, Poinot-Chazel C, Bourrié B, Canat X, Calandra B, Rinaldi-Carmona M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. Biochem J. 1995;312 (Pt 2)(Pt 2):637-641.
13. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. Int J Mol Sci. 2018;19(3):833.
14. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. Front Pharmacol. 2018;9:1365.
15. Dasari TW, Madden G, Lazzara R. A sluggish atrioventricular node. Indian Pacing Electrophysiol J. 2010; 10(6) :281-4.

การทำให้ปัสสาวะเป็นด่างในภาวะพิษจากซาลิไซเลต

พรชนก มนแก้ว, ภ.บ.*

บทคัดย่อ

Urine alkalinization คือ การทำให้ปัสสาวะเป็นด่างเพื่อให้สารที่เป็นกรดอ่อนเกิดการแตกตัวและถูกเร่งขับออกปัสสาวะได้ ใช้ในการรักษาภาวะพิษจากสารหลายชนิดเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอาการที่รุนแรงขึ้น salicylates เป็นสารที่ใช้วิธี urine alkalinization ในการรักษาภาวะพิษเช่นกัน ในกรณีของ salicylates เกินขนาดพบว่าเป็นพิษต่อร่างกายหลายระบบไม่ว่าจะเป็นทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ ระบบประสาท หรือส่งผลต่อการสร้างพลังงานของเซลล์ เกสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปมีผลต่อความรุนแรงและระยะเวลาความเป็นพิษด้วย อาการพิษที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับสารแบบเรื้อรังมักไม่มีความจำเพาะจึงทำให้ยากต่อการวินิจฉัย ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับสารแบบเฉียบพลันที่มีประวัติการรับสารและอาการนำที่ช่วยให้สังเกตได้ เช่น อาเจียน หายใจเร็ว มีเสียงในหู พบ respiratory alkalosis ร่วมกับ metabolic acidosis เป็นต้น สำหรับการรักษาภาวะพิษจากซาลิไซเลต คือ ให้การรักษาทั่วไป การลดการปนเปื้อน และแนะนำให้ทำ urine alkalinization ในผู้ที่ได้รับ salicylates มาในปริมาณสูงโดยใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตร่วมกับติดตาม pH ของปัสสาวะให้อยู่ที่ 7.5-8 โดยที่ pH ของเลือดไม่เกิน 7.55 ทั้งนี้ระหว่างการทำ urine alkalinization ต้องติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นด้วยอย่างใกล้ชิดตาม ผู้ป่วยบางรายซึ่งไม่สามารถใช้วิธีนี้ได้หรือไม่ประสบความสำเร็จในการรักษา อาจต้องพิจารณาถึงการฟอกเลือดร่วมด้วย

คำสำคัญ: aspirin, salicylates, sodium bicarbonate, urine alkalinization

บทนำ^{1,2}

การเร่งการขับออก (enhanced elimination) เป็นกระบวนการเร่งการกำจัดสารพิษออกจากร่างกายหลังจากที่สารพิษถูกดูดซึมเข้าไปสู่ร่างกายและระบบหมุนเวียนโลหิตแล้ว โดยใช้เทคนิคพิเศษต่างๆ เพื่อเร่งให้สารพิษถูกขับออกให้ได้มากและเร็วที่สุด ซึ่งวิธีการเร่งการขับออกมีหลายวิธีดังแสดงในตารางที่ 1 คุณสมบัติที่แตกต่างกันของสาร ส่งผลให้วิธีการเร่งการขับออกแตกต่างกันไปด้วย เมื่อสารพิษถูกเร่งให้ขับออกเร็วขึ้น

กระบวนการที่ทำให้เกิดพิษก็จะเกิดได้น้อยลง ผู้ป่วยจึงเกิดความปลอดภัยมากขึ้น ในบทความนี้ จะเน้นที่การทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง (urine alkalinization) เพื่อรักษาภาวะพิษจากซาลิไซเลต เพราะเป็นภาวะพิษที่เกิดได้จากยาที่ใช้กันทั่วไปและมีอันตรายถึงแก่ชีวิต อีกทั้งการฟอกเลือด (hemodialysis) ซึ่งเป็นการนำเอา salicylates ออกจากร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุดอาจไม่สามารถดำเนินการได้ในทุกโรงพยาบาล ดังนั้น การทำ urine alkalinization จึงมีความสำคัญมากในกรณีเช่นนี้

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: mook_monkaew@hotmail.com

ตารางที่ 1 การเร่งการขับออกและคุณสมบัติที่สำคัญของสาร^{1,2}

การเร่งการขับออก	คุณสมบัติที่สำคัญของสาร
การให้ผงถ่านกัมมันต์แบบซ้ำ (multiple doses of activated charcoal)	สารที่มีคุณสมบัติ enterohepatic recirculation หรือ enteroenteric circulation เช่น carbamazepine, dapsone, phenobarbital, quinine, theophylline
การทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง (urine alkalization)	สารที่ถูกกำจัดผ่านไตโดยไม่เปลี่ยนรูปเป็นส่วนใหญ่ มีการกระจายอยู่ในช่องของเหลว นอกเซลล์ (extracellular fluid compartment) จับกับโปรตีนน้อย เป็นกรดอ่อน (pKa 3.0-7.5) ซึ่งแตกตัวได้ในสภาวะต่าง เช่น salicylate, phenobarbital, methotrexate
การใช้เครื่องมือเพื่อเร่งการขจัดสารพิษ (extracorporeal removal techniques)	สารที่กระจายตัวอยู่ในเลือดเป็นส่วนใหญ่ และมีเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ เช่น มีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution, Vd) ต่ำ จับกับโปรตีนน้อย
การใช้ออกซิเจนความดันสูง (hyperbaric oxygen, HBO)	ก๊าซพิษ ได้แก่ carbon monoxide (CO)

นิยามของการทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง (urine alkalization)³

Urine alkalization เป็นหนึ่งในวิธีการเร่งการขับออกของสารผ่านทางไต โดยการให้ sodium bicarbonate (NaHCO_3) เข้าทางหลอดเลือดดำเพื่อให้ปัสสาวะมีค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) มากกว่าหรือเท่ากับ 7.5 โดยที่จะเน้นการทำให้ pH ของปัสสาวะเปลี่ยนแปลงมากกว่าที่จะเร่งขับปัสสาวะ (diuresis)

หลักการ³

ในภาวะปกติของร่างกายซึ่งมี pH 7.4 ยาอยู่ได้ทั้งในรูปที่แตกตัวและไม่แตกตัว โดยการแตกตัวจะมากหรือน้อยขึ้นกับ pH ของตัวกลางที่ละลายอยู่ และค่าคงที่ของการแตกตัวของกรดอ่อน (weak acid dissociation constant, Ka) ของยานั้นๆ ซึ่งแสดงในรูปของ negative logarithm ได้เป็น pKa ($\text{pKa} = -\log \text{Ka}$) เมื่อเขียนความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนของยาทั้งหมดที่แตกตัว และ pKa ตามสมการ Henderson-Hasselbalch ($\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$) โดยที่ $[\text{A}^-]$ คือความเข้มข้นของคู่เบสของกรด HA และ $[\text{HA}]$ คือความเข้มข้นของกรด HA) จะพบว่า เมื่อ $\text{pH} = \text{pKa}$

แล้ว ความเข้มข้นของยาที่แตกตัวและไม่แตกตัวจะเท่ากัน

โดยปกติ สารที่ละลายในไขมันและไม่แตกตัวสามารถเคลื่อนย้ายผ่านผนังเซลล์ได้มากกว่าสารที่แตกตัว ที่ผนังเซลล์ของท่อไตก็เช่นเดียวกัน อัตราการแพร่ผ่านของสารจากลูเมนของท่อไต (renal tubular lumen) กลับเข้าสู่กระแสเลือดลดลงเมื่อสารอยู่ในรูปที่แตกตัว แต่กลับเพิ่มขึ้นเมื่อสารอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัว ดังนั้นหากควบคุมให้ pH ของปัสสาวะเป็นด่าง จะทำให้สารที่เป็นกรดอ่อนแตกตัวและถูกกำจัดออกทางไตมากขึ้น โดยในทางทฤษฎีพบว่าการเปลี่ยนแปลง pH ของปัสสาวะเพียงเล็กน้อย มีผลต่อการขับออกของสารทางไตเป็นอย่างมาก กล่าวคือ pH ของปัสสาวะเปลี่ยนแปลง 1 หน่วย ทำให้การขับออกทางไตเปลี่ยนแปลงได้ 10 เท่า โดยที่ไม่เกี่ยวข้องกับอัตราการไหลของปัสสาวะ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าปัจจัยหลักที่สำคัญต่อการทำ urine alkalization คือ pH ของปัสสาวะที่ต้องการ และการคงอยู่ที่ pH นั้นๆ เพื่อให้สารแตกตัวและถูกขับออกได้อย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ยังขึ้นกับสัดส่วนของ renal clearance ต่อ total body clearance ด้วย หากสารถูกขับออกทางปัสสาวะเพียงเล็กน้อย การทำ urine alkalization ในสารประเภทนี้ก็แทบจะไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อ total

body clearance เลย ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าสารหลายชนิดถูกแรงการขับออกได้โดยวิธีนี้ เช่น chlorpropamide, สารกำจัดวัชพืชกลุ่ม chlorophenoxy, diflunisal, fluoride, methotrexate, phenobarbital, salicylates แต่ในทางปฏิบัติไม่ค่อยพบเห็นเท่าไรนัก ยกเว้นที่เป็นภาวะพิษจาก salicylates เนื่องจากสารอื่นอาจมีข้อจำกัดบางประการ หรือ มีวิธีการอื่นในการกำจัดพิษที่ให้ผลดีกว่า หรือสามารถให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) ได้ หรือมีการศึกษารับรองน้อย สำหรับ salicylates นั้น หลายการศึกษาพบว่าการทำ urine alkalinization มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจาก salicylates และควรใช้เป็นการรักษาหลัก (first line therapy) ตั้งแต่ความรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไปซึ่งไม่มีข้อบ่งชี้ของการฟอกเลือด (hemodialysis)

Salicylates^{4,5}

Salicylates คือกลุ่มสารที่สามารถพบได้ในยาอาหาร หรือผลิตภัณฑ์ต่างๆ โดย salicylates สามารถพบได้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ในส่วนของยานั้น อาจเป็นยาที่สามารถหาซื้อได้โดยตรง (over-the counter, OTC) ได้แก่ aspirin (acetylsalicylic acid, ASA), bismuth subsalicylate, ยาลดกรดบางชนิด (ในฉลากระบุว่า salol ซึ่งหมายถึง phenyl salicylate) ยาขี้ผึ้ง ยาทาถู (liniments) น้ำมันระกำ (oil of wintergreen ซึ่งมี methyl salicylate) และผลิตภัณฑ์ยาทางเลือกต่างๆ (เช่น เปลือกไม้ของต้นหลิว (willow bark)) รวมถึงยาแผนปัจจุบันที่ใช้ป้องกันเกล็ดเลือดอุดตันซึ่งต้องใช้ใบสั่งแพทย์ด้วย

เภสัชจลนศาสตร์ของ salicylates⁵⁻⁷

Aspirin และ salicylates อื่นๆ มีคุณสมบัติในการลดปวด ลดอักเสบ และลดไข้ โดยการยับยั้งเอนไซม์

cyclooxygenase (COX) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้าง prostaglandins ที่ทำให้เกิดการอักเสบและอาการไข้

Aspirin ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วที่กระเพาะอาหาร (pH 1-2) มี pKa 3.5 ยาส่วนใหญ่จึงอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัว ระดับยาขึ้นถึงความเข้มข้นสูงสุดใช้เวลาน้อยกว่า 1 ชั่วโมง มีค่า volume of distribution (Vd) เท่ากับ 0.2 ลิตร/ กิโลกรัม แต่เพิ่มขึ้นได้เมื่อระดับยาสูงขึ้น มีค่าครึ่งชีวิตในเลือด (plasma half-life) ประมาณ 15 นาที การเปลี่ยนสภาพยาเกิดขึ้นที่ตับ แล้วได้เมแทบอไลต์ (metabolite) เป็น salicylic acid, salicyluric acid, salicylic phenolic glucuronides, acyl glucuronides และ gentisic acid ซึ่งถูกขับออกทางไตได้ต่อไป โดยพบเป็น salicyluric acid มากที่สุดถึงร้อยละ 75 อย่างไรก็ตาม กรณีได้รับสารเกินขนาดพบว่า เกล็ดจลนศาสตร์จะเปลี่ยนแปลงไปจากปกติได้จากหลายสาเหตุ ไม่ว่าจะเป็นขนาดยาที่ได้รับ รูปแบบยา เวลาที่ยาผ่านจากกระเพาะอาหารไปสู่ลำไส้ ยาจับกันเป็นก้อนอยู่ที่กระเพาะอาหาร (bezoar) การทำงานของตับและไต pH ของเลือดและปัสสาวะ ซึ่งล้วนแต่มีผลต่อความรุนแรงและระยะเวลาความเป็นพิษทั้งสิ้น

● การดูดซึม: รูปแบบยามีผลต่ออัตราเร็วในการดูดซึม (เช่น แบบผงฟู และแบบ enteric coated, EC) ยาแบบ EC ที่ขนาดการรักษาทั่วไปจะให้ระดับยาสูงสุด (peak) ที่ 4-6 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน แต่เมื่อได้รับยาเกินขนาด เวลาที่ระดับยาถึง peak จะนานขึ้นเป็น 24 ชั่วโมง ซึ่งการดูดซึมที่ช้าลงนี้มาจาก salicylate เหนียวน้ำให้กระเพาะอาหารส่วน pylorus หดเกร็ง (pylorospasm) หรือจากการที่ยาจับกันเป็นก้อน bezoar

● การจับกับโปรตีน: ภาวะปกติ ยาจับกับโปรตีนร้อยละ 90 แต่ในภาวะพิษ การจับกับโปรตีนลดลงเหลือร้อยละ 75 เพราะเกิดการอิ่มตัว (saturation) ทำให้ยาอยู่ในรูปอิสระซึ่งสามารถออกฤทธิ์ได้เพิ่มมากขึ้น

- Volume of distribution (Vd): ปกติ Vd ของ salicylate ประมาณ 0.1-0.3 ลิตร/กิโลกรัม แต่ในภาวะที่เลือดเป็นกรด (acidemia) จะส่งเสริมให้ยาเข้าเซลล์ได้มากขึ้น ซึ่งหมายถึงยากระจายตัวได้มากขึ้น ค่า Vd จึงเพิ่มขึ้น

- การเปลี่ยนสภาพยาที่ตับและการขับออกทางไต: ในกรณีของ salicylates เกินขนาด สองกระบวนการสำคัญที่ใช้ในการเปลี่ยนสภาพยาเป็น salicyluric acid และ salicylic phenolic glucuronides เกิดการอิ่มตัวและเปลี่ยนจากปฏิกิริยาแบบ first order kinetic (การกำจัดยาเพิ่มขึ้นตามปริมาณสารตั้งต้น) เป็น zero order kinetic (การกำจัดยาคงที่ไม่แปรผันตามปริมาณสารตั้งต้น) ทำให้สารส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไตในรูป salicylic acid, acylglucuronides และ gentisic acid มากขึ้น ซึ่งเมื่อสารนี้ถูกกรองผ่าน glomerulus แล้วสามารถเกิดการดูดกลับและขับออกที่ท่อไตส่วนต้นได้โดยขึ้นกับค่า pH และการแตกตัวของสาร

กลไกการเกิดพิษ^{7,9}

Salicylates ในขนาดที่เป็นพิษก่อให้เกิดความผิดปกติของร่างกายหลายระบบ ไม่ว่าจะเป็นระบบทางเดินหายใจ การสร้างพลังงานของร่างกาย สมอง ปอด เกิดเลือด ระบบประสาท และทางเดินอาหาร โดยมีกลไกที่เกี่ยวข้องดังนี้

- Salicylates กระตุ้นศูนย์ทางเดินหายใจ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหายใจเร็ว (tachypnea: หายใจเร็วกว่าปกติ; hyperpnea: หายใจถี่และลึกกว่าปกติ) เกิดการสูญเสียคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) ทางลมหายใจ นำไปสู่ภาวะ respiratory alkalosis อีกทั้งยังยับยั้งกระบวนการหายใจระดับเซลล์ (citric acid cycle) รบกวนการสร้างพลังงาน (uncouple oxidative phosphorylation) ทำให้ไตบกพร่อง (เกิดการสะสมของกรดฟอส-

ฟอริกและกรดซัลฟิวริก) และเพิ่มการเผาผลาญกรดไขมัน (ทำให้เกิดคีโตน) กระบวนการต่างๆ เหล่านี้ทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis ที่มี anion gap สูง

- Salicylates ยับยั้งปฏิกิริยาที่ใช้สร้างพลังงาน ทำให้ร่างกายเพิ่มการใช้ออกซิเจน เพิ่มการผลิต CO_2 เร่งปฏิกิริยาการสลายน้ำตาลและไขมัน ลดการสะสมไกลโคเจนที่ตับ และอุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น นอกจากนี้ uncouple oxidative phosphorylation ยังทำให้การเผาผลาญของเซลล์เพิ่มขึ้น เป็นผลให้น้ำตาลในเซลล์ลดลง ระดับน้ำตาลในเลือดอาจเป็นปกติแต่น้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) อาจลดลง ทำให้เกิดอาการของสมองขาดน้ำตาลไปเลี้ยง และส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางสภาพจิตใจได้

- ภาวะสมองบวมและปอดบวมน้ำ (cerebral and pulmonary edema) กลไกไม่ชัดเจนแต่อาจเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดฝอย

- Salicylates เปลี่ยนแปลงการทำงานของเกล็ดเลือด และทำให้ prothrombin time ยาวนานขึ้น

- Salicylates เป็นพิษต่อระบบประสาทและทำลายเยื่อหุ้มกระเพาะอาหารโดยตรง ทำให้เกิดอาการระคายเคืองทางเดินอาหาร คลื่นไส้อาเจียนซึ่งทำให้เกิดภาวะขาดน้ำตามมาได้ นอกจากนี้ภาวะ hyperpnea และการมีอุณหภูมิร่างกายสูงขึ้นยังส่งเสริมให้ร่างกายเกิดการเสียน้ำมากขึ้นอีกด้วย

ขนาดความเป็นพิษ⁷

Aspirin มีขนาดยาทั่วไปที่ใช้ในการรักษา คือ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง หรือ 40-60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน สำหรับขนาดความเป็นพิษแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ ชนิดเฉียบพลัน (acute) และชนิดเรื้อรัง (chronic) ที่มักเป็นผู้สูงอายุที่ใช้ยาประจำ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การได้รับสารและขนาดความเป็นพิษ และอาการทางคลินิกในผู้ป่วยที่เกิดพิษจาก salicylates^{7, 9-10}

การได้รับสารและขนาดความเป็นพิษ	อาการทางคลินิกในผู้ป่วยที่เกิดพิษจาก salicylates
ภาวะพิษแบบเฉียบพลัน (acute intoxication) - ขนาด aspirin หรือเทียบเท่า 150-200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้เกิดอาการพิษเล็กน้อย (mild) - ขนาด aspirin หรือเทียบเท่า 300-500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้เกิดอาการพิษรุนแรง (severe) - ในเด็ก มีรายงานการเสียชีวิตจากการรับประทาน oil of wintergreen ≤ 5 มิลลิลิตร (เทียบเท่า aspirin ประมาณ 7.5 กรัม)	- มักมีคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องเกิดขึ้นทันทีหลังรับประทาน ตามมาด้วยอาการหายใจเร็ว มีเสียงดังในหู (tinnitus) และเชื่องซึม (lethargy) - ผลวิเคราะห์ก๊าซในเลือด (blood gas) พบ respiratory alkalemia และ metabolic acidosis ร่วมกัน - หากอาการรุนแรง ผู้ป่วยเกิดโคม่า ชัก น้ำตาลในเลือดต่ำ อุณหภูมิร่างกายสูง และภาวะปอดบวม น้ำ ภาวะสมองบวม มีการเปลี่ยนแปลงทางสภาพจิตใจ (altered mental status) - เกิดการเสียชีวิตได้เนื่องจาก ระบบประสาทส่วนกลางและหลอดเลือดหัวใจล้มเหลว
ภาวะพิษแบบเรื้อรัง (chronic intoxication) ขนาด aspirin หรือเทียบเท่า >100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลามากกว่า 2 วัน	- การวินิจฉัยมักถูกมองข้ามได้เนื่องจากอาการไม่จำเพาะ เช่น สับสน (confusion) เพ้อ กายใจไม่สงบ (agitation) มีภาวะขาดน้ำ และ metabolic acidosis ซึ่งคล้ายกับโรคอื่นที่สามารถพบได้บ่อย เช่น sepsis, pneumonia และ gastroenteritis เป็นต้น - อัตราการเจ็บป่วยและการตาย สูงกว่าภาวะพิษแบบเฉียบพลัน - พบภาวะสมองบวมและปอดบวมน้ำได้บ่อยกว่าภาวะพิษแบบเฉียบพลัน - อาการรุนแรงเกิดขึ้นได้ แม้ที่ระดับ salicylates ต่ำ

อาการแสดงทางคลินิก^{5,8}

ผู้ป่วยที่สงสัยว่าได้รับ salicylates เกินขนาด ควรได้รับการซักประวัติการใช้ยา ปริมาณ ช่วงเวลา ยา ร่วม และโรคประจำตัวด้วย ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการมีเสียงในหู หายใจแรง หายใจลึก ตรวจพบ respiratory alkalosis และ metabolic acidosis ร่วมกัน ซึ่งถือ

เป็นลักษณะเด่นของสารชนิดนี้ อย่างไรก็ตาม อาจตรวจพบในรูปแบบอื่นได้หากผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลช้า โดยหากตรวจพบ respiratory acidosis แสดงว่าผู้ป่วยเกิดอาการที่รุนแรงแล้ว ต้องให้การรักษาอย่างเร่งด่วน (ตารางที่ 3) นอกจากนี้ ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดอาการซึ่งไม่จำเพาะได้โดยเฉพาะในรายที่เป็นพิษแบบเรื้อรัง

ตารางที่ 3 ภาวะกรด-ด่างที่พบได้ในผู้ป่วยที่เกิดพิษจาก salicylates⁵⁻⁶

ระยะ	ภาวะกรด-ด่างที่พบได้ในผู้ป่วยที่เกิดพิษจาก salicylates
ระยะเริ่มต้น	respiratory alkalosis ภาวะเลือดมีด่างเกิน (alkalemia) ปัสสาวะเป็นด่าง (alkaluria)
ระยะกลาง	respiratory alkalosis, metabolic acidosis, alkalemia, ปัสสาวะเป็นกรด (aciduria)
ระยะท้าย	respiratory acidosis, metabolic acidosis และ ภาวะเลือดเป็นกรด (acidemia), aciduria

การวินิจฉัย^{6-7,10}

การวินิจฉัยทำได้โดยการซักประวัติการรับสาร และตรวจอาการที่เข้ากันได้ อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่ไม่สามารถค้นหาประวัติได้ การวินิจฉัยที่แนะนำคือการวิเคราะห์ก๊าซในเลือดซึ่งจะพบทั้ง respiratory alkalemia และ metabolic acidosis

สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นที่แนะนำเพื่อประกอบการวินิจฉัย มีดังนี้

1. ส่งตรวจระดับ salicylates ในเลือด ควรส่งทันทีและติดตามเป็นระยะ

Acute ingestion: ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง มักตรวจพบระดับ salicylates ในเลือดมากกว่า 90 – 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (900 – 1,000 มิลลิกรัม/ลิตร หรือ 6.6 – 7.3 มิลลิโมล/ลิตร) การส่งตรวจระดับสารไม่ควรส่งเพียงครั้งเดียว เพราะยาที่เป็น sustained-release tablets หรือ tablet mass หรือ bezoar (โดยเฉพาะถ้ารับประทานในปริมาณมาก) อาจถูกดูดซึมได้ช้าและนาน จึงควรตรวจติดตามทุก 3–4 ชั่วโมง (หรือถี่กว่านี้) จนกระทั่งได้ระดับสูงสุดและเห็นแนวโน้มของระดับที่ลดต่ำลง

Chronic intoxication: อาการไม่ค่อยสัมพันธ์กับระดับ salicylates ในเลือด ผู้ป่วยอาจมีอาการพิษเกิดขึ้นได้ถึงแม้ว่าระดับ salicylates ต่ำ ในผู้ป่วยที่ระดับ salicylates ในเลือดมากกว่า 60 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (600 มิลลิกรัม/ลิตร หรือ 4.4 มิลลิโมล/ลิตร) ร่วมกับมี acidosis และมีการเปลี่ยนแปลงทางสภาพจิตใจ ควรสงสัยเรื่องภาวะพิษ salicylates ด้วย

2. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ซึ่งนำมาประกอบการวินิจฉัยและติดตามผู้ป่วย โดยเฉพาะเมื่อส่งตรวจระดับ salicylates ไม่ได้หรือเมื่อภาวะพิษจาก salicylates ไม่ถูกนึกถึง เช่น electrolytes (อาจพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ), anion gap มักมีค่า

สูงขึ้น, ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าปกติหรือมีค่าปกติ, BUN/creatinine มีค่าสูงขึ้นแสดงถึงภาวะไตวาย, prothrombin time นานขึ้น, arterial หรือ venous blood gases เปลี่ยนแปลงตามระยะของภาวะพิษ แต่ระยะท้ายมักพบภาวะของกรดมากกว่าต่าง, ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest radiography) อาจพบลักษณะของ pulmonary edema โดยทั่วไปแล้วผลตรวจเหล่านี้ไม่ได้ใช้เพื่อจำแนกชนิดของภาวะความเป็นพิษเนื่องจากทั้งผู้ป่วยที่เกิดพิษเฉียบพลันและพิษเรื้อรังสามารถมีผลตรวจที่เหมือนกันได้

การรักษา^{6-7, 10}

การรักษาภาวะพิษจาก salicylates ไม่ได้แตกต่างจากการรักษาภาวะพิษจากยาชนิดอื่น นั่นก็คือให้การรักษาภาวะฉุกเฉินและรักษาแบบประคับประคองต่างๆ เช่น การเปิดทางเดินหายใจและการช่วยระบบหายใจตามความจำเป็น ให้การรักษาภาวะโคม่า ชัก ปอดบวม ตัวร้อนอย่างเหมาะสม สามารถให้ยาฉีด NaHCO_3 ได้ถ้ามีภาวะ metabolic acidosis ให้สารน้ำเพื่อแก้ไขภาวะขาดน้ำ และให้ electrolyte ทดแทน ให้น้ำตาลกลูโคสเข้าทางหลอดเลือดดำเสริมและรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (ผู้ป่วยอาจมีระดับน้ำตาลในสมองต่ำทำให้เกิดอาการซึม สับสน มึนงง พูดไม่ชัดเกิดขึ้นได้ ทั้งที่ระดับน้ำตาลในเลือดปกติ ดังนั้นควรให้ของเหลวทางหลอดเลือดดำชนิดที่มีน้ำตาลกลูโคสอยู่ด้วย) เผื่อระวังผู้ป่วยที่ไม่ปรากฏอาการ โดยเฉพาะรายที่รับประทานยาในรูปแบบ enteric coated หรือรับประทานยามาปริมาณสูงมาก หรือสงสัยว่ายาจับกันเป็นก้อน bezoar การดูแลผู้ป่วยโดยทั่วไปแสดงในตารางที่ 4

สำหรับการลดการปนเปื้อนในทางเดินอาหาร ในภาวะพิษเฉียบพลัน เช่น การสวนล้างกระเพาะ (gastric lavage) หรือการให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) สามารถทำได้หากสภาวะผู้ป่วยมีความเหมาะสม

ตารางที่ 4 การดูแลผู้ป่วยแบ่งตามระดับความรุนแรงของอาการ^{5, 10}

ระดับความรุนแรง	การจัดการ
ระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง	- ส่งตรวจระดับ salicylates เป็นระยะทุก 1-2 ชั่วโมง เพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุดและพิจารณาแนวโน้มนของระดับยาว่าเริ่มลดลงแล้ว ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ เริ่มทำ urine alkalinization ในผู้ป่วยที่ระดับ salicylates >30 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และยังคงสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง - ฝ้าระวังอาการที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีอาการรุนแรงขึ้น เช่น metabolic acidosis ที่มี anion gap สูงมาก หรือมีการเปลี่ยนแปลงทางสภาพจิตใจ
ระดับรุนแรง	- ทำ urine alkalinization และส่งตรวจระดับ salicylates เช่นเดียวกับข้างต้น - พิจารณาการทำ hemodialysis ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ ตามตามตารางที่ 5 - พิจารณาการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography, CT) บริเวณศีรษะ ในผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงทางสภาพจิตใจซึ่งถูกสงสัยว่าเป็นภาวะสมองบวม - ให้ mannitol ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะสมองบวมได้ - ใช้เครื่องช่วยหายใจหรือใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยหนัก แต่ต้องระมัดระวังไม่ให้ไปรบกวนต่อการหายใจแบบเดิมของผู้ป่วยซึ่งมักหายใจเร็ว ไม่เช่นนั้นจะทำให้ CO₂ คั่ง แล้ว salicylates จะเข้าสมองได้มากขึ้น

(ภาวะพิษเรื้อรังไม่ต้องทำ) เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับสารมาในปริมาณสูง รู้ตัวรู้เรื่อง ไม่หมดสติ สามารถป้องกันทางเดินหายใจเพื่อไม่ให้เกิดการสำลักได้

การเร่งการขับออกที่ใช้ในทางปฏิบัติจะพบอยู่ 2 วิธีหลัก คือ urine alkalinization และ hemodialysis ซึ่งวิธีหลังนี้ มีประสิทธิภาพมากในการกำจัด salicylates อย่างรวดเร็วและแก้ไขความผิดปกติของกรด-ด่าง electrolyte และของเหลวได้ ข้อบ่งชี้ของ

การทำ hemodialysis แสดงในตารางที่ 5 โดยระหว่างที่รอทำ hemodialysis สามารถให้ยาฉีด NaHCO₃ ได้แล้วค่อยหยุดเมื่อเริ่มทำ hemodialysis อย่างไรก็ตาม การทำ hemodialysis อาจไม่ได้ดำเนินการได้ง่ายหรืออาจไม่พร้อมในทุกโรงพยาบาล จึงถือเป็นข้อจำกัดที่สำคัญเช่นกัน ในกรณีเช่นนี้ การทำ urine alkalinization จึงมีบทบาทอย่างมากในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจาก salicylates

ตารางที่ 5 ข้อบ่งชี้ของการฟอกเลือด^{4,6,7,10}

ข้อบ่งชี้สำหรับการฟอกเลือด (hemodialysis)
• ภาวะพิษเฉียบพลันที่มีระดับ salicylate > 90 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือภาวะพิษเรื้อรังที่มีระดับ salicylate > 60 มิลลิกรัม/เดซิลิตร • ระดับ salicylates เพิ่มขึ้นทั้งที่ให้ยาฉีด NaHCO₃ แล้ว • สมดุลกรด-ด่าง หรืออิเล็กโทรไลต์ผิดปกติมากทั้งที่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมแล้ว (acidosis, acidemia, ไม่สามารถรักษาภาวะ respiratory alkalosis ให้เหมาะสมได้) • มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ลมชัก มีการเปลี่ยนแปลงทางสภาพจิตใจ สับสน โคม่า สมองบวม • มีอาการทางคลินิกมากขึ้น ทั้งที่ได้ให้สารน้ำและทำ urine alkalinization แล้ว • กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome, ARDS) • ไม่สามารถให้ยาฉีด NaHCO₃ ได้ เช่น ภาวะไตบกพร่องหรือไตวาย ภาวะปอดบวมน้ำ • ภาวะหัวใจล้มเหลว • ตับและการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (hepatic compromise with coagulopathy)

ข้อควรระวัง อาจเกิดอาการที่ช้ากว่าปกติได้ (delayed) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาในรูปแบบที่ควบคุมการปลดปล่อย (sustained release หรือ enteric coated) หรือมี pylorospasm หรือยาจับกันเป็นก้อน bezoar เกิดขึ้น จึงต้องมีการติดตามผู้ป่วยจนกว่าอาการดีขึ้นหรือระดับยาลดลง

Salicylates และการทำ urine alkalization^{2-3, 5, 9-12}

คุณสมบัติของ salicylic acid (HS) คือเป็นกรดอ่อนที่อยู่ในรูป $H^+ + salicylate^- \rightleftharpoons HS$ โดยที่โมเลกุล HS สามารถผ่านผนังเซลล์ได้ ไม่ว่าจะเป็น blood-brain barrier และเยื่อบุผิวของท่อไต (epithelium of renal tubule) ภาวะ metabolic acidosis จะทำให้แรงปฏิกิริยาข้างดันไปทางขวามากขึ้น ซึ่งหมายถึงความเข้มข้นของ HS เพิ่มขึ้น ดังนั้น HS จึงแพร่ผ่าน blood-brain barrier เข้าไปในระบบประสาทส่วนกลางได้ ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจาก salicylates ประโยชน์ของ $NaHCO_3$ คือ ช่วยทำให้เกิด metabolic alkalosis ที่ไปช่วยลดปริมาณของ HS และทำให้ปฏิกิริยาไปทางซ้ายมากขึ้น ผลลัพธ์คือลดการแพร่ผ่านเข้าระบบประสาทส่วนกลางและเพิ่มการขับออกทางปัสสาวะ $NaHCO_3$ จึงถูกนำมาใช้ในการเร่งการขับออกจากภาวะพิษของสารชนิดนี้

ผู้ป่วยที่ได้รับ salicylates มากกว่า 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (หรือ ≥ 6.5 กรัม) หรือระดับ salicylates ในเลือดมากกว่า 30 - 35 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ควรรักษาด้วยการทำ urine alkalization โดยหากผู้ป่วยมีภาวะขาดน้ำควรได้รับสารน้ำร่วมด้วย หรือหากมีภาวะ acidosis ควรให้ยาฉีด $NaHCO_3$ 1 - 2 มิลลิอิกวาเลนซ์/กิโลกรัม ก่อนทันที (IV bolus) หลังจากนั้นจึงค่อยให้ยาฉีด $NaHCO_3$ แบบหยดช้าๆ เข้าหลอดเลือดดำ (IV infusion) ซึ่งทำได้โดยการผสมยาฉีด 7.5% $NaHCO_3$ 150 มิล-

ลิตร ใน 5% เด็กซ์โตรส (5% Dextrose in water หรือ D5W) 1,000 มิลลิตร (บางตำราให้เติม KCl 30 - 40 มิลลิอิกวาเลนซ์เข้าไปด้วย) แล้วหยดยาทางหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็ว 200 - 250 มิลลิตร/ชั่วโมงในผู้ใหญ่ หรือ 1.5 - 2 เท่าของการให้ maintenance fluid ในเด็ก (ตัวอย่าง ผู้ป่วยเด็กได้ maintenance fluid ที่ 40 มิลลิตร/ชั่วโมง หากต้องทำ urine alkalization อาจปรับเป็น 60 - 80 มิลลิตร/ชั่วโมง โดยต้องระวังการได้รับสารน้ำมากเกินไปและระดับโซเดียมในเลือดเกินด้วย ดังนั้นเมื่อได้ค่า pH ตามเป้าหมายแล้ว ต้องปรับอัตราหยดยาให้เหมาะสมด้วย) หรือทำให้อัตราการไหลของปัสสาวะเป็น 2 - 3 มิลลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคไต อาจให้ยาช้าลงกว่านี้ ติดตาม pH ของปัสสาวะให้อยู่ที่ 7.5 - 8 โดยที่ pH ของเลือดไม่เกิน 7.55 ตรวจติดตามค่าโพแทสเซียมในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ เนื่องจากภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำทำให้ urine alkalization ไม่สามารถขับ salicylates ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และมีผลเสียต่อร่างกายสำหรับการติดตาม ให้ติดตาม pH และปริมาตรปัสสาวะ (urine output ไม่ควรเกิน 100 - 200 มิลลิตร/ชั่วโมง) ระดับ electrolytes (โดยเฉพาะโพแทสเซียม และแคลเซียม) ระดับ salicylates ในเลือด อย่างน้อยทุก 1 - 2 ชั่วโมงโดยเฉพาะในช่วงเริ่มต้น หลังจากนั้นค่อยติดตามให้ห่างขึ้น ติดตามค่าการตรวจวิเคราะห์ก๊าซในเลือด (arterial หรือ venous blood gas) โดยเฉพาะในรายที่เกิดภาวะพิษตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไป และรายที่ต้องทำ urine alkalization นอกจากนี้การติดตามสัญญาณชีพ ประเมินการเปลี่ยนแปลงทางสภาพจิตใจ (mental status) ระหว่างการรักษา และผลทางห้องปฏิบัติการอื่น เช่น complete blood count (CBC), liver function tests (LFTs), renal function tests (ตรวจ BUN/ SCr), INR, PTT ล้วนมีความสำคัญใน

การดูแลผู้ป่วยทั้งสิ้น

ข้อห้าม ข้อควรระวังและภาวะแทรกซ้อนของการ ทำ urine alkalinization^{3-5, 7-9, 12}

แม้ว่าการทำ urine alkalinization จะมีประโยชน์ในการเร่งให้สารพิษถูกขับออกจากร่างกาย แต่ไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายจะสามารถใช้วิธีนี้ได้ สภาวะบางอย่างอาจเป็นข้อห้ามหรือข้อควรระวังที่ต้องติดตามขณะทำด้วย

- ข้อห้าม: ภาวะไตวาย ภาวะเลือดมีค่าเกินอย่างรุนแรง (เลือดมี pH สูงกว่า 7.55) ภาวะโซเดียมในเลือดเกินอย่างรุนแรงหรือโพแทสเซียมในเลือดต่ำอย่างรุนแรง

- ข้อควรระวังหรือภาวะที่ไม่ควรทำ (relative contraindications): ผู้ป่วยที่ต้องจำกัดการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะสมองบวม ภาวะปอดบวม น้ำ ภาวะเลือดมีค่าเกินที่ไม่รุนแรง (ทั้งนี้เพราะผู้ป่วยอาจมีการเสียด่างทั้งที่ pH ของเลือดสูงก็เป็นได้ จึงไม่ถือว่าเป็นข้อห้ามโดยเด็ดขาด) electrolytes ในเลือดผิดปกติแต่ไม่รุนแรง เช่น ภาวะโซเดียมในเลือดเกิน ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

- ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้:
 - ภาวะเลือดมีค่าต่างมากกว่าปกติ (alkalemia) ส่งผลให้เกิดโพแทสเซียมและแคลเซียมในเลือดต่ำ
 - ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) อาจทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดปกติได้ ภาวะนี้พบได้บ่อยและรบกวนการทำ urine alkalinization โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจาก salicylates และมีอาการอาจมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำหรือเกือบต่ำอยู่แล้ว การให้ยาฉีด NaHCO_3 ยิ่งทำให้โพแทสเซียมกลับเข้าเซลล์ ส่งเสริมให้เกิด hypokalemia มากขึ้น ท่อไตส่วนปลายจึงเพิ่มการดูดกลับโพแทสเซียมเข้าสู่กระแสเลือดโดยแลกเปลี่ยนกับไฮโดรเจน (ผ่านทาง $\text{K}^+\text{-H}^+$ exchange pump) ทำให้ไฮโดรเจนถูกขับออกทางปัสสาวะมาก

ขึ้น การทำให้ปัสสาวะเป็นด่างจึงยากขึ้น ดังนั้น ควรให้โพแทสเซียมทดแทน โดยแนะนำในรูปแบบรับประทาน

- ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) และการกระตุ้นของกล้ามเนื้อ (tetany) ซึ่งเกิดจากการเคลื่อนย้ายเข้า-ออกเซลล์ของแคลเซียมจากการที่เลือดเป็นด่างมากกว่าปกติ

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 72 ปี หนัก 58 กิโลกรัม เมื่อประมาณ 30 นาทีก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยรับประทานน้ำมันนวดชนิดหนึ่ง (methyl salicylate 42.86%, menthol, oil) ไป 100 มิลลิลิตร เนื่องจากเข้าใจผิดว่าเป็นยาสามารถรับประทานได้

ที่ห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องเล็กน้อย ยังไม่มีอาเจียน แพทย์ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติอื่น โดยอย่างชัดเจน ผู้ป่วยรู้ตัวรู้เรื่อง ไม่ซึม ไม่สับสน หายใจเองได้ เร็วเล็กน้อยแต่ไม่ถึงขนาดหอบเหนื่อย ไม่มีทุแวน การทำงานของกระเพาะอาหารปกติ

ผลตรวจวัดเบื้องต้น: heart rate 72 beats/minute, respiratory rate 22 breaths/minute, blood pressure 137/76 mmHg, body temperature 36.5 °C oxygen saturation 100 % (room air), blood glucose 138 mg/dL,

Glasgow Coma Scale: E4V5M6

ข้อจำกัดของโรงพยาบาล คือ ส่งตรวจระดับ salicylates ไม่ได้ ทำ hemodialysis ไม่ได้ และวิเคราะห์ก๊าซในเลือดไม่ได้

คำแนะนำจากการปรึกษาศูนย์พิษวิทยา คือ สามารถให้ผงถ่านกัมมันต์ 50 กรัมได้ ผู้ป่วยรายนี้ได้รับสารในปริมาณสูงมาก คำนวณขนาดเทียบเท่า aspirin ได้ 50.6 กรัม หรือเท่ากับ 872.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ควรได้รับการรักษาด้วยการทำ urine alkalinization โดยใช้ยาฉีด 7.5% NaHCO_3 150 มิลลิลิตร ผสมกับ D5W

1 ลิตร ให้ยาเข้าทางหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 160 มิลลิลิตร/ชั่วโมง (keep urine pH 7.5 - 8) แนะนำส่งตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ (CBC, BUN/ SCr, electrolyte, LFTs, ABG, UA, DTX, ระดับ salicylates) เผื่อระวังภาวะซึมสับสนจากน้ำตาลในสมองต่ำ สามารถให้สารน้ำที่มีน้ำตาลเป็นส่วนผสมได้ และควรเตรียมการทำ hemodialysis ไว้ด้วยเผื่อกรณีฉุกเฉิน ดังนั้นควรพิจารณาถึงการส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำ hemodialysis ได้เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยเสียโอกาสในการรักษา โดยระหว่างนี้ สามารถเริ่มการทำ urine alkalization ได้เลย

ต่อมา ผู้ป่วยถูกส่งตัวไปยังโรงพยาบาลจังหวัดซึ่งสามารถทำ hemodialysis ได้ อย่างไรก็ตาม ในรายนี้ไม่ได้ทำเนื่องจากผู้ป่วยอาการดีตลอดช่วงที่นอนโรงพยาบาล ส่วนระดับ salicylates นั้น ทางโรงพยาบาลไม่สามารถตรวจได้ จึงเน้นการทำ urine alkalization ร่วมกับการติดตามอาการทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ แทน ในรายนี้ ได้ทำ urine alkalization ตั้งแต่วันแรกของการรักษาและติดตามจนสามารถหยุดทำได้ โดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนใดๆ แพทย์ให้ผู้ป่วยนอนสังเกตอาการต่อที่โรงพยาบาลอีกประมาณ 1 วัน ซึ่งอาการทางคลินิกและผลเลือดดีทั้งหมดจึงให้กลับบ้านได้

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยมีประวัติได้รับสาร salicylates อย่างชัดเจน เป็นการรับสารด้วยความเข้าใจผิด ไม่ได้ใช้อยู่เป็นประจำ และมีอาการพิษที่เข้ากันได้ คือ ปวดท้องและหายใจเร็วขึ้นเล็กน้อยอันเป็นผลโดยตรงจากการที่สารไปทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหารและกระตุ้นศูนย์ทางเดินหายใจ แม้อาการพิษยังไม่ถูกแสดงออกอย่างเต็มที่เนื่องจากผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลเร็ว แต่ก็สามารถให้คำวินิจฉัยว่าเป็นภาวะพิษจาก salicylates ชนิดเฉียบพลันได้

ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลเร็วจึงควรให้การรักษาทันทีด้วยการสวนล้างกระเพาะอาหาร และการให้ผงถ่านกัมมันต์เพื่อดูดซับสารในทางเดินอาหาร แต่ควรทำอย่างระมัดระวังเนื่องจากสารที่รับประทานมีน้ำมันเป็นส่วนประกอบด้วยซึ่งอาจเสี่ยงต่อการสำลักได้ อย่างไรก็ตาม ในรายนี้ได้ให้ผงถ่านกัมมันต์เท่านั้น สำหรับขนาดสารนั้นพบว่า ผู้ป่วยได้รับสารมาในปริมาณที่สูงมาก มีข้อบ่งชี้ในการทำ urine alkalization ที่มีประโยชน์ในการเร่งการขับออกของสารและควรเตรียมการทำ hemodialysis ไว้ด้วยแม้ว่าจะยังไม่มีข้อบ่งชี้ในขณะนี้ จึงควรส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่มีความพร้อมมากกว่า อีกหนึ่งปัญหา คือ การส่งตรวจระดับ salicylates ที่มีส่วนช่วยในการตัดสินใจเรื่องการทำ hemodialysis และช่วยติดตามอาการผู้ป่วยนั้น ไม่สามารถส่งตรวจได้ทั้งสองโรงพยาบาล จึงไม่สามารถใช้ข้อมูลนี้ในการรักษาได้ ดังนั้น การรักษาหลักจึงถูกเน้นไปที่อาการทางคลินิกและการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ ในผู้ป่วยรายนี้เห็นได้ว่า การมาถึงโรงพยาบาลเร็วและไม่ล่าช้าในการเริ่มทำ urine alkalization สามารถช่วยรักษาภาวะพิษ salicylates ได้แม้จะได้รับสารมาในขนาดที่สูงมาก

คำแนะนำสำหรับเภสัชกรโรงพยาบาล

ในประเทศไทย NaHCO_3 รูปแบบที่ให้เข้าทางหลอดเลือดดำ ส่วนใหญ่เป็นความเข้มข้นร้อยละ 7.5 ซึ่งคิดเป็น 75 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร หรือ 0.892 มิลลิอิกควาเลนซ์/มิลลิลิตร แต่ตำราในต่างประเทศอาจมีการให้เป็นยาฉีด 8.4% NaHCO_3 (84 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร หรือ 1 มิลลิอิกควาเลนซ์/มิลลิลิตร) ดังนั้นจึงต้องระมัดระวังในการคำนวณขนาดยาที่ใช้ด้วย หากนำขนาดยาโดยการคำนวณจากยาฉีด 8.4% NaHCO_3 มาใช้กับยาฉีด 7.5% NaHCO_3 ก็จะทำให้ผู้ป่วยได้รับยาน้อยกว่าที่ควรจะเป็นได้ เช่น ยาฉีด 8.4% NaHCO_3

50 มิลลิลิตร (50 มิลลิลิตรควาเลนท์) กับยาฉีด 7.5% NaHCO_3 50 มิลลิลิตร (44.6 มิลลิลิตรควาเลนท์) นอกจากนี้วิธีการให้ยาฉีด NaHCO_3 ที่แตกต่างกัน อาจหมายถึงข้อบ่งชี้ที่แตกต่างกันได้ เช่น การให้ NaHCO_3 เข้าทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็วใน 1 - 2 นาที ใช้สำหรับการแก้พิษจากยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel (เช่น tricyclic antidepressants) ไม่ได้ใช้เพื่อการทำ urine alkalinization จะเห็นได้ว่า ยาชนิดเดียวกัน แต่วิธีการให้ยาต่างกัน สามารถใช้ในการรักษาที่แตกต่างกันได้ ดังนั้น เกสซักรจึงควรทราบถึงข้อบ่งชี้ยาในผู้ป่วยแต่ละรายด้วย เพื่อให้สามารถตรวจสอบคำสั่งการรักษาได้ถูกต้องมากยิ่งขึ้น

บทสรุป

การทำ urine alkalinization ด้วยการให้ NaHCO_3 เข้าทางหลอดเลือดดำเป็นหนึ่งในวิธีการเร่งการขับออกของสาร ซึ่งอาศัยคุณสมบัติทางเคมีของสาร

และค่าความเป็นกรด-ด่างของสิ่งแวดล้อมมาทำให้สารอยู่ในรูปที่เป็นประจุ แล้วละลายอยู่กับของเหลวนอกเซลล์ เพื่อให้ไตขับออกไปทางปัสสาวะได้ สารหลายชนิดถูกเร่งการขับออกได้โดยวิธีนี้ในทางพิษวิทยา พบมากในการนำมาใช้รักษาภาวะพิษจาก salicylates ที่ระดับความรุนแรงปานกลางขึ้นไปซึ่งไม่มีข้อบ่งชี้ของการฟอกเลือด ทั้งนี้เพราะ salicylates มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนและแตกตัวได้ในสภาวะที่เป็นด่าง จึงถูกเร่งการขับออกด้วยวิธีนี้ได้ วิธีการนี้ไม่จำเป็นต้องใช้อุปกรณ์พิเศษใดๆ จึงสามารถดำเนินการได้ในทุกโรงพยาบาล อย่างไรก็ตาม เมื่อเริ่มการทำ urine alkalinization ไปแล้ว จะต้องมีการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะด้วย เพราะเมื่อใดก็ตามที่ผู้ป่วยมีอาการแย่ลงหรือไม่ตอบสนองต่อการทำ urine alkalinization การฟอกเลือดซึ่งเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากในภาวะพิษชนิดนี้แต่อาจมีข้อจำกัดในความพร้อมของโรงพยาบาลก็ควรถูกพิจารณาถึงอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้

เอกสารอ้างอิง

1. จารุวรรณ ศรีอภา. การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ. ใน: จารุวรรณ ศรีอภา, บรรณาธิการ. ยาดันพิษ 3. สมุทรปราการ: สแกน แอนด์ พริ้นท์; 2556. หน้า 21-5.
2. Burns MJ, Velez LI. Enhanced elimination of poisons [Internet]. Massachusetts: Uptodate; 2019 [cited 2019 Dec 27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/enhanced-elimination-of-poisons>.
3. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper on urine alkalinization. J Toxicol Clin Toxicol. [Internet]. 2004 [cited 2020 Jan 14];42(1):1-26. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1081/CLT-120028740?needAccess=true> DOI: 10.1081/CLT-120028740.
4. American College of Medical Toxicology. Guidance document: management priorities in salicylate toxicity. J Med Toxicol. [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 30];11(1):149-52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4371029/>
5. จุฬจิตา โฉมฉาย. Salicylate poisoning. ใน: อัจฉรา สัมบุณณานนท์, อนิรุช ภัทรกาญจน์, นันทวัน ปิยะภาณี, บรรณาธิการ. สารน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในเด็ก: ความผิดปกติที่พบบ่อย. กรุงเทพฯ: สาขาวิชาโรคไต ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล; 2559. หน้า 383-92.
6. Lugassy DM. Salicylates. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p.516-27.
7. Kim-Katz S. Salicylates. In: Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE, et al., editors. Poisoning and drug overdose. 7th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p.410-3.
8. Waseem M. Salicylate toxicity [Internet]. New York: Medscape; 2019 [cited 2019 Dec 27]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1009987-overview>.

9. Boyer EW, Kathryn W, Weibrecht KW. Salicylate (aspirin) poisoning in adults [Internet]. Massachusetts: Uptodate; 2019 [cited 2019 Dec 27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/salicylate-aspirin-poisoning-in-adults>.
10. Salicylates. In: IBM Micromedex® POISINDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2019 Dec 25]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>.
11. Mirrakhimov AE, Ayach T, Barbaryan A, Talari G, Chadha R, Gray A. The role of sodium bicarbonate in the management of some toxic ingestions. Int J Nephrol [Internet]. 2017 Aug 8 [cited 2020 Jan 2]; 2017: 1-8. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/ijn/2017/7831358.pdf> DOI: 10.1155/2017/7831358.
12. อัญจิรา จิรนนทกาญจน์. โซเดียมไบคาร์บอเนต. ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา, บรรณาธิการ. ยาด้านพิษ 3. สมุทรปราการ: สแกน แอนด์ พริ้นท์; 2556. หน้า 49-51.

คำชี้แจงในการเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการ

ตามที่สภาเภสัชกรรมได้มอบอำนาจให้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นผู้ผลิต รับรองและกำหนด กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ทั้งการจัดประชุมวิชาการ และบทความทางวิชาการทั้ง online และ off line ทางสมาคมฯ จึงได้จัดเสนอบทความทางวิชาการชนิด online ใน www.cpethai.org และบทความทางวิชาการชนิด off line ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ฉบับละอย่างน้อย 1 เรื่อง โดยการเข้าร่วมกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องดังกล่าวมีเกณฑ์ดังนี้

กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. เมื่ออ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถาม ท้ายบทความในวารสารแล้ว ขอให้ส่งกระดาษคำตอบทางไปรษณีย์มายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

หากท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและส่ง ไปยังสภาเภสัชกรรมทุก 3 เดือน ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จาก website ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org)

2. ท่านสามารถอ่านบทความทางวิชาการเรื่องเดียวกันนั้นที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถามท้ายบทความใน website ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) ทั้งนี้ถ้าตอบคำถามถูกต้อง ร้อยละ 70 ขึ้นไป หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความนั้นจะถูกส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทันที และท่านสามารถตรวจสอบคะแนนสะสมได้ทันทีเช่นกัน ในกรณีนี้ท่านไม่ต้องส่งกระดาษคำตอบในวารสารของสมาคมฯ ที่เป็นบทความเรื่องเดียวกันมายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อีก

กรณีที่ท่านเป็นเภสัชกร แต่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. ท่านสามารถสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ และปฏิบัติตามคำชี้แจงข้างต้น

2. หากท่านไม่ต้องการสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ท่านยังสามารถอ่านบทความ และส่งกระดาษคำตอบมายัง สมาคมฯ เพื่อขอรับการตรวจได้ แต่สมาคมฯ จะเรียกเก็บค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนไปยังสภาเภสัชกรรมเป็นเงิน จำนวน 100 บาท/1 บทความ ไม่ว่าท่านจะตอบข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไปหรือไม่ ซึ่งท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบ นี้มาพร้อมกับกระดาษคำตอบ มิฉะนั้นสมาคมฯ จะไม่ตรวจกระดาษคำตอบหรือดำเนินการใดๆ ต่อไป

หลังจากนั้น สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) จะจัดส่งเอกสารแก่ท่านดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ท่านทำข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะส่งเฉลยไปทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งใน กระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของถึงตัวท่านเองมา พร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งใน กระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของถึงตัวท่านเองมา พร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

บทความการศึกษาต่อเนื่อง



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

ATP Citrate Lyase Inhibitors: A Novel Target for Treatment of Dyslipidemia

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-07-2563

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 กรกฎาคม 2563

วันที่หมดอายุ : 30 มิถุนายน 2564

ภาณุพงศ์ เทียนสุวรรณ, ภ.บ.

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก),

อ.ภ. (เภสัชบำบัด), BCPP, BCGP

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

เอนไซม์ ATP citrate lyase (ACLY) เป็น upstream enzyme ของเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ไขมันในร่างกาย โดยเอนไซม์ ACLY ทำหน้าที่สร้าง acetyl-CoA จาก citrate เพื่อนำไปใช้ในการสังเคราะห์กรดไขมันและคอเลสเตอรอลต่อไป ข้อมูลการศึกษาทางพันธุกรรมพบว่า การทำงานของเอนไซม์ ACLY ที่น้อยกว่าปกติ สามารถลดระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) และลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ยากลุ่ม ACLY inhibitor เป็นยาใหม่ที่ลดระดับไขมันในเลือดด้วยฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ACLY โดยยา bempedoic acid (ETC-1002) เป็นยาชนิดแรกในกลุ่มนี้ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ACLY แบบแข่งขันกับ citrate จึงมีผลลดปริมาณ acetyl-CoA ในเซลล์ ทำให้การสังเคราะห์ไขมันในร่างกายลดลงได้ โดยเฉพาะระดับ LDL-C ซึ่งเกิดจากการเพิ่มจำนวนของตัวรับ LDL (LDL receptor) คล้ายการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม statin แต่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงตอกล้ามเนื้อน้อยกว่า ยา bempedoic acid ถูกรับรองให้ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยา ezetimibe ในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติจากพันธุกรรม (heterozygous familial hypercholesterolemia) หรือผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดจากหลอดเลือดแข็ง (atherosclerotic cardiovascular disease) ที่ได้รับยากลุ่ม statin แต่ยังมีระดับ LDL-C สูงกว่าเป้าหมาย ดังนั้น ความเข้าใจในหน้าที่ของเอนไซม์ ACLY และคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยา bempedoic acid จะทำให้สามารถใช้อย่างเหมาะสม ปลอดภัย และได้ประโยชน์สูงสุดต่อไป

คำสำคัญ: ATP citrate lyase, ACLY, bempedoic acid, ETC-1002, dyslipidemia, statin intolerance

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายบทบาทของเอนไซม์ ATP citrate lyase ต่อกระบวนการสังเคราะห์ไขมันได้
2. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยา bempedoic acid ได้
3. ประยุกต์ใช้ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกและความปลอดภัยของยา bempedoic acid สำหรับการใช้ในทางเวชปฏิบัติได้

บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease; CVD) เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากความผิดปกติของหัวใจหรือหลอดเลือด ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease; CHD), โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease), โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน (peripheral artery disease; PAD), ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (deep vein thrombosis; DVT) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism; PE) ข้อมูลการศึกษาจากฐานข้อมูลประเทศไทยเกี่ยวกับกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง 4 กลุ่มระหว่างปี พ.ศ. 2552 ถึงปี พ.ศ.2557 พบว่า โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุของการตายสูงสุด (44.84 ต่อประชากรแสนคน) ตามมาด้วยโรคหัวใจขาดเลือด (31.84 ต่อประชากรแสนคน) ซึ่งอัตราการตายมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในแต่ละปี นอกจากนี้ ยังพบความชุกของโรคหัวใจขาดเลือดและโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นอีกด้วย โดยเมื่อเทียบกับช่วงอายุ 15 - 29 ปี พบว่า ความชุกของการเกิดโรคสูงขึ้นมากในช่วงอายุ 30 - 39 ปี ในเพศชาย และ 40 - 49 ปี ในเพศหญิง¹

สาเหตุของการเกิด CVD สัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะไขมันผิดปกติ (dyslipidemia) โดยเฉพาะความสัมพันธ์ระหว่าง LDL-cholesterol (LDL-C) กับการเกิด CVD 2 ดังนั้น การลดระดับ LDL-C จึงมีประโยชน์ในการป้องกันหรือลดความเสี่ยงของการเกิด CVD ยากลุ่ม statin เป็นยามาตรฐานในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในขั้นตอนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล (cholesterol) จึงสามารถลดระดับ LDL-C ได้สูงถึงร้อยละ 50 หรือมากกว่า (ขึ้นกับชนิดของยา และขนาดยา) ในขณะที่ยาลดไขมันในเลือดชนิด

อื่น เช่น ezetimibe, niacin, colesvelam สามารถลดระดับ LDL-C ได้เพียงร้อยละ 20 หรือน้อยกว่าเท่านั้น ดังนั้น ยากลุ่ม statin จึงจัดเป็นยาหลักและแนะนำให้เลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันการเกิด CVD (primary prevention) และป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ CVD (secondary prevention)^{3,4}

อย่างไรก็ตาม การใช้ยากลุ่ม statin ในเวชปฏิบัติยังมีข้อจำกัดอยู่หลายประการ ตั้งแต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับยากลุ่ม statin ตามคำแนะนำของแนวทางเวชปฏิบัติหรือถึงแม้จะได้รับยากลุ่ม statin แล้ว แต่ยังไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายของการรักษา⁵ และอีกข้อจำกัดหนึ่ง คือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม statin เช่น อาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ creatinine kinase (CK) รวมถึงการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์การทำงานของตับ ซึ่งล้วนเป็นสาเหตุของการหยุดใช้ยากลุ่ม statin (เรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า statin intolerance)⁶ โดยแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาภาวะไขมันผิดปกติได้แนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่ม statin intolerance หรือมีข้อจำกัดของการใช้ยากลุ่ม statin ทั้งในแง่ของประสิทธิภาพหรือความปลอดภัย ใช้ยาลดไขมันในเลือดชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยากลุ่ม statin แทน⁴ เช่น ezetimibe⁷ หรือยากลุ่ม proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor⁸ เพิ่มเติมเพื่อช่วยลดระดับ LDL-C และลดความเสี่ยงต่อการเกิด CVD อย่างไรก็ตาม ยากลุ่ม non-statin ดังกล่าวก็ยังมีข้อจำกัดในประเด็นอื่นๆ เช่น ประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C หรือ ราคาที่สูง

บทบาทของเอนไซม์ ATP citrate lyase กับการสังเคราะห์ไขมันในตับ^{9,10}

การสังเคราะห์ไขมันใหม่ (de novo lipogenesis) และการสังเคราะห์กรดไขมันใหม่ (de novo fatty

acid synthesis) เป็นการสังเคราะห์กรดไขมันจากคาร์โบไฮเดรตส่วนเกินและจัดเก็บไว้ในรูปของไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) เพื่อใช้เป็นพลังงานสำรองในร่างกาย ในภาวะปกติ de novo lipogenesis เกิดขึ้นที่ตับและเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) เป็นหลัก และมีผลไม่มากต่อการรักษาสสมดุลของระดับไตรกลีเซอไรด์ในร่างกาย เนื่องจากระดับไตรกลีเซอไรด์ส่วนมากได้มาจากอาหารที่รับประทาน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากบางการศึกษาพบว่า de novo lipogenesis อาจมีผลต่อปริมาณไขมันในเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่รับประทานคาร์โบไฮเดรตในปริมาณมาก กล่าวคือ เมื่อมีปริมาณคาร์โบไฮเดรตหรือกลูโคสส่วนเกินในเลือด กลูโคสจะถูกนำไปภายในเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ตับ กลูโคสจะถูกนำไปเข้าสู่ภายในเซลล์ผ่านทางตัวขนส่งกลูโคส (glucose transporter) เพื่อนำไปเปลี่ยนสภาพและสร้างเป็นพลังงานสำรอง โดยกลูโคสจะถูกเปลี่ยนเป็น pyruvate ผ่านกระบวนการสลายกลูโคส (glycolysis) เกิดเป็นพลังงานในเซลล์ หลังจากนั้น pyruvate จะถูกเปลี่ยนเป็น acetyl coenzyme-A (acetyl-CoA) ก่อนเข้าสู่วัฏจักรเครปส์ (Kreb's cycle) ในไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ส่งผลให้เกิดการผลิต citrate ออกมาจาก mitochondria ซึ่ง citrate จะถูกเปลี่ยนกลับเป็น acetyl-CoA อีกครั้งเพื่อนำไปใช้ในการสังเคราะห์ไขมัน โดยเอนไซม์ที่มีหน้าที่ในปฏิกิริยานี้ คือ เอนไซม์ ATP citrate lyase (ACLY) ดังนั้น กระบวนการเปลี่ยนจาก citrate ไปเป็น acetyl-CoA จึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญในการสังเคราะห์ไขมัน

เอนไซม์ ACLY เป็นเอนไซม์ที่อยู่ในช่องของเหลวภายในเซลล์ (cytosolic enzyme) พบปริมาณมากในเนื้อเยื่อที่มีไขมัน เช่น ตับ เนื้อเยื่อไขมัน โดยเอนไซม์ ACLY ทำหน้าที่กระตุ้นปฏิกิริยาการเปลี่ยน citrate เป็น acetyl-CoA และ oxaloacetate หลังจากนั้น acetyl-CoA ที่ถูกสร้างขึ้นก็จะเข้าสู่กระบวนการสังเคราะห์กรดไขมัน

(fatty acid) และคอเลสเตอรอลต่อไป ทั้งนี้ การแสดงออกของ ACLY gene และปริมาณเอนไซม์ ACLY จะถูกควบคุมโดยโปรตีน sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP-1)

สำหรับกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันจาก acetyl-CoA มี rate-limiting step enzyme คือ เอนไซม์ acetyl-CoA carboxylase (ACC) ที่ทำหน้าที่เติมหมู่ carboxylate ให้กับ acetyl-CoA เกิดเป็น malonyl-CoA ก่อนเข้าสู่การสังเคราะห์กรดไขมันผ่าน การกระตุ้นโดยเอนไซม์ fatty acid synthetase (FAS) และเกิดปฏิกิริยาตามมาหลายขั้นตอนจนเกิดเป็นกรดไขมันหลายชนิดซึ่งจะนำไปจัดเก็บในรูปของไตรกลีเซอไรด์ต่อไป ส่วนกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลนั้น มีความแตกต่างจากการสังเคราะห์กรดไขมันเล็กน้อย กล่าวคือ เริ่มจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง acetoacetyl-CoA กับ acetyl-CoA ด้วยเอนไซม์ HMG-CoA synthase ได้เป็น HMG-CoA และค่อยถูกเปลี่ยนด้วยเอนไซม์ HMG-CoA reductase เป็น mevalonate เพื่อใช้ในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลต่อไป ซึ่งเอนไซม์ HMG-CoA reductase นี้จัดเป็น rate-limiting step enzyme ในกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล จะเห็นว่า ในกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมัน ไตรกลีเซอไรด์ และคอเลสเตอรอลจำเป็นต้องใช้ acetyl-CoA เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไขมันใหม่ในร่างกาย ซึ่ง acetyl-CoA เป็นสารที่ได้จากการเปลี่ยนมาจาก citrate โดยเอนไซม์ ACLY ดังนั้น การรบกวนการทำงานของเอนไซม์ ACLY จึงน่าจะมีผลในการลดระดับไขมันในเลือดได้

เอนไซม์ ATP citrate lyase กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ข้อมูลการศึกษาของ Ference BA และคณะ¹¹ แสดงให้เห็นว่า เอนไซม์ ACLY มีความเกี่ยวข้องกับ

องค์ประกอบของไขมันในเลือด รวมถึงความเสี่ยงต่อการเกิด CVD โดยพบว่า รูปแบบองค์ประกอบของไขมันในเลือด (ระดับไขมันในเลือด และระดับ lipoprotein) ตามการผันแปรทางพันธุกรรม (genetic variants) ของ เอนไซม์ ACYL กับเอนไซม์ HMG-CoA reductase จาก ยากลุ่ม ACYL inhibitor และ statin มีแนวโน้มใกล้เคียงกัน รวมถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากผลในการลดระดับ LDL-C ได้ 10 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จากยาทั้งสองกลุ่มก็ไม่แตกต่างกัน (odd ratio; OR = 0.823; 95% confidence interval [CI] 0.78 – 0.87; $p = 4.0 \times 10^{-14}$) ผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า เอนไซม์ทั้งสองชนิดน่าจะมีผลต่อวิถีการสังเคราะห์ไขมันในเลือดใกล้เคียงกัน ผ่านทางกลไกเหมือนกัน คือ เพิ่มการเก็บกลับ LDL-C ผ่านทางการเพิ่ม LDL-C receptor และเมื่อพิจารณาความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ลดลงพบว่า ใกล้เคียงกับการได้รับยากลุ่ม statin (OR = 0.84; 95%CI 0.82 – 0.87), ยา ezetimibe (OR = 0.84; 95%CI 0.79 – 0.89) และยากลุ่ม PCSK9 inhibitor (OR = 0.83; 95%CI 0.80 – 0.87) ด้วยเหตุนี้ เอนไซม์ ACYL จึงเป็นเป้าหมายใหม่ของยาลดไขมันในเลือดกลุ่มที่เรียกว่า ACYL inhibitor ที่อาจมีบทบาทสำคัญต่อการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ และลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่อไปได้ โดยยาชนิดแรกในกลุ่มนี้ คือ bempedoic acid

เภสัชวิทยาของยา bempedoic acid

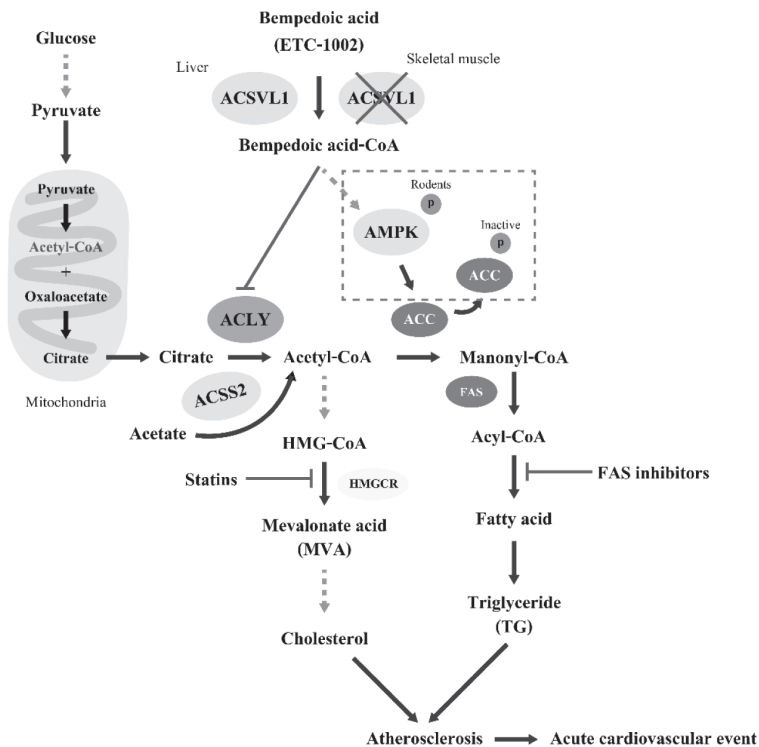
กลไกการออกฤทธิ์¹⁰

Bempedoic acid (ETC-1002, 8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid) เป็นยาโมเลกุลขนาดเล็ก (small molecule) ที่เป็น prodrug ซึ่งต้องถูกเปลี่ยนสภาพเป็นรูปแบบออกฤทธิ์ (active metabolite) คือ ETC-1002-CoA จึงจะออก

ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ACYL ได้ การเปลี่ยนสภาพเป็นรูปแบบออกฤทธิ์ของยา bempedoic acid อาศัยเอนไซม์ acyl-CoA synthetase ซึ่งพบอยู่ในเซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อลาย โดย ETC-1002-CoA จะทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ ACYL แบบแข่งขัน (competitive inhibitor) แข่งกับ citrate จึงมีผลลดการเปลี่ยน citrate ไปเป็น acetyl-CoA หรือเท่ากับเป็นการลดสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไขมันในเลือด และทำให้เกิดการเพิ่มจำนวน (up regulation) ของ LDL-C receptor ซึ่งทำหน้าที่นำ LDL-C จากเลือดกลับเข้าสู่เซลล์ตับ จึงทำให้สามารถลดระดับ LDL-C ได้ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของยา bempedoic acid มีความคล้ายกับการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม statin ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase

การออกฤทธิ์ของยา bempedoic acid มีความจำเพาะเจาะจงกับเซลล์ตับมากกว่ายากลุ่ม statin เพราะเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนสภาพยา bempedoic acid ไปเป็นรูปแบบออกฤทธิ์ คือ เอนไซม์ acyl-CoA synthetase ชนิด very long-chain acyl-CoA synthetase-1 (ASCVL1) ซึ่งเป็นเอนไซม์ชนิดที่พบเฉพาะในเซลล์ตับเท่านั้น จะไม่พบเอนไซม์ชนิดนี้ในเซลล์ไต เซลล์กล้ามเนื้อลาย และเนื้อเยื่อไขมัน ทำให้การใช้ยา bempedoic acid มีอาการข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อน้อยกว่ายากลุ่ม statin แม้จะออกฤทธิ์คล้ายกับยากลุ่ม statin ก็ตาม (รูปที่ 1)

นอกจาก bempedoic acid มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ACYL แล้ว ยังมีข้อมูลในสัตว์ฟันแทะ (rodent) พบว่า ยา bempedoic acid ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK) ซึ่งเป็นกลไกเดียวกันกับยา metformin ซึ่งการกระตุ้นเอนไซม์ AMPK จะทำให้เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้กับเอนไซม์ ACC ส่งผลให้



รูปที่ 1 ขั้นตอนการสังเคราะห์ไขมันจากกลูโคส และกลไกการออกฤทธิ์ของยา bempedoic acid ในการยับยั้งเอนไซม์ ATP citrate lyase (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

ACC = acetyl-CoA carboxylase; ACLY = ATP citrate lyase; ACS2 = acetyl-CoA synthetase-2; ACSVL1 = very long-chain acyl-CoA synthetase-1; AMPK = adenosine monophosphate activated protein kinase; FAS = fatty acid synthetase; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A; HMGCR = 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase; MVA = mevalonate acid; TG = triglyceride

เอนไซม์ ACC ไม่ทำงาน จึงมีผลลดการเปลี่ยน acetyl-CoA เป็น malonyl-CoA นอกจากนี้ การกระตุ้นเอนไซม์ AMPK ยังไปมีผลเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับเอนไซม์ HMG-CoA reductase ด้วย จึงส่งผลทำให้เอนไซม์นี้ทำงานลดลงเช่นกัน ดังนั้น ข้อมูลในสัตว์ฟันแทะจึงพบว่า ยา bempedoic acid ให้ผลลดทั้งการสังเคราะห์ไขมันและระดับกลูโคสด้วย อย่างไรก็ตามฤทธิ์การกระตุ้นเอนไซม์ AMPK ของยา bempedoic acid เกิดจากการที่ยาเข้าไปจับกับโปรตีนส่วน -1 ของ AMPK ซึ่งจะพบเฉพาะในสัตว์ฟันแทะเท่านั้น แต่สำหรับโปรตีนของเอนไซม์ AMPK ในมนุษย์นั้นจะเป็นโปรตีนส่วน -2 จึงทำให้ฤทธิ์การกระตุ้นเอนไซม์ AMPK ของยา bempedoic acid และ

ผลทางคลินิกในมนุษย์นั้นยังคงต้องรอการศึกษายืนยันเพิ่มเติมต่อไป

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ของยา bempedoic acid โดย Gutierrez MJ และคณะ¹² เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และมีภาวะไขมันผิดปกติ จำนวน 60 คน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ซึ่งผู้เข้าร่วมการวิจัยมีจำนวน 57 คน ได้รับยา metformin อยู่ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา bempedoic acid มีระดับ LDL-C ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ความแตกต่าง [difference], -39.0 mg/dL; 95%CI -46.2 to -31.7; $p < 0.0001$) แต่ระดับไตรกลีเซอไรด์และกรดไขมันไม่

แตกต่างกับกลุ่มยาหลอก นอกจากนี้ พบว่า การได้รับ ยา bempedoic acid ไม่ทำให้เกิดความแตกต่างของ ระดับน้ำตาลในเลือดช่วงอดอาหาร (fasting plasma glucose; FPG) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบ เทียบกับยาหลอก (difference, -8.5 mg/dL; 95%CI -24.9 to 8.0; $p < 0.3068$) แต่พบแนวโน้มการลดลงของ AUC ของระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร (glucose meal tolerance test; GMIT) ที่ 0-4 ชั่วโมง (difference -79.2 mg.h/dL; 95%CI -177.9 to 19.6) แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p < 0.1138$) สำหรับการ เกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า ยา bempedoic acid มีความปลอดภัยเมื่อเทียบกับยาหลอก ซึ่งจากการศึกษา นี้สามารถสรุปได้ว่า การใช้ยา bempedoic acid ใน ผู้ป่วยที่มีเบาหวานชนิดที่ 2 และได้รับยา metformin ร่วมด้วย สามารถลดระดับ LDL-C ได้ ซึ่งน่าจะสามารถ ลดได้มากกว่าในผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย แต่ยังไม่ ทราบสาเหตุที่ชัดเจน และการใช้ยา bempedoic acid ไม่ทำให้ผลการควบคุมน้ำตาลในเลือดแย่ลง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 จึง ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาขนาดใหญ่เพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ ประโยชน์ของยาในลักษณะของ dual action ต่อไป

เภสัชจลนศาสตร์ของยา bempedoic acid^{13,14}

การให้ยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิ-กรัมต่อวันแบบหลายครั้ง (multiple doses) พบความ เข้มข้นสูงสุด (maximum concentration; C_{max}) และ พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและเวลา (area under the concentration-time curve; AUC) ณ สภาวะ คงที่ (steady state) เท่ากับ 20.6 ไมโครกรัมต่อมิลลิ-ลิตร และ 289.0 ไมโครกรัมชั่วโมงต่อมิลลิตร ตาม ลำดับ โดยสภาวะคงที่ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับยา 7 วัน ขึ้นไป ณ สภาวะคงที่ ยามีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์เป็น เส้นตรงที่ขนาดยามากกว่า 60 มิลลิกรัมถึง 220 มิล-ลิกรัม (ประมาณร้อยละ 33 ถึง 122 ของขนาดยา

แนะนำที่ 180 มิลลิกรัม) ค่าเฉลี่ยของค่าสัดส่วนการ สะสม (accumulation ratio) มีค่าประมาณ 2.3 เท่า โดยยามีระยะเวลาถึงความเข้มข้นสูงสุด (time to maxi-mum concentration; T_{max}) เท่ากับ 3.5 ชั่วโมง ทั้งนี้ อาหารไม่มีผลต่อค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา

ยามีปริมาตรการกระจาย (volume of dis-tribution; V_d) เท่ากับ 18 ลิตร มีการจับกับโปรตีน ในพลาสมาเท่ากับร้อยละ 99.3 และ 98.8 สำหรับยา bempedoic acid และยาในรูปแบบออกฤทธิ์ (ETC-1002-CoA) ตามลำดับ ยา bempedoic acid หลังให้ยารวัน ละครั้ง มีค่าการกำจัดยา ณ สภาวะคงที่ (steady-state clearance; CL/F) เท่ากับ 11.2 มิลลิลิตรต่อนาที

ยาถูกเปลี่ยนสภาพเป็นรูป acyl glucuronide โดยเอนไซม์ uridine 5'-diphospho-glucurono-syltransferase ชนิด 2B7 (UGT2B7) ซึ่งร้อยละ 18 ถูกเปลี่ยนสภาพเป็นเมแทบอลิท์ ESP 15228 meta-bolite โดยประมาณร้อยละ 70 และ 30 ของปริมาณ ยาทั้งหมดถูกพบในปัสสาวะและอุจจาระ ตามลำดับ ยา ถูกกำจัดทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 2 ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิต (half-life; $T_{1/2}$) ณ สภาวะคงที่ เท่ากับ 21 ± 11 ชั่วโมง จึงสามารถบริหารยารวันละ 1 ครั้งได้ ทั้งนี้พบว่า การเปลี่ยนแปลงของอายุ (มากกว่า 18 ปีขึ้นไป) เพศ น้ำหนัก และความแตกต่างทางเชื้อ ชาติไม่มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา bempedoic acid

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ^{13,14}

• ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การใช้ยา bempedoic acid แบบครั้งเดียวใน ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องเปรียบเทียบกับผู้ที่มี การทำงานของไตปกติ พบว่า ค่าเฉลี่ยของ AUC เพิ่มขึ้น 1.5, 2.3 และ 2.4 เท่าในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง น้อย ปานกลาง และรุนแรง ตามลำดับ ข้อมูลการ

วิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetic) ของยา bempedoic acid จากการรวบรวมผู้ป่วยจากการศึกษาทางคลินิก จำนวน 2,261 คน พบค่าเฉลี่ยของ AUC เพิ่มขึ้น 1.4 และ 1.9 เท่าในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องน้อยและปานกลางตามลำดับ เปรียบเทียบกับผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ ซึ่งไม่ได้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก จึงไม่มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และขนาดยาแนะนำในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <30 mL/min/1.73 m²) รวมถึงในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วย

● ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

การใช้ยา bempedoic acid ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (Child Pugh A หรือ B) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติพบว่า มีค่าเฉลี่ยของ C_{max} และ AUC ลดลงร้อยละ 11 และ 22 ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องน้อย ตามลำดับ และลดลงร้อยละ 14 และ 16 ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง ตามลำดับ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงข้างต้นคาดว่า จะไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของยา และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และขนาดยาแนะนำในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child Pugh C)

● หญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร

เนื่องจากผู้ที่ให้นมบุตร (lactation) และหญิงตั้งครรภ์ (pregnancy) ถูกคัดออกจากการศึกษาทางคลินิกของยา จึงทำให้ไม่มีข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา bempedoic acid ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ หรือควรหยุดยานี้ในกรณีที่ตั้งครรภ์หรือระหว่างให้นมบุตร

ข้อมูลความปลอดภัยของยา¹³

อาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา bempedoic acid ที่มีอุบัติการณ์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 และมากกว่ากลุ่มยาหลอก ได้แก่

- การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infection) พบร้อยละ 4.5 (ยาหลอกร้อยละ 4.0)

- กล้ามเนื้อหดเกร็ง (muscle spasm) พบร้อยละ 3.6 (ยาหลอกร้อยละ 2.3)

- ระดับกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) พบร้อยละ 3.5 (ยาหลอกร้อยละ 1.1)

- อาการปวดหลัง (back pain) พบร้อยละ 3.3 (ยาหลอกร้อยละ 2.2)

- อาการปวดท้อง/ไม่สบายท้อง (abdominal pain/discomfort) พบร้อยละ 3.1 (ยาหลอกร้อยละ 2.2)

- อาการหลอดลมอักเสบ (bronchitis) พบร้อยละ 3.0 (ยาหลอกร้อยละ 2.5)

- อาการปวดรยางค์ (pain in extremity) พบร้อยละ 3.0 (ยาหลอกร้อยละ 1.7)

- โลหิตจาง (anemia) พบร้อยละ 2.8 (ยาหลอกร้อยละ 1.9)

- เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (elevated liver enzymes) พบร้อยละ 2.1 (ยาหลอกร้อยละ 0.8)

ซึ่งจะเห็นได้ว่า ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมของยา bempedoic acid ค่อนข้างมีความปลอดภัย อย่างไรก็ตาม ข้อมูลดังกล่าวเป็นข้อมูลในระยะสั้น ยังขาดข้อมูลความปลอดภัยของการได้รับยาในระยะยาวที่มากกว่า 52 สัปดาห์ นอกจากนี้ การได้รับยา bempedoic acid ยังมีคำแนะนำให้ระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งควรต้องมีการติดตามอย่างสม่ำเสมอ ในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยา เนื่องจากยังไม่ทราบ

กลไกการเกิดที่ชัดเจน ได้แก่

1) การเพิ่มขึ้นของระดับกรดยูริก ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการที่ยา bempedoic acid มีผลยับยั้งการทำงานของ organic anion transporter 2 (OAT2) ที่ไต ได้เล็กน้อย ซึ่ง OAT2 ทำหน้าที่ขับกรดยูริกออกจากร่างกาย จึงมีผลทำให้การขับกรดยูริกออกจากร่างกายลดลง ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกพบว่า การใช้ยา bempedoic acid ติดต่อกันนาน 12 สัปดาห์ สามารถเพิ่มระดับกรดยูริกได้ 0.8 mg/dL เมื่อเทียบกับยาหลอก และพบการเกิดโรคเกาต์ (gout) ร้อยละ 1.5 (ร้อยละ 0.4 ในกลุ่มยาหลอก) ดังนั้น จึงควรระวังการใช้ยา bempedoic acid ในผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง และ/หรือโรคเกาต์ รวมถึงต้องติดตามระดับกรดยูริกในเลือดระหว่างการใช้เป็นระยะด้วย

2) การเพิ่มขึ้นของระดับ blood urea nitrogen (BUN) ในเลือด พบผู้ป่วยร้อยละ 3.8 มีระดับ BUN เพิ่มขึ้นสองเท่า ในขณะที่พบร้อยละ 1.5 ในกลุ่มยาหลอก

3) การเกิดเส้นเอ็นฉีกขาด (tendon rupture) ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกพบรายงานการเกิด tendon rupture ร้อยละ 0.5 ในกลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid ในขณะที่ไม่พบเลยในกลุ่มยาหลอก จึงควรระวังการใช้ยา bempedoic acid ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด tendon rupture เช่น อายุมากกว่า 60 ปี ได้รับยาในกลุ่ม fluoroquinolones หรือผู้ที่มีประวัติความผิดปกติของ tendon

4) ต่อมลูกหมากโต (benign prostatic hyperplasia; BPH) โดยพบว่า การใช้ยา bempedoic acid พบการเกิด BPH ร้อยละ 1.3 ส่วนในกลุ่มยาหลอก พบร้อยละ 0.1 แต่ไม่ทราบนัยสำคัญทางคลินิก

5) การเกิดหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (atrial fibrillation; AF) โดยพบว่า การใช้ยา bempedoic acid เกิด AF ร้อยละ 1.7 ส่วนในกลุ่มยาหลอก พบได้ร้อยละ 1.1

6) การลดลงของฮีโมโกลบิน (hemoglobin) และเม็ดเลือดขาว (leukocyte) การศึกษาทางคลินิกพบการลดลงของ hemoglobin ตั้งแต่ 2 mg/dL หรือมากกว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid ร้อยละ 5.1 ส่วนในกลุ่มยาหลอกพบร้อยละ 2.3 และพบการลดลงของ leukocyte จนต่ำกว่าค่าปกติได้ถึงร้อยละ 9.0 และร้อยละ 6.7 ในกลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid และยาหลอก ตามลำดับ

7) การเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือด (platelet) โดยพบการเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือดจำนวน 100×10^9 /ลิตร ร้อยละ 10.1 จากการได้รับยา bempedoic acid และพบได้ร้อยละ 4.7 ในกลุ่มยาหลอก

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา^{13, 14}

ยา bempedoic acid, ETC-1002-CoA และยาที่ถูกเปลี่ยนสภาพ (glucuronide form) ไม่ถูกเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ในตับ และสารดังกล่าวยังไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP จึงทำให้โอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยา bempedoic acid ที่เกิดผ่านกลไกการเมแทบอลิซึมมีน้อย การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยาอื่นจึงมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตาม bempedoic acid glucuronide เป็น substrate ของ organic anion transporter 3 (OAT3) และ bempedoic acid สามารถยับยั้งการทำงานของ OAT3, organic anion transporter protein (OATP) 1B1 (OATP1B1) และ OATP1B3 ได้เล็กน้อย และสามารถยับยั้งการทำงานของ OAT2 ในหลอดทดลอง ซึ่งเป็นกลไกที่ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับกรดยูริกและครีเอตินิน (creatinine) ในเลือด

ข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นกับยา bempedoic acid มีดังนี้

- การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยา probenecid พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ AUC และ C_{max}

ของยา bempedoic acid เท่ากับ 1.7 และ 1.2 เท่าตามลำดับ ซึ่งไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา bempedoic acid

- การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยาในกลุ่ม statin พบว่า ยา bempedoic acid สามารถเพิ่ม AUC และ C_{max} ของยา simvastatin, pravastatin, atorvastatin และ rosuvastatin ได้ประมาณ 2, 2, 1.7 และ 1.7 เท่า ตามลำดับ จึงมีคำแนะนำให้กำหนดขนาดยาสูงสุดต่อวันของยา simvastatin และ pravastatin เมื่อใช้ร่วมกับยา bempedoic acid เท่ากับ 20 และ 40 มิลลิกรัม ตามลำดับ

- การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยา ezetimibe นั้น ไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา

- การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยา warfarin คาดว่าจะไม่มีการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกัน เนื่องจากยา bempedoic acid ไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP ส่วนข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยาชนิดอื่นกับยา bempedoic acid นั้นยังจำเป็นต้องมีการรวบรวมข้อมูลต่อไป

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา bempedoic acid

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยา bempedoic acid มีหลายการศึกษา (ตารางที่ 1) มีทั้งการศึกษาที่ได้ผลสิ้นสุดแล้วและการศึกษาที่กำลังทำการศึกษาอยู่ เมื่อแบ่งลักษณะของการใช้ยา bempedoic acid ในการศึกษาทั้งหมด สามารถแบ่งลักษณะของการใช้ยา bempedoic acid ได้ดังรายละเอียดต่อไปนี้

- **การใช้ยา bempedoic acid แบบยาเดี่ยวในผู้ที่ใช้อยู่กลุ่ม statin อยู่แล้ว แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย**

การศึกษาแรกมีชื่อว่า CLEAR-Harmony ดำเนินการวิจัยโดย Ray KK และคณะ¹⁵ มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา

bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ในผู้ป่วยภาวะไขมันผิดปกติที่เป็น CVD หรือผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงซึ่งมีสาเหตุมาจากพันธุกรรม (heterozygous familial hypercholesterolemia; HeFH) และได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ (maximally tolerated dose) แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ให้ต่ำกว่า 70 mg/dL ได้ จำนวน 2,230 คน ผลการศึกษาพบว่า ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid มีการลดลงของระดับ LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก และเมื่อเทียบกับระดับ LDL-C เริ่มต้น (difference -18.1%; 95%CI -20.0 to -16.1; $p < 0.001$) ส่วนภาพรวมการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในสัปดาห์ที่ 52 ของกลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid ไม่มีความแตกต่างกับยาหลอก นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังทำการศึกษาข้อมูลความปลอดภัยของยา bempedoic acid ในระยะยาว คือมากกว่า 52 สัปดาห์ ต่อในการทดลองแบบเปิด (open label) ที่ชื่อว่า CLEAR-OLE ในผู้ป่วยจำนวน 1,452 คนที่เหลือ¹⁶ ซึ่งยังคงอยู่ระหว่างการดำเนินงานวิจัย ต้องรอผลการศึกษาต่อไป

อีกการศึกษาหนึ่ง คือ CLEAR-Wisdom เป็นการศึกษาศึกษาของ Goldberg AC และคณะ¹⁷ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยศึกษาในผู้ป่วยภาวะไขมันผิดปกติที่เป็น CVD หรือผู้ที่ เป็น HeFH และได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ แต่ยังมีระดับ LDL-C ≥ 100 mg/dL จำนวน 779 คน ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid มีการลดลงของระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-15.1% และ 2.4% ตามลำดับ; difference -17.4%; 95%CI -21.0% to -13.9%; $p < 0.001$)

ตารางที่ 1 ข้อมูลของการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ของยา bempedoic acid^{22, 23}

การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	ระยะเวลา	กลุ่มเปรียบเทียบ	ผลลัพธ์การศึกษา
CLEAR-Harmony ¹⁵	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled	N=2,230; high CV risk patients (ASCVD and/or HeFH) in maximally tolerated statin and LDL-C ≥ 70 mg/dL	52 weeks	BA 180 mg/d Placebo	1 outcome: treatment-related AEs 2 outcome: changes in LDL-C, hs-CRP, non-HDL-C, TC, and apo B at 12, 24, and 52 weeks
CLEAR-Harmony OLE ¹⁶	Open-label extension, single-group	N=1,452 (continued from CLEAR-Harmony)	Open-label extension	BA 180 mg/d	1 outcome: treatment-related AEs 2 outcome: changes in LDL-C, hs-CRP, non-HDL-C, TC, and apo B at 52, 78 weeks
CLEAR-Wisdom ¹⁷	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled	N=779; high CV risk patients (ASCVD and/or HeFH) despite on maximally tolerated dose of statin and LDL-C ≥ 100 mg/dL	52 weeks	BA 180 mg/d Placebo	Change in LDL-C from baseline through 12 weeks
CLEAR-Serenity ¹⁸	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled	N=345; subjects requiring lipid modifying therapy for primary/secondary CVD prevention, statin intolerance	24 weeks	BA 180 mg/d Placebo	Change in LDL-C from baseline through 12 weeks
NCT03337308 ¹⁹	Randomized, double-blind, 4 parallel groups	N=350; subjects requiring lipid-modifying therapy in maximally tolerated statin for primary/secondary CVD prevention	12 weeks	1) BA 180 mg/d + ezetimibe 10 mg/d; 2) BA 180 mg/d; 3) ezetimibe 10 mg/d; 4) placebo	Change in LDL-C from baseline through 12 weeks
CLEAR-Tranquility ²⁰	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled	N=269; LDL-C ≥ 100 mg/dL and statin intolerance	12 weeks	BA 180 mg/d + ezetimibe 10 mg/d Ezetimibe 10 mg/d + placebo	Change in LDL-C from baseline through 12 weeks
CLEAR-Outcomes ²¹	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled	N=12,000; high CV risk patients, statin intolerance, LDL-C between 100 and 190 mg/dL at screening	3.5 years	BA 180 mg/d Placebo	First occurrence of CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization

1 outcome = primary outcome; 2 outcome = secondary outcome; AEs = adverse events; apo B = apolipoprotein B; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BA = bempedoic acid; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; mg/d = milligram per day; mg/dL = milligram per deciliter; MI = myocardial infarction; TC = total cholesterol

● **การใช้ยา bempedoic acid แบบยาเดี่ยวในผู้ที่ไม่สามารถใช้อายากลุ่ม statin ได้**

การศึกษาของ Laufs U และคณะ (CLEAR-Serenity)¹⁸ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยภาวะไขมันผิดปกติที่มีประวัติเคยเกิด statin intolerance จากายากลุ่ม statin มากกว่า 2 ชนิดขึ้นไป และยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย จำนวน 345 คน พบว่า ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid มีการลดลงของระดับ LDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (-23.6% และ -1.3% ตามลำดับ; difference -21.4%; 95%CI -25.1% to -17.7%; $p < 0.001$)

● **การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยา ezetimibe ในผู้ที่ใช้อายากลุ่ม statin อยู่แล้ว แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย**

การศึกษาของ Ballantyne CM และคณะ¹⁹ ได้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา bempedoic acid ในผู้ป่วยภาวะไขมันผิดปกติที่เป็น CVD หรือเป็น HeFH และได้รับายากลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้ยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ในลักษณะเป็น fixed-dose combination; กลุ่มที่ 2 ได้ยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน; กลุ่มที่ 3 ได้ยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มที่ 4 ได้รับยาหลอก เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid ร่วมกับยา ezetimibe มีการลดลงของระดับ LDL-C ได้ดีกว่าและมีความแตกต่างจากกลุ่มที่ 2, 3 และ 4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-36.2%, -17.2%, -23.2% และ 1.8% ตาม

ลำดับ; $p < 0.001$)

● **การใช้ยา bempedoic acid ร่วมกับยา ezetimibe ในผู้ที่ไม่สามารถใช้อายากลุ่ม statin ได้**

การศึกษาชื่อว่า CLEAR-Tranquility ของ Ballantyne CM และคณะ²⁰ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับการใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยภาวะไขมันผิดปกติที่มีประวัติ statin intolerance จากายากลุ่ม statin มากกว่า 2 ชนิดขึ้นไป และมีระดับ LDL-C ≥ 100 mg/dL ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับยา bempedoic acid ร่วมกับยา ezetimibe มีการลดลงของระดับ LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe กับยาหลอก (-23.5% และ +5.0% ตามลำดับ; difference -28.5%; $p < 0.001$)

นอกจากการศึกษาข้างต้นซึ่งเป็นการศึกษาผลของการใช้ยา bempedoic acid ต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C แล้ว ยังมีการศึกษาผลของการได้รับยา bempedoic acid ต่อการเกิด major adverse cardiovascular events (MACE) ที่กำลังอยู่ในระหว่างการดำเนินงานวิจัยด้วย เป็นการศึกษาชื่อว่า CLEAR-outcome²¹ โดยศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา bempedoic acid ขนาด 180 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกต่อการเกิด MACE ในผู้ป่วยภาวะไขมันผิดปกติที่มีประวัติเคยเกิด statin intolerance จากายากลุ่ม statin มากกว่า 2 ชนิดขึ้นไป มีระดับ LDL-C ≥ 100 mg/dL และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด CVD หรือกำลังเกิด CVD ทั้งนี้ ผู้วิจัยคาดว่าจะมีผู้เข้าร่วมในการศึกษาประมาณ 14,014 คน และคาดการณ์ระยะเวลาการศึกษาไว้ประมาณ 3.5 ปี ซึ่งคาดว่าจะเสร็จสิ้นในปี พ.ศ. 2565

ข้อบ่งใช้ และขนาดยาที่แนะนำ¹⁴

Bempedoic acid ได้ถูกรับรองให้ใช้เป็นยาเสริมร่วมกับการปรับเปลี่ยนอาหาร และยาในกลุ่ม statin เพื่อลดระดับ LDL-C เพิ่มเติมในผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงซึ่งมีสาเหตุมาจากพันธุกรรม (HeFH) หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด

ยา bempedoic acid มีจำหน่ายในรูปแบบยาเม็ด ขนาดเม็ดละ 180 มิลลิกรัม ส่วนขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษา คือ รับประทานครั้งละ 180 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง พร้อมหรือไม่พร้อมกับอาหารก็ได้

บทบาทของยา bempedoic acid ในเวชปฏิบัติ

ยาในกลุ่ม statin ยังคงเป็นยาอันดับแรกๆ ที่แนะนำให้เลือกใช้เพื่อรักษาภาวะไขมันผิดปกติ ลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และป้องกันการกลับเป็นโรคซ้ำตามแนวทางเวชปฏิบัติภาวะไขมันผิดปกติของประเทศไทยและต่างประเทศ⁴ โดยมีการกำหนดระดับ LDL-C เป้าหมายตามระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตาม ในผู้ที่ได้รับยา statin แล้ว แต่ยังไม่ได้ผลการรักษา คือ ระดับ LDL-C ตามเป้าหมาย หรือไม่สามารถทนอาการข้างเคียงจากยา statin ได้ โดยเฉพาะอาการข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อ แนวทางเวชปฏิบัติได้ระบุให้พิจารณาใช้ยา ezetimibe หรือยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitor เพิ่มเติม โดยหวังผลในการช่วยลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมายของการรักษา แต่ด้วยยา bempedoic acid เป็นยาใหม่ จึงยังไม่มีผลการกล่าวถึงบทบาทของยาในแนวทางเวชปฏิบัติดังกล่าว

แต่หากพิจารณาจากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา bempedoic acid ที่สรุปไว้ข้างต้น ยา bempedoic acid น่าจะเป็นยาทางเลือกในข้อบ่งใช้ต่อไปนี้ คือ ใช้เป็นยาเสริมกับยา statin เพื่อลดระดับ LDL-C เพิ่มเติมในผู้ป่วย HeFH หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูง

ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือ อาจพิจารณาใช้เป็นยาเดี่ยวแทนยา statin เพื่อช่วยลดระดับ LDL-C ในผู้ที่ไม่สามารถใช้ยา statin ได้ หรือ อาจพิจารณาใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ statin เช่น ezetimibe เพื่อช่วยลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมาย และหากผลของการศึกษา CLEAR-outcome เป็นที่น่าพอใจ ก็จะทำให้ยา bempedoic acid มีบทบาทในการใช้เพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ที่มีภาวะไขมันผิดปกติได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

บทสรุป

ยา bempedoic acid เป็นยาโมเลกุลขนาดเล็ก ตัวแรกที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ACLY แบบ competitive inhibitor ซึ่ง ACLY เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสังเคราะห์ไขมันในวิถีเดียวกันกับยา statin ส่งผลลดระดับ LDL-C โดยเพิ่มการเก็บกลับ LDL-C เข้าสู่เซลล์ได้ การลดระดับ LDL-C มีความแตกต่างกันไปตามลักษณะของผู้ป่วยและวิธีการใช้ยาทั้งที่ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันชนิดอื่น ยา bempedoic acid มีข้อมูลความปลอดภัยเป็นที่น่าพอใจ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ทั้งนี้เป็นเพราะยาออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงกับเซลล์ตับ เนื่องจากจะต้องถูกเปลี่ยนสภาพให้เป็นรูปแบบออกฤทธิ์โดยเอนไซม์ที่พบในตับเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ไม่พบในเซลล์กล้ามเนื้อ จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อน้อย อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์ที่ควรติดตามและให้ความระวังจากการใช้ยา bempedoic acid ได้แก่ การเพิ่มระดับกรดยูริกในเลือด การเกิด tendon rupture การลดลงของระดับฮีโมโกลบินและเม็ดเลือดขาว การศึกษาทางคลินิกของยา bempedoic acid แสดงให้เห็นว่ายาน่าจะมีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติได้ โดยเฉพาะในผู้ที่ไม่สามารถทนต่อยา statin ได้ หรือผู้ที่ไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้

ตามเป้าหมายแม้จะได้รับยากลุ่ม statin แล้วก็ตาม อย่างไรก็ตาม ยา bempedoic acid ยังคงจำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม ทั้งในแง่ของความปลอดภัย

ระยะยาว และประโยชน์ต่อการป้องกันการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดหรือการกลับเป็นซ้ำ อันเป็นผลลัพธ์สำคัญของการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Srivanichakorn S. Morbidity and mortality situation of non-communicable diseases (diabetes type 2 and cardiovascular diseases) in Thailand during 2010-2014. *Dis Cont J*. 2017;43(4):379-89.
2. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-9.
3. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-61; 2017;389(10069):602.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
5. Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, et al. National trends in statin use and expenditures in the US adult population from 2002 to 2013: Insights from the medical expenditure panel survey. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):56-65.
6. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2014; 113:1765-71.
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18): 1713-22.
9. Ameer F, Scanduzzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism*. 2014;63(7):895-902.
10. Feng X, Zhang L, Xu S, Shen AZ. ATP-citrate lyase (ACLY) in lipid metabolism and atherosclerosis: an updated review. *Prog Lipid Res* 2020;77:101006.
11. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian randomization study of acly and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1033-42.
12. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(3):676-83.
13. Markham A. Bempedoic acid: first approval. *Drugs*. 2020;80(7):747-53.
14. NEXLETOL [package insert; revised 02/2020]. Ann Arbor (MI): Esperion Therapeutics Inc; 2008.
15. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce ldl cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-32.
16. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 - . Identifier NCT03067441, Assessment of the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (CLEAR Harmony OLE); 2017 Mar 1 [cited 2020 May 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067441>.
17. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1780-8.
18. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011662.
19. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.
20. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018;277:195-203.
21. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 - . Identifier

NCT02993406, Evaluation of major cardiovascular events in patients with, or at high risk for, cardiovascular disease who are statin intolerant treated with bempedoic acid (ETC-1002) or placebo (CLEAR Outcomes); 2016 Dec 15 [cited 2020 May 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406>.

22. Zagelbaum NK, Yandrapalli S, Nabors C, Frishman WH. Bempedoic acid (ETC-1002): ATP citrate lyase inhibitor: review of a first-in-class medication with potential benefit in statin-refractory cases. *Cardiol Rev.* 2019;27(1):49-56.
23. Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review. *Cardiol Clin.* 2018;36(2):257-64.

แบบทดสอบบทความทางการศึกษาต่อเนื่อง

คำชี้แจง เลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงคำตอบเดียว

- ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับกระบวนการสังเคราะห์ไขมันใหม่ (de novo lipogenesis)
 - กระบวนการส่วนใหญ่จะเกิดที่ตับและเนื้อเยื่อไขมัน
 - เป็นกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันจากคาร์โบไฮเดรตส่วนเกิน
 - กรดไขมันที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นใหม่จัดถูกเก็บในรูปแบบของไตรกลีเซอไรด์
 - กระบวนการ de novo lipogenesis มีบทบาทอย่างมากต่อระดับไตรกลีเซอไรด์ในร่างกาย
- ข้อใดเป็นหน้าที่ของเอนไซม์ ATP citrate lyase (ACLY)
 - เปลี่ยน citrate เป็น acetyl-CoA
 - เปลี่ยน acetyl-CoA เป็น HMG-CoA
 - เปลี่ยน oxaloacetate เป็น acetyl-CoA
 - เปลี่ยน acetyl-CoA เป็น malonyl CoA
- เอนไซม์ในข้อใดจัดเป็น rate-limiting step ของกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมัน
 - ATP citrate lyase
 - Acetyl-CoA carboxylase
 - HMG-CoA reductase
 - HMG-CoA synthetase
- เอนไซม์ในข้อใดจัดเป็น rate-limiting step enzyme ของกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล
 - ATP citrate lyase
 - Acetyl-CoA carboxylase
 - HMG-CoA reductase
 - HMG-CoA synthetase
- ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยา bempedoic acid
 - ATP citrate lyase inhibitor
 - Acetyl-CoA carboxylase inhibitor
 - HMG-CoA reductase inhibitor
 - HMG-CoA synthetase inhibitor
- เหตุใดยา bempedoic acid จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อน้อย
 - ยา bempedoic acid ไม่ถูกพบในเซลล์กล้ามเนื้อ
 - ยา bempedoic acid ส่งผลต่อระดับคอเลสเตอรอลในเซลล์น้อย
 - เอนไซม์เป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา bempedoic acid ไม่ถูกพบในเซลล์กล้ามเนื้อ
 - เอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนสภาพยา bempedoic acid เป็นรูปออกฤทธิ์ไม่ถูกพบในเซลล์กล้ามเนื้อ

7. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับการกระตุ้น AMPK ของยา bempedoic acid
 - ก. ทำให้เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟตกับเอนไซม์ acetyl-CoA carboxylase ส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์นี้ถูกยับยั้ง
 - ข. ทำให้เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟตกับเอนไซม์ HMG-CoA reductase ส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์นี้ถูกยับยั้ง
 - ค. เกิดขึ้นเฉพาะในสัตว์ฟันแทะ เพราะต้องอาศัยการจับกับส่วนของโปรตีน -1 ซึ่งไม่พบในมนุษย์
 - ง. ส่งผลเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด และลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด
8. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา bempedoic acid
 - ก. อาหารไม่มีผลต่อค่าชีวประสิทธิผลของยา
 - ข. ยาถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ CYP450
 - ค. น้ำหนักมีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา
 - ง. ยาถูกขับออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นหลัก
9. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับการใช้ยา bempedoic acid ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ
 - ก. สามารถใช้ในผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปีได้
 - ข. ไม่แนะนำให้ใช้ยา bempedoic acid ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร
 - ค. ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องน้อยถึงปานกลาง
 - ง. ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องน้อยถึงปานกลาง
10. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยา bempedoic acid
 - ก. ยามีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP450
 - ข. ยาไม่มีผลต่อการทำงานของ organic anion transporter
 - ค. ควรจำกัดขนาดยาสูงสุดของยา simvastatin เมื่อใช้ร่วมกับยา bempedoic acid ให้ไม่เกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน
 - ง. ควรจำกัดขนาดยาสูงสุดของยา pravastatin เมื่อใช้ร่วมกับยา bempedoic acid ให้ไม่เกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน
11. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา bempedoic acid
 - ก. ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาความปลอดภัยระยะยาวนานกว่า 1 ปี
 - ข. ขนาดยา bempedoic acid ที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิก คือ 180 มิลลิกรัมต่อวัน
 - ค. Maximally tolerated statin หมายถึง ขนาดของยาในกลุ่ม statin ชนิด high-intensity
 - ง. ผู้ป่วยที่เคยเกิด statin intolerance คือ ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม statin จากอาการไม่พึงประสงค์ตั้งแต่ 2 ตัวขึ้นไป

12. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับรูปแบบของการใช้ยา bempedoic acid ในการศึกษาทดลองทางคลินิก
 - ก. ใช้เป็นยาเดี่ยวในผู้ที่ใช้หรือไม่ใช้ยาในกลุ่ม statin
 - ข. ใช้ร่วมกับยา ezetimibe ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม statin อยู่
 - ค. ใช้ร่วมกับยา ezetimibe ในผู้ที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม statin ได้
 - ง. ใช้ร่วมกับยา fenofibrate ในผู้ที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม statin ได้
13. ข้อใด **ไม่ใช่** อาการไม่พึงประสงค์ของยา bempedoic acid ที่พบได้บ่อย
 - ก. Anemia
 - ข. Muscle spasm
 - ค. Pain in extremity
 - ง. Seizure
14. ผู้ป่วยในข้อใด **ไม่ใช่** กลุ่มที่ต้องให้ความระมัดระวังการใช้ยา bempedoic acid
 - ก. โรคเกาต์
 - ข. ใช้ยาในกลุ่ม macrolides
 - ค. มีความผิดปกติของ tendon
 - ง. โรคมะเร็งเม็ดเลือดที่มีความผิดปกติของระดับกรดยูริก
15. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับกลุ่มประชากรที่จะได้รับประโยชน์จากการนำยา bempedoic acid ไปใช้ในเวชปฏิบัติ
 - ก. ผู้ที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม statin ได้
 - ข. ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด CVD ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม statin ได้
 - ค. ผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม statin แล้ว แต่ยังมีระดับ LDL-C สูงกว่าเป้าหมายการรักษาอยู่
 - ง. ผู้ที่ได้รับยาในกลุ่มลดไขมันกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ยาในกลุ่ม statin แล้ว แต่ยังมีระดับ LDL-C สูงกว่าเป้าหมายการรักษาอยู่

กระดาษคำตอบ

เรื่อง ATP Citrate Lyase Inhibitors: A Novel Target for Treatment of Dyslipidemia

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-07-2563 จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

ภาณพงศ์ เทียนสุวรรณ, ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์

ชื่อ-นามสกุล (ภก./ภญ.).....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์/วิชาชีพ. ภ.....

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)..... (ถ้ามี)

กรณีท่านไม่ได้เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

- () สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในอัตรา 1,000 บาทตลอดชีพ
(ท่านไม่ต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท โดยเริ่มต้นตั้งแต่บทความนี้เป็นต้นไป
กรุณารอกใบสมัครสมาชิกในเล่ม และส่งใบสมัครสมาชิกพร้อมกระดาษคำตอบนี้
- () ไม่สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(ท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท สำหรับบทความนี้)

การชำระเงิน

- () ธนาคารดี ส่งจ่าย ปณ. สันติสุข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”
- () โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธ. กสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57 เลขที่ 046-2-73779-3
ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” (โปรดแนบหลักฐานการโอนเงินพร้อมชื่อผู้โอน)

• ค่าสมัครสมาชิก 1,000 บาท ตลอดชีพ	บาท
• ค่าตรวจและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท (กรณีท่านเป็นสมาชิกหรือสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ไม่ต้องจ่ายในส่วนนี้)	บาท
รวม	บาท

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ.....
- () ไปรษณีย์บัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์จำหน่ายซองถึงตัวท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว



ทำเครื่องหมายกากบาท (X) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
11				
12				
13				
14				
15				

ลายเซ็นของท่าน.....

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถาม

เรื่อง TP Citrate Lyase Inhibitors: A Novel Target for Treatment of Dyslipidemia

ใส่เครื่องหมายกากบาท (X) ในช่องที่ท่านเลือก

	เห็นด้วย อย่างยิ่ง	เห็นด้วย	เฉยๆ	ไม่เห็น ด้วย	ไม่เห็น ด้วย อย่างยิ่ง
1. ท่านคิดว่าบทความเรื่องนี้ มีเนื้อหาเหมาะสม					
2. ท่านคิดว่าท่านได้ประโยชน์จากบทความนี้ ในการปฏิบัติงานของท่าน					
3. ท่านคิดว่าคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					
4. ท่านคิดว่าจำนวนคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					



